

# 药物合成反应课程教学方法探讨\*

■ 陈宝泉 李彩文 史艳萍 刘玉明 (天津理工大学化学化工学院)

制药工程是奠定在药学、生物技术、化学和工程学等学科基础上的新兴交叉学科,是以培养从事药物制造技术人才为目标的工程技术学科,制药工程学科涵盖了原有的化学制药、中药制药、生物制药等专业,是应用性强、覆盖面广的宽口径专业。<sup>[1,2]</sup>

药物合成反应是制药工程专业本科阶段一门必修主干课程之一,具有很强的理论性和实践性。该课程的教学目的是使学生能系统地掌握化学药物及其中间体制中重要的有机合成反应和合成设计原理,提高学生在实际药物合成中分析问题和解决问题的能力。但药物合成反应涉及内容丰富,涵盖知识面宽,各章节间缺少相关联系,而且人名反应繁多,各种类型的反应极易混淆,<sup>[3,4]</sup>因此在教学过程中,运用好的教学方法,激发学生兴趣尤为重要。

基于多年药物合成反应课程的教学实践,根据不同的教学内容,结合本校制药工程专业特色和学生、教材的实际情况,笔者就提高课程教学效果进行了下列尝试和探讨。

## 一 讲好第一课,激发学生学习热情

我校现在所用教材为闻韧主编《药物合成反应》第三版,教材内容纷繁复杂,而且没有安排绪论内容,如果直接进入“卤化反应”教学,学生会感觉教学内容枯燥乏味,缺乏新颖性。为了激发学生学习兴趣,使教学内容结构趋于合理,做到专业特色与课程特色的有机结合,笔者在第一堂课增加了绪论部分。基于笔者国家二类新药“抗真菌药硝酸舍他康唑及其软膏”和“抗癫痫药加巴喷丁及其胶囊”研究成果,讲述了化学合成在新药研究中的重要性,以及新药研究的规范性、科学性,使同学们对新药研究的程序和要求有了初步认识,揭开了新药研究的“神秘感”。进而,笔者介绍了抗肿瘤药紫杉醇,紫杉醇首先是从美国红豆杉树皮中分离出来的有效成分,后来人们用全合成或半合成的方法得到了紫杉醇。以其为先导化合物找到了活性更高、副作用更低的多西紫杉醇,多西紫杉醇

的发现正是使用了化学的方法对紫杉醇进行结构修饰而得到的,让同学们感受到了化学合成竟然如此“神奇”,更重要的是让同学们认识到合理药物设计与合成需要扎实的理论基础。通过第一节课的学习,使同学们感受到了制药工程专业浓厚的“药味”,也对药物合成反应课程有了新的认识,成功激发了学生对药物合成反应课程的学习热情,为该课程的后续讲授打下了良好基础。

## 二 多媒体教学与传统教学有机结合,提高课堂教学效率

多媒体教学改变了传统教学中单一、枯燥、呆板的表现形式,以其生动形象的声像、视听等技术来表现学科教学内容,具有清晰、美观、生动、信息量大等优点。对于药物合成反应中的许多教学内容如反应机理、药物分子结构、分子成键等,借助于多媒体教学可使其直观化、形象化,缩短了客观实物与学生之间的距离。并且可以利用不同的颜色或特殊标记把重点内容标示给学生,引起学生的注意,将一些抽象的反应机理和复杂的合成路线形象的展示出来,及时补充、更新药物研究与应用的相关前沿知识内容,拓宽学生的视野,这样既可以节省时间,又可以提高教学效果,激发学生的学习兴趣。但在使用多媒体课件授课时,教学信息量大幅增加,转换速度快,往往使学生无法跟上授课进度,缺乏思维过程,对所学知识无法及时消化和理解,而且在一定程度上削弱了师生间的互动和交流。因此,在课堂教学中,要充分考虑学生的接受能力和基础差异,在重点、难点等内容上辅以板书,做到多媒体和传统教学模式有效结合,这样既保证了教学容量,又有利于学生接受和记忆,达到提高教学质量的目的。

## 三 采用案例教学方法,加强理论与实践的结合

案例教学法也叫实例教学法或个案教学法,它是在教师

\* 基金项目:天津市普通高等学校本科教学质量与教学改革研究计划项目(C05-0813)。

的指导下,根据教学目标和课程内容的需要,采用案例组织学生进行学习、研究、锻炼能力的一种教学方法。<sup>[9]</sup>案例教学法的最大优势就是理论紧密联系实际,要求教师在课堂上不再照本宣科。实践证明,在教学中恰当地运用案例教学法能使课堂教学收到事半功倍的效果。但药物合成反应案例不是泛泛而谈或简单的罗列,必须有中心议题。案例的选择首先要与药物生产实际相结合,要能够引起学生的关注与共鸣,其次案例要涉及重点单元反应,有助于加深对课本理论知识理解,可以举一反三。<sup>[9]</sup>笔者结合专业特色,在药物合成反应教学实践中,尝试采用案例教学法开展教学。通过引入生动的“教学案例”,活跃了课堂气氛,起到了很好的互动效果,有效调动了学生学习的积极性、主动性和创造性。例如第二章炔化反应,笔者引入了很多新颖的“案例”,对于O-炔化反应,“咪唑类局部抗真菌药硝酸咪康唑的合成”是这类反应案例的典型代表,制药工程专业学生大多熟知“达克宁”,但对其主要成分“硝酸咪康唑”知之者甚少,老师首先向学生介绍了硝酸咪康唑的物理性质、药理特性及临床作用特点,要求学生课后查阅相关文献,设计药物合成的具体方案,并与其类似物硝酸舍他康唑、硝酸芬替康唑、硝酸益康唑等药物分子的合成进行比较,通过师生分析、讨论、表达等活动,我们得出结论,上述药物分子可以通过Williamson反应来制备,也可以通过相转移催化反应进行合成,通过综合分析,相转移催化法更适于规模化生产,而这些实验手段和方法恰恰是要让学生获得的知识点。通过这一案例,使同学们掌握了相关理论知识,同时加深了学生对药品“商品名”与“化学名”的理解。继而,我们进入了N-炔化反应的教学,笔者引入了另一案例“烯丙胺类局部抗真菌药特比萘芬、萘替芬以及布替萘芬的合成方法”,同学们通过检索发现,这类药物分子不论采用哪种方法来制备,都要通过N-炔化反应来完成。对于C-炔化反应,笔者引入了一个特殊案例“西布曲明的合成方法”,西布曲明有一个华丽的商品名“曲美”,又是一个国家明令禁止使用的减肥药,通过讨论和交流,同学们领会了C-炔化反应的基本理论,同时认识到滥用减肥药的危害,理解了加强药品广告管理的重要性。为了使同学们更好掌握如何通过酰化反应对药物结构进行改造,改变药物的理化性质,增加疗效,或减少副作用,在O-酰化反应教学章节,我们首先介绍了前药设计的基本知识,拼合原理在药物分子设计和合成中的应用,这样使学生初步了解了酯类化合物的特性及其制备方法,笔者适时引入教学案例“胰腺炎治疗药甲磺酸萘莫司他的合成”,通过查阅相关文献,同学们设计了两种方法,羧酸与酚在DCC/DMAP参与下的缩合方法,以及酰氯在缚酸剂存在下与酚的缩合方法,进而,笔者又提出,甲磺酸萘莫司他质量研究中,甲醇溶解后经过室温或冰箱冷藏放置,含量为何会降低,问题一提出,部分同学已“胸有成竹”,这是酯交换的结果,我们由此掌握了酯的另外一种合成方法,即“酯交换”法。总之,药物合成反应理论教学中,通过系统地引入丰富的、有针对性的、贴近时代发展的药物合成“案例”,使教师有更多的机会了解学生的兴趣点,从而做到有的放矢、因材施教,使枯燥的理论教学更加生动,拓展了学生的创新性思维,

培养了学生的创新能力。

#### 四 重视总复习,培养学生综合应用能力

总复习不是对已讲内容的简单重复,应该是重点内容的总结和归纳,以强化、检验学习效果,培养学生综合运用能力。例如通过介绍局部麻醉药盐酸罗哌卡因、盐酸布比卡因、盐酸左布比卡因等药物分子的合成方法,使同学们巩固了卤化反应、酰化反应、炔化反应等三章重点教学内容知识点,并了解了在炔化反应中碘化钾和碳酸钾的作用。癫痫及神经病理性疼痛治疗药加巴喷丁和普瑞巴林,以及骨骼肌松弛药巴氯芬均为取代的 $\gamma$ -氨基丁酸结构,它们的合成方法涉及到了Knoevenagel反应及Hofmann重排反应的应用,同时,使同学们了解了老药新用、一药多用的相关知识。抗抑郁药盐酸氟西汀的制备过程使我们重温了酰化反应、Mannich反应(缩合反应)、还原反应、Williamson反应(炔化反应)等多个章节的重点内容。降血脂药环丙贝特的制备方法体现了Friedel-Crafts及Baeyer-Villiger氧化重排反应在药物分子合成中的应用。这些生动实例使学生巩固了所学知识,把握了该课程的重点内容,对提高学生的综合能力起到了积极促进作用。

总之,随着医药工业的快速发展和制药技术的不断革新,实践能力与创新能力的提高成为制药工程专业人才培养的重要目标,因此,要改善课堂教学效果,提高教学质量,教师应该摒弃“灌输式”教学方法,使学习成为学生的自觉行动。上述教学方法的实践,突破了传统教学方法的局限性,在教学中取得了良好的教学效果,充分调动了学生学习的主动性和积极性,提高了学生理论联系实际的能力,在培养制药工程专业人才中发挥了重要的作用。

#### 参考文献

- [1]元英进,尤启冬,于奕峰,等.制药工程本科专业建设研究[J].化工高等教育,2006(1):12-15.
- [2]李华,梁政勇,胡国勤.创新人才培养模式,培养制药工程技术人才[J].黑龙江教育(高教研究与评估),2011(2):42-43.
- [3]赵鹏.中药制药专业《药物合成反应》教学方法探讨[J].宁夏师范学院学报,2008,29(3):99-100.
- [4]冯菊红,巨修练,葛燕丽,肖艳华.《药物合成反应》的教学体会[J].广州化工,2010,38(10):235-236.
- [5]张俊河,董卫华,王芳,等.案例教学法在医学生物化学教学中的应用[J].山西医科大学学报(基础医学教育版),2010,12(2):139-142.
- [6]曹志凌,刘玮炜,陶传州.《药物合成反应》案例教学模式探索[J].广东化工,2010,37(12):170,162.