

项目教学法在药物合成教学实践中的应用

陈骏 易欢 裴叔宸*

(重庆科技学院化学化工学院, 重庆 401331)

[摘要] 本文提出有利于培养创造性药物设计与开发人才的项目式创新教学法, 详细阐述项目式教学法基本教学环节, 即提出药物合成目标、老师讲解基本知识, 学生查阅文献资料设计合成路线, 老师组织讨论, 总结, 提交书面总结, 练习设计合成路线、结合《呋喃丙烯酸的合成》的项目实例论述了项目教学法的本质, 并阐述了其在教学中的应用和注意事项。

[关键词] 项目教学; 药物合成; 教学实践

[DOI] 10.12252/j.issn.2096-627X.2021.06.478

药物合成课程着重对药物合成中常用的有机单元反应与特殊的反应进行比较深入的讨论, 研究反应物内在结构因素与反应条件之间的辩证关系。传统教学模式存在的主要问题是教学所选教材的信息量大、内容丰富, 涵盖了多种有机反应类型。教师需要花大量的时间讲授各个类型的药物合成反应的原理, 学生普遍感到抽象、学习兴趣不浓, 不清楚药物合成能产生的经济效益, 创新能力和实践能力难以获得全面培养。习近平同志在十九大报告中指出, 实行创新型教育, 提升学生的创新能力, 是建设创新型国家的前提。在具体教学过程中采用新颖的创新教学方法培养学生的创造力是关键。因此, 项目教学模式的特点和实施项目专题开发式的课堂教学法目前受到普遍关注^[1-2]。在教师的指导下, 由项目小组成员围绕某一个实际问题展开项目研发讨论, 总结得出最优方案, 从而激发学生的学习兴趣, 提高解决实际问题的能力。在此, 我们以《药物合成》课程的教学为例, 对项目创新教学方法进行系统阐述。项目式创新教学法可分为如下几个主要教学环节, 该新教学方法的主要特色具体体现在第四个环节, 通过本课程的学习, 学生能够学习和掌握药物研发的基本原理、基本规律, 培养应用基础知识解决实际问题的能力。

1. 项目式教学法的主要环节

1.1 项目专题的选取

呋喃丙烯酸是治疗血吸虫病药物呋喃丙胺的重要中间体, 还可用于制取庚酮二酸、庚二酸、乙烯呋喃及其酯类等, 用途广泛, 其合成工艺引起了国内外的广泛研究^[3-5]。老师兼顾教学大纲要求和学生自由发挥的空间, 拟定项目开发题目“呋喃丙烯酸的合成”。在项目任务驱动下初始由教师分析目标产物呋喃丙烯酸的主要物理性质及用途, 并讲解基础知识。呋喃是重要的杂环化合物, 教师重点讲解什么是杂环化合物? 杂环化合物如何命名? 介绍重要的杂环化合物糠醛(α -呋喃甲醛)药物中间体合成反应的基本原理, 然后逐步过渡到以学生为主导, 进行典型药物合成的项目开发研究。

1.2 组织学生进行专题的讨论

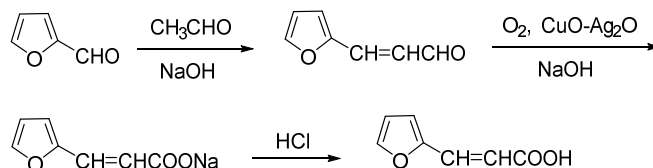
根据选取的项目主题, 将学生分为若干个项目组, 要求项

目组成员分工协作, 查阅文献并整理相关资料, 设计并选定合成路线, 合成路线的选择原则以优质、高产、低耗、环保为宗旨。并按照项目开发的流程做成PPT, 进入课堂讨论。

各项目组首先对目标分子进行逆合成分析, 将复制的目标产物拆分为简单的合成砌块, 通过查阅资料, 项目组各自设计的合成路线如图所示共四种。

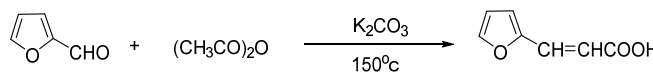
(1) 乙醛缩合法

由糠醛与乙醛在碱存在下缩合制得呋喃丙烯醛, 后者在CuO-Ag₂O催化下经氧化、酸析而得呋喃丙烯酸。



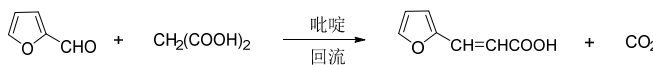
(2) 醋酐缩合法

由糠醛与醋酐在碳酸钾(钠)催化下, 在150°C发生perkin缩合反应制备。



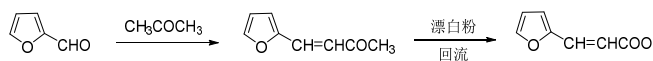
(3) 丙二酸缩合法

由糠醛和丙二酸发生Knoevenagel缩合反应制备。



(4) 丙酮缩合法

在氢氧化钠溶液中由糠醛与丙酮缩合得到亚糠基丙酮, 后者再用漂白粉为氧化剂氧化得呋喃丙烯酸。



组织学生确定最终的路线, 教师根据各项目组设计的开发流程进行引导性提问, 以引发各项目组就不同的项目开发方案进行互评, 讨论其优缺点。具体问题为: 呋喃丙烯酸的制备为经典的缩合反应, 反应的基本原理是什么? 反应路线的选择是否涉及侵犯现有知识产权? 反应的起始物料有哪些, 是否需要

催化剂, 反应有哪些副产物? 反应器如何选择, 产物如何分离提纯, 工艺产生的三废原料如何处理, 工艺安全性如何保证, 要求各项目组长讲述选取工艺路线的依据和特色, 并就其他项目组提出的问题给出解决方案, 做好记录, 在课后形成总结报告交给教师评阅。

在整个课程中, 教师只负责整个项目讨论会的组织和引导讨论, 将课堂大部分时间留给各项目组提问、讨论、交流, 将药物生产的实际理念贯穿其中, 通过实际药物生产中所用工艺的探讨, 从而使学生在课堂上就能得到实际项目开发的体验, 激发学生学习此门课程的兴趣。

1.3 提问、讨论后, 老师对上述内容作出讲评和总结, 重点关注学生的学习态度和综合能力, 从而培养其积极性和探究意识。

学生提出一些有缺陷的合成路线是很正常, 在各项目组项目讨论完毕后, 由老师就各条合成工艺路线进行点评:

方法一: 该工艺原料较多, 反应步骤多, 原料损耗大, 氧化反应条件苛刻, 不易控制, 导致副产物多从而导致咪喃丙烯酸产率低(不超过40%)

方法二: 该方法为一步缩合法, 反应原理简单, 步骤较少符合现代工艺发展的要求, 但是反应需要在长时间高温回流, 反应中糠醛损失极大, 产物分离纯化过程复杂, 因此在经济效益不令人满意。

方法三: 本工艺合成过程中原料易得、成本低廉, 反应副产物少, 操作方便, 惟一的副产物可不断从反应体系中逸出, 无须分离, 后处理简单, 且反应条件温和、产率可达90%以上。但反应中使用了毒性较强的催化剂吡啶, 增加了操作的危险性及环境的污染性, 工艺还有待进一步改善。

方法四: 该工艺为多步有机合成反应, 合成工艺路线长, 操作步骤较多, 虽然反应过程一直在中低温进行, 安全可靠, 但副反应多, 不适合大规模工业化生产, 相比较而言可以作为实验室制备咪喃丙烯酸的工艺。

1.4 要求每位学生交一份书面小结, 内容包括: 本组所有问题的解答、对其他小组提问或问题解答。

在做好课堂讨论的基础上, 在课后形成文字总结, 有利于加深知识的理解, 增强学生对项目的全方位认知, 培养创新能力, 成长为全方位的应用型人才。激发学生学习兴趣及提高教师业务水平等。

2. 项目式教学在应用中的注意事项

2.1 项目式教学题目的选取

绿色、环保, 经济的获得高质量的药物产品是药物合成

研究的宗旨。因此, 选取与生产实际紧密结合的项目库, 是顺利实施项目教学的关键环节之一。其环节涉及教材上主要内容药物中间体的选择、项目制作应贴近生产实际。可吸纳企业研发生成专业人员人员和学校教师共同参与项目资源的开发工作, 选择与专业契合度高的典型药物合成实例, 尽量涉及较多药物合成单元反应操作, 但又不复杂, 将其转变成相应的项目化教学课程, 让学生参与其中, 这样不仅可以大大地丰富大学课堂, 提高师生的教学兴趣, 还能够实实在在地激发学生的思考, 培养学生的科技创新能力。

2.2 注意项目教学的组织

在项目创新性教学中, 虽然学生处于主体地位, 但教师要起到重要的主导作用, 选取适合教学用的药物合成生产工艺项目。站在更高的层次指导学生, 对整个项目式教学进行全局的把握, 教师有必要事先通过专业数据库查阅相关文献资料, 在项目开发过程中对学生的设计合成路线做出尽量正确的引导, 弥补学生在经验和能力方面的不足, 同时也促进教师自身业务素质的提高。

结论

通过此类项目化教学方式的开展, 学生了解了当今药物合成的重要技术方法, 不但开阔了学生的眼界, 也能够以一个项目作为基点, 形成一个比较系统化的知识网络, 训练提高学生创新式思维和多角度分析解决问题的能力, 还使他们的学习兴趣、尤其是主动思考的能力有了明显的改善。

参考文献

- [1] 孙文英, 何耀铭. 化学项目式教学的实践思考——以“揭秘白猫牌蓝洁灵”为例[J]. 新课程研究(上旬刊), 2018(09): 87-89.
 - [2] 王调霞, 杨红兵. 基于真实情境的项目式教学——以“测定84消毒液中有效氯含量”为例[J]. 化学教与学, 2021(5): 40-42.
 - [3] 田教, 王孝科. 碱性离子液体催化合成 α -咪喃丙烯酸[J]. 精细石油化工, 2009, 26(5): 39-42.
 - [4] 何强芳. 无水K₂CO₃催化合成 α -咪喃丙烯酸[J]. 广东教育学院学报, 2009, 29(3): 72-74.
 - [5] 孙淑琴, 李英俊, 周晓霞, 等. 超声波辐射法合成 α -咪喃丙烯酸[J]. 实验室研究与探索, 2009, 28(5): 34-36.
- 基金项目: 重庆科技学院本科教育教学改革项目, “构建校企协同培养药物设计与开发复合型人才模式的研究与实践”
编号: 201961号