

综合有机合成实验苯佐卡因的课程思政设计

沙风*, 伍新燕, 胡坪, 张文清, 栾晓洋, 马云飞

华东理工大学化学与分子工程学院, 上海 200237

摘要: 将传统的合成路线和条件都给定的综合有机实验“苯佐卡因的合成”, 改造成路线可设计、条件可优化的创新性实验。学生通过文献调研、综合分析以及评估合成策略和具体实验条件, 提出兼顾宏观(路线)和微观(具体条件)的改进实验方案, 规避原实验的局限性和不足。根据学生专业和培养方案的不同, 开放部分或全部“权限”给学生, 从不同层级原料出发, 设计绿色、高效的合成路线, 确定具体的实验方案; 或根据建议路线, 调整和优化实验条件, 使学生在得到基础实验操作技能训练的基础上, 其绿色、高效、可持续发展的合成理念也得到进一步升华。鼓励学生运用科学思维, 将学科前沿成果引入实验实践中, 培养学生科学创新能力。引导学生从全局出发, 提升团队合作意识和能力。

关键词: 苯佐卡因; 合成路线设计; 反应条件优化; 绿色合成; 课程思政

中图分类号: G64; O6

Design of Course Ideology and Politics for the Comprehensive Organic Synthesis Experiment of Benzocaine

Feng Sha*, Xinyan Wu, Ping Hu, Wenqing Zhang, Xiaoyang Luan, Yunfei Ma

School of Chemistry and Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China.

Abstract: In this paper, the classic comprehensive organic synthesis experiment course, the synthesis of Benzocaine, has been redesigned and upgraded to an innovative experiment allowing for route design and condition optimization. Students are encouraged to conduct literature research, undertake comprehensive analyses, and evaluate synthesis strategies and specific experimental conditions. They are then tasked with proposing an experimental scheme that balances both macro (route) and micro (specific conditions) perspectives, overcoming the limitations and deficiencies of the original experiment. Depending on the students' majors and training programs, certain or all “permissions” are granted for students, which enables students to start with different raw materials, design environmentally-friendly and efficient synthesis routes, determine specific experimental plans, and optimize the experimental conditions based on the model route. Beyond gaining foundational experimental operation skills, students embrace a heightened philosophy of green, efficient, and sustainable synthesis. The approach urges students to apply scientific thinking, incorporating cutting-edge academic achievements into experimental practices, thereby nurturing their scientific innovation capabilities. It also guides students to adopt a holistic perspective, enhancing their awareness of and capabilities in team collaboration.

Key Words: Benzocaine; Synthesis route design; Optimization of reaction condition; Green synthesis; Course ideology and politics

收稿: 2023-07-27; 录用: 2023-08-10; 网络发表: 2023-08-30

*通讯作者, Email: shaf@ecust.edu.cn

基金资助: 上海高校课程思政领航计划(重点改革领航学院); 化学类专业基础课程思政建设与实践(H20200507); 华东理工大学教师思政和师德建设研究课题(YJ0109004); 化学实验教学改革创新研究虚拟教研室; 工科化学基础课程虚拟教研室; 有机化学虚拟教研室

1 引言

苯佐卡因是一种广泛使用的局部麻醉剂，临床上用于创面、溃疡面、烧伤、皮肤擦裂及痔的镇痛和止痒^[1]。它结构简单，较易合成得到，合成过程涉及几种典型的反应和操作，非常适合本科阶段的实验实训。国内很多高校都将该实验作为训练学生综合实验能力的重点案例之一^[2-5]。由于原实验已经给定合成路线和具体条件，虽然可以训练学生基础的、规范的操作技能，培养其求真务实的科学精神，但未涉及或较少涉及合成路线的分析和比较，学生对合成策略和合成思想的理解不够深入，且无法验证自己设计的合成路线；另一方面，对于某一具体的实验步骤(条件)，原实验未能提供开放的、可由学生自行设计和更改条件参数的空间，换句话说，原实验不接受学生对合成方法或条件的探索和优化，不能训练学生辩证的、综合的合成思维，也无法培养其绿色、高效、可持续发展的合成理念。

针对这些问题，本案例结合学生所查阅和研读的文献资料，容许其在一定范围内，对苯佐卡因的合成路线和反应条件实行探索性改动。引导学生基于高效、高原子经济性、环境友好的绿色合成理念，讨论苯佐卡因合成路线的优化设计。在实验方案讨论和实验过程中，使学生意识到多步合成路线的设计和开发对新药研发、新材料制造等领域的重要意义。同时，发展高产率、高选择性的合成反应和策略也是我国实现关键的、卡脖子的重要物质的自主制造的核心问题之一，也是实现低耗能、高产出的经济性物质创制的必经之路。通过本教学设计实践，引导学生关心人类健康、环境保护和可持续发展等问题，增强学生运用所学专业知服务国家发展需求的意识，培养学生分工合作的团队意识和勇于探索的创新精神^[6]。

2 课程思政案例的设计与实施

2.1 案例的导入

医药关乎人类健康和人民生命财产安全，是民生行业中的基础和核心之一。药物的合成是高度科技化和产业化的领域，门槛较高。药物研发和制造过程中，大到合成策略、理念；小到反应的产率、选择性，原料和催化剂的价格等都是制约生产成本和决定路线选择的关键因素。同时，合成过程中所用到的溶剂、分离手段和实验耗材，以及三废是否符合绿色环保的要求，也是人们设计合成路线，择优选择的重要指标^[7-9]。这些因素和指标同时也是有机化学实验课程思政的重要培养目标^[8,9]。

苯佐卡因的合成是一类典型的综合性有机合成实验：它涉及的基础操作较多，运用的合成思维和理念鲜明(如步骤经济性、产率、选择性、原子经济性，后处理是否简单、环保等)。在训练学生规范操作技能基础上，培养学生从绿色、可持续发展的角度设计和优化合成路线，是非常重要且十分具有挑战的教学改革和尝试^[10,11]。对于路线设计部分，学生根据教师实验前提出的问题，通过查找和分析文献后形成观点，课堂讨论与课堂教师案例讲解相结合，制定合适的实验方案：包括路线重新设计和具体的实验条件参数改变或用最新的实验条件替代。根据敲定的具体实验方案写出预习报告，开展相应的实验教学实践。

2.2 案例的创新设计

2.2.1 合成路线不再强制

在实际开展实验时，教师可给定一条或多条建议路线，学生可根据这些信息查找资料，讨论后形成自己团队的实验方案。合成路线的选择需要考虑的因素较多，这一过程的实施有利于调动学生主观能动性，培养学生查阅文献、综合分析、解决实际问题的能力。

根据学生提交的方案，指导教师根据实验室硬件条件，实验方案的可行性，进一步指导学生完善实验方案及细节，确保学生实验方案可以顺利实施，得到相应的可讨论的实验结果。

2.2.2 实验条件不再唯一

针对某一具体步骤，学生可根据文献调研结果，一定程度地自由选择实验条件。实验条件的选

取除了需要考虑反应的产率、选择性外，还要兼顾投料比例是否经济(尽量避免其中一种原料大大过量)，原料和催化剂是否便宜易得，溶剂是否廉价、无毒、可回收，是否需要低温或高温、强酸或强碱等苛刻条件，后处理是否简单方便等方面问题。对于有较大创新性和可行性的实验方案，指导教师和实验准备老师可根据具体实验条件，尽可能满足学生的实验需求。

2.3 案例的分析

根据上述设想，以苯佐卡因为例，讨论该案例的设计过程。首先分析已有的合成路线：由于甲苯便宜易得、实际工业生产中大部分合成路线以甲苯为初级原料，但因其芳环电子云密度较大，它的硝化往往选择性欠佳，如何分离异构体杂质，提升主产物纯度是该步骤的核心问题(图1)。

得到对硝基甲苯后，再氧化甲基成羧基，经酯化后再把硝基还原成氨基即可得到最终产物(路线a)。另一条路线是从对硝基苯甲酸出发，经还原后再酯化，得到苯佐卡因(路线b)。

另一种合成策略是先还原硝基成氨基，由于氨基易被氧化，因此需要引入保护基团，随后再选择合适的氧化条件，选择性氧化甲基成羧基，再经脱保护、酯化后得到终产(路线c)，对比路线(a)和(b)，路线(c)多了两步反应，分别对应保护和脱保护。一般情况下，步骤越多，总产率越低，合成代价也就越大。但这也不是绝对的，实际中如何选择，需要考虑反应选择性、产率、后处理、原料和溶剂价格、人工成本等多方面因素。

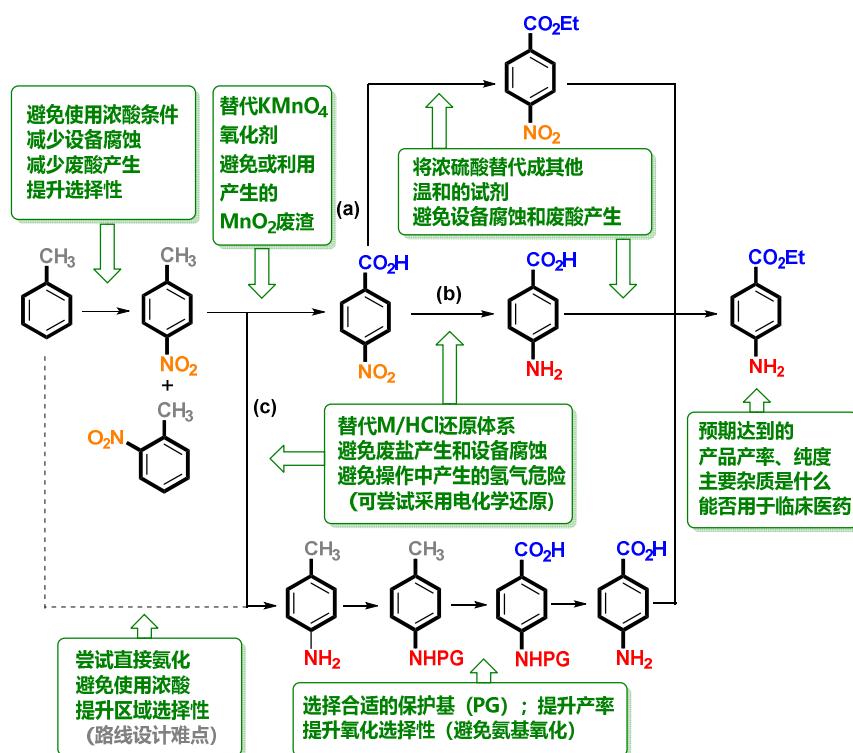


图1 苯佐卡因合成路线的设计及与思政元素的融合

分析上述三条路线，从步骤数量上看，三到五步不等，虽然路线(a)仅有三步，但该路线将相对较难的硝基还原放到了最后，存在一定的风险；第三条路线(c)一共有五步反应，还涉及氨基的保护和去保护，且甲基的氧化一步底物中存在多个可能被氧化的位点，选择性要求高。这也是在实际合成中，往往不选择该策略的主要原因。教师在介绍实验背景、组织学生讨论过程中，着重强调在合成路线设计过程中，要以绿色、高效、溶剂和催化剂的无毒或低毒，所用催化剂经济、易得，所涉及的反应选择性好、产率高、易处理等原则为基本要求。

2.4 案例的实施

通过上述路线分析(图1), 指导教师在实验课前1-2周布置相关思考题, 要求学生根据文献调研结果设计实验方案:

(1) 如果采用硝化-还原的方法引入氨基, 当得到对硝基甲苯时, 还会分出何种副产物? 采用何种方法可以阻断它或提高主要产物的产率和纯度?

(2) 如果以对硝基甲苯出发, 是优先还原再氧化, 还是先氧化再还原? 为什么? 分别采用何种具体的实验条件?

(3) 针对氨基的引入, 在合成过程中有没有不通过硝基还原的方法而直接引入的? 从绿色化学的角度看, 新方法是否具有优势? 实际应用时还需要克服什么困难?

(4) 还原硝基的试剂如何选择? 如何将“三废”降到最低? 请设计相关实验。

注意: 上述问题均基于实验室软硬件容许条件(包括但不限于仪器、原料、试剂、溶剂、耗材等)。反应时长应控制在2.5 h以内, 避免高温、低温或加压条件。

教师在课堂上, 采用兴趣引导——分子结构关联作为导向逻辑线的开场白: 开头可选择水浒传里的“智取生辰纲”吸引学生注意, 提及蒙汗药(强调不可滥用违禁药品), 引出三国演义里的“关羽刮骨疗伤”使用的“麻沸散”, 进而引出曼陀罗中含有的可用于麻醉的天然产物, 通过结构相似性, 引出可卡因, 重申毒品的危害。最后引出现代临床使用的麻醉剂: 利多卡因、普鲁卡因和苯佐卡因。通过此开场白设计, 成功引起了学生的关注和兴趣, 迅速将学生的思路引入到教师设计的情境中(图2)。



图2 指导教师的课程引入(PPT)

激发起学生兴趣后, 结合指导教师预先布置的问题和学生文献调研结果, 通过翻转课堂的形式, 以学生为主导, 讨论实验方案的可行性和具体细节。根据学生文献查阅情况, 可将学生分成2-3人一组, 每组学生结合自己的文献调研结果, 与指导教师讨论确定具体的合成路线、反应条件, 实验方案细节(全面评估方案的可行性; 根据实验室条件, 确定仪器、试剂的具体用量等细节)。分组时, 教师可将每组路线, 或相同/似路线间的物料比、温度等参数差异化, 以便每个小组的具体实验条件互补, 这样有利于组际间共享实验数据, 形成可对比和讨论的数据结果, 便于后续分析和使用。通过这一机制, 培养了学生团队合作意识和组织协调能力, 数据分析和合成路线及条件的综合评价能力,

在分析、讨论中,提升学生的绿色、高效、可持续发展的合成理念和意识。

实验过程中,学生以小组为单位分工协作,根据设计路线分别开展实验并分离出最终产品,通过核磁和色谱表征给出产品结构和纯度信息。教师在实验过程中指导学生完成实验,并巡查整个实验过程,评价学生操作的科学性和规范性。

2.5 课后拓展

学生以小组为单位,围绕指导教师提出的几个问题,比较、分析本组和其他组别实验数据情况,挖掘本组设计的路线和方法的优势和不足,相比预期的完成度是多少。分析成功的经验和未达成部分的原因。特别地,结合分析结果,对后续可能进一步优化的环节,给出合理的建议。

课后讨论的形式可以采用线上实时讨论,或线下分组讨论(准备PPT)的模式。如果没有条件,也可在实验报告中总结和展现。讨论的主题可基于以下几个方面,指导教师在全过程中重点把握创新、绿色、高效等思政元素的融入和呈现:

(1) 传统的氧化苯甲基的方法是高锰酸钾氧化法,该方法将产生大量的二氧化锰,且反应剧烈,难于控制,因局部过热而造成的爆炸风险较大,对安全生产带来一定的威胁。如何更改氧化剂或氧化模式,既保证安全生产,又能实现降低三废的产生?(呼应课前问题)

(2) 氨基的引入通常采用先引入硝基,再在酸性条件下用活泼金属还原的方法来实现。该方法产率高,基团兼容性较好,但金属和酸的用量常常是硝基的几倍甚至十几倍摩尔当量,且反应后产生不少难于处理的含金属盐的废酸液,不经济也不环保。如果换一种思路,可否通过不经硝基而直接对苯环进行氨基化,从根本上解决上述头痛的问题。(呼应课前问题)

(3) 羧基的酯化反应中,常采用的方法是浓硫酸催化法,该方法必然存在设备腐蚀问题,产生大量无机盐废渣,而目前有机化学前沿中,有很多不需要硫酸催化也可实现酯化反应的案例,可否结合这些新方法,改造和优化实验条件,使酯化过程更加绿色和高效。

(4) 将苯佐卡因的合成拓展到乙酰水杨酸(阿司匹林)、对乙酰氨基酚、布洛芬的合成中,同时说明有机合成理念如官能团的保护、惰性键活化、反应选择性控制在药物合成中的应用和重要意义。

3 实施建议与效果考核

通过学生课前文献调研和方案设计情况,教师本着科学性、绿色性和可行性等方面考虑,对学生的方案进行评估;通过学生的预习报告、实验过程等环节,对其操作规范性、实验态度和团队合作情况进行考核;通过课后拓展讨论(翻转课堂)环节,从学生的自我目标达成度、所用方法的难度和创新性、分析结论的客观性和全面性等方面进行综合评价(表1)。根据“学生产出导向”原则,重点考查学生基础操作规范性的提升和绿色合成思维的形成。

表1 课程思政教学目标达成度和考核设计

课程思政教学目标	考核形式	考核标准
科学素养:规范严谨的实验习惯、实事求是的实验态度、坚韧不拔的意志品质、勇于探索的创新精神、分工协作的团队精神	实验过程打分	熟练严谨的操作:规范观察和记录实验现象和数据;实验失败时能够分析失败的原因;分工协作合理;具备合成路线和实验条件的设计能力
关注人民:安全意识、关注生命财产安全、关注人民生活质量	课前/课后小组讨论 实验过程打分	对实验所需物质性质有充分的了解(物理常数和化学性质),对实验条件的安全性有认知,了解麻醉药的种类、合成和安全使用
社会责任:绿色合成理念、高效合成思维、可持续发展的社会责任感	课前小组演示 课后小组讨论	能理解并说明合成路线中蕴含的创新点和设计思维(科学思维),能理解并说明合成路线和条件创新对推动绿色合成和可持续发展的价值和意义

4 结语

指导教师通过课堂/线上讨论、预习、实验报告、小组汇报等形式对课程思政教学效果进行多角度、全方位评价。结果显示,对苯佐卡因的合成实验进行课程思政改造后,进一步提升了有机合成类实验的育人作用。该类实验兼顾基础操作规范性和合成路线绿色性的重要意义,从学科前沿角度出发,体现了新方法和新手段对解决小分子药物合成的重要价值,从绿色、环保、高效等思政元素的维度出发,进一步加强了学生对绿色合成理念的认同感,提升了学生基于科学创新契机,实践和解决实际合成问题的能力。

参 考 文 献

- [1] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典(二部). 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 752.
- [2] 王清廉, 李瀛, 高坤, 许鹏飞, 曹小平. 有机化学实验. 第4版. 北京: 高等教育出版社, 2010.
- [3] 北京大学化学与分子工程学院有机化学研究所, 张奇涵, 关焯第, 关玲. 有机化学实验. 第3版. 北京: 北京大学出版社, 2015.
- [4] 邵荣, 冒爱荣, 吴玉芹. 有机化学实验. 北京: 化学工业出版社, 2021.
- [5] 蔡良珍, 虞大红. 大学基础化学实验(II). 北京: 化学工业出版社, 2009.
- [6] 陈淼, 陈永嘉, 丁尔东, 戴畅航, 房璠, 高凯旻, 霍佳彤, 江晓宇, 江子渊, 李阳, 等. 大学化学, **2017**, *32* (7), 23.
- [7] 刘子茜. 现代盐化工, **2023**, No. 2, 119.
- [8] 李厚金, 陈六平, 张树永. 大学化学, **2022**, *37* (2), 2108010.
- [9] 顾从英, 唐伟方, 董颖, 王悦. 广东化工, **2021**, *48* (20), 329.
- [10] 刘金, 韦琨, 蔡乐, 曹秋娥, 刘世熙. 大学化学, **2016**, *31* (3), 64.
- [11] 李胜, 杨爽, 刘永浩, 赵子卓, 张琦, 黄治炎. 大学化学, **2022**, *37* (5), 2111088.