

绿色制药理念融入《药物合成反应》课程的教学实践

胡锦涛

安徽新华学院药学院

DOI:10.32629/mef.v9i7.21413

[摘要] 绿色制药强调在药物研发、原料选择、反应实施、分离纯化和废物处置等环节降低资源消耗与环境风险。《药物合成反应》兼具反应机理、路线设计和工程应用属性,是培养学生绿色合成意识的重要载体。本文围绕《药物合成反应》课程目标、教学内容、实践环节和评价机制,分析绿色制药理念融入《药物合成反应》课程的现实基础与主要问题,提出以反应类型为主线重构知识内容,以路线比较和绿色指标训练决策能力,以实验改造和真实工艺资料强化实践认知,并通过过程性评价检验学生综合运用能力,从而推动《药物合成反应》课程由知识讲授转向面向制药全过程的能力培养。

[关键词] 绿色制药; 药物合成反应; 绿色化学; 课程教学; 教学实践

中图分类号: G421 文献标识码: A

Integrating Green Pharmaceutical Principles into the Instruction of "Drug Synthesis Reactions"

Jinhui Hu

School of Pharmacy, Anhui Xinhua University

[Abstract] Green pharmaceuticals promote the decrease of resource consumption and environmental influence throughout the whole process of drug production including discovery and development, sustainable raw materials supply, atom-economic reactions, energy-saving separation and purification, and responsible waste disposal. As an important bridge between organic chemistry and industrial pharmacy, the course "Drug Synthesis Reactions" includes reaction mechanisms, synthetic route design and consideration of process scale engineering, which is an effective means to enhance the awareness of green synthesis in students. This paper discusses the incorporation of green pharmaceutical concepts into the course through four aspects which are learning goals, curriculum content, laboratory teaching methods and assessment system. Based on curriculum analysis and teaching experience, it points out the essential conditions such as alignment with national sustainable policies and industry green chemistry standards as well as the existing problems like lack of real-world process data and incomplete evaluation of green performance indicators. In order to solve these issues, a teaching model is suggested based on: organizing the content according to reaction categories with clear green chemistry requirements; integrating comparative route analysis and quantified green indicators (such as E-factor, atom economy and process mass intensity) to improve the decision-making ability in synthetic design; improving laboratory instruction through greener experimental procedures, case studies from industrial process optimization and digital simulations of environmental impacts; and conducting ongoing, competence-oriented assessment that evaluates not only the conceptual knowledge but also the systems thinking and green problem solving abilities throughout the drug development process.

[Key words] green pharmaceuticals; drug synthesis reactions; green chemistry education; curriculum innovation; sustainable pharmaceutical manufacturing

引言

化学药物的合成往往涉及多步反应、溶剂使用、催化转化及复杂后处理,路线是否合理不仅关系收率与纯度,也影响物料消

耗、职业健康和污染控制。将绿色制药理念嵌入课程,需要把原子利用、危险物质替代、能耗控制、过程安全和废物减量转化为可分析、可比较、可操作的学习任务,使学生在理解反应规律的

同时,逐步建立面向药物研发与生产实际的综合判断能力。这种转变也有助于打通有机化学基础、药物化学应用与制药工艺放大之间的知识联系,减少课程之间各自讲授、重复记忆的问题。

1 绿色制药理念融入《药物合成反应》课程的现实基础

1.1 课程知识与绿色制药要求具有内在联系。《药物合成反应》课程主要讲授氧化、还原、烃化、酰化、缩合、重排、环合及偶联等反应,这些内容直接决定药物分子构建过程中原料、试剂、溶剂和能源的使用方式。绿色制药并非在课程之外附加环境知识,而是重新审视反应选择的标准。例如,同一官能团转化可以采用当量氧化剂,也可以选择催化氧化;同一碳碳键形成可通过多步官能团转换实现,也可借助偶联反应缩短路线。教师在解释电子效应、立体效应和反应条件时同步讨论催化剂用量、溶剂性质、后处理难度及副产物去向,能够使绿色要求自然进入专业知识体系,避免理念教育与反应教学相互割裂。

1.2 行业岗位需要复合型合成决策能力。制药企业的工艺研发并不以实验室中获得目标化合物为终点,还需考察原料供应、杂质谱、放大安全、设备适配、溶剂回收和三废处理。学生若只会依据教材记忆反应名称,进入岗位后难以解释某条路线为何适合克级研究却不适合规模生产。《药物合成反应》课程教学应当把反应选择由单纯的结构转换提升为多因素决策,要求学生同时回答能否反应、如何控制选择性、是否便于纯化、危险源在哪里、能否减少保护与脱保护步骤等问题。通过这种训练,学生能够认识到绿色制药与质量、成本、安全并非彼此孤立,而是共同构成药物合成工艺可行性的基本条件。

1.3 课程具有培养责任意识的育人优势。药物产品直接关系生命健康,合成过程又可能使用易燃、腐蚀、有毒或具有环境持久性的物质,因此制药人才必须具备严谨、守规和节制使用资源的职业意识。绿色理念融入《药物合成反应》课程,可把实验安全、污染防治和质量责任置于具体反应条件中讨论,使价值引导建立在专业判断之上。例如,讲解硝化、重氮化和催化加氢时,不仅分析反应机理,还应说明放热、气体释放、压力变化及失控风险,引导学生理解条件控制记录、风险评估和废物分类并非附属程序,而是合成工作不可分割的组成部分。这样的教学能够把环保意识转化为规范操作和工程责任。

2 绿色制药理念融入《药物合成反应》课程存在的主要问题

2.1 绿色内容多停留在原则介绍层面。《药物合成反应》课程的部分教学在绪论中集中讲述绿色化学原则,后续章节仍沿用反应式、机理和习题的传统安排,学生能够说出减少污染、提高原子经济性等概念,却不会将其用于具体路线判断。造成这一问题的原因在于绿色知识没有进入章节目标和课堂任务,教师讲到氧化还原、缩合偶联等内容时,仍以试剂记忆和产率比较作为主要评价依据。理念与知识点缺少稳定对应关系,学生便容易把绿色制药理解为环保口号。课程建设需要明确每类反应应承担的绿色学习目标,例如氧化反应突出危险氧化剂替代,还原反

应突出氢源与压力安全,酰化反应突出活化试剂和副产物控制。

2.2 路线评价仍以收率和步骤数为中心。收率是判断反应效果的重要指标,但高收率并不必然意味着路线更绿色。某一步反应即使产率较高,若使用大量有机溶剂、过量试剂或柱层析纯化,物料负担仍可能较重。现有作业常要求学生补充试剂、推导产物或解释机理,较少要求计算原子经济性、过程质量强度,或者比较不同路线的废物来源。学生因而容易忽视溶剂、洗涤剂、干燥剂和纯化材料对整体过程的影响。评价维度单一还会导致学生将绿色路线简单等同于步骤少,需要通过量化指标与定性风险判断并用,建立更完整的路线比较框架。

2.3 课堂内容与制药工艺场景衔接不足。《药物合成反应》课程的教材反应通常以理想化方程式呈现,反应规模、加料顺序、传热条件和后处理操作往往被简化。真实制药过程中,原料纯度变化、搅拌传质、局部过热、结晶行为及溶剂残留都可能改变反应结果。若课程始终停留在纸面推演,学生难以理解实验室方法向工艺方法转换时为何需要调整浓度、滴加速率、催化剂和分离方式。部分实验又以验证既定现象为主,学生按照步骤完成操作,没有机会比较条件和解释废物来源,绿色制药便难以形成可迁移的实践能力。

3 面向绿色制药的《药物合成反应》课程内容重构

3.1 以反应类型为主线嵌入绿色知识。《药物合成反应》课程内容可保留原有反应分类,同时为每一类反应设置绿色分析维度。讲授氧化反应时,将重铬酸盐、高锰酸盐等当量氧化体系与过氧化氢、氧气参与的催化氧化进行比较,分析有效氧利用、副盐生成和安全条件;讲授还原反应时,对金属还原、硼氢化物还原和催化加氢的选择性、废物及设备要求作出区分;讲授烃化与酰化时,关注过量试剂、碱和离去基团形成的副产物;讲授偶联反应时,讨论催化剂残留、配体负担和溶剂选择。绿色内容因此不再独立成章,而是贯穿反应规律学习全过程,使学生形成看到反应即同步评估资源和风险的思维习惯。

3.2 以路线比较为载体建立评价方法。《药物合成反应》课程的教师可选取结构清晰、资料充分的药物或中间体设置路线比较任务,引导学生从步骤、总收率、原子利用、试剂危险性、溶剂使用和纯化方式等方面作出判断。以布洛芬合成路线为例,可在介绍羰基化、还原和重排等知识后,对早期多步路线与催化程度更高、步骤更集中的路线进行比较,重点不是记忆工业史,而是识别减少盐类副产物、缩短路线和提高原料利用率的原因。对于无法获得完整工业数据的路线,教师应明确资料边界,让学生采用半定量评分,不以虚构数值追求形式精确。路线比较最终要形成有证据的选择结论,而非简单判断新方法一定优于旧方法。

3.3 以制药全过程拓展反应教学边界。绿色合成评价应从反应本身延伸到原料预处理、分离纯化、溶剂回收和废物处置。教师讲解某一反应时,可要求学生绘制简化物料流,标明投料、催化剂、淬灭剂、萃取剂、洗涤液和产物,进而识别物料消耗集中环节。对于依赖柱层析获得纯品的方法,应讨论其在放大中的溶剂与填料负担,并引导学生思考结晶、打浆、萃取或酸碱成盐等替

代方式。《药物合成反应》课程还可适度引入连续流、过程分析和溶剂循环等概念,但应服务于反应理解,不追求设备知识堆砌。通过全过程视角,学生能够认识到后处理往往是绿色改进的重要空间。

3.4以安全规范和质量要求强化职业边界。绿色路线首先应满足安全和药品质量要求,不能以减少物料为由降低反应可控性,也不能用高风险试剂换取表面上的步骤缩短。《药物合成反应》课程应把危险源辨识、杂质形成和交叉污染纳入反应分析。例如,催化氢化虽然可能减少化学还原废物,但涉及氢气、压力设备和金属催化剂残留;含亚硝酸盐的重氮化反应需要控制温度、酸度和加料速率,同时关注残余亚硝酸盐与副反应。教师应要求学生在路线报告中列出关键风险、控制措施及质量关注点,使绿色决策建立在安全、有效和质量可控的底线。

4 绿色制药理念融入《药物合成反应》课程的教学实践策略

4.1设计递进问题链,推动学生完成路线决策。《药物合成反应》课程的课堂教学应先帮助学生厘清反应机理、底物结构、试剂作用及条件控制之间的关系,再逐步引入绿色制药视角下的路线判断,避免把实例展示等同于能力培养。教师可围绕目标官能团转化设计由基础识别、条件比较到综合决策的问题链,引导学生判断可采用的反应类型、不同试剂的选择性、原料中各部分原子进入目标产物的比例、副产物和废物的形成来源,以及放大过程中可能出现的放热与安全问题。以醇氧化制备羰基化合物为例,可先比较铬氧化、锰氧化、过氧化物氧化和催化氧化体系的适用范围,再要求学生结合底物敏感性、金属残留、反应温度、后处理难度和废物类型完成方案筛选。

4.2改造实验任务,突出微型化与条件替代。《药物合成反应》课程的实验教学应在保证知识目标、操作规范和安全要求的基础上,对传统验证性实验进行适度改造,使学生在真实操作中理解绿色制药的具体要求。可将部分常规实验缩小投料规模,采用小试管、微量移液器、小型恒温装置和简化回流系统完成反应,同时保留准确称量、分批加料、温度监测、滴加速度控制、取样分析和废液分类等关键环节,防止微型化演变为操作随意化。以乙酰水杨酸制备为例,教师可在讲清酰化机理和副反应来源后,设置催化剂用量、反应时间、溶剂种类及重结晶条件的对比任务,要求学生记录原料、洗涤液、母液和最终产物质量,并分析收率变化与物料损失位置。实验评价不应只看产物外观和最终收率,还应考察记录完整性、试剂使用合理性、废物减量效果和风险控制意识。

4.3引入真实文献与数字工具,提升工艺分析深度。《药物合成反应》课程教学可适当引入公开期刊论文、专利说明书和药物工艺资料中的反应条件、物料配比、纯化步骤及放大信息,并由教师依据本科生认知水平进行筛选和重组,形成结构清晰、信息适量的小型工艺任务。学生可先利用化学结构绘图软件整理反应路线,标注关键中间体、试剂作用和可能杂质,再借助电子表格计算理论投料、原子经济性、物料利用率和过程质量强

度,对不同路线的步骤数、溶剂消耗、辅助物料及后处理方式进行比较。数字工具的作用应限定为提高计算效率、呈现物料关系和辅助结果核对,不能取代反应机理分析、条件合理性判断与文献真实性审查。教师还应要求学生明确标注数据来源,区分实验室小试收率、工艺放大收率和文献推测条件,避免把不同层级的数据直接并列。

4.4构建多元评价机制,检验绿色实践能力。《药物合成反应》课程考核应减少只凭期末闭卷判断学习效果的做法,将绿色分析纳入平时任务、实验报告、路线设计和期末试题。知识评价可考查反应机理、试剂作用和选择性,能力评价可要求计算绿色指标、识别危险源和比较路线,素养评价则关注记录完整性、废物分类、团队分工和数据诚信。路线设计作业可采用统一量表,从化学可行性、绿色程度、安全质量、证据使用和表达规范等方面评分,防止学生只强调环保而忽略反映事实。在成绩构成上,可将课堂任务、实验表现、专题路线报告和期末考核分别设置合理权重,并保留个人答辩环节,以核实学生是否真正理解小组成果。对于只给出结论而缺少计算过程、风险依据和文献来源的作业,应降低评价等级;对于能够指出方案局限并提出可验证改进条件的成果,则应体现高阶能力评价。教师还应依据作业中反复出现的问题调整下一轮教学,例如学生普遍忽视后处理物料时,可在后续章节增加物料流绘制与溶剂回收训练,形成持续改进闭环。

5 结语

绿色制药理念融入《药物合成反应》课程,关键在于改变评价反应与路线的思维方式,使学生在掌握机理、条件和选择性的基础上,同步考虑原料利用、溶剂负担、能源消耗、过程安全、杂质控制及废物去向。教学实践应以课程知识为依托,通过章节内容重构、路线比较、实验改造、真实资料分析和多元评价,把抽象理念转化为具体学习行为。只有当学生能够依据化学事实和工艺证据说明方案取舍,绿色制药才会从概念认同转化为专业能力,并为其进入药物研发、工艺优化和生产管理岗位奠定基础。

[参考文献]

- [1]陈维琳,李飞,陈冬寅,等.产学研一体化背景下药物合成反应课程教学模式探索[J].药学教育,2023,39(6):80-82.
- [2]陈功,罗艳,叶连宝.以培养创新药物研究人才为目标的药物化学教学改革[J].药学教育,2024,40(5):43-46.
- [3]曹守莹,白长存,薛洪宝.“药物合成反应”课程教学改革的实践与探索[J].化工时刊,2025,39(1):54-58.
- [4]古宏峰,朱启华,徐云根.基于QbD理念的药物合成工艺课程教学方法探讨[J].药学教育,2025,41(4):92-97.
- [5]周万鹏,尹渝中,马妙莲.数字化技术在化学实验教学中的应用——以布洛芬合成实验为例[J].化工高等教育,2025,42(5):101-106.

作者简介:

胡锦涛(1991--),男,汉族,安徽六安人,博士,讲师,研究方向:有机化学。