

•教学研究与管理•

doi: 10.3866/PKU.DXHX202301027

www.dxhx.pku.edu.cn

目标导向的研究性实验与创新能力培养实例 ——超声波辅助的Fischer酯化反应条件初探

王茹玘, 王佩新, 王兆钰, 方睿剑, 赵卫光*, 关英*

南开大学化学学院, 天津 300071

摘要: 在目标导向的研究性实验与创新能力培养教学活动中, 通过方案设计、实施和总结三阶段的教学过程设计, 使学生在实验学习过程中体验到科学研究的全过程, 培养创新能力。本文以学生未发表的实验报告论文为例, 展示教学成果。该报告以苯甲酸乙酯的酯化合成反应为例, 比较了超声波辅助条件下不同催化剂对Fischer酯化反应的催化效率, 结果表明酸负载的蒙脱土K-10催化效果明显优于浓硫酸催化。同时还比较了负载前后蒙脱土的粉末X射线衍射谱图, 并对催化机理进行了初步的讨论。该工作的研究结果表明超声波辅助的Fischer酯化反应条件温和, 对小分子酯类化合物合成有一定的借鉴意义。

关键词: 本科教学; 研究性实验; Fischer酯化; 超声波辅助

中图分类号: G64; O6

Example of Outcome-based Investigational Experiment and the Development of Innovation Capabilities: Primary Study on the Ultrasound-Assisted Fischer Esterification Reaction Conditions

Ruqi Wang, Peixin Wang, Zhaoyu Wang, Ruijian Fang, Weiguang Zhao *, Ying Guan *

College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China.

Abstract: In the outcome-based teaching activities of investigational experiments and innovative capacity development, a three-stage teaching process is designed to enable students to experience the whole process of scientific research and develop research skills in the experimental learning process. The three stages are design, implementation, and conclusion of the program. This paper demonstrates the results of teaching activity based on an example of a student's lab report written in the form of a published paper. To investigate the Fischer esterification reaction under ultrasonic assisted conditions, the report compares the catalytic efficiency of different catalysts for the reaction using the esterification synthesis reaction of ethyl benzoate as an example. The results indicate that acid-loaded montmorillonite K-10 catalysis is significantly better than sulfuric acid catalysis. The report also compares the powder X-ray diffraction spectra of montmorillonite before and after modification, and provides a preliminary discussion of the mechanism. The reaction conditions are mild, and have implications for the synthesis of small molecule esters.

Key Words: Undergraduate teaching; Research experiments; Fischer esterification; Ultrasonic assist

高等教育的“重点是面向全体学生、促进学生全面发展, 着力提高学生服务国家服务人民的社会责任感、勇于探索的创新精神和善于解决问题的实际能力”。在本科有机化学实验教学中, 我们

收稿: 2023-01-26; 录用: 2023-04-19; 网络发表: 2023-05-08

*通讯作者, Emails: yingguan@nankai.edu.cn (关英); zwg@nankai.edu.cn (赵卫光)

基金资助: 南开大学2020年和2022年本科教育教学改革一流课程建设项目(NKJG2020115, NKJG2022028)

利用翻转课堂、思想实验、研究性实验等方式对学生科研素养的培养进行了研究^[1-4],并取得了良好的教学成果。特别是在《有机化学实验教学对科研素养的培养——目标导向的研究性实验与创新能力培养》一文^[4]中,我们详细介绍了目标导向的研究性实验教学的设计思路和实施方法,并通过方案设计(包括研究进展综述、设计思路和实施方案设计、可行性分析和实施方案三个环节)、实施(包括方案实施、论文撰写两个环节)和总结(包括论文评审和评审意见反馈)三阶段的教学实践,让学生在本科实验学习过程中体验到科学研究的全过程。本文对目标导向的研究性实验教学过程进行总结,并以2021–2022年度学生未发表的研究性实验论文“超声波辅助的Fischer酯化反应”为案例进行讨论,为实际教学应用提供参考和借鉴。

1 教学改革实践

2021–2022学年第二学期初,我们将酯化反应设为研究性实验主题,让全班学生自由组合成四个研究小组;在课下充分利用微信和视频会议等方式参与各研究小组关于选题综述、方案设计和修改的讨论,并利用实验课上的教学间隙组织各小组在全班进行了一次综述报告和两次研究方案的汇报讲演、讨论和评价,对科学研究中的一些基本手段和方法进行了讨论和总结。例如,第一组提出了在超声波辅助下研究均相和非均相催化剂催化酯化反应效果的方案;第二组提出利用量化计算软件计算不同有机酸在氧化铝和硅胶上的表面吸附能,并与实验结果相对比,研究催化剂的催化性能的方案;第三组提出考察不同吸水剂和吸水方式对酯化反应速率和反应程度的影响,并探讨利用吸水剂的变色特点来实现反应监测可视化的可行性的方案;第四组提出了用阳离子树脂以及负载路易斯酸的阳离子树脂取代浓硫酸为催化剂,考察树脂型催化剂对酯化反应的影响的方案。四个组的方案都有一定程度的创新,第三组的方案主要考虑的是实验方法的改进,另外三组主要考虑的是催化剂的优化,但又各有特色,第一组考虑了超声辅助反应的优点,第二组则考虑了如何用计算机辅助设计指导实验。此外,针对酯化反应进程监测,学生们还提出了多种方法,如薄层色谱法、核磁内标法、气相色谱定量法和液相色谱定量法等,并主动自学了相关课外知识。教师全程参与指导,并在课堂上以案例分析的方式与学生充分讨论各种方案的优点与不足,改进方法,并完善相关知识体系。这种逐层深入的方式也在讨论和讲演过程中,让同学们的视野和思路更加开阔。

受疫情的影响,最后的研究性实验方案实施没能在实验课堂上完成,但其中一半的学生仍自发利用指导教师和其他教师的实验资源完成了方案实施,并对实验结果进行了分析归纳;另外一半的学生做完了预实验,并根据预实验结果进行了思想实验的预判。这充分说明目标导向的研究性实验可以积极调动学生的科研兴趣和主观能动性,增强其未来致力于科学研究的信心。全班所有学生按照《有机化学》的投稿模板完成了实验报告的撰写,初步学习了科研论文的结构和撰写格式。为了加深理解、互相学习和深入总结,让学生互评报告,并邀请参与过本课程已完成本科毕业论文的优秀学生进行论文评审,结合教师评审,并将所有意见反馈给每一位学生。学生们在这个过程中除了全景式地体验科学研究的全过程,还学到了大量传统课堂上学不到的知识,包括学生自学的知识。

我们将目标导向的研究性实验作为学生的期末考核实验,成绩评定包含方案设计30%,方案实施(本学期没有条件完成实验的同学,可根据预实验进行思想实验预判)40%,论文撰写30%。2021–2022学年春季学期全班同学平均分89分,与以往未实施教改的2017–2018学年春季学期全班同学的期末考核平均成绩(83分)相比,增长了6分。

2 学生意见反馈

在2022春季学期末,我们通过调查问卷的形式征询了学生们“关于我们的教学方式是否有必要取代传统教学模式的问题”的意见,全班23人,有效反馈22人,41%的同学认为非常有必要,50%的同学认为有必要,9%的同学认为可以取代传统教学模式。

在学生们的具体信息反馈中,其中3人觉得有点累,3人觉得比较累,1人因为想转专业,希望按

部就班地上课,但对于教学方式仍予以了肯定。学生普遍认为本课程有以下优点:1) 培养了他们独立思考的能力;2) 培养了他们的自学能力;3) 提高了他们的合作能力;4) 有助于今后的科研工作。下面是部分同学的反馈信息。

学生一:我和我们小组的大佬一起做了有机的研究性实验,让我对有机科研有了更多的了解,受益颇多。我们小组氛围也很好,大家都很有认真、努力。

学生二:激发学生积极思考,鼓励讨论,让学生们可以在实践中自主创新,自主学习。(现在感觉大部分课程都有浑水摸鱼的空间,或者说学习效率不高。而且感觉现在同学们都没有很高的积极性,也不太愿意主动沟通,沉默是大多数的情况。但如果给大家平台,就会发现大家真的可以碰撞出思维的火花,真的可以学到很多!)见到很多大佬,感受到大佬们的逻辑,也更加了解每一个实验的设计,更注重细节,同时实验科研技能upup!

学生三:就我个人感受,相比于其他班,在这个班更能学到干货。因为这一模式能够在很大程度上解决“验证性实验”的弊病,形式上更加偏向于“探究性实验”,防止了做实验的时候“有手无心”,能让学生从实验中学到更多。

学生四:可以增加和同学间的交流。之前实验课和周围同学一个学期过后也可能不认识。但这次研究性实验中,和同学之间的交流大大增加了。

学生五:和老师的互动性增加,从老师的点评中学到了很多,批评也让人更加认识到自己的错误。真的有收获,不管是知识面还是各种能力,学到了很多。在这过程中,也看到了很多优秀的同学的能力,也学习到了。

3 教学案例

为了更好地体现教学效果,下面以全文的形式展示了第一小组王茹玘同学的研究性实验论文。从该论文可以看出该小组的同学阅读了大量的文献、精心设计了实验方案和监测方案,进行了必要的预实验对方案进行改进来保证正式实验的顺利完成,最终取得了比较理想的结果,并花了大量时间精心撰写了论文。尽管该论文写作略显稚嫩,论文的系统性稍差,但仍很好地体现了学生在研究性实验中的主观能动性和良好的科研精神,表明我们的教改取得了预期的教学效果。文中所有数据未在其他刊物发表,我们对论文进行了适当的修订,基本反映了论文的原貌,并以教师批注的形式进行了点评。

3.1 前言

小分子酯类是一种重要的精细化工产品,在溶剂、医药、香料与食品工业、化工合成、农药杀虫剂、传感器、新型高分子合成等方面有重要作用,广泛地作为电池载液^[5,6]、偶联试剂^[7-9]、碳负离子给体^[10,11]、羰基化试剂^[12]、芳化试剂^[13,14]、酶或受体抑制剂^[15,16]、传感器涂层^[17]、香味调配^[18]、高分子单体^[19]、药物中间体^[20,21]、肿瘤治疗与标记物^[22,23]、食品稳定剂^[24]等。因此,对酯类分子的高效合成已经成为了众多行业研究的焦点,具有重大的技术、经济、战略意义^[25]。

酯的常用的合成方法包括酸-醇Fischer酯化法^[26]、酰卤-醇酯化法^[27]、羧酸盐-卤代物酯化法^[28]、酯交换法^[29]、Baeyer-Villiger氧化法^[30];在工业生产上也可通过烯、醇、醛类物质氧化偶联得到^[31,32]。而酸催化的Fischer酯化作为最基础、最简单的酯化反应,由于其原料简单、成本较低、副反应少、对催化剂要求不高、收率稳定等特点而被广泛应用,因而具有较高的研究价值。由于Fischer酯化为酸催化的平衡反应,故成功进行该反应的关键是在动力学上使用更高效的催化剂,并在热力学上控制平衡右移。传统的合成方法以浓H₂SO₄为催化剂、甲苯为带水剂,通过加热回流的方式分水,促进平衡右移^[33]。但这种方式存在着溶剂毒性较大、催化效率较低、副反应发生较多、反应装置与后处理方式复杂、热量消耗较多等缺点。

超声波在流体中产生的力场能够通过周期变化的流体剪切力对分子产生力矩,微观上体现为分子运动得更加剧烈,同时,超声波对流体产生的高频变化的剪切力会造成瞬时的高温高压空穴,即

“空化效应”，宏观上体现为被活化的分子比例升高，促进反应的进行，具有催化效率高和节能的特点，因而在有机合成中有着广泛而良好的应用^[34]。

因此本文选取具有代表性的苯甲酸与乙醇作为模型底物，尝试超声波辅助条件下，使用更低的温度和不引入其他溶剂的情况下，比较不同催化剂对Fischer酯化反应的影响，实现苯甲酸乙酯的高效和安全合成(图1)。

(教师批注：这是学生按照《有机化学》杂志格式设计的目录图，设计得非常有意思，较好地体现了目录图准确、美观的要求，是一个很好的设计，在此作为路线设计图展示。)

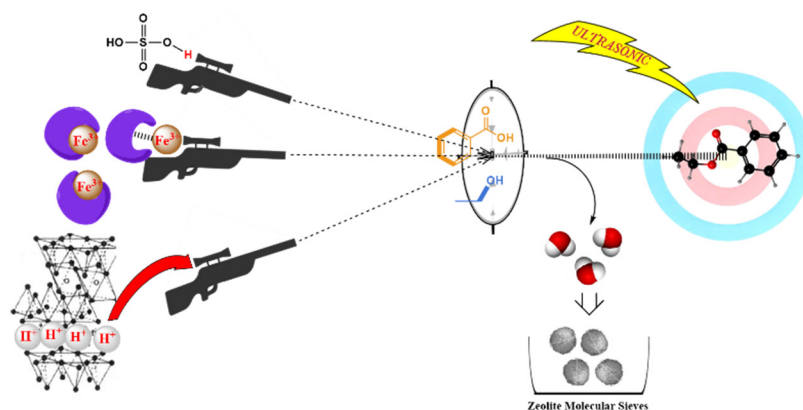
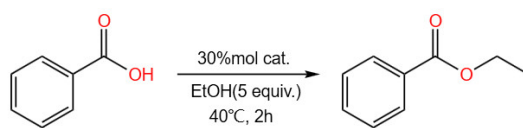


图1 超声波辅助的Fischer酯化反应路线设计图

3.2 结果与讨论

为探究超声波辅助条件下，均相催化剂与非均相催化剂对反应的影响，本文选用了浓硫酸、铁离子负载的NKC-9树脂(Fe(III)@NKC-9)、质子负载的蒙脱土K10(MMT)三种催化剂进行探究。基于节能的酯合成思想，我们将反应温度从常用的乙醇-甲苯回流温度降低到了40 °C，并使用可以重复利用的分子筛作为吸水剂。由于苯甲酸在乙醇中的溶解度较差，我们增加了乙醇的用量，使用了5倍的乙醇。具体反应条件与结果见表1。

表1 苯甲酸酯化反应条件设计^a



编号	反应方式	反应温度/°C	催化剂	转化率 ^b / %		编号	反应方式	反应温度/°C	催化剂	转化率 ^b / %	
				内标法	归一法					内标法	归一法
样1	油浴	40	H ₂ SO ₄	56	30	样4	超声	40 °C	Fe(III)@NKC-9	5	3
样2	超声	40 °C	无	7	5	样5	超声	40 °C	MMT	49 (76 ^d)	31 (76 ^d)
样3	超声	40 °C	H ₂ SO ₄	72	55						

^a反应物用量：苯甲酸(0.05 mol)，乙醇(0.25 mol)，催化剂(15 mmol，按负载酸量计)，总质量8%的分子筛(3A)，反应2 h；

^b利用¹H NMR数据计算所得转化率，具体方法见实验部分，这是反应120 min后的转化率；^c开启超声前反应体系的初始温度维持在40 °C，在超声过程中体系自然升温，温度最终稳定在50 °C左右；^d反应120 min后，分离提纯产物，称重后得到的实际收率

首先比较了传统加热方式和超声波辅助方式对反应的影响(表1中样1和样3)，在浓硫酸催化、40 °C反应条件下，超声波辅助的转化率明显高于传统加热方式。图2是苯甲酸转化率随时间变化的

折线图。总体上,不同反应条件苯甲酸的转化率随反应时间增加而上升。对于传统的浓硫酸催化反应(样1)而言,前60 min反应速度较快,90 min以后,反应速度降低。而辅以超声波(样3)后,转化率显著性提高,随反应时间延长逐步增加,反应120 min后转化率达到55%,与文献报道的超声波酯化反应一致^[35]。推测原因为反应温度的降低导致酯化反应的速率降低;而在超声环境中,超声波在流体中产生的力场同样能够通过周期变化的流体剪切力对分子团产生力矩,微观上体现为分子运动得更加剧烈,同时,在“空化效应”的作用下,反应体系中被活化分子的比例升高,从而能够很好地提高反应速率常数,促进反应的进行。相较于使用甲苯作为带水剂的反应方式而言,样3的条件能够在基本保证产品收率的同时,显著降低反应温度,溶剂可以回收套用,避免了毒性较高的甲苯使用,同时避免了甲苯乙醇混合回收套用的困难,工艺更加环保。

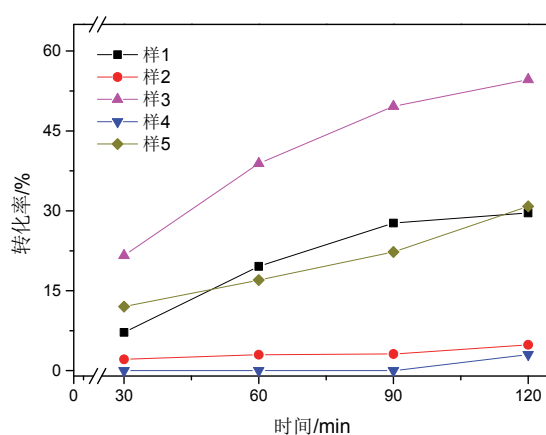


图2 苯甲酸转化率(面积归一法)与反应时间的关系

(教师批注:设计对照实验考察反应条件对化学反应的影响是科学研究的基本功,表1中的条件设计体现了学生们的科研思维。然而,学生们选择反应起始温度一致进行实验设计,忽略了超声加热时体系的温度从40℃升高到50℃的现象。如果将样1的油浴温度设定为50℃,再进行结果对比和分析将更严谨。)

样2为不使用浓硫酸催化的超声波辅助反应,表1和图2的结果表明即使没有添加强酸催化,酯化反应同样可以进行;对比样2和样3,发现强酸可以显著提高酯化反应速率和转化率。因此酯化反应时添加酸催化剂是十分必要的。

(教师批注:在本科学习阶段,常用薄层色谱定性监测反应,判断反应终点。该小组的学生先后研究了气相色谱、液相色谱定量方法以及定量核磁的实验方法,选定核磁共振氢谱定量方法,并进行了尝试,最终选用核磁面积归一法和内标法两种方式计算反应的转化率。内标法是核磁共振定量分析方法之一,但作为反应监测使用准确性较差。因此建议学生以归一法的数据作图,考察转化率随时间的变化。)

此外,为了使反应工艺更加环保,我们尝试采用非均相催化剂的方式催化该反应,这样通过过滤即可除去催化剂,催化剂可以重复利用,避免了大量废水的产生。在强酸催化的基础上,我们同样想尝试非质子的Lewis酸在酯化催化上的表现,而FeCl₃在酯化催化中应用广泛且普遍收率较高^[36,37],因此我们尝试将Fe³⁺负载在NKC-9树脂上(样4)进行反应催化,结果表明收率与不加浓硫酸效果接近。我们认为可能原因是超声波会导致NKC-9树脂结构破坏,在容器内形成凝胶状物质,使得催化剂难以与反应物充分接触,并且生成的产物分子被吸附在凝胶状物质中难以分离,由此可见负载树脂不适于在超声条件下催化反应进行。

为探索结构稳定、不易被超声破坏的非均相催化剂,我们尝试制备H⁺负载的K10型蒙脱土

(MMT), 催化该反应(样5)。由于在反应过程中是取上清液检测并计算转化率, 没有考虑MMT中吸附的产物, 导致样5的转化率整体偏低, 因此图2中样5的结果不具有实际意义。反应2 h后, 洗脱MMT中吸附的产物, 分离纯化后称重, 结果表明该反应实际收率为76%, 明显优于浓硫酸催化(55%)。

(教师批注: 虽然在反应监测过程中取样和样品的后处理过程中仍有不足之处, 学生还是敏锐地发现了这一点, 并在后处理过程中予以了纠正。)

我们分析后认为, MMT对反应催化效果较好的原因是蒙脱土K10具有多个片层结构, 片层与片层之间空隙很大, 经无机酸负载处理后, 其Hammett酸度函数(H_0)从+1.5--3.0降低到-5.6--8.2^[38], 几乎与浓硝酸(-5)、浓硫酸(-12)相当, 并且极大地降低了所用浓硫酸的氧化性, 提高反应选择性, 减少副反应的发生。文献也表明其在催化成醚^[39]、催化酰化^[40]、催化酯合成^[41,42]与酯交换^[43]等方面都有着广泛的应用。同时, 由于蒙脱土比表面积大, 超声波辅助条件下, 在蒙脱土表面更容易形成空化作用, 可以更好地与反应体系相互作用^[44], 酸催化位点的效率更高, 有利于反应的进行。

此外, 通过比较负载前后蒙脱土K10的pXRD数据(图3), 负载后的蒙脱土与原K10的晶体结构基本相同, 而其 c 轴方向晶胞参数有延长, 揭示了其片层之间的距离增大, 对 H^+ 的负载能力增强, 这一现象的产生被认为与负载时体系中的 Zn^{2+} 有关, 其半径较大, 可以作为类似模板剂的角色, 将蒙脱土晶体片层间距离撑开^[45]。根据pXRD偏移与Bragg方程计算, 其 c 轴晶胞参数延长了5.9%。

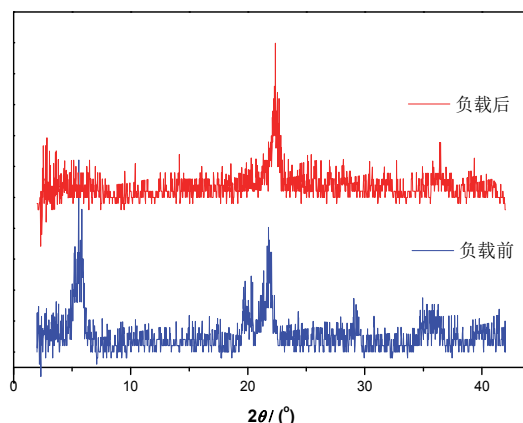


图3 蒙脱土(MMT)负载前后pXRD衍射信号

(教师批注: 学生通过文献阅读和自学, 尝试计算负载后蒙脱土的结构参数, 从而探讨其催化机理, 这一行为正是科学研究中“知其然, 知其所以然”的典型案例。尽管在学习和数据分析过程中还存在疏漏和待改进之处, 对于本科生的能力拓展却是值得鼓励和肯定的。)

3.3 实验部分

3.3.1 仪器与试剂

超声反应在昆山超声KQ3200DE型超声波清洗器中进行, 标准频率40 kHz, 额定功率150 W。 1H NMR在Brucker AVANCE 400 MHz型核磁共振仪上测定, 溶剂 $CDCl_3$, 内标 CH_2Br_2 。pXRD在日本理学Ultima IV型X射线粉末衍射仪上测定, 光管为Cu靶, 功率2 kW。

催化剂有浓硫酸、负载 Fe^{3+} 的NKC-9树脂($Fe(III)@NKC-9$)和负载 H^+ 的蒙脱土K10 (MMT), 吸水剂为3A分子筛。所有实验试剂均为市售分析纯及以上试剂。

3.3.2 实验方法

3.3.2.1 催化剂的制备与表征

NKC-9树脂的负载: 准确称量0.510 g $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, 溶于81.00 mL 5% HCl中, 加入4.53 g NKC-9树脂, 树脂浸入溶液, 静置150 min后过滤, 以10 mL去离子水洗涤树脂三次, 合并滤液与洗涤液为待测液。

Fe(III)@NKC-9负载量的测定：准确称量一定量Na₂EDTA，定容配制EDTA标准溶液。准确移取一定量的待测液，加入1–2滴KSCN指示剂，以EDTA标准液滴定至红色褪去，计算负载率，结果见表2。

表2 Fe(III)@NKC-9 负载量的测定^a

编号	待测液体积/mL	EDTA标准液消耗 ^b /mL	待测液Fe ³⁺ 浓度计算/(mol·L ⁻¹)
1	25.00	2.50	5.05×10^{-3}
2	25.00	2.20	4.44×10^{-3}
3	16.30	1.25	3.87×10^{-3}

^a 以KSCN为指示剂，计算得待测液中Fe³⁺浓度为 $4.45 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，对应NKC-9负载率为80.9%；

^b EDTA标准液浓度 $5.05 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$

蒙脱土K10的负载：取6.5 mL浓H₂SO₄溶于15.0 mL水中，加入1.35 g无水ZnSO₄，搅拌溶解。取5.00 g蒙脱土K10，加入16.0 mL上述溶液，90 °C回流4 h。将混合物抽滤，分别以20 mL水、20 mL乙醇洗涤(最后一滴洗涤液pH ≈ 6)。将滤出物置于75 °C下真空干燥过夜，再在180 °C下烘烤4 h，取出密封待用，为灰白色粉末。

蒙脱土K10负载量的测定：先以邻苯二甲酸氢钾(KHP)基准物标定KOH标准溶液的浓度，见表3。再取10 mL水，搅拌条件下加入准确称量的蒙脱土，以酚酞为指示剂，以KOH标准液滴定至溶液变为淡粉色，计算负载量，结果见表4。

表3 KOH标准溶液的标定^a

编号	KOH待测液体积/mL	KHP基准液消耗 ^b /mL	待测液OH ⁻ 浓度计算/(mol·L ⁻¹)
1	15.00	16.01	0.1158
2	15.00	16.18	0.1170
3	15.00	17.33	0.1254

^a 以酚酞为指示剂，计算得KOH待测液中OH⁻浓度为 $0.1194 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ；^b KHP基准液浓度 $0.1085 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$

表4 MMT负载量的测定^a

编号	MMT样品质量/g	KOH标准液消耗/mL	负载酸量计算/mmol
4	0.2802	16.74	1.999
5	0.3049	17.66	2.109
6	0.3030	19.76	2.360

^a 以酚酞为指示剂，计算得蒙脱土酸负载量为 $7.28 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$

3.3.2.2 酯化反应及反应监测

合成方法一(样1)：取6.1 g (50 mmol)苯甲酸、14.6 mL (250 mmol)乙醇加入至100 mL烧瓶中，加入15 mmol酸当量催化剂，液体总体积为21.5 mL，水浴恒温40 °C，磁力搅拌2 h。

合成方法二(样2–5)：取6.1 g (50 mmol)苯甲酸、14.6 mL (250 mmol)乙醇加入至100 mL烧瓶中，加入15 mmol酸当量催化剂，液体总体积为21.5 mL，保持超声池初始温度40 °C，开启超声维持2 h。

酯化反应监测：利用核磁监测反应进程，具体操作如下：反应液总体积为21.5 mL，反应开始后每30 min取0.1 mL反应液或上清液，过滤膜，滤液旋蒸除去乙醇，剩余物质溶于0.5 mL含 $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 二溴甲烷的CDCl₃中，装入核磁管检测。选取内标CH₂Br₂的特征峰为 δ 4.92 (s, 2H, CH)，苯甲酸乙酯中亚甲基的特征峰为 δ 4.38 (q, 2H, CH, $J = 8.0 \text{ Hz}$)。通过两峰的积分面积(S)计算苯甲酸乙酯在体系中的

的含量, 计算不同时间点的转化率(α)。转化率计算公式如下:

$$\alpha = \frac{0.1 \text{ mmol} \times \frac{21.5 \text{ mL}}{0.1 \text{ mL}} \times \frac{S_{\text{亚甲基}}}{S_{\text{内标}}}}{50 \text{ mmol}} \times 100\% \quad (1)$$

除了内标法, 还可以用归一法计算转化率, 即以苯甲酸和苯甲酸乙酯中苯环上的氢(δ 7.3–8.1, 5H, CH)的积分总面积($S_{\text{芳基}}$)为反应物总量, 苯甲酸乙酯中的亚甲基的积分面积($S_{\text{亚甲基}}$)为产物总量计算转化率, 见公式2。两种方法计算所得的转化率汇入表1, 从表中可以看到, 两种方法计算所得的转化率不同, 但规律相同。归一法得到的不同时间点的转化率数据汇入图2。

$$\alpha = \frac{5 \times S_{\text{亚甲基}}}{2 \times S_{\text{芳基}}} \times 100\% \quad (2)$$

对于非均相催化剂的反应体系, Fe(III)@NKC-9和MMT, 由于催化剂对产物的吸附, 取不同时间点的反应上清液得到的转化率低于实际转化率。为了测得反应120 min时的实际转化率, 分别用热乙酸乙酯洗涤催化剂。由于Fe(III)@NKC-9树脂在超声作用下结构被破坏, 形成凝胶, 很难分离吸附在树脂中的产物。而MMT催化剂组, 经过产物分离和提纯后称重, 得到的实际收率也记录在表1中。

均相反应产物的提纯方法: 向体系中加入饱和 Na_2CO_3 溶液, 调节pH至7–9之间, 加入60 mL乙酸乙酯分两次萃取水层, 合并萃取液, 用20 mL饱和食盐水洗涤, 分离有机层, MgSO_4 干燥。减压脱溶剂, 减压蒸馏, 收集107–108 °C/20 mm Hg的馏分, 称量。

非均相反应产物的提纯方法: 过滤反应液, 用20 mL热乙酸乙酯洗涤催化剂, 合并反应后滤液处理液(按均相反应产物的提纯方法得到的有机层)和催化剂洗涤液, MgSO_4 干燥。减压脱溶剂, 减压蒸馏, 收集107–108 °C/20 mm Hg的馏分, 称量。

3.3.2.3 产物表征

苯甲酸乙酯, 无色透明油状液体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.38 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

3.4 结论

对于苯甲酸乙酯的Fischer酯化合成, 40 °C温度下使用超声辅助加热、质子负载的蒙脱土K10催化反应, 产物收率较高。该反应具有收率高、无溶剂、温度低、后处理简单等优点。这在一定程度上可以优化类似的小分子酯的Fischer合成, 即在超声条件下, 配合分子筛等吸水物质与负载蒙脱土等结构稳定的非均相催化剂, 可以在较低温度下使用无溶剂方法以较高的产率合成目标酯分子。

4 学生反思与总结

这次研究性学习促使我们检索并阅读了较多的文献, 我在这一过程中学习文献思路, 与同组的同学讨论并设计了优化苯甲酸乙酯的Fisher合成反应的实验方案。在查找文献寻找优化这一酯化反应的条件时遇到了不少困难, 一方面由于小分子酯化反应的研究已经趋于完备, 很难寻找到体现出创新之处的改进思路, 而简单地复刻文献反应并不能体现出“研究性实验”的“研究性”; 另一方面是很少有文献直接针对苯甲酸乙酯这种分子的酯化反应解决问题, 大多针对性不足, 难以体现出“目标导向”。于是, 如何在文献中寻找有效信息能“为我所用”来解决问题, 就成了我们的第一道坎。最终为解决反应温度高、使用有害溶剂、浓硫酸催化导致副反应发生和产生废液这三个在“微波加热辅助合成苯甲酸乙酯”教材实验中出现的問題, 我们通过查阅文献和归纳总结, 分别提出了改用超声波辅助以降低反应温度、改用无溶剂体系进行反应、换用以MMT为代表的非均相酸催化剂进行催化以解决以上问题。

现在回头看这些实验方案都或多或少存在着对比不充分、控制实验不严谨等问题: 例如我们当时忽略了超声波使体系自然升温的这一现象, 将超声起始的40 °C直接作为油浴加热组的反应温度, 而若要显示出超声对反应的促进作用则将对比的油浴加热温度设置为超声结束的50 °C更为合适; 又

如在设计质子负载的蒙脱土K10促进酯化反应的实验时,应当再设置一组未负载质子的蒙脱土K10作为对比试验,以排除蒙脱土K10中Al-Si-Mg氧簇固有结构本身对反应的影响。因此,我们发现在实验与报告撰写后的总结往往能够促使我们思考并发现实验设计与操作上的误区,只有不断意识到不足之处才能让研究不断进步。这也说明了目标导向的研究性实验对于研究能力的提升,不仅体现在实验前的调研设计、实验中的优化与实验后撰写论文的思考和讨论,更体现在这一研究性实验结束之后的反思和总结。

5 案例分析

学生用超声波辅助酯化反应的实验设计有一定的新颖性,同时该反应具有条件温和、不使用有毒有害溶剂、乙醇很容易回收利用、操作简单等特点。该实验使用了超声波清洗仪,没能采用教学实验室的带搅拌功能的超声波合成设备,影响了实验效果。尽管实验结果有些粗糙,收率仅有76%,但也比实验教材及以甲苯为带水剂,微波辅助的合成方法收率要略高^[46],显示了超声波辅助方法在Fischer酯化反应中的有效性。学生的研究结果既对小分子酯类化合物合成有一定的借鉴意义,又可以作为本科有机化学实验中超声波辅助酯化反应实验的一个优选项。在实际教学中可以将催化剂合成穿插在实验时间短的前期实验中,核磁监测反应部分可以在实验时取样处理,实验后利用课余时间测试并分析结果。

作为本科研究性实验教学,由于时间所限,尽管论文没能就催化剂套用和收率等问题进行进一步的深入研究,但在实验过程中学生们自己提出了很多新思路、自学了很多新知识、自行解决了很多实际问题,已经充分地体现了目标导向的研究性实验在本科实验教学中的优势和对于创新能力培养的教学效果。

6 结语

本文是对如何在实验课堂上培养学生“勇于探索的创新精神和善于解决问题的实际能力”的一次探索,也是对《有机化学实验教学对科研素养的培养——目标导向的研究性实验与创新能力培养》一文^[4]的案例总结。本文以学生期末考试的研究论文“超声波辅助的Fischer酯化反应条件初探”为例,通过学生论文的全文展示、教师批注和学生反思相结合的方式,呈现了培养学生创新精神和科研能力的过程,直观地再现了学生们从选题、文献查阅、方案设计、实验优化直到论文撰写的全过程,以及学生们发现问题、提出解决方案和方案验证与优化和对实验的反思的思维过程。

创新人才的培养是我国建设创新性国家的关键所在。传统的有机化学实验课教学主要注重实验的基本操作技能的培养,并不适应创新性人才的培养。如何在实验教学中给学生提供一块属于自己的自由生长的空间是拔尖人才培养的关键。从查阅文献、方案设计、实施、分析问题、找原因到解决的过程是科研实验室中一个非常普通的过程,但是如何在本科教学中实现,却是一个非常难的课题。本文希望通过我们的实例与同行共同探讨本科教学中创新精神和科研能力的培养方法。

此外,“来源于学生,应用于学生”的故事也将更加激励学生们未来从事基础科学研究工作,提高“学生服务国家服务人民的社会责任感、勇于探索的创新精神和善于解决问题的实际能力”。

参 考 文 献

- [1] 赵卫光, 关英. 大学化学, **2020**, 35 (5), 256.
- [2] 赵卫光, 关英. 大学化学, **2021**, 36 (4), 2005076.
- [3] 赵卫光, 关英. 化学教育, **2020**, 42 (18), 125.
- [4] 赵卫光, 关英. 大学化学, **2023**, 38 (2), 32.
- [5] 乔飞燕, 鲁平, 王海军, 郝嵘, 潘仪. 一种用于锂离子电池的电解液和锂离子电池. 中国, CN113839088[P]. 2021-12-24.
- [6] 肖称茂, 何鹏, 任建国. 纳米二氧化硅-硅基复合材料、制备方法及包含该复合材料的锂离子电池. 中国, CN106328909[P]. 2017-01-11.

- [7] Mwangi, M. T.; Schulz, M. D.; Bowden, N. B. *Org. Lett.* **2009**, *11* (1), 33.
- [8] Gessner, R. K.; Chibale, K. *Synlett* **2009**, *17*, 2839.
- [9] Parks, D. J.; Piers, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (39), 9440.
- [10] 黄栋, 陈志荣, 尹红, 化学试剂, **2005**, *27* (11), 641.
- [11] Marcoux, L.; Florek, J.; Kleitz, F. *Appl. Cat. A- Gen.* **2015**, *504*, 493.
- [12] Sibi, M. P.; Despande, P. K.; Laloggia, A. J. Method for Preparation of Optically Active Diarylalanines. US5623087, 1997-04-22.
- [13] Siddiqui, M. A.; Nan, Y.; Patel, M. F.; Reddy, P. A. P.; Mansoor, U. F.; Meng, Z.; Vitharana, L. D.; Zhao, L.; Mandal, A. K.; Liu, D.; *et al.* Preparation of Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine Compounds as mTOR Inhibitors. WO2011090935, 2011-07-28.
- [14] Yu, X.; Chen, K.; Yang, F.; Zha, S.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2016**, *18* (20), 5412.
- [15] Ince, S.; Arslan-Acaroz, D.; Demirel, H. H.; Varol, N.; Ozyurek, H. A.; Zemheri, F.; Kucukkurt, I. *Biomed. & Pharmacother.* **2017**, *96*, 263.
- [16] Song, R.; Liu, F.; Yang, J.; Yao, L.; He, L.; Qin, B. *J. Macromol. Sci. B* **2011**, *50* (7), 1260.
- [17] Satou, A.; Sagawa, J.; Sun, H. M.; Sibamoto, Y.; Yonomoto, T. *Nucl. Eng. Des.* **2021**, *379*, 111234.
- [18] 李美萍, 苗潇潇, 张生万, 食品科学, **2014**, *35* (8), 163.
- [19] 於险峰. 一种光扩散型膜: 中国, CN106084504[P]. 2016-11-09.
- [20] Schierle, S.; Neumann, S.; Heitel, P.; Willems, S.; Kaiser, A.; Pollinger, J.; Merk, D. *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (15), 8369.
- [21] Brown, D. S. Preparation of 3-(3-Amidophenyl)-3,4-dihydroquinazolin-4-ones for Treating Diseases Mediated by Cytokines: WO2000055153, 2000-09-21.
- [22] Agbaje, O. C.; Fadeyi, O. O.; Fadeyi, S. A.; Myles, L. E.; Okoro, C. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (3), 989.
- [23] Badger, G. M.; Harris, R. L. N.; Jones, R. A.; Sasse, J. M. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4329.
- [24] Davidek, J. *J. Chromatogr.* **1962**, *9*, 363.
- [25] 王莲芝. 我国丙烯酸及其酯类发展战略浅谈//全国第三届精细化工发展战略研讨会论文集. 全国第三届精细化工发展战略研讨会, 上海, 1995: 227-232.
- [26] Rath, J. O.; Shankarling, G. S. *ChemistrySelect* **2020**, *5* (9), 2787.
- [27] Busto, E.; Gotor-Fernandez, V.; Montejo-Bernardo, J.; Garcia-Granda, S.; Gotor, V. *Org. Lett.* **2007**, *9* (9), 2787.
- [28] 游云深, 田振江. 一种苯甲醇的生产工艺: 中国, CN110903162[P]. 2020-03-24.
- [29] Hennessy, M. C.; O'Sullivan, T. P. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 22859.
- [30] Du, R.; Yuan, H.; Zhao, C.; Wang, Y.; Yao, J.; Li, H. *Mol. Catal.* **2020**, *490*, 110947.
- [31] Gopinath, R.; Barkat, B.; Talukdar, B.; Patel, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (7), 2944.
- [32] Gaifutdinova, E. K.; Beresnev, V. V. *Russ. J. Appl. Chem.* **2002**, *75* (3), 441.
- [33] 朱建萍, 史鸿鑫, 项菊萍, 武宏科, 马淳安. 化学学报, **2006**, *64* (18), 1921.
- [34] Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *13* (7), 1902.
- [35] Khurana, J. M.; Sahoo, P. K.; Maikap, G. C. *Synthetic Commun.* **1990**, *20* (15), 2267.
- [36] Prousis, K. C.; Avlonitis, N.; Heropoulos, G. A.; Calogeropoulou, T. *Ultrason. Sonochem.* **2014**, *21* (3), 937.
- [37] Funabiki, T.; Sugio, D.; Inui, N.; Maeda, M.; Hitomi, Y. *Chem. Commun.* **2002**, *5*, 412.
- [38] Pontes, L. F. B. L.; Souza, J. E. G.; Galembeck, A.; Melo, C. P. *Sens. Actuators B Chem.* **2013**, *177*, 1115.
- [39] Mitsudome, T.; Matsuno, T.; Sueoka, S.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K. *Green Chem.* **2012**, *14* (3), 610.
- [40] Bantu, B.; Singh, G.; Kaur, S.; Kumar, N.; Kapur, G. S.; Kant, S.; Malhotra, R. K. Ziegler-Natta Catalyst Systems Comprising a 1,2-Phenylenedioate as Internal Donor, Process for Preparing the Same, and Use the Catalyst for Olefin Polymerization. WO2014013401, 2014-01-23.
- [41] Nagy, N. M.; Jakab, M. A.; Konya, J.; Antus, S. *Appl. Clay Sci.* **2002**, *21* (3/4), 213.
- [42] Ramesh, S.; Prakash, B. S. J.; Bhat, Y. S. *Appl. Clay Sci.* **2010**, *48* (1/2), 159.
- [43] Kanda, L. R. S.; Corazza, M. L.; Zatta, L.; Wypych, F. *Fuel* **2017**, *193*, 265.
- [44] Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35* (2), 180.
- [45] Clark, J.; Kybett, A.; Macquarrie, D.; Barlow, S.; Landon, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1353.
- [46] 陈淼, 陈永嘉, 丁尔东, 戴畅航, 房璠, 高凯旻, 霍佳彤, 江晓宇, 江子渊, 李阳, 等. 大学化学, **2017**, *32* (7), 23.