

以“芬太尼”事件为载体的杂环化学课程思政的探索与实践

刘幸海*, 武宏科

浙江工业大学化学工程学院, 浙江 德清 313200

摘要: 以“芬太尼”事件为载体, 通过发掘和利用阿片类杂环化合物的思政案例, 加强知识传授、价值引领与科普相结合, 完善杂环化学课程体系建设。用已知的阿片类异喹啉杂环药物作为案例, 将异喹啉杂环的理化性质、制备及其应用贯穿于教学的全过程。通过案例教学法对杂环化学课程教学进行改革, 充分调动学生学习杂环化学的兴趣, 明显改善教学效果。

关键词: 杂环化学; 案例教学; 阿片类杂环药物; 课程思政

中图分类号: G64; O6

Exploration and Practice of Ideological and Political Education in Heterocyclic Chemistry Based on "Fentanyl" Event

Xinghai Liu*, Hongke Wu

College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Deqing 313200, Zhejiang Province, China.

Abstract: Based on "fentanyl" event, the heterocyclic chemistry curriculum system was improved by using opioid heterocyclic compounds as ideological and political cases, which integrate knowledge transfer, value shaping, and science popularization. The author attempts to use natural analgesic isoquinoline heterocyclic drugs as examples, their physico-chemical properties, synthesis, and application of these isoquinoline heterocyclic drugs are implemented throughout the whole teaching process. The reform of heterocyclic chemistry classroom teaching *via* case-based teaching methods could effectively aroused students' enthusiasm as well as initiative for learning, and thus significantly improved the teaching effects.

Key Words: Heterocyclic chemistry; Case-based teaching; Opioid heterocyclic drugs; Ideological and political education

1 引言

在新课改背景下, 普通院校的本科学生面临专业课课时不同程度缩减的现实困境。以浙江工业大学本科有机化学课程为例, 在受限的学分制选课下, 将杂环化合物等章节内容从课堂教学调整为线上自学形式。然而, 学生自主性的差异带来了课程学习效果的参差不齐。特别是ACS Scifinder中注册的有机化合物中一半以上含有杂环结构, 这不得不成为杂环化学课程教学改革的重点难点问题。“杂环化学(双语)”是浙江工业大学面向化学、材料科学和药学等专业研究生的第一学期选修课程。该课程以双语教学模式进行, 2学分, 32课时。课程内容涵盖了从三元到大环的各类杂环化合物, 着

重于它们的结构、化学反应、制备方法，以及在有机合成等领域的应用。此课程旨在通过案例式教学法，培养学生对杂环化学的兴趣，提高其科研创新能力，并为未来的科研工作打下坚实基础。

习近平总书记指出，思政工作必须融入高校教书育人全过程^[1]。课程思政就是要挖掘课程内容包含的思想教育元素，通过课堂教学、课外活动和社会实践等途径实现育人的目标。对于“杂环化学(双语)”这门研究生选修课程，重要的教学挑战在于整合课程内容与思政教育。首先，需要创新教学方法，使得杂环化学的思政元素更加生动和吸引人；其次，要探讨如何将杂环化学的发展和应用与国家经济发展紧密联系，实现理论与实践的有效结合。这样，课程不仅传授专业知识，还在培养学生的社会责任感和实践能力方面发挥作用。

案例教学法是一种以案例为基础的教学法(Case-based teaching)，是由美国哈佛大学法学院教授 Christopher Langdell 提出的一类教学方法^[2]，目前逐步在化学、药学等相关课程^[3-5]得到应用。笔者根据浙江工业大学化学工程与技术、材料与化工、化学、药学等专业研究生的培养目标，引入案例教学法，开展课程思政教学。根据三元至大环化合物不同章节，选取特色鲜明的案例(图片、视频等)进行分析和讲解，加深学生对重点杂环知识的理解；并对某一特定类型杂环采用线上线下互动交流，培养学生分析、解决问题能力以及团队合作精神。

“芬太尼”事件^[6]：2017年12月，河北省邢台市公安局在公安部禁毒局指导下，联合上海、江苏警方，展开了一场跨省份的毒品打击行动。此案始于美国国土安全部移民海关执法局在广州的办公室提供的一条线索。历时三个多月，警方走访万余公里，通过深入调查，破获了由王某某领导的芬太尼走私案。该行动共抓获20余名犯罪嫌疑人，摧毁一个芬太尼加工窝点和两个销售网络，缴获芬太尼11.9公斤及其他毒品19.1公斤，彻底瓦解了这个贩毒团伙。结合本学期课堂教学实践，以“芬太尼”事件为切入点，笔者对六元杂环异喹啉的思政元素和具体知识点进行了总结，启发学生深入思考，让学生意识到科研伦理的重要性，有助于其树立正确的人生观和价值观。

2 课程思政案例的设计与实施

2.1 以芬太尼事件为切入点的思政案例

以芬太尼事件为切入点，融入思政元素，推进课程思政建设。在教学过程中，笔者强调了杂环化学领域的挑战性及其在药物研发中的重要性。要想成为一名优秀的科研人员，不仅需要扎实的实验技巧和创新思维，还要有持久的耐心和毅力。笔者鼓励研究生在学习杂环化学的同时，积极培养自己的创新精神和解决问题的能力，即使在实验失败时也要保持乐观的态度以适应未来科研工作的需求^[7]。在课堂上，以阿片类异喹啉杂环药物罂粟碱、那可丁的合成作为具体的案例，可以显著提升教学效果。通过一系列的案例，学生不仅能够更好地掌握杂环化学的基础知识，还能够体会到这些知识在实际应用中的重要性，同时有助于研究生树立正确的科研伦理。

2.2 阿片类药物分子中的杂环结构单元

罂粟(*Papaver somniferum* L.)^[8-10]是一种多年生罂粟科罂粟属草本植物(图1左^[11])。罂粟壳，即其干燥成熟的果壳，具有酸涩的味道、平和的性质，但有毒性。《本草纲目》^[12]中记载：“(罂粟壳)止泻痢，固脱肛，治遗精，敛肺涩肠，治咳嗽，止心腹、筋骨诸痛”，已被中医用于治疗咳嗽、腹泻和疼痛，具有强效镇痛的作用。虽然罂粟拥有美丽的外表，但隐藏不了其“噬人恶魔”的本质。罂粟是制取鸦片的主要原料，其提取物含有吗啡、可待因、罂粟碱、那可丁、蒂巴因等多种镇静剂，是国家严格控制的药用植物。如图1所示，罂粟碱分子含有一个异喹啉环，吗啡、可待因、蒂巴因含有咪喃环和氢化异喹啉环，那可丁含有氢化异喹啉环、异苯并咪喃酮环和1,3-二氧环戊烷。在六元杂环课程教学中，将罂粟碱、那可丁等天然生物碱以图片、视频等具体案例的方式引入异喹啉的教学，理论知识与实际应用相结合，是一种有效激发学生学习兴趣的方法。学生可以更深刻地理解并掌握基础知识点。具体教学过程如下：

1) 案例研究：在课程中引入罂粟碱、那可丁等天然生物碱案例，可以帮助学生了解杂环化合物的结构、合成及其在医药领域的应用。这种方法不仅可以加深学生对杂环化学的理解，还能够展示这些化合物在现实世界中的重要性。

2) 小组作业和研究：让学生以小组形式通过图书馆数据库查阅生物碱的文献资料，包括它们的来源、制备和应用。这种任务可以提高学生的研究能力，同时促进团队合作和交流。

3) 汇报展示：通过小组展示的方式，学生可以分享他们的发现和理解，这不仅加深了他们对材料的理解，还提高了他们的演讲和科学表达能力。

4) 实验方法的讨论：在教学过程中，可以详细讨论罂粟碱、那可丁的合成路线，特别是在异喹啉环构建过程中使用的Bischler-Napieralski异喹啉合成法和Pictet-Splengler异喹啉合成法。这将帮助学生理解杂环化合物合成的具体技术和挑战。

5) 应用的探讨：对于罂粟碱、那可丁这样的生物碱，讨论其药理作用，如作为抗痉挛药物的机制，可以增强学生对药物作用机制的理解。

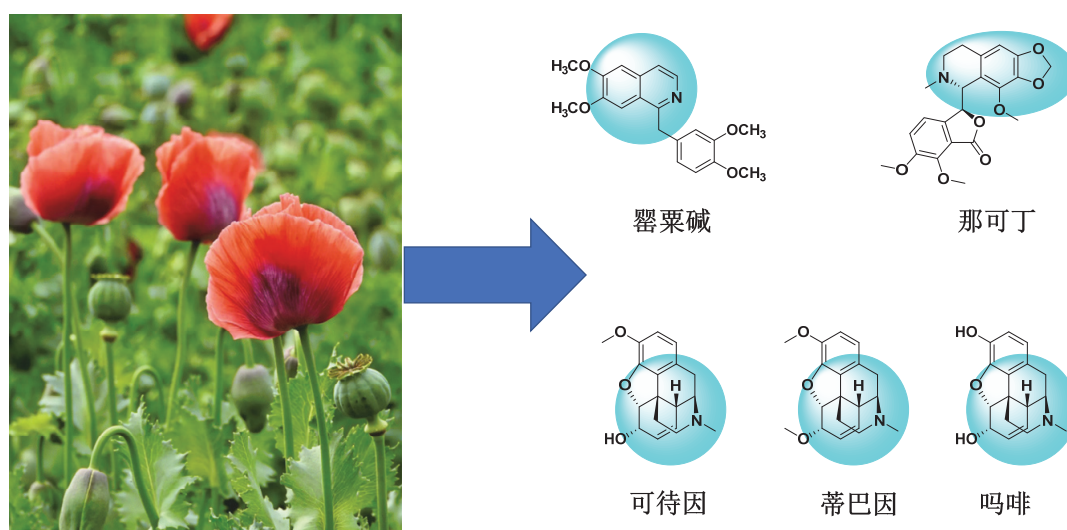


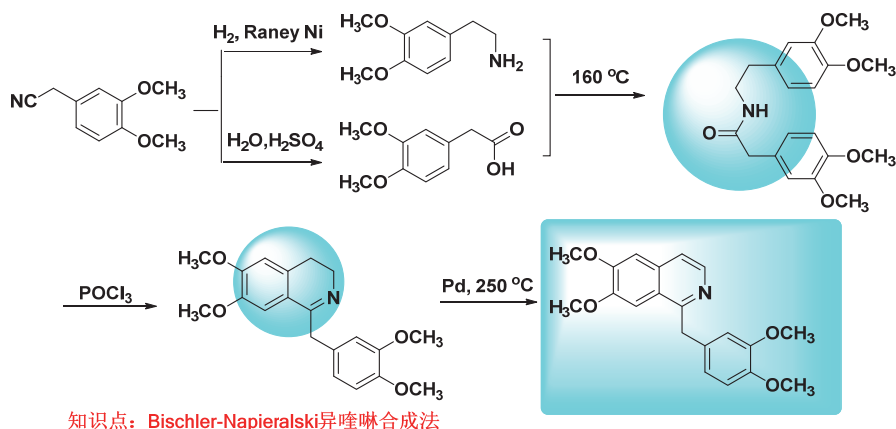
图1 杂环化学教学案例：阿片类镇静剂的分子结构

2.3 以合成罂粟碱和那可丁为例，剖析杂环化学知识点

2.3.1 以合成罂粟碱为例

罂粟碱(Papaverine)，化学名为1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基异喹啉，是由Merck在1848年从罂粟中成功分离得到^[13]。其分子结构由Goldschmiedt^[14]于1883年首次提出，最终在1888年确定了异喹啉环的核心结构(图1右)。罂粟碱作为一种有效的抗痉挛剂，主要应用于缓解肾脏、胆囊以及胃肠道等内脏器官的痉挛症状。它通过抑制环核苷酸磷酸二酯酶的活性，对血管、心脏和其他平滑肌组织产生非特异性的松弛效果，从而减轻相关症状^[15]。这一作用机制使得罂粟碱成为治疗相关疾病的重要药物选择。罂粟碱在罂粟的壳和籽中含量较高，但作为4种主要的具有药用价值的生物碱之一，并未如吗啡、可待因等一样被列入国际毒品管制的范围。

在罂粟碱异喹啉环的构建过程中，Bischler-Napieralski异喹啉合成法^[16]是常用的一种人名合成法，具体路线如图2所示。该方法对于异喹啉类化合物具有重要的制备价值，是在强酸、Lewis酸或者POCl₃等脱水剂条件下，利用分子内S_EAr反应环合得到3,4-二氢异喹啉。该方法是本课程异喹啉合成方法部分的重要知识点之一。在教学过程中，以Bischler-Napieralski异喹啉合成法合成罂粟碱为例，对反应步骤及机理进行详细讲解。尤其是在制备异喹啉的关键中间体3,4-二甲氧基苄乙胺和3,4-二甲氧基苄乙酸的过程中，仅使用原料3,4-二甲氧基苄乙腈，分别通过氢化还原和水解即可得到。



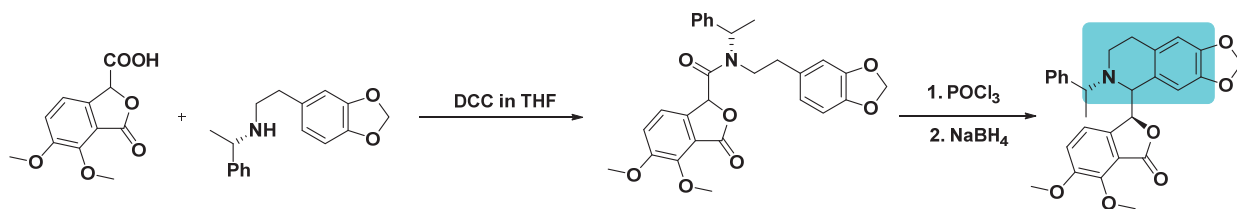
知识点: Bischler-Napieralski异喹啉合成法

图2 罂粟碱的合成路线

2.3.2 以合成那可丁为例

那可丁(narcotine), 其化学名称为(*S*)-6,7-二甲氧基-3-((*R*)-4-甲氧基-6-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧戊环[4,5-*g*]异喹啉-5-基)异苯并呋喃-1(3*H*)-酮, 最初由Parisian Derosen^[17]于1803年从罂粟中分离得到, 核心结构为氢化异喹啉和异苯并呋喃酮环(图1)。那可丁作为一种末梢性镇咳药, 通过抑制咳嗽反射弧的各个环节来发挥效果^[18]。虽然那可丁的镇咳效果与可待因相似, 但没有镇痛和镇静作用, 不会引起成瘾、欣快感和耐受性, 副作用较小, 因而广泛应用于临床^[19]。

在那可丁的合成路线中, 核心结构氢化异喹啉是以廉价的香兰醛和2,3-二甲氧基苯甲酸为原料, 应用Bischler-Napieralski异喹啉合成法(图3)制备得到的。



知识点: Bischler-Napieralski法合成四氢异喹啉

图3 那可丁的Bischler-Napieralski异喹啉关环法

此外, 文献^[20]也报道了Pictet-Spengler异喹啉合成法^[21], 其反应过程如图4所示。由于该方法中中间体难以通过手性诱导的方式合成, 因此合成的四氢异喹啉环为消旋体, 可以进一步研究。

知识点: Pictet-Spengler法合成四氢异喹啉

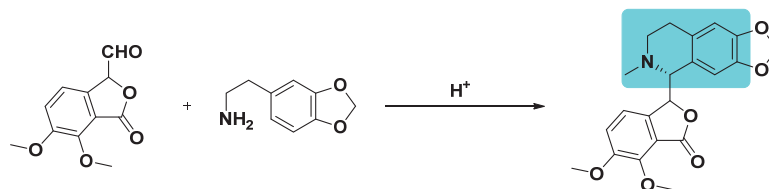


图4 那可丁的Pictet-Spengler异喹啉关环法

以两种异喹啉的合成方法为基础, 引导学生进行分组调研该类中间体还可以合成哪些杂环化合物。通过学生调研和小组讨论, 教师课堂讲解、点评和互动交流, 实现“课堂翻转”。

2.4 公共安全及禁毒科普教育

在探索阿片类药物的历史中，我们见证了其在医学领域中的重大进展与挑战。鸦片，尽管具有显著的止痛效果，却因其高度成瘾性而成为公共卫生问题。为了解决这一难题，科学家们致力于从鸦片中提取其止痛成分，同时尽量削减其成瘾性。

1803年，德国药剂师弗里德里希·塞尔特纳(Friedrich Sertürner)首次从鸦片中分离得到吗啡，并以希腊梦神的名字命名为墨菲斯(Morphium)，后更名为吗啡(Morphine)。弗里德里希·塞尔特纳通过自身实验发现，吗啡的药效是鸦片的六倍，但随之而来的是强烈的兴奋感和后续的抑郁。完成学业时，弗里德里希·塞尔特纳已对吗啡产生依赖，并警告人们不应使用这一物质。

1874年，英国化学家C.R. Wright在伦敦圣玛丽医院通过将吗啡与醋酸酐反应，合成了二乙酰吗啡(海洛因)。这种化合物在动物身上引发了虚脱、恐惧和困乏等症状。随后，德国拜耳公司(Bayer)的化学家霍夫曼(Felix Hoffmann)发现，其镇痛效果是吗啡的4-8倍。1898年，拜耳公司在未经完全临床验证的情况下，将其作为“非上瘾性吗啡”推向市场，用于治疗吗啡成瘾和作为麻醉剂。这种新药被命名为海洛因(Heroin)，源自德语“heroisch”，意为“英雄式的新发明”。起初，海洛因被视为戒断鸦片和吗啡成瘾的药物，甚至用于儿童止咳。然而，人们很快发现海洛因的成瘾性远超吗啡，成为了公共卫生的严重威胁。

在阿片类镇痛药的发展史中，芬太尼家族占据了重要地位。经过五十余年的发展和临床应用，芬太尼及其衍生物已广为人知。这一药物家族的开发始于保罗·杨森(Paul Janssen)博士，一位在其一生中创制了超过80种新药的世界知名化学家和药学家。杨森博士在1960年首次成功合成了副作用小的镇痛药芬太尼(Fentanyl)。在后来的三十年间，又相继合成了舒芬太尼(Sufentanil)、阿芬太尼(Alfentanil)和瑞芬太尼(Remifentanil)。

通过阿片类镇痛杂环药物不断发展的事例，让学生不仅了解科学家们在药物研发领域的不断努力，也能鼓励研究生勇于探索，强调科学伦理和社会责任。此外，笔者结合每年6月26日的禁止药物滥用和非法贩运国际日(简称国际禁毒日，英文名称International Day Against Drug Abuse and Illicit Trafficking)进行禁毒普法科普教育，致敬每一位禁毒民警。他们在牺牲，明星或公众人物却在吸毒，无论在法律层面还是社会道德层面都带来了极大的负面影响。只有对于这部分涉毒人员坚持“零容忍”的态度，让他们为自己的违法行为付出惨痛的代价，才能给其他人形成警示作用，营造健康无“毒”的文化环境。就如电视剧《黑冰》中的主人公郭小鹏(原型刘招华)，他凭着自己中学时期对化学的天赋(获得福建省中学化学竞赛二等奖)，苦心钻研，虚心请教，掌握了冰毒制造技术，生产了30吨冰毒。缉毒警察花费了大量的精力，经过八年时间最终将他绳之以法。从中我们可以学习到毒品的危害，将“珍爱生命，远离毒品”这一观念深入人心。

3 教学评价与反馈

在秋季学期线下课程结束后，教学团队对阿片类异喹啉杂环药物作为案例教学法的教学实践效果进行调研。大部分学生认为这种教学模式能够有效激发自身对相关杂环化学知识的兴趣，拓展知识面，提高了学习效果。此外，在本学期教学过程平时考核中，布置学生自己感兴趣的杂环结构作为平时作业，并以案例形式进行讲解与交流。大部分同学认为课程作业有助于加深理解和掌握本课程的知识。同时，学生也对本学期的教学提出了意见和建议。后续教学团队拟进一步对教学方式进行调整，丰富教学内容，完善课程考核体系。

4 结语

本文以芬太尼事件为切入点，从阿片类天然生物碱的结构(主要包括异喹啉结构)出发，以具有代表性的罂粟碱和那可丁为例，进行知识点剖析和思政元素的建设。本课程在实施课程思政的过程中，案例教学法起到了显著的效果。通过深入挖掘与本课程知识点相关的思政元素，以润物细无声

的方式在传授知识点的同时进行思政教育，激发研究生的学习和科研兴趣，达到全面育人的效果。通过一学期的教学实践，将“芬太尼”事件作为案例载体，把罂粟碱和那可丁作为具体经典案例引入到六元杂环中异喹啉的相关教学中。通过对这些物质的研究，学生可以深入了解杂环化学的基本原理和技术，同时也能够认识到这些化合物在医药领域中的重要应用和潜在风险。这不仅有助于学生更好地理解杂环化学的重要性，还能帮助他们树立正确的科研伦理观，认识到科研工作对社会的影响和责任。总之，通过在结合理论知识和实际案例过程中融入课程思政，教育学生在杂环化学领域取得成功的关键在于坚实的基础知识、创新思维、问题解决能力以及科研伦理的重要性。

参 考 文 献

- [1] 习近平著作选读 第一卷. 北京: 人民出版社, 2023: 540–543.
- [2] 王青梅, 赵革. 宁波大学学报(教育科学版), **2009**, *31* (3), 7.
- [3] 展鹏. 大学化学, **2023**, *38* (12), 1.
- [4] 展鹏, 刘新泳. 大学化学, **2023**, *38* (12), 10.
- [5] 范荣, 魏芸, 谭嘉靖. 大学化学, **2020**, *35* (12), 44.
- [6] 高乔. 人民日报海外版, 2023-07-04.
- [7] 范荣, 魏芸, 谭嘉靖. 大学化学, **2020**, *35* (12), 44.
- [8] 张文娟. 中国中医药现代远程教育, **2013**, *11* (5), 117.
- [9] 王伟华, 王文萍, 高晶晶. 辽宁中医杂志, **2008**, *35* (6), 941.
- [10] 赵春颖, 李宝群, 孟艳彬. 承德医学院学报, **2004**, *21* (3), 197.
- [11] Fische. 国家植物园南园罂粟花展. [2024-04-08]. <https://www.xiaohongshu.com/explore/627db7570000000021039242>
- [12] 李时珍. 本草纲目. 南昌: 二十一世纪出版社, 2014.
- [13] 闫瑾, 赵美萍, 李元宗, 常文保. 化学进展, **2005**, *17* (5), 897.
- [14] Goldschmiedt, G. *Monatsh. Chem.* **1883**, *4*, 704.
- [15] Wilson, R. F.; White, C. W. *Circulation* **1986**, *73* (3), 444.
- [16] Bischler, A.; Napieralski, B. *Ber.* **1893**, *26*, 1903.
- [17] Derosen, P. *Ann. Chim.* **1803**, *1* (45), 274.
- [18] Ebrahimi, S. A.; Zareie, M.-R.; Rostami, P.; Mahmoudian, M. *Acta Physiol. Hun.* **2003**, *90* (2), 147.
- [19] 张祯, 冯岩, 宋帅, 赵冬梅, 程卯生. 中国药物化学杂志, **2014**, *24* (10), 412.
- [20] 王哲. 那可丁的全合成研究[硕士学位论文]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [21] Pictet, A.; Spengler, T. *Ber.* **1911**, *44*, 2030.