

•专题•

doi: 10.3866/PKU.DXHX202006042

www.dxhx.pku.edu.cn

新冠肺炎潜在药物作为案例在杂环化学课程教学中的实践

范荣, 魏芸*, 谭嘉靖*

北京化工大学化学学院, 北京 100029

摘要: 新冠肺炎席卷世界, 其潜在药物引起广泛关注。笔者尝试将已知的新新冠肺炎潜在药物作为案例, 贯穿于相关杂环化合物命名与合成的教学全过程中。此外, 在疫情的特殊环境下通过发掘和利用新冠肺炎潜在药物中的思政案例, 加强知识传授与价值引领结合, 完善杂环化学课程体系建设。通过案例教学法对杂环化学课堂教学进行改革, 搭建“理论知识-杂环化学”和“现实世界-药物应用”的桥梁, 可充分调动学生学习的兴趣和主观能动性, 明显改善教学效果。

关键词: 杂环化学; 案例教学; 新冠肺炎潜在药物; 课程思政

中图分类号: G64; O6

Exploration of Potential COVID-19 Drugs as Study Cases in Heterocyclic Chemistry Teaching

Rong Fan, Yun Wei*, Jiajing Tan*

College of Chemistry, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, P. R. China.

Abstract: The coronavirus COVID-19 pandemic is the defining global health crisis, and potential drugs have attracted widespread attentions. The authors attempted to use the known potential drugs as teaching cases throughout the whole teaching process of heterocyclic chemistry. Under the special pandemic situation, the authors also focused on exploring and utilizing the ideological and political education cases that were related to pandemic as well as potential drugs of COVID-19. The ultimate purpose was to strengthen the effects on both knowledge teaching and value guiding, and thus improve the curriculum system construction. The reform of heterocyclic chemistry classroom teaching via case methods could build a bridge between “theoretical knowledge-heterocyclic chemistry” and “real world-drug application”, which effectively aroused students’ enthusiasm as well as initiative for learning, and thus significantly improved the teaching effects.

Key Words: Heterocyclic chemistry; Case teaching; Potential drug for COVID-19; Course ideology and politics

在新时代背景下, 杂环化学作为化学类专业课, 其教学改革亟待突破^[1]。杂环化学是北京化工大学化学类专业课, 于大三学年春季学期开课。课程学时为 32 学时, 学分为 2.5。课程主要讲授各类有机杂环化合物的结构、反应、合成方法及其在药物研发领域中的应用, 旨在帮助学生了解杂环化合物的重要性, 为将来从事相关学习、研究和工作奠定知识基础。杂环化合物种类繁多, 占已知有机化合物 60%左右^[2], 反应活性独特且内容丰富。然而, 杂环化合物章节内容在各类基础有机教

收稿: 2020-06-10; 录用: 2020-08-02; 网络发表: 2020-08-06

*通讯作者, Email: weiyun@mail.buct.edu.cn; tanjj@mail.buct.edu.cn

基金资助: 北京化工大学有机化学本科育人团队经费

材中篇幅极为有限, 这为有机化学专业课杂环化学的课程教学带来较大挑战。为贯彻习近平总书记对思想政治教育融入专业教学全过程的精神, 落实国家和北京化工大学对新工科建设发展的战略要求, 杂环化学作为本科生专业基础课, 需解决如下教学关键问题: 1) 如何使课程教学生动有趣, 充分调动学生的积极性, 使本科生更好地掌握杂环化合物种类繁多的转化反应和合成方法; 2) 如何将杂环化学前沿领域的进展和工业化应用充分融入课程, 实现理实交融; 3) 如何挖掘和引入课程思政要素, 以“润物细无声”的形式实现立德树人。这是笔者作为任课教师不断探索的课程改革目标和方向。

案例教学法对提升课堂教学效果具有显著作用^[3,4]。案例教学法是由美国哈佛大学法学院教授 Christopher Langdell 所提出的一类教学方法^[5]。顾名思义是指将现实世界中的问题引入课堂, 以案例学习为中心, 围绕教学目标, 理论联系实际开展教学活动。笔者按照我校应用化学专业培养方案, 参考杂环化学课程教学大纲, 结合授课经验, 在教学环节引入案例教学法, 开展教学改革。通过对特定案例的分析和讲解加深学生对杂环化学基础知识点的理解; 组织学生对案例进行调查分析, 使其了解前沿领域的最新科研进展; 通过课上课下的小组讨论和交流等活动, 培养学生分析解决问题能力以及团队合作精神。从课堂教学效果角度, 案例教学法能够搭建“理论知识-杂环化学”和“现实世界-药物应用”的桥梁, 进一步激发学生的学习兴趣, 提高主观能动性, 起到“翻转课堂”的作用。表 1 为笔者近年来案例库建设的内容示例, 包含案例内容、对应知识点以及课程思政元素。

表 1 杂环化学课堂教学案例示例

案例内容	案例设计(化学&思政)
青霉素的发现	认真细心、善于发问的科研精神
Sharpless 研究成果	环氧化反应&“点击化学”
“我不是药神”	格列卫合成: Buchwald-Hartwig 碳-氮偶联反应
青蒿素研发&Project 523	“不忘初心, 牢记使命”“四个自信”
奎宁合成与染料发展	科学发现的偶然与必然
MK-8825 的研发	不对称相转移催化与金鸡纳碱
镇痛药吗啡的发现	科研伦理, “珍爱生命, 远离毒品”
士的宁的合成	Fischer 吲哚合成法
立普妥的合成	Paal-Knorr 吡咯合成法
Minisci 反应	有机光化学, “绿水青山就是金山银山”
Elbasvir 药物分子合成	金属催化偶联反应在药物合成中应用

新冠肺炎潜在药物作为热点案例引入杂环化学教学过程可显著提升教学效果。2019 年末以来, 新冠肺炎在全世界范围内广泛传播, 从各个层面改变了人类生活和工作的方式。虽然目前还未研发出可完全治愈由冠状病毒引起的肺炎的特效药, 但如磷酸氯喹的老药新用等新闻, 让学生愈发意识到杂环化学的重要性和药物研发的紧迫性。另一方面, 结合疫情和药物研发的相关时事热点, 引入思政元素, 启发学生深入思考, 有助于其树立正确的人生观和价值观。作者在本学期“线上云教学”过程中, 将新冠肺炎相关药物加入案例教学库, 并在杂环化学课堂教学过程中进行探索。结合本学期课堂教学实践, 笔者特将新冠肺炎潜在药物案例对杂环化学课程教学知识点和思政元素的映射进行了总结(图 1)。

1 药物分子中的杂环结构单元

常见的新冠肺炎潜在药物分子均含有杂环骨架^[6]。如图 2 所示, 瑞托那韦分子中含有两个噻唑环, 氯喹类药物的核心骨架是喹啉, 法匹拉韦的核心骨架是吡嗪, 阿比多尔包含吲哚骨架, 瑞德西

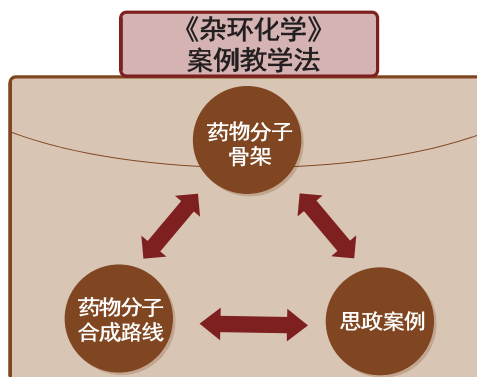


图1 杂环化学教学案例法示意图

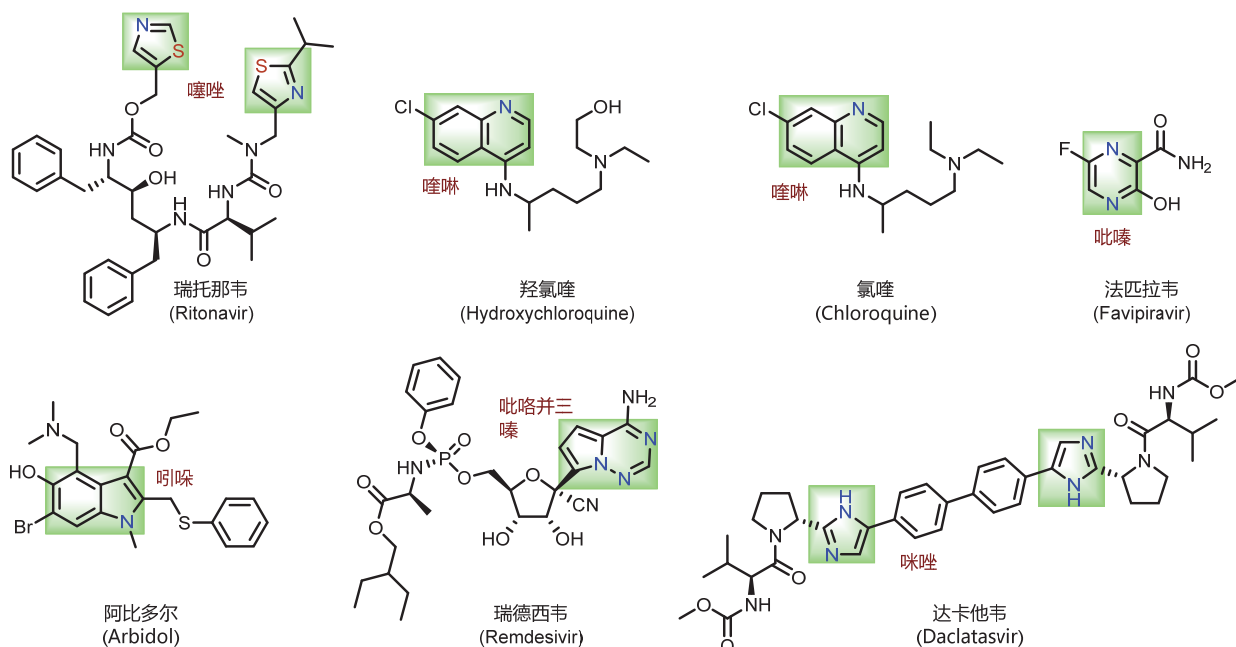


图2 杂环化学教学案例：新型冠状病毒潜在药物分子结构

韦中含有吡咯并三嗪的结构，达卡他韦中则是含有两个咪唑环结构。杂环化学课程教学过程中既可利用上述药物结构激发学生的学习兴趣，引入相关章节的学习内容；也可将上述药物的杂环骨架简化，用于杂环分子命名的学习或练习。为让学生了解更多的杂环药物案例，更深刻地理解并掌握基础知识点，教学过程中通过布置课程作业，让学生以小组形式通过网络和数据库查阅新冠肺炎相关药物的文献资料，提供与各章节内容相关的药物案例。在疫情期间通过在线会议形式进行汇报展示，既加深学生对知识点的理解，促进学习的主观能动性，又为学生提升科学表达能力方面增加锻炼机会。

2 药物合成路线中的杂环化学知识点

上述药物分子的合成路线多处采用杂环化学教学大纲所要求的知识点。本部分以列入国家卫健委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行版)》中磷酸氯喹和阿比多尔的合成路线为例进行阐述。氯喹是由德国拜尔公司的 Hans Andersag 博士于 1934 年发现的抗疟疾药物，现阶段是一类新冠肺炎的潜在有效药物。图 3 所示是氯喹的原始合成路线^[7]。在喹啉环构建过程中利用 Conrad-Limpach-Knorr 喹啉合成法，该反应作为 Combes 喹啉合成法的重要衍生之一，是利用苯胺同 1,3-二羰基化合

物关环合成喹啉的重要策略。在教学过程中,可利用氯喹的原始合成路线引出上述人名反应,以氯喹为例对反应内容和电环化步骤的反应机理进行系统讲解。此外,氯喹支链的引入则利用含氮亲核试剂对喹啉环的芳香亲核取代反应。对于喹啉 4 位和 7 位氯取代基的区域选择性问题,可以通过思考题或小组讨论的形式与学生互动,巩固学生对喹啉环芳香亲核取代反应知识点的理解。

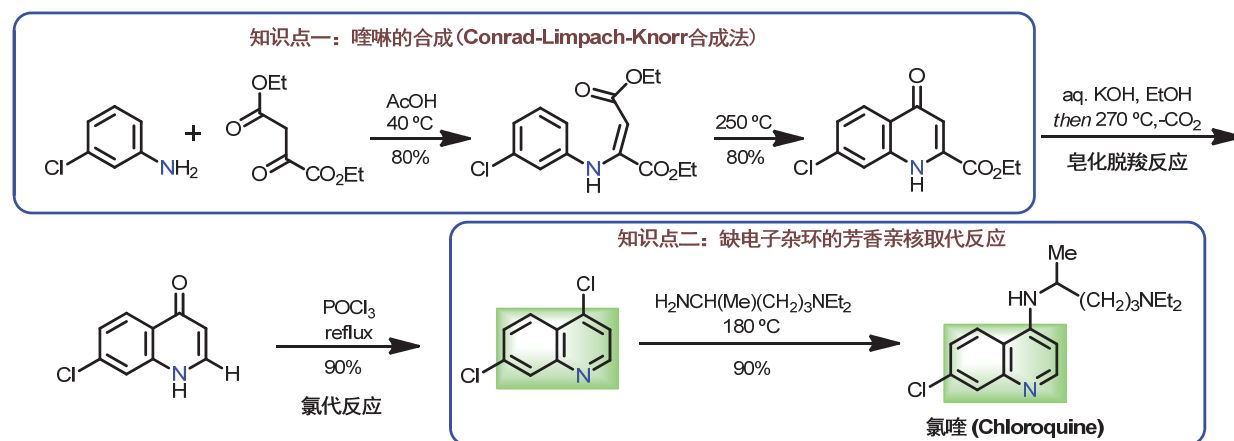


图 3 杂环化学教学案例: 氯喹的合成路线

阿比多尔是由前苏联药物化学研究中心的科学家所研制开发的一类抗病毒药物,其空间结构与著名的抗病毒药物达菲(奥司他韦)较为类似,合成路线则更加简洁。如图 4 所示,阿比多尔的喹啉骨架是由 Nenitzescu 喹啉合成法构建^[8]。Nenitzescu 喹啉合成法是一类由对苯醌和烯胺制备 5-羟基喹啉的人名反应,是本课程喹啉合成方法部分的重要知识点之一。以此为基础,引导学生调研基于 5-羟基喹啉结构的生物活性分子或药物分子的合成方法。课下通过学生调研和小组讨论,课上授课教师讲解和师生互动交流,实现“课堂翻转”。阿比多尔合成路线其他步骤涉及溴代、卤代烃亲核取代以及曼尼希反应等,可通过对基础有机化学中相关知识点的映射,进一步加深学生对基础知识的理解和掌握。

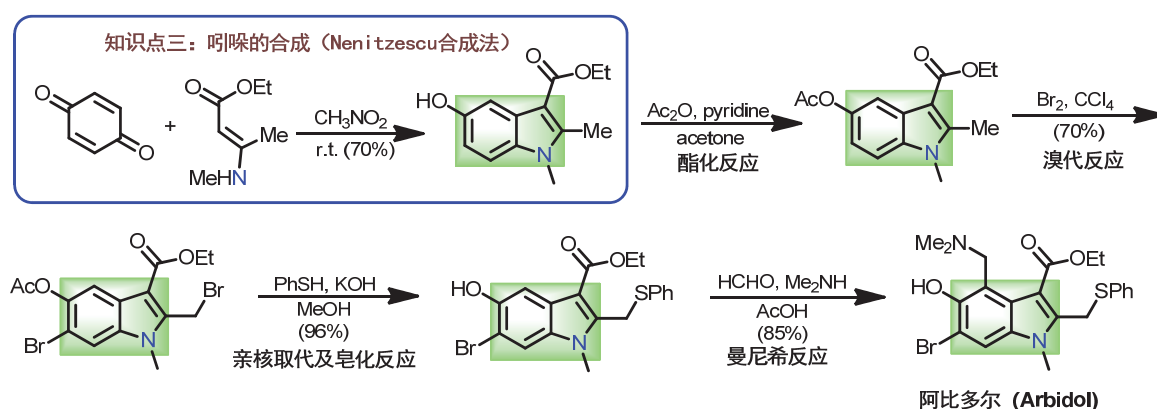


图 4 杂环化学教学案例: 阿比多尔的合成路线

3 新冠肺炎潜在药物的思政案例

结合新冠肺炎潜在药物的相关时事新闻,融入思政元素,推进课程思政建设^[9]。通过对新冠肺炎相关药物的背景和专业知识的介绍,使学生亲身体会到杂环化学课程中所学习的基础知识在现实世界药物合成中的实用性和重要意义。只有在本科阶段打好“基本功”,未来才能更好地从事“高精

尖”研究。习近平总书记在纪念五四运动 100 周年大会上做出重要讲话时,通过引用“青春虚度无所成,白首衔悲亦何及”来勉励青年要珍惜韶华,不负青春,努力学习。另一方面,通过研究型学习,使学生了解杂环药物对人类的重要作用,认识到创新药物研发的迫切需要。课堂上以新冠肺炎药物的研究现状为切入点,向学生讲述新药结构设计以及合成路线探索过程中的挑战。新药研发要求科研人员既具备创新的科研思维和扎实的实验技能,又要具有攻克未知难题的耐心和毅力。教导学生在本科学习期间不仅要掌握杂环化学的基础知识,还需有意识地培养自身敢于创新和艰苦奋斗的精神,提高分析问题和解决问题的能力。通过介绍国内外制药行业和研发情况,使本科生认识到我国在相关领域的基础科研水平虽处于世界前列,但自主新药研发仍具有较大提升空间。针对国家重大需求和“健康中国”的发展目标,激励青年学子奋发图强,坚持理论结合实际。对于国家“卡脖子”的难题,必须依靠科研人员坚持“四个自信”,“不忘初心,牢记使命”,最终通过不懈奋斗和自主创新来突破瓶颈。

4 教学评价与反馈

本学期线上课程结束后,教学团队以匿名问卷形式对新冠肺炎潜在药物作为案例教学法的教学实践效果进行调研。投票结果显示,本学期 32 位选课同学中有 31 位(96.88%)学生非常认可此教学模式,认为新冠药物案例有效激发了自身对相关杂环化学知识的兴趣,提高了学习效果。此外,本学期教学过程考核中布置学生以微课案例的形式对杂环药物尤其是新冠肺炎相关药物进行讲解。统计显示,有 30 位(93.75%)同学认为课程作业有助于加深对课程要求知识点的理解和掌握,更有利于认识所学知识的实用价值。通过问卷调研,学生也对案例教学法的应用提出了意见和建议。后续笔者所在教学团队拟推动“案例精讲+翻转课堂”授课模式和学校网络学习平台的深度结合,使教学手段更加立体,进一步促进教学改革。针对以药物案例为核心的课程作业以及课堂展示,则须进一步加强过程考核,推动朋辈学习,丰富作业形式,最终提高学生在教学过程中的参与度和学习兴趣。

5 结语

本文从新冠肺炎相关药物的杂环骨架结构、合成方法以及思政元素三个方面介绍其作为案例在杂环化学课堂教学中的实践应用。案例教学法在本课程教学过程中起到双重作用:一方面结合时事热点,有效地传授专业知识,激发学生学习热情,加强互动和沟通;另一方面,挖掘和引入思政元素,使思想政治工作贯穿杂环化学教学的全过程,实现全程育人和全方位育人。通过本学期的探索和实践,笔者发现将新冠肺炎相关药物案例引入到杂环化学课程教学过程中,对提升课堂效果有显著作用。后续,笔者将继续注重案例的积累,加强案例库的建设,提高自身业务水平,坚持探索案例教学法在杂环化学教学改革中的实践。通过理论和实际结合,进一步提高学生学习的主观能动性和从事基础科研工作热情。坚持将思政教育融入传道授业解惑的全过程中,发挥课堂育人的主阵地作用,实现对我校应用化学专业本科生的全方位培养。

参 考 文 献

- [1] 王兰英,王云侠,李剑利. 大学化学, 2014, 29 (15), 15.
- [2] Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 5th ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2010; pp. 629–643.
- [3] 张玮. 石家庄职业技术学院学报, 2017, 29 (6), 72.
- [4] 王溶花, 胡梅梅. 河北农业大学学报(农林教育版), 2015, 17 (4), 24.
- [5] 王青梅, 赵革. 宁波大学学报(教育科学版), 2009, 31 (3), 7.
- [6] 沈俊, 严思敏, 彭婕. 药学服务与研究, 2020, 20 (2), 145.
- [7] Slater, A. F. *Pharmacol. Ther.* 1993, 57 (2–3), 203.
- [8] 臧杰, 彭夫松, 姜尧, 丁旭, 陈安琪, 鲁秀玲, 夏文斌. 临床药物治疗杂志, 2020, 18 (4), 26.
- [9] 韩国志, 刘睿, 关建宁. 大学化学, 2019, 34 (11), 56.