

基于产品质量控制的大学化学实验设计 ——以“富马酸亚铁合成工艺的优化”为例

马海凤, 田笑丛, 王凤彬, 奚忠华, 王庆*

化学国家级实验教学示范中心(南京大学), 南京 210023

摘要: 为适应新时代化学类人才培养需求, 依托原料药产品的开发思路, 设计了富马酸亚铁合成工艺的优化实验。实验涉及化合物的制备、滴定分析、仪器表征等内容, 以研究式实验的方式开展, 全面地训练了学生的综合实验能力, 调动了学生的积极性, 获得了良好的实验教学改革效果。优化后的合成工艺简单、快捷, 使得富马酸亚铁在各项指标上都达到了药典的要求, 有效实现了产品质量控制的目标。

关键词: 富马酸亚铁; 工艺优化; 研究式实验; 实验教学改革; 质量控制

中图分类号: G64; O6

Design of College Chemistry Experiment Based on Product Quality Control: Taking “Optimization of Ferrous Fumarate Synthesis Process” as an Example

Haifeng Ma, Xiaocong Tian, Fengbin Wang, Zhonghua Xi, Qing Wang *

National Demonstration Center for Experimental Chemistry Education (Nanjing University), Nanjing 210023, China.

Abstract: To address the evolving demands for chemical talent development in the new era, we designed an optimization experiment for the synthesis process of ferrous fumarate, incorporating the development principles of raw pharmaceutical products. This comprehensive experiment encompassed compound preparation, titration analysis, and instrumental characterization, conducted through a research-oriented approach. The implementation of this experiment effectively enhanced students' comprehensive experimental skills, stimulated their learning motivation, and achieved remarkable outcomes in experimental teaching reform. The optimized synthesis process demonstrated simplicity and efficiency, enabling ferrous fumarate to meet all pharmacopoeia specifications, thereby successfully accomplishing the objective of product quality control.

Key Words: Ferrous fumarate; Process optimization; Research experiment; Experimental teaching reform; Quality control

化学是一门实践科学。化学实验类课程更加注重培养学生的动手操作能力、思维方式及解决实际问题的能力^[1]。随着科技的发展, 化学学科不断与其他学科(如生命、材料、医学、环境、能源等)交叉融合, 这给化学实验教学也带来较多挑战^[2]。为适应新时代化学类人才培养的目标, 不仅需对基础实验教学的内容做出革新^[3,4], 以增加实验的科学性、前沿性、交叉复合性等, 同时也要进行教学模式等的改革^[5,6], 在保证学生锻炼基本操作技能的同时, 又能与科研、其他学科或实际生产接轨,

收稿: 2024-09-10; 录用: 2024-10-28; 网络发表: 2025-04-21

*通讯作者, Email: wangqing@nju.edu.cn

基金资助: 数字赋能 全面提升化学本科实验教学质量——基于大类培养的《化学实验基础》教学内容更新 Z20240202

以激发学生的兴趣，培养学生的创新思维。

南京大学“大学化学实验”主要面向大一学生开设，以基本操作、基本技能、基本知识、综合能力与素质的培养为主线组织实验教学。调研发现，在大学化学实验中开设与其他学科交叉的(复合型的)基础化学实验，受学生的青睐度更高，且大一学生在没有专业分流前接触涉及不同学科方向的化学实验，更有利于他们后期分流方向的选择。作为大学化学实验的一个经典项目，富马酸亚铁的制备及其组成测定实验^[7-9]在许多高校都有开设，实验本身属于化学学科结合医药学方向的一个基础综合实验。但是传统的实验开设方式基本是照方抓药，不能充分调动学生的主观能动性，缺乏科研思维的培养。研究设计型实验以其能促进学生的自主学习、培养学生的综合能力而备受欢迎^[6,10]。本文以开设“富马酸亚铁合成工艺的优化”实验为例，以原料药产品的开发和质量控制为目标，通过研究式实验的方式，突出学生的主体作用，使学生在实践中获取最优合成工艺，增加了学生的实验兴趣，同时也培养了学生的文献调研能力和解决问题的能力，激发了探索精神。

1 实验教学安排

1.1 教学方案设计

富马酸亚铁(富血铁)是一种治疗缺铁性贫血的安全有效的补铁药品，属有机酸铁，化学性质稳定，含铁量高达32.87%，常用于药品及饲料添加剂等^[11,12]。它在动物体内以 Fe^{2+} 形式被吸收，副反应低于硫酸亚铁。市售的富血铁会含有少量的 Fe(III) ， Fe(III) 含量多少影响色泽和质量。由于在生物体内运送以及与血红蛋白结合的都是 Fe(II) ， Fe(III) 对维生素具有破坏作用，使得铁在人体内不能正常代谢，故 Fe(III) 含量过高会导致一系列的副作用，因此产品中 Fe(III) 的含量是富马酸亚铁的一个重要的质量指标。中国药典2020版^[13]规定：产品中富马酸亚铁的含量不得小于93.0%、 Fe(III) 的含量不得大于2.0%，120 °C干燥失重不得大于1.5%。

基于以上富马酸亚铁药品生产的质量和效益要求，确立实验目标：合成的产品需达到药典要求且需考虑成本及合成工艺的简单化。在开设实验前四周，提前发布实验课题及实验目标要求，教师指导学生调研文献，查找富马酸亚铁的合成及产品纯度测定方法，进行实验方案的设计；学生于开课前两周提交实验方案，教师批阅并点评，提供原料价格清单，提示学生基于实验室现有条件，综合考虑多种因素，进行方案的修改和敲定；开课时，学生根据产品产率及纯度不断优化实验方案，实现产品的质量控制在，得到最优合成工艺；实验结束后对实验及研究式流程进行交流讨论。整体教学方案设计如图1所示。

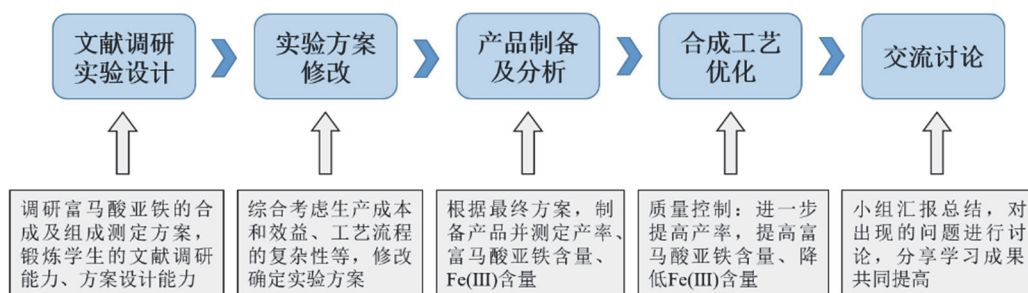


图1 “富马酸亚铁合成工艺优化”实验的教学设计

1.2 实验目的

- (1) 学习制备富马酸亚铁的基本原理和操作技术；
- (2) 学习铈量法测定 Fe(II) 及碘量法测定 Fe(III) 的基本原理和操作方法；
- (3) 巩固化合物制备的基本操作，学习紫外分光光度计、红外光谱仪的工作原理和操作流程；
- (4) 了解成品开发和质量控制的相关知识，激发学生的实验兴趣，培养学生的科研探索精神。

2 实验内容

2.1 试剂与仪器

试剂：顺丁烯二酸酐(AR)，硫脲(AR)，七水硫酸亚铁(AR)， $3\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 硫酸溶液，碳酸钠(AR)，基准草酸钠，碘化钾(AR)， $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氯化钡溶液， $6\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液，硫酸铈(IV)标准溶液($0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)，硫代硫酸钠标准溶液($0.01\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)，1.5%邻二氮菲-亚铁指示剂， $0.5\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 淀粉指示剂，磷酸(AR)。

仪器：磁力加热搅拌器(广州IKA, RHB1 S25)，循环水式真空泵(郑州长城, SHB-III G)，紫外分光光度计(上海美谱达, UV1100)，红外分光光度计(德国布鲁克, Vector33型)。

2.2 制备原理

实验以顺丁烯二酸酐为原料，硫脲为催化剂，加热制得反丁烯二酸(富马酸)。富马酸与硫酸亚铁反应制得富马酸亚铁。反应原理见图2。

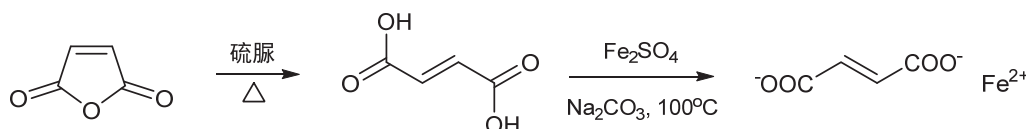


图2 富马酸亚铁合成的反应原理

2.3 合成过程

(1) 反丁烯二酸的制备：取2.5 g 顺丁烯二酸酐，加入20 mL纯水，温热溶解。加入0.1 g硫脲催化剂，溶液在搅拌下加热煮沸约4 min。当有较多固体析出时立即冷却，结晶，抽滤，洗涤，沸水浴烘干后称重，记录产量。

(2) 富马酸亚铁的合成：将2.0 g反丁烯二酸置于100 mL三口烧瓶中，加适量水，加热溶解，用 Na_2CO_3 调节溶液pH为6.5–6.7。安装好回流装置，用电热套加热，搅拌，加热至沸。然后从冷凝管上口缓慢加入含5.2 g $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 的水溶液(20–30 mL)，维持反应温度 $100\text{ }^\circ\text{C}$ ，充分搅拌30–90 min。冷却，抽滤，用水洗涤沉淀至无 SO_4^{2-} ，沸水浴烘干，得棕红(或棕)色粉末。

[注]： SO_4^{2-} 的检验：取漏斗下端洗液2滴，加入1滴 $6\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl酸化，加入2滴 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BaCl_2 溶液，振荡，无白色沉淀，证明 SO_4^{2-} 已洗净。

2.4 产品纯度的测定

(1) 富马酸亚铁的含量测定

准确称取0.3 g产品两份，加入15 mL $3\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ H_2SO_4 溶液，温热溶解样品，流水冷却。加50 mL纯水、4滴邻二氮菲-亚铁指示剂，用 $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ 标准溶液滴定至溶液呈浅蓝色，同时做试剂空白。计算每份样品中富马酸亚铁的百分含量、平均百分含量及相对偏差。

(2) Fe(III)的含量测定

准确称取产品0.5 g，加入25 mL纯水和5 mL $6\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl溶液，温热溶解完全后流水冷却。加入1 g KI，振摇溶解，暗处放置5 min。加纯水70 mL，用 $0.01\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 标准溶液滴定至淡黄色，加入2 mL淀粉指示剂，继续滴定至蓝色消失即为终点。平行测定两份，计算每份样品中Fe(III)的百分含量、平均百分含量及相对偏差。

(3) 含水量的测定

准确称取0.5 g产品两份，在 $120\text{ }^\circ\text{C}$ 下干燥至产品恒重，计算失重比，即可测得产品的含水量。

(4) 富马酸含量测定

富马酸亚铁中的富马酸含有不饱和键，其在稀磷酸溶液中、紫外波长210 nm处有最大吸光度值，通过在同一条件下与标准样品的吸收曲线进行对比，测出富马酸的含量。

(5) 红外光谱的测定

采用KBr压片法测定产品的红外光谱。

3 实验结果与讨论

3.1 合成工艺比较及优化

合成工艺是否合理决定了产率的高低和产品质量的好坏。针对合成步骤的细节如碳酸钠加入方式、FeSO₄溶液配制方式等对实验进行了调控和优化,表1中列出了几种合成方案在操作步骤中的异同点。

表1 几种合成方案的操作步骤异同点

操作步骤	方案1	方案2	方案3
pH调节	10%碳酸钠溶液	固体碳酸钠+硫酸	固体碳酸钠+硫酸
FeSO ₄ 溶液配制	无氧水	硫酸+纯水	硫酸+纯水
溶剂用量/mL	60-70	40	40
加料方式	滴加	滴加, 脱脂棉过滤	滴加, 脱脂棉过滤
反应时间	1.5 h	1 h	0.5 h

由于富马酸亚铁可溶于稀酸,当反应体系的酸度较高时,会降低产率;当反应体系的酸度过低时,Fe(II)容易氧化为Fe(III),导致产品纯度降低。因此合成工艺中反应体系酸度的控制非常重要。实验结果表明调节溶液pH为6.5-6.7时,可获得较高的产率和产品纯度。

基于质量控制的要求,富马酸亚铁产品要求有高含量的Fe(II)和较低含量的Fe(III)。为了降低高温反应过程中Fe(II)被氧化的概率,研究者采用在反应体系中加入二氧化硫脲、铁粉、亚硫酸氢钠等还原性物质,或使用氮气保护等方法^[14-16]。这些措施可在一定程度上减少Fe(II)的氧化,但也带来了一系列的其他问题,如原材料成本增加、反应设备复杂、铁粉残留、还原效果不佳等,不利于生产工艺流程的简单化以及效益的提升。

图3为几种方案下的4次实验结果的平均产品产率、富马酸亚铁含量及Fe(III)含量对比图。方案1中需预先配制碳酸钠溶液和准备新制冷却无氧水,操作相对繁琐。方案2和方案3中省去这两部分操作,使得制备工艺更加简便。从图3中的结果可以看出,按方案1合成的产品中富马酸亚铁的含量和Fe(III)的含量均不符合中国药典2020版的要求,这是因为即使采用无氧水配制FeSO₄溶液,在滴加的过程中,FeSO₄溶液的颜色也会逐渐加深,说明有部分Fe(II)被氧化,1.5 h的反应时长也加大了Fe(II)

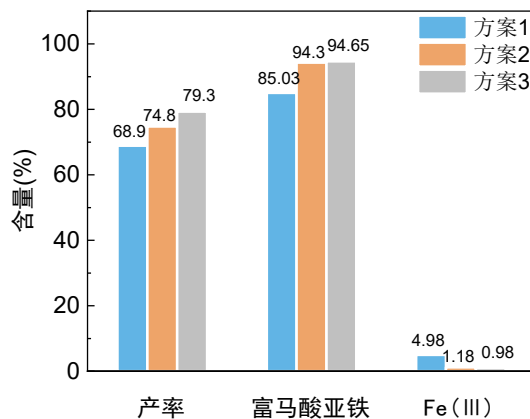


图3 不同方案下的平均产品产率及组成对比条形图

被氧化的概率，且原料 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 中不可避免地会含有少量的 Fe(III) ，这使得产品中的 Fe(III) 含量容易超标。由于酸性环境可以降低 Fe(II) 水解和氧化的几率，方案2和方案3在配制 FeSO_4 溶液时加入少量的硫酸，在溶液滴加时采用脱脂棉过滤以除去原料中大部分的 Fe(OH)_3 。此外采用直接添加碳酸钠固体调节pH的方式，可减少溶剂容量，有利于提高反应速率和产品产率。为了进一步降低 Fe(II) 被氧化的几率，将反应时间缩短为1 h和0.5 h，考察产率与产品纯度指标。采用方案2和方案3制得的产品中富马酸亚铁的含量和 Fe(III) 的含量均符合中国药典2020版的要求，产品产率和纯度相比方案1均有明显提升。同时对比方案2、3的结果发现，延长反应时间对产品产率和纯度的提升并无明显改善，故采用优化后的合成工艺即方案3可获得满意的实验结果。

3.2 富马酸亚铁和 Fe(III) 的含量测定

产品中富马酸亚铁含量按中国药典2020版测定。实际操作时直接使用纯水代替无氧水以简化操作，二者的实验结果几乎完全一致。图3中的富马酸亚铁含量为使用纯水溶剂测定的结果。

测定产品中 Fe(III) 的含量时，中国药典2020版采用2 g称样量、3 g碘化钾，用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 标准溶液滴定。按照药典标准的规定，产品中 Fe(III) 的含量应小于2.0%。据此操作，滴定所消耗的 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 标准溶液的量约为7 mL，测量精度相对较低，同时此法所需的样品和碘化钾的量均较多。实际操作中将样品称样量变更为0.5 g，碘化钾用量改为1 g，采用 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 标准溶液滴定。改进后的操作在减少药品消耗的同时，也大大提高了测定精度。图3中的 Fe(III) 含量为优化测定方案后的结果。

3.3 样品的含水量

选取了四份采用优化工艺制得的产品在 $120 \text{ }^\circ\text{C}$ 下干燥至恒重，四份样品的干燥失重百分比分别为0.15%、0.08%、0.07%、0.14%，均符合药典标准要求。

3.4 紫外光谱

产品中富马酸含量在药典中没有给出具体要求，根据富马酸亚铁的分子式，可推出富马酸的理论含量约为68%。配制标准系列溶液，采用紫外可见分光光度法在波长210 nm处测定吸光度，绘制工作曲线，见图4。实验结果表明，工作曲线在 $0\text{--}12 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好，在该范围内回归方程 $y = 0.1161x + 0.0358$ ，相关系数 $R^2 = 0.9996$ 。选取四份优化工艺制得的样品，配制质量浓度约为 $5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的样品溶液，测试紫外吸光度，与标准曲线对照，计算得出样品中富马酸的含量分别为66.6%、65.8%、67.4%、65.9%，均接近理论含量。

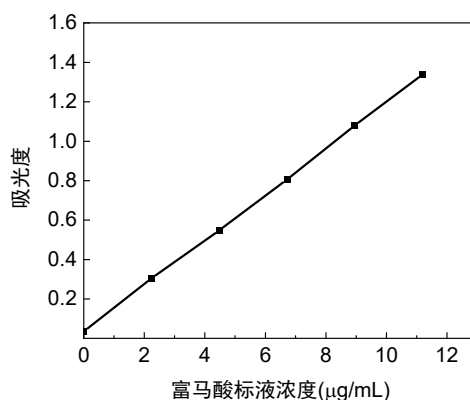


图4 富马酸的工作曲线

3.5 红外光谱

实验制备的富马酸及富马酸亚铁的红外光谱图见图5。从图5中可以看出富马酸亚铁中羧基 $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1552 \text{ cm}^{-1}$ ，相较富马酸($\nu = 1674 \text{ cm}^{-1}$)发生了红移，这是因为羧酸根与 Fe^{2+} 的键合使得键长增

加, 振动频率降低, 从而造成了吸收带的红移。对比《药品红外光谱集》513图中富马酸亚铁的标准红外光谱图, 可以看出二者基本一致, 证明合成的产物确为富马酸亚铁。

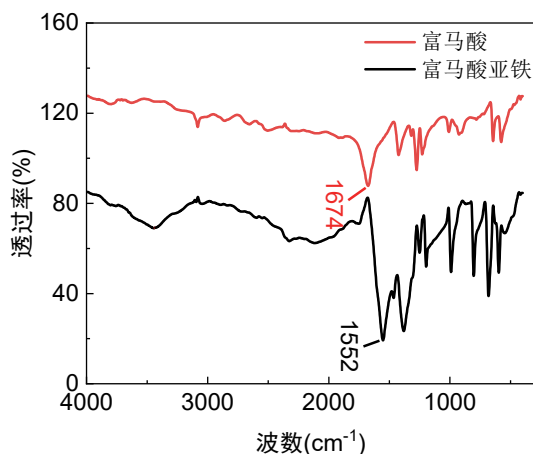


图5 富马酸与自制富马酸亚铁的红外光谱对照图

4 实验教学成效

教学实验过程中, 考虑到课时安排, 将学生分组进行实验, 最后进行汇报总结及分析。教师在整个过程中起到引导、辅助答疑及规范学生基本操作的作用, 学生通过控制反应条件及对产品质量的分析, 最终优化了合成工艺, 实现了产品的质量, 取得了良好的教学效果。

(1) 本实验包含化合物的制备、滴定分析、仪器分析、重量分析等内容, 实验教学内容丰富, 学生的实验技能得到了全面的训练, 增强了综合实践能力。

(2) 通过考察不同因素(如pH调节、溶液配制方法、物料配比、加料方式、反应时间、反应物用量等)对富马酸亚铁的产率及纯度的影响, 采用控制变量的方式对合成工艺进行优化, 增强了学生的实验探究能力, 锻炼了学生的科研思维。

(3) 实验完成后学生就降低Fe(II)被氧化概率的举措、提高产率的策略、实验过程中遇到的问题及解决方案等方面进行了交流讨论, 充分调动了学生的主动积极性。研究式的实验开展方式锻炼了学生的文献调研能力及发现问题、解决问题的能力, 大大提高了学生的实验参与度。

(4) 通过本实验, 学生接触到实用性药物的制备流程, 了解到质量控制的重要性; 学习产品开发需要考虑的因素, 积极思考, 主动探索, 增加了实验兴趣, 有效提升了教学质量。

此外, 根据教学对象、教学时长和培养目标的不同, 还可选取相应的模块开展不同形式的实验教学, 具体方案见表2, 进一步扩大了该实验的教学应用范围, 可以给相应高校实验的开展提供借鉴。

表2 推荐的几种教学方案

实验模块	涉及内容	课时安排
富马酸亚铁的制备	加热、过滤、离子检验等	4 h
富马酸亚铁的合成及其组成的测定	化合物的制备相关操作、铈量法滴定分析、碘量法滴定分析	8 h
富马酸亚铁的合成及产品分析	化合物的制备相关操作、氧化还原滴定法、分光光度法、重量分析法等	16 h
富马酸亚铁的合成工艺优化	研究式实验(针对工艺中的原料配比、酸度控制、反应时长等环节进行对比实验)	16-24 h

5 结语

本文以原料药产品的质量控制在目标, 设计了“富马酸亚铁合成工艺的优化”教学实验, 实验原材料低廉易得, 合成工艺简单快捷。实验涵盖了化合物的制备、滴定分析、仪器表征等内容, 全面地训练了学生的综合实验能力。学生通过文献调研-方案设计-实验操作及改进-交流汇报的全流程, 充分调动了其主观能动性, 加强了基本操作技能的训练和掌握, 锻炼了文献调研能力、实验探究能力, 初步训练了科研思维, 同时让学生了解了产品开发的相关知识, 激发了学生的实验兴趣, 实现了课程教学效果和学生综合素养的双提升。

根据大学化学实验面向的专业受众, 除了与医药学方向的结合, 还可开设化学与环境、材料、能源等方向交叉融合的实验。复合型的大学化学实验教学内容对于化学实践类人才培养和实验教学改革都具有积极的意义。

参 考 文 献

- [1] 2013–2017年教育部高等学校化学类专业教学指导委员会. 大学化学, **2017**, *32* (8), 1.
- [2] 张树永, 朱亚先. 中国大学教学, **2018**, No. 3, 25.
- [3] 闫丽, 杜家耀, 李晖, 彭绍春, 熊嫣. 实验室研究与探索, **2024**, *43* (5), 140.
- [4] 王秀霞, 王艳丽, 王修中. 实验室研究与探索, **2022**, *41* (10), 206.
- [5] 王彩荣, 苏静, 梁亚琴, 孙凯. 大学化学, **2023**, *38* (10), 185.
- [6] 赵卫光, 关英. 大学化学, **2023**, *38* (2), 32.
- [7] 湖南省化学化工学会命题组. 化学教育, **2001**, No. 2, 45.
- [8] 刘志宏. 无机化学实验. 北京: 高等教育出版社, 2016: 134–136.
- [9] 毛丽秋. 化学研究与设计性实验. 长沙: 湖南师范大学出版社, 2008: 33–36.
- [10] 董立军, 杜鹏程, 陆广农, 王薇. 大学化学, **2024**, *39* (4), 361.
- [11] 苏雁, 方拥军, 何丽雅, 刘玉峰, 郝良纯, 郑敏翠, 翟晓文, 胡绍燕, 李爱敏, 王天有. 中国小儿血液与肿瘤杂志, **2020**, *25* (4), 200.
- [12] 谭振聪. 饲料添加剂-富马酸亚铁生产工艺研究[硕士学位论文]. 南宁: 广西大学, 2017.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典2020版 二部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1705–1706.
- [14] 李培培, 贾荣畅, 梁辉, 唐晓婵, 徐婷, 纪晓红, 冯维春. 一种富马酸亚铁的生产工艺: 中国, CN110845325A[P]. 2020-02-28.
- [15] 詹志春. 富马酸亚铁的生产工艺: 中国, CN1680255A[P]. 2005-12-05
- [16] 何家运, 曾虹, 黄吉波, 刘长辉, 杨晓峰, 迟春艳, 韩红平, 万永有, 王鲁保, 任泽林, 等. 饲用富马酸亚铁的制备方法: 中国, CN102370055A[P]. 2012-03-14.