从纸上到躬行：基于有机化学理论和文献的实验设计及优化之低年级本科教学初探

李玲玲, 兰泉, 郑媛, 蒋俊, 查正根*

化学国家级实验教学示范中心(中国科学技术大学), 合肥 230026

摘要: 国际公认化学类本科生的培养目标是能够胜任化学专业技术职务, 或具备相关的科研能力, 而核心考核因素之一被认为是能否以纸上所学理论和文献助力实验方案的设计, 并躬行实现。我们在有机化学基础实验教学中融合以上理念, 初步探索出适合低年级本科生的以理论知识和文献指导实验设计和优化的教学策略。以乙酰二茂铁的合成为例, 以问题-讨论为主线, 引导学生从文献、底物的电子结构、傅-克酰基化反应机理和重要的物理化学性质等进行综合分析, 设计乙酰二茂铁的合成路线, 鼓励学生对教材提出质疑并自主设计和开展验证实验, 对教材中的经典方法持续优化。学生深度参与实验路线设计和关键参数设置, 沉浸学术研究氛围, 敢于质疑并验证, 提升了将已学理论转化为解决实际问题的能力, 一定程度上有利于其科学思维和科研执行力的培养, 提高其从事化学专业技术职务或相关科研工作的核心竞争力。

关键词: 乙酰二茂铁; 理论和文献指导; 实验设计和优化; 质疑与验证; 基于课堂的本科生科研训练

中图分类号: G64; O6

More Than an Armchair Strategist: A Case Study on Teaching Second-Year Undergraduates How to Connect Fundamental Principles and the Literatures to Experimental Design and Optimization in Organic Chemistry Laboratory Courses

Lingling Li, Quan Lan, Yuan Zheng, Jun Jiang, Zhenggen Zha *

National Demonstration Center for Experimental Chemistry Education (University of Science and Technology of China), Hefei 230026, China.

Abstract: Chemistry degrees should provide effective preparation and education for scientific professionals. Specifically, this accreditation highlights the importance of experimental planning and design skills. We embedded such activities in the organic chemistry laboratory course and developed an effective approach specifically for second-year undergraduates. Herein, we present a workshop utilizing the synthesis of acetylferrocene, aiming to teach students how to apply fundamental principles and literatures to plan and design a series of experiments. In this workshop, we used student-centered, guided, and inquiry-based research projects. Students were required to address a series of research questions or problems on the design and synthesis of acetylferrocene using both fundamental principles and literatures. Skepticism was highly valued and students were encouraged to design and perform control experiments to test their hypotheses, contradictory to those in the textbook. This activity is expected to provide a creative platform for second-year undergraduates to develop enhanced skills necessary to become successful scientific professionals.

收稿: 2021-09-03; 录用: 2021-10-13; 网络发表: 2021-11-11

*通讯作者, Email: zgzha@ustc.edu.cn

基金资助: 安徽省质量工程项目(2020jyxm2260); 中国科学技术大学本科质量工程项目(2019xjyxm041, 2020xjyxm043, 2021xjyxm007)

Key Words: Acetylferrocene; Fundamental principles and literatures-based;
Experimental design and optimization; Skepticism and verification;
Course-based undergraduate research experience

美国化学会(American Chemical Society, ACS) 2015年制定的学士学位培养方案中, 提出化学专业本科教育的重要目标是培养学生能够以专业人士的水平, 胜任化学专业技术职务或拥有相关的科研能力^[1]。他们认为上述能力中最重要的是“解决问题的能力”, 具体描述为: 学生能够发现项目/课题中的问题, 提出可供验证的假设, 设计并实施实验, 选取合适的数据处理方法分析数据, 认识测试中的不确定性和给出合理的结论, 最终使学生能够将他们对化学学科知识的理解, 通过合理的实验技术来解决项目/课题中的问题^[1]。英国皇家化学会(Royal Society of Chemistry, RSC)在学位认定文件中提出了与ACS基本一致的培养目标, 在专业能力要求中, 同样将“解决问题的能力”“批判性思维能力”放在首位, 且特别提到了“实验设计能力”^[2]。2018年教育部在“双一流”建设的指导意见中, 要求高校建立科教融合、相互促进的协同培养机制, 促进知识学习与科学研究、能力培养的有机结合^[3]。综上, 国内外权威化学/教育机构普遍认为, 将理论知识用于指导实验方案设计和实施, 以解决实际项目中的问题, 是化学专业的本科生的核心能力之一。

目前在低年级本科生的有机化学实验教学中, 验证性实验居多, 这固然能为他们以后应对更复杂的实验体系做准备, 但同时我们可以尝试改变验证性实验的教学模式, 引导学生发现实验中的关键问题, 并基于理论知识和文献对实验方案进行系统设计和优化, 提升基础实验教学对学生科研思维和解决问题的能力培养^[4-8]。但低年级本科生的理论知识储备和已接受的科研训练都比较有限, 完全放手让其自主设计新的实验项目存在一定的挑战性, 且学习效果难以保证, 因而需要教师在实验相关的教材理论部分、研究背景和进展等多方面做综合了解, 引导学生逐步将其整合到已有实验项目的方案设计中, 逐步过渡到自主设计新实验项目。

本文以“有机化学基础实验(上)”中的乙酰二茂铁的合成实验为例, 在充分调研相关文献^[9-13]和教材理论部分的基础上, 以问题-讨论为主线, 引导刚接触有机化学实验的本科生, 从文献、底物二茂铁的电子结构、傅-克酰基化反应机理和重要的物理化学性质等进行综合分析, 推测和设计乙酰二茂铁的合成路线, 鼓励学生对教材内容提出质疑, 如反应温度、粗品分离方法等, 并自主设计和开展验证实验, 对教材中的经典方法调整和优化。整个教学和实验过程学术氛围浓厚, 学生深度参与了实验方案设计和关键参数的设置, 在实验中通过验证改进了已有方案, 提升了将已学理论转化为解决实际问题的能力。

1 教学开展

1.1 教学方式

教学模式定位为学生主动学习和探究式学习。课前在学习群中发布预习问题集和本次实验的新装置、新操作的教学视频等。课堂上针对学生预习中的主要问题和实验设计涉及的重要问题, 以问题-讨论的方式引导学生作为主体, 结合文献、教材理论知识和相关的物理化学性质数据等逐步设计乙酰二茂铁合成方案, 基本确定合成路线后, 学生开展实验, 鼓励学生尝试设计中持有的不同观点, 按需自行分组设计和开展控制实验, 以实验结果检验质疑, 并对方案持续优化。实验结束后, 集合全班同学的结果, 对实验方案进行总结, 总体反馈设计过程。

1.2 教学过程

如何引导低年级本科生发现实验中的关键问题, 与理论课上学到的理论知识联系起来, 并能初步提取相关文献中的关键信息, 糅合到实验设计中, 是教学中的重点, 亦是难点。教师需要综合了解本实验涉及的理论教材部分、研究背景和进展等相关内容, 并引导学生逐步将其整合到实验项目的方案设计中, 明确分辨哪些信息需要提供给学生, 哪些信息需要学生自行检索、领悟和延伸。教学过程中, 鼓励学生大胆质疑, 重视每位学生提出的异议, 结合文献、理论知识等逐步合理化设计

方案。我们以“乙酰二茂铁的合成、纯化与表征”的前半部分实验——乙酰二茂铁的合成为例，介绍具体的教学过程(图1)。

1.2.1 底物分析

底物二茂铁及其衍生物在不对称催化、医药等领域都有不俗的表现。课上我们选取关注度较高的癌症特效药的研发，以乳腺癌特效药Tamoxifen为例(图2中左图)，结合临床数据和研究文献介绍二茂铁衍生物ferrociphenols对Tamoxifen严重副作用的改善^[14]。从民生、市场和学科研究等多角度呈现二茂铁及其衍生物的重要价值，提高学生对本次实验设计和实施的动力。

图2 底物分析及相关背景介绍

二茂铁的合成和结构鉴定在有机化学史中很有特色。1951年Thomas J. Kealy和Peter Pauson首次报道了二茂铁的合成，并给出二茂铁的结构^[15]。但Geoffrey Wilkinson和Ernst Otto Fischer对以上结构深表怀疑，次年推翻并提出二茂铁的“三明治”独特结构^[16,17]，二人因此获得了1973年的诺贝尔化学奖。2016年《自然·化学》以“Wrong but seminal”为题发表评论，充分肯定了对二茂铁结构认知的不断质疑和打破对开拓科学新领域不可磨灭的作用^[18]。我们藉由以上化学史，突出质疑精神的重要性，鼓励大家在接下来的实验设计和实施过程中，大胆质疑教材的已有方案。

接下来，我们从文献中报道的二茂铁反常的热稳定性着手，引导学生解析二茂铁的电子结构，进而推测其重要的反应性，为乙酰二茂铁合成路线的设计做理论铺垫。首先列出文献中关于二茂铁反常的热稳定性的报道^[15]，抛出问题“二茂铁470 °C才发生热解，它这一反常的热稳定性在理论教材中有没有对应的部分可以解释？”，部分学生能够联系到有效原子序数规则(Effective atomic number rule, EAN rule)，主动分析二茂铁中心Fe原子的价电子结构；我们接下来提出合成路线设计

面临的一个重要问题“底物二茂铁的反应性如何？”，理论基础较好的同学会基于以上对二茂铁电子结构的分析，每个茂环上 π 电子数为6，满足休克尔规则，推测二茂铁具有芳香性，基于此，我们开始接下来的合成路线设计。

1.2.2 合成路线设计

以二茂铁为底物制备乙酰二茂铁，有些学生马上指出此反应就是傅-克酰基化反应。我们顺势提出问题“能否通过傅-克酰基化反应制备乙酰二茂铁？”，请学生介绍傅-克酰基化反应的概念以及反应的条件，结合上述对底物二茂铁反应性的分析，学生推测二茂铁的茂环能与酰基化试剂发生亲电取代，即傅-克酰基化反应合成乙酰二茂铁的方法可行。此时，我们列出SciFinder检索到的乙酰二茂铁的部分制备方法，进一步验证了上述推测^[10-13]。

基于理论课上对傅-克酰基化反应的学习，我们初步选定的合成方案如下：二茂铁与醋酸酐在磷酸催化作用下，微量制备乙酰二茂铁。此步的设计难度低，无需学生参与。接下来主要的设计目标是如何确定反应条件使反应兼具高产率和高选择性。通过对二茂铁傅-克酰基化反应的分析，我们明确了主反应和主要的副反应(图3)。此时我们提出另外一个问题“如何尽可能获得高产率和高纯度的乙酰二茂铁呢？”，引导学生思考如何选取关键实验条件，设置小组讨论，大部分小组会提出升高温度以提高反应产率，部分小组还会考虑醋酸酐(Ac_2O)需要的反应条件，提出体系应降低 H_2O 的干扰。总体看来，大部分同学对重要实验条件的认识不够全面，我们顺势提出借助反应机理分析提高乙酰二茂铁产率和选择性的可能实验条件。

图3 乙酰二茂铁制备过程中的主、副反应及路线设计思考

因为同期理论课上已经教过傅-克酰基化反应的相关机理，我们请学生上台画出乙酰二茂铁合成可能的反应机理(图4)。针对反应机理，提出“本反应体系中的关键中间体和决速步是什么？”“从反应机理中能推测出哪些可能的反应条件？”等问题，以讨论的方式逐步清晰反应路径，如酰基正离子中间体是二茂铁制备乙酰二茂铁反应过程中的关键中间体，具有比醋酸酐活性更高的反应活性，如何最大限度地保证这一活性中间体的持续产生并与底物二茂铁快速反应？除了适当提高反应温度，还应尽可能降低体系中 H_2O 的含量，以减少酰基化试剂的水解。对应到实验装置上，需要预先干燥反应体系，如反应瓶、冷凝管，以及加干燥管等。

确定了无水的反应条件后，我们接下来引导学生讨论如何提高反应的选择性，尽可能减少目标产物乙酰二茂铁被进一步酰基化为1,1'-二乙酰基二茂铁。此环节仍然是基于可能的反应机理，同时通过与图4中酰基正离子中间体活性的比较，大部分同学能够得出较为一致的预期——适当降低反应温度和缩短反应时间。

图4 乙酰二茂铁反应机理及部分反应条件的推测

1.2.3 参数与方法

经过以上讨论，合成路线框架已基本建立，接下来主要针对实验路线中的关键参数和具体操作方法的选择作进一步的探讨。如反应过程中，教材中提供的反应条件为60–75 °C反应10 min后，再于室温反应30 min。此时，有学生会疑惑室温下反应30 min有何意义，为何不继续于60–75 °C反应？或者直接取消室温反应环节，缩短实验时间？也有个别同学在课前文献调研中，发现有在回流条件下反应的报道^[10]，因而质疑高温反应真实的影响。对于学生对教材已有方案的质疑，我们设置悬念，通过适当提高操作成绩等措施，鼓励学生针对以上存疑设计控制实验方案，在实验开展中验证，并基于实验结果进行反馈。

在产物的分离过程中，教材中多次提到“冷水”“冰”等，且强调粗品中总体积不超过25 mL。对于以上操作中的关键点，我们从“反应结束后，体系中存在的主要副产物有哪些？”这一问题入手，引导学生结合主要反应物、产物和溶剂等的相关物理化学性质，如溶解度和反应性，讨论如何提高产物的分离效率。但常用手册中难以查到乙酰二茂铁在水中的溶解度，这使得学生对加水分离和中和操作中水量、温度等参数的理解变得困难。此时，我们引导学生检索关于乙酰二茂铁溶解度的相关文献^[19]，结合文献数据简单计算，获得乙酰二茂铁在水中的溶解度(25 °C, 0.11 g)后，可获知常温下25 mL H_2O 可溶解约25%的目标产物，显著降低了分离效率，故需要通过降低温度(如冰、冷水等)和水量等减小乙酰二茂铁的溶解损失。

基于教材，最后通过结晶和抽滤获得乙酰二茂铁粗品，并保存至下周利用柱层析纯化。对于这部分内容，我们通过对主要组分的溶解度、密度等的介绍，提出问题“教材中的分离方法是否为最优方法？”，大部分学生给予了肯定的回答，小部分同学表示还可以利用萃取的方法，个别同学则认为教材中的抽滤方法可能带来较为严重的损失。同样，我们鼓励持有不同意见的学生设计验证实验，在比较中明晰结论。

2 实验开展

教学过程中通过对底物的分析、文献、相关机理等的讨论，学生们明晰了乙酰二茂铁的合成路线和关键的实验参数和操作。在接下来的实验开展中，大家根据上述讨论中遇到的问题或存在的质疑，在完成基本实验内容的同时，自主设计和开展控制实验以验证自己的猜测。

2.1 教材中的实验

通过上述讨论中可知，低年级本科生的理论知识储备和已接受的相关科研训练都比较有限，学生主体上认同教材中提供的实验方法和参数设定，存在质疑或不同观点的学生尚属小众，因而按照教材中的实验内容开展实验仍然是课堂实验的重点，包括：(1) 乙酰二茂铁的合成。酰基化试剂醋酸酐、催化剂磷酸，60–75 °C反应10 min后，再于室温下反应30 min；(2) 产物粗品的分离。冰水洗涤醋酸酐、醋酸和浓磷酸等杂质、 NaOH (aq)中和、析晶和抽滤等。这部分实验结果也为部分同学平行

进行的自主设计实验提供了充足的对比数据。

2.2 自主设计的实验

对实验参数和方法持有不同于教材观点的学生，我们鼓励其尝试设计对应的控制实验方案，并按需自行分组开展控制实验，以实验结果验证设想，与教材中的实验结果对比分析，对方案持续优化。接下来主要以学生对反应温度、室温反应30 min和抽滤存在的不同观点，概要介绍其实验设计和开展过程。

2.2.1 对反应温度及室温反应步骤的质疑

在参数与方法的讨论中，有学生在课前文献调研中发现一篇在回流条件下制备乙酰二茂铁的报道^[10]，因而对基于理论推测的高温会提高二乙酰基二茂铁副产物的生成产生了怀疑。在实验开展环节，他们平行搭建了一套反应装置，将反应温度设定为150 °C，体系保持回流状态，其他反应条件与教材中保持一致。反应结束时，反应体系近黑色，且极为粘稠，与60–75 °C反应体系的深橘红完全不同。在随后的分离操作中，抽滤后滤纸上的粗品仍为近黑色(图5a插图：右)，而教材反应条件下处理后的粗品为棕红色(图5插图：左)。随后取少量粗品溶于氘代氯仿，有黑色不溶物，将溶解部分进行核磁分析，核磁谱图解析显示仅存在乙酰二茂铁，未检测到二乙酰基二茂铁(图5a)，初步推测黑色不溶物为乙酰二茂铁高温碳化后的副产物。此结论与基于理论推测的高温对反应体系的影响不一致，但一定程度上说明了高温回流条件的不足和教材中60–75 °C反应温度的合理性。

图5 (a) 150 °C回流条件下获得的粗品中可溶物的核磁谱图，及两种反应条件下抽滤后粗品实物图(插图)；
(b) 抽滤操作中的滤液；(c) 萃取操作中的分相

电子版为彩图

讨论中部分学生对教材中室温反应30 min的争议，主要集中在此步反应是否存在必要。对此，学生设计的控制实验为薄层色谱跟踪反应进度，并根据反应进度确定是否取消此步操作。60–75 °C反应10 min时取体系中少许溶液点样，于石油醚:乙酸乙酯(*V/V*) = 6 : 1中展开，薄层色谱显示样品有两个斑点，主要的斑点和次要的斑点分别与乙酰二茂铁和二乙酰基二茂铁的标准品具有相同的比移值，未见原料点，初步判断此时反应已基本结束，并停止反应。以上结果初步说明教材中室温下反应30 min的操作非必需，可省略此步以缩短实验时间。

2.2.2 分离方法的选择

教材中采用结晶和抽滤, 获得乙酰二茂铁粗品, 并将在下次实验中通过柱层析纯化。通过前期的讨论, 大部分同学对以上方法没有异议, 个别同学对抽滤可能带来的损失表示担忧, 并在这部分的实验开展中, 结合体系中主要组分如乙酰二茂铁、二茂铁、磷酸、醋酸、水等的溶解度和密度等参数, 确定了以乙醚为萃取溶剂进行萃取分离。采用教材中抽滤方法进行分离的同学, 普遍发现抽滤过程耗时长(布氏漏斗抽滤10–30 min), 且滤液为较浓的橘红色, 薄层色谱检测结果为乙酰二茂铁, 产生了较为严重的溶解损失(图5b); 而采用自主设计的萃取方法的同学, 实现了乙酰二茂铁的有效分离, 同时降低了其在水中的溶解损失(图5b)。学生通过以上结果的比较, 认为教材中的结晶、抽滤方法存在优化的空间, 部分同学的质疑得到了初步的肯定。

3 结语

在乙酰二茂铁的合成实验教学中, 我们以学生为课堂的实际主体, 采用问题-讨论的方式层层递进, 引导学生结合文献、相关理论和物理化学性质数据等, 深度参与乙酰二茂铁合成方案和关键实验参数的设计, 并鼓励学生质疑教材中的内容, 设计验证方案, 部分学生对反应温度、室温反应过程和分离方法等提出了不同于教材的观点, 并自主设计控制实验进行了验证, 通过与采用教材中实验方法的同学的结果比较, 初步证实了反应温度对二乙酰基二茂铁的生成的影响与理论预测有一定的冲突, 教材中室温反应30 min和抽滤方法存在一定的改进空间, 教材中的实验内容可进一步优化。以上教学和实验过程尽可能为学生提供基于课堂的学术研究的沉浸式体验, 让学生通过践行真实体验到质疑精神的重要性, 预期能够在一定程度上提高学生将已学理论转化为解决实验中实际问题的能力, 有利于低年级本科生科学思维和科研执行力的初步培养。

参 考 文 献

- [1] ACS Guidelines for Bachelor's Degree Programs. [2021-07-09]. <https://www.acs.org/content/acs/en/about/governance/committees/professional-training.html>
- [2] Accreditation of Degree Programmes. [2021-07-09]. <https://www.rsc.org/membership-and-community/degree-accreditation/>
- [3] 教育部 财政部 国家发展改革委印发《关于高等学校加快“双一流”建设的指导意见》的通知. [2021-07-10]. http://www.moe.gov.cn/srcsite/A22/moe_843/201808/t20180823_345987.html
- [4] 李维红, 张奇涵, 李娜, 王颖霞, 裴坚. 大学化学, 2019, 34 (10), 1.
- [5] 王晓康, 李昊昆, 邹思远, 孙兴文. 大学化学, 2020, 35 (4), 27.
- [6] 胡锴摇, 刘欲文, 陶海燕, 龚淑玲, 程功臻. 大学化学, 2014, 29 (5), 10.
- [7] 霍冀川, 张树永, 朱亚先, 李攻科, 杨屹, 李梦龙, 王玉枝, 郑兰荪. 大学化学, 2020, 35 (10), 11.
- [8] 李恺, 卢建莎, 陈丽会, 何占航, 李朝辉, 李中军, 臧双全. 大学化学, 2021, 36 (5), 2008087.
- [9] 白银娟, 南志祥, 李珺. 大学化学, 2016, 31 (8), 81.
- [10] Siu, J. C.; Parry, J. B.; Lin, S. J. *Am. Chem. Soc.* 2019, 141, 2825.
- [11] Graham, P. J.; Lindsey, R. V.; Parshall, G. W.; Peterson, M. L.; Whitman, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 3416.
- [12] Plazuk, D.; Zakrzewski, J. J. *Organomet. Chem.* 2009, 694, 1802.
- [13] Li, J. J.; Su, W. K.; Lin, J. D.; Chen, M.; Li, J. *Synth. Commun.* 2005, 35, 1929.
- [14] Wang, Y.; Dansette, P. M.; Pigeon, P.; Top, S.; McGlinchey, M. J.; Mansuy, D.; Jaouen, G. *Chem. Sci.* 2018, 9, 70.
- [15] Kealy, T. J.; Pauson, P. L. *Nature* 1951, 168, 1039.
- [16] Wilkinson, G.; Rosenblum, M.; Whiting, M. C.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 2125.
- [17] Fischer, E. O.; Pfab, W. Z. *Naturforsch. B* 1952, 7, 377.
- [18] Seeman, J. I.; Cantrill, S. *Nat. Chem.* 2016, 8, 193.
- [19] Buryukin, F. A.; Tverdokhlebov, V. P.; Fedorov, V. A.; Tetenkova, E. V.; Fedorova, A. V.; Azanova, O. O. *Russ. J. Phys. Chem. A* 2008, 82, 1545.