

苯甲酸、对氨基苯甲酸乙酯、乙酰苯胺三组分分离实验教学设计

邹应萍, 邱玉, 阳华, 蒋佩希, 陈国辉, 袁俊, 胡云宾, 蒋历辉*, 罗一鸣

中南大学化学化工学院, 长沙 410083

摘要: 为锻炼学生综合运用萃取、蒸馏、重结晶等纯化实验操作, 提高学生从混合物中分离并提纯目标化合物的实验技能, 中南大学化学化工学院有机化学教学组在有机化学实验教学中安排了“三组分混合物的分离”实验, 面向临床医学(五年制、八年制)、药学、生物科学等专业, 以及化学化工学院所有专业。鉴于对甲苯胺有毒性, 给做实验的学生、实验室教师和指导教师身体带来较大危害, 产生的废水对环境也有相当的危害。同时, 由于其熔点低, 实验室教师每次都要准备冰块, 不利于节能省电。尝试使用绿色无毒、熔点较高的对氨基苯甲酸乙酯替代对甲苯胺, 可以很好地避免上述两个问题, 我们在实验室反复多次做了先加酸或先加碱的两种分离方案后, 在有机化学实验B的教学中进行了初步推广, 取得了良好的教学效果。

关键词: 三组分; 分离提纯; 有机实验教学; 对氨基苯甲酸乙酯

中图分类号: G64; O6

Design of a Separation Experiment for Three Components of Benzoic Acid, Ethyl P-Aminobenzoate and Acetanilide

Yingping Zou, Yu Qiu, Hua Yang, Peixi Jiang, Guohui Chen, Jun Yuan, Yunbin Hu, Lihui Jiang *, Yiming Luo

College of Chemistry and Chemical Engineering, Central South University, Changsha 410083, China.

Abstract: The “Separation of three organic component mixtures” experiment is arranged by the organic chemistry teaching group of the College of Chemistry and Chemical Engineering of Central South University. The aim is to develop college students’ skills of separation and purification by testing their understanding of and ability to use the principles of extraction, distillation and recrystallization. This experiment is designed for fifth and eighth-year students pursuing studies in clinical medicine, pharmaceutical sciences, biological sciences and applied chemistry. One experimental component, *p*-toluidine, poses a risk to students, teachers, and laboratory staff due to its toxicity, and wastewater generated does considerable harm to the environment. Furthermore, *p*-toluidine requires the preparation of ice to facilitate its low melting point, which is not conducive to energy-saving goals. Hence, this paper presents a modified experiment where *p*-toluidine is replaced by ethyl *p*-aminobenzoate, a greener, non-toxic alternative which has a higher melting point. After conducting two test acid/alkali separations in the laboratory, Organic Chemistry Experiment B was launched and received positive feedback.

Key Words: Three components; Separation and purification; Organic experiment teaching; Ethyl *p*-aminobenzoate

收稿: 2021-12-27; 录用: 2022-03-10; 网络发表: 2022-04-01

*通讯作者, Email: jianglh@csu.edu.cn

基金资助: 中南大学教育教学改革研究资助项目(2020jy082); 湖南省自然科学基金资助项目(2021JJ30793)

为有助于学生更好地掌握有机混合物分离提纯的方法和原理,熟悉含酸性、碱性、中性有机混合物的分离提纯操作步骤,中南大学化学化工学院有机课程组开设了将苯甲酸、对甲苯胺、乙酰苯胺三种物质从其乙酸乙酯溶液中分离出来的实验^[1-4]。习近平总书记指出,“我们既要绿水青山,也要金山银山。宁要绿水青山,不要金山银山,而且绿水青山就是金山银山。”当前,绿色环保可持续发展对化学实验提出了更高的要求,而对甲苯胺(4-甲基苯胺)毒性较大,其侵入途径包括吸入、食入,还可以通过皮肤吸收导致急性中毒,中毒者脸部灼热、剧烈头痛、头晕、呼吸困难,呈现紫绀症,伴随出现血尿、尿闭、精神障碍、肌肉抽搐^[5-9]。经常使用对甲苯胺给做实验的学生、有机化学实验授课教师、有机化学实验室配制溶液的教师身体都造成了相当大的危害,因此使用绿色环保的对氨基苯甲酸乙酯对环境、学生、教师都具有极为重要的意义。

对甲苯胺熔点为44 °C,当在夏天气候炎热时开设苯甲酸、对甲苯胺、乙酰苯胺三组分分离实验时,对甲苯胺必须在冰水浴中冷却才能析出,而每次实验课同时至少开3个班,导致实验室冰箱制冰供不应求,给同学、实验室教师带来很大的困扰。对氨基苯甲酸乙酯(俗名:苯佐卡因,4-氨基苯甲酸乙酯)熔点89–90 °C,可以避免夏天因为对甲苯胺熔点太低而导致析出困难这个问题,实验教师也不需要再提供冰,不但节约很多电力,也减轻了实验室教师的工作量。另一方面,中南大学化学化工学院有机课程组的实验教学安排中,制备实验有乙酰苯胺、对氨基苯甲酸乙酯的制备等,因此用对氨基苯甲酸乙酯替代对甲苯胺,学生在进行三组分分离实验时,能立即回想起这个碱性、中性组分是自己合成的对氨基苯甲酸乙酯和乙酰苯胺,有利于学生把有机化学实验的学习前后串联,加深印象,加强有机化学实验教学的连贯性和系统性,起到事半功倍的学习效果。

本文探讨了使用对氨基苯甲酸乙酯替代对甲苯胺进行三组分实验,在保证实验结果前提下,将三组分浓度从前期25 mL乙酸乙酯中含三种物质各1.0 g调整为各0.8 g,精减试剂用量,凸显绿色环保。我们在实验室反复多次做了先加酸或先加碱的两种分离方案,制定了详细的实验教学内容,设计了分别先加酸或先加碱的实验流程,然后在中南大学化学化工学院有机化学实验B的教学中进行了初步推广,取得了很好的教学效果,国内兄弟院校可以参照开设此实验。

1 实验试剂和仪器

1.1 原料和试剂

对氨基苯甲酸乙酯(上海麦克林生化科技有限公司,分析纯)、无水硫酸镁(国药集团化学试剂有限公司,分析纯),乙酰苯胺、氢氧化钠(沈阳新兴试剂厂,优级纯),苯甲酸、浓盐酸(沈阳市新西试剂厂,分析纯),乙酸乙酯(湖南大兴化学试剂有限公司,分析纯),氘代氯仿(安耐吉化学试剂公司,优级纯)。

1.2 实验仪器

瑞士梅特勒托利多XS204天平,德国Heidolph MR Hei-Tec型加热磁力搅拌器,德国Bruker AVANCE NEO核磁共振仪(400 M),南京实验仪器厂DGF30型电热鼓风干燥箱。

2 实验内容

将苯甲酸、对氨基苯甲酸乙酯、乙酰苯胺三种物质从乙酸乙酯溶液中分离出来。浓度:25 mL乙酸乙酯中含以上三种物质各0.8 g,三个组分物理常数列在表1。

表1 三组分试剂物理常数

化合物	分子量	熔点/°C	沸点/°C	相对密度	溶解性
对氨基苯甲酸乙酯	165.19	89	311	1.17	难溶于水,易溶于醇、醚、氯仿
苯甲酸	122.12	122.1	249	1.2659	微溶于水,易溶于乙酸、乙醚
乙酰苯胺	135.17	114.3	304	1.2190	溶于热水,易溶于乙醚、乙酸乙酯
乙酸乙酯	88.11	-83	77	0.902	水中8.3 g/100 mL (20 °C)

2.1 酸分离操作内容

(1) 取25 mL样品混合溶液于烧杯中，分批加入10% HCl (~5 mL)，调节pH约为1–2，室温下高速搅拌5 min后转入分液漏斗，放气，充分振摇，静置分层，分液，下口放出水层。有机层再用10 mL水萃取，合并水层。水层中加入10% NaOH水溶液，搅拌，调节pH约为13–14，自来水充分冷却后，有白色晶体析出，冷抽滤得对氨基苯甲酸乙酯。于70 °C烘箱烘干，称重，计算回收率。

(2) 将有机层从上口倒入烧杯中，分批加入10% NaOH (~5 mL)，调节pH约为12，转入分液漏斗，放气，充分振摇，静置分层，分液。有机层再用10 mL水萃取，合并水层(留待下一步操作)。有机层用无水硫酸镁干燥，水浴蒸馏(干燥的烧瓶，加沸石后恒重)，除去有机溶剂(回收)后得乙酰苯胺。以水为溶剂重结晶，计算回收率。

(3) 向步骤2的水液中加入10% HCl，有白色晶体析出，充分搅拌，调节pH约为2–3。充分冷却后，冷抽滤得苯甲酸。于70 °C烘箱烘干，称重，计算回收率。先加酸实验操作流程如图1所示。

2.2 碱分离操作内容

(1) 取25 mL样品混合溶液于烧杯中，分批加入10% NaOH (~5 mL)水溶液，调节pH约为12–13，转入分液漏斗，放气，充分振摇，静置分层，分液。有机层再用10 mL水萃取，合并水层。水层中加入10% HCl，搅拌，调节pH约为2–3，冷却后，抽滤得苯甲酸。70 °C烘干，称重，计算回收率。

(2) 将有机层从上口倒入到烧杯中，分批加入10% HCl (~5 mL)，搅拌，调节pH约为1–2，室温下高速搅拌5 min转入分液漏斗，放气，充分振摇，静置分层，分液。有机层再用10 mL水萃取，合并水层(留待下一步操作)。有机层用无水硫酸镁干燥，水浴蒸馏(干燥的烧瓶，加沸石后恒重)，除去有机溶剂(回收)后得乙酰苯胺。以水为溶剂重结晶，计算回收率。

(3) 向上述水相中加入10% NaOH，充分搅拌，调节pH约为13–14，自来水充分冷却后，有白色晶体析出，冷抽滤得对氨基苯甲酸乙酯。于70 °C烘箱烘干，称重，计算回收率。实验流程如图2所示。

2.3 实验流程图

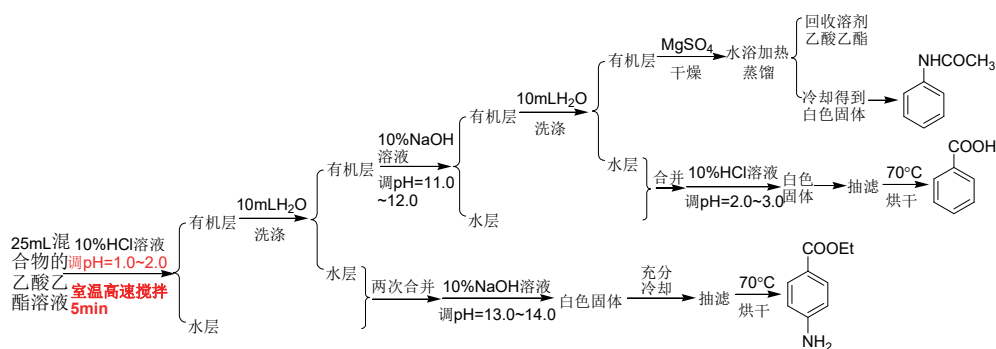


图1 先加酸实验操作流程

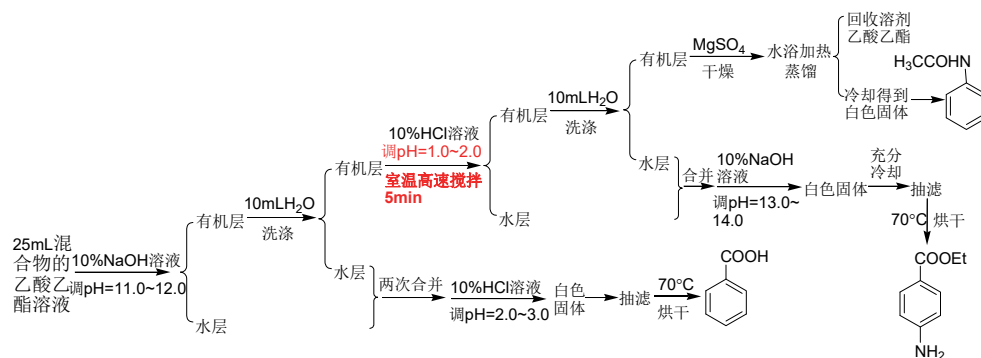


图2 先加碱实验操作流程

2.4 实验结果

将预备实验推广至中南大学化学化工学院化工2001班进行尝试, 实验台编号为奇数号同学选用酸分离方案, 实验台编号为偶数号同学选用碱分离方案进行实验, 所得三组分回收率列在表2。

表2 化工2001班三组分分离实验结果

实验台 编号	先加酸实验结果			实验台 编号	先加碱实验结果		
	对氨基苯甲酸乙酯 回收率	苯甲酸 回收率	乙酰苯胺 回收率		对氨基苯甲酸乙酯 回收率	苯甲酸 回收率	乙酰苯胺 回收率
1	70.0%	66.0%	71.6%	2	43.0%	62.0%	59.7%
3	54.0%	58.0%	76.3%	4	60.0%	83.8%	53.3%
5	61.3%	58.8%	70.0%	6	44.5%	52.5%	33.1%
7	82.0%	78.0%	76.0%	8	—	68.8%	81.3%
9	48.8%	52.5%	74.5%	10	46.3%	56.3%	52.5%
11	51.3%	65.0%	58.5%	12	75.0%	84.0%	77.1%
13	46.0%	78.5%	39.0%	14	65.0%	77.0%	68.0%
15	52.0%	56.0%	41.3%	16	53.7%	69.8%	56.8%
17	60.4%	54.1%	63.8%	18	62.5%	60.0%	26.3%
19	57.5%	88.3%	64.9%	20	58.8%	61.3%	51.3%
21	36.3%	63.8%	39.1%	22	61.3%	58.8%	50.0%
23	31.0%	41.0%	—	24	47.5%	68.8%	82.8%
25	—	46.3%	45.6%				

3 结果与讨论

3.1 pH计算

苯甲酸 $pK_a = 4.1$, 用10%盐酸调控溶液 $pH \approx 2.0$ 时, 苯甲酸沉淀完毕, 具体计算过程可参考文献[4]。根据文献检索, 对氨基苯甲酸乙酯盐酸盐的 $pK_a = 2.5$, 基于共轭酸碱理论, 推出苯佐卡因的 $pK_b = 11.5$, 本文根据其 pK_b 计算了对氨基苯甲酸乙酯最佳沉淀溶液 pH :

$$K_b = ([p\text{-EtOOCPhNH}_3^+] \times [\text{OH}^-]) / [p\text{-EtOOCPhNH}_2]$$

$$[\text{OH}^-] = K_b \times [p\text{-EtOOCPhNH}_2] / [p\text{-EtOOCPhNH}_3^+]$$

$$pH = pK_b - \lg([p\text{-EtOOCPhNH}_3^+] / [p\text{-EtOOCPhNH}_2])$$

若 $[p\text{-EtOOCPhNH}_3^+] / [p\text{-EtOOCPhNH}_2] = 0.01$ 沉淀完全, 则 $pH \geq pK_b + 2$, 而对氨基苯甲酸乙酯的 $pK_b = 11.5$, 所以 $pH \approx 13.5$ 时, 对氨基苯甲酸乙酯沉淀完毕。

由于对氨基苯甲酸乙酯含有酯基, 理论上说, 强碱存在下酯基很容易被水解, 因此首先拟使用饱和碳酸钠溶液沉淀对氨基苯甲酸乙酯, 然而饱和碳酸钠溶液 pH 约12.5, 达不到13.5, 最终选用10%氢氧化钠溶液。预实验中, 我们对比了使用饱和碳酸钠和10%氢氧化钠溶液对氨基苯甲酸乙酯的沉淀效果。结果表明, 使用饱和碳酸钠, 溶液 pH 不能调控至13, 导致对氨基苯甲酸乙酯回收率在30%左右; 而用10%氢氧化钠, 回收率可达70%。为了判断对氨基苯甲酸乙酯在实验过程中是否水解, 分别取回收得到的样品进行了薄层色谱实验(TLC), 色谱板显色表明, 回收得到的对氨基苯甲酸乙酯很纯, 没有水解。

3.2 对氨基苯甲酸乙酯盐酸盐最佳反应时间

前期预备实验中, 先加酸或先加碱的两个分离方案, 对氨基苯甲酸乙酯回收率基本在30%–40%区间。为了提高回收率, 在加10%盐酸调 pH 时, 我们有意识地略微多加盐酸溶液, 尽可能将其转化

为盐酸盐再萃取, 然而收效甚微, 回收率并没有显著提高。仔细思考分离方案, 考虑到对甲苯胺的 $pK_b = 8.9$, 对氨基苯甲酸乙酯的 $pK_b = 11.5$, 表明对氨基苯甲酸乙酯的碱性比对甲苯胺弱了很多, 这与电子效应一致, 因为酯基是吸电子基, 降低了苯胺的碱性, 而甲基是给电子基, 增强了苯胺的碱性。因此用小烧杯加盐酸调控溶液pH时, 不能在溶液pH为2.0时(直观显示pH试纸变红)就立即进行分液, 具体操作细节应为: 加入大约5.0 mL 10%盐酸调控pH, 并加入5.0 mL水后(加水的目的是尽可能调控萃取比为1:1)。再往小烧杯中加入搅拌子, 在加热磁力搅拌器上室温高速搅拌5 min, 对氨基苯甲酸乙酯与盐酸充分反应形成盐后才可转入分液漏斗进行分液, 再用10.0 mL水进行二次萃取, 合并水层。

值得说明的是, 苯甲酸酸性较强, $pK_a = 4.1$, 酸性比醋酸、碳酸都要强, 与氢氧化钠反应快, 因在加酸或加碱两个实验方案中, 只有将对氨基苯甲酸乙酯转换成盐时, 需要搅拌5 min。另外, 着重强调的是, 调溶液pH在小烧杯中完成, 分液和萃取在分液漏斗中完成, 每次的水层、有机层不可混淆, 也不可丢弃。

3.3 实验结果分析讨论

分析表2的实验结果, 大部分同学都分离得到三个组分, 对氨基苯甲酸乙酯回收率基本在40%–70%之间, 但先加酸和先加碱的情况下各有一位同学对氨基苯甲酸乙酯回收率为96.5%和90.5%, 应该是组分没有充分烘干的原因, 这种异常数据没有在表格中列出。与对甲苯胺作为碱组分相比, 对氨基苯甲酸乙酯的回收率基本都有所提高, 特别是因为其熔点较高, 学生不需要再使用冰浴冷却即可看到对氨基苯甲酸乙酯析出。而之前因为对甲苯胺熔点低, 每当上半年开设这个实验时, 天气炎热, 气温较高, 每次都是好几个班的同学同时做实验, 冰块都要节省使用, 有的同学冰块都融化了, 也没能得到对甲苯胺, 只能再去找点冰块直接投入到溶液中促使固体析出, 或者从已经析出的同学借一点投入引发结晶。

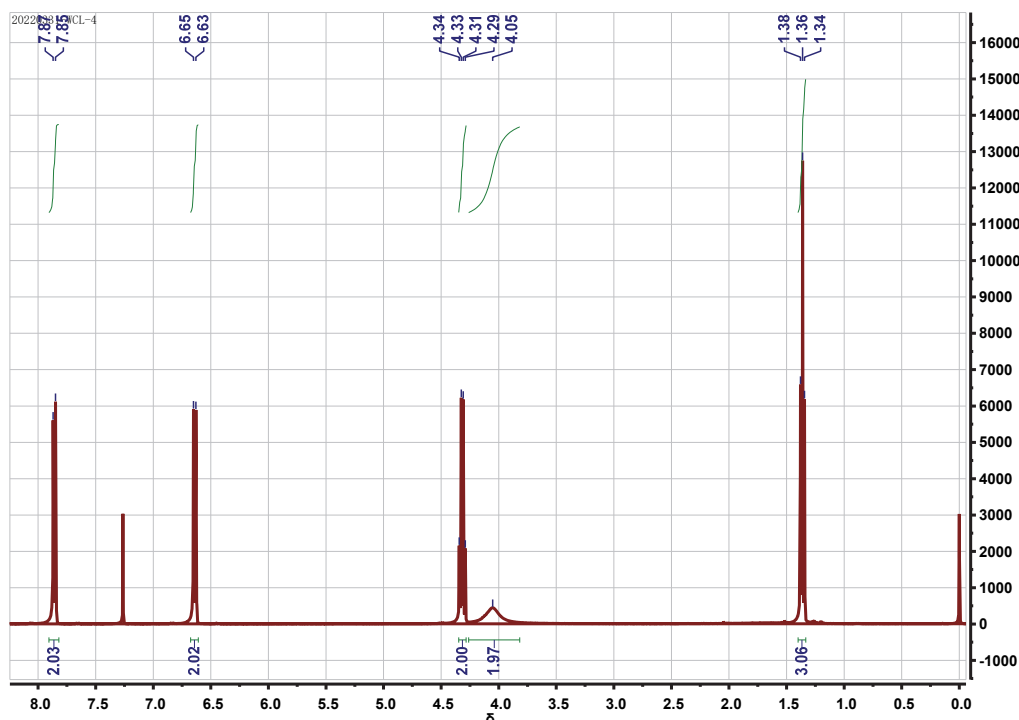
苯甲酸的回收率基本在50%–80%之间, 每次这个组分是最容易得到的, 两种实验方案都能得到很好的实验结果。这主要是因为苯甲酸酸性较强, 与强碱性的氢氧化钠反应快速, 所以能在第一步就大部分转换为苯甲酸钠盐, 从而在加盐酸时很容易析出。对于中性组分乙酰苯胺, 由于水浴蒸馏不能彻底蒸除乙酸乙酯, 很多情况下只能得到黄色溶液, 或者是黄色固体, 因此本实验中仍然采取重结晶实验方案。当水浴加热蒸至没有乙酸乙酯滴出后(必须尽可能蒸除乙酸乙酯, 否则会导致后续乙酰苯胺溶于乙酸乙酯无法析出), 直接将热水浴的热水加入30.0 mL到圆底烧瓶中进行重结晶, 为了节约时间, 不再加活性炭脱色, 而是加完热水直接煮沸, 再冷却析出乙酰苯胺, 部分同学得到淡黄色固体, 部分同学得到黄色固体。也有个别同学加完热水煮沸后, 没有固体析出, 这应该是未蒸除的乙酸乙酯太多, 导致乙酰苯胺溶解于有机溶剂而无法析出。

3.4 苯佐卡因 ^1H NMR表征

鉴于核磁 ^1H NMR表征已经在国内很多院校得以普及, 采用核磁共振仪(400 M)对三个组分进行了 ^1H NMR表征, 苯甲酸、乙酰苯胺的 ^1H NMR参见参考文献^[4]。对氨基苯甲酸乙酯谱图数据解析如下: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。在 δ 7.86和6.64处, 是苯环上的两组质子信号峰, 在4.32处的四重峰是乙基上亚甲基的信号峰, 4.06应为 NH_2 的宽吸收峰。图3为对氨基苯甲酸乙酯的 ^1H NMR谱图。

4 结语

有机化学实验是有机化学教学的重要环节, 然而大多数有机实验会造成污染, 实现有机实验的绿色化是现实社会的需要, 也是现代有机化学发展的趋势, 在人类对环境保护日益重视的今天, 有机化学实验的“绿色化”在人才培养过程中具有尤为重要的意义, 找到绿色环保、廉价、常温下为固体的有机胺替代对甲苯胺一直以来是笔者在有机化学实验教学中思考的课题。为了优化三组分分

图3 对氨基苯甲酸乙酯¹H NMR谱图

离实验，笔者尝试过三聚氰胺、对硝基苯胺替代对甲苯胺，包括用己内酰胺、环己酮、环己酸构建一个新的三组分分离实验，但在前期预备实验中，均没有取得理想的实验结果。

本文经过前期反复多次的预备实验，用对氨基苯甲酸乙酯替代对甲苯胺进行三组分分离实验，所用试剂量为参考文献的80%^[4]，所用辅助试剂相同，基本上学生都能得到三个组分。从操作上而言，因为对氨基苯甲酸乙酯碱性弱于对甲苯胺，所以两个分离方案中，当加酸将其转换成盐酸盐时，必须在调控溶液pH后，继续高速搅拌5.0 min再进行分液操作。两种分离方案实验时间基本是一致的，由于对氨基苯甲酸乙酯熔点高于对甲苯胺，较易析出，对比文献^[4]的实验方案，学生更能迅速地完成实验。本文可为国内兄弟院校开设有机混合物分离纯化提供实践参考。

参 考 文 献

- [1] 罗一鸣, 唐瑞仁. 高等院校规划教材·有机化学实验. 长沙: 中南大学出版社, 2012.
- [2] 蒋历辉, 陈国辉, 王微宏, 邹应萍. 教育现代化, **2019**, 6 (33), 230.
- [3] 蒋历辉, 陈国辉, 彭红建, 邹应萍. 教育信息化论坛, **2018**, 2 (11), 28.
- [4] 蒋历辉, 陈国辉, 王微宏, 邹应萍, 罗一鸣. 大学化学, **2020**, 35 (1), 98.
- [5] 熊英, 王晓玲, 侯安新. 大学化学, **2012**, 27 (3), 48.
- [6] 马亚鲁, 马媛媛, 贾佩楠, 李小层, 刘娜, 张慧婷. 大学化学, **2012**, 27 (3), 90.
- [7] 唐安娜, 王京. 大学化学, **2021**, 36 (9), 2012041.
- [8] 李厚金, 邱立勤, 曾锋, 曹日晖, 刘高峰, 赖璐, 朱可佳, 郑赛利, 陈六平. 大学化学, **2019**, 34 (9), 37.
- [9] 全晓塞, 门秀琴, 王军旗, 周颖, 姚俊. 大学化学, **2020**, 35 (4), 103.