

## 伊立替康药物中间体7-乙基喜树碱合成的课程思政设计

刘志莲\*, 王文贵, 杨红晓, 崔玉, 王守锋

济南大学化学化工学院, 济南 250022

**摘要:** 抗癌药物伊立替康中间体7-乙基喜树碱的合成是杂环芳烃的烷基化反应。本案例通过将实验过程与药物合成和“健康中国”相关联, 对实验进行了创新性的思政融入设计。师生全员在案例的导入、研讨、实施、反思与考核的全过程进行全方位的课程思政教育, 解决了实验课只注重实验内容而忽略思政教育的问题, 实现了“三全育人”。在此过程中不仅激发了学生的学习兴趣, 有效地进行了科学思维和创新思维的训练, 培养了学生的探索精神和创新意识, 而且强化了学生提高原子利用率的绿色化学意识、环保意识和可持续发展意识, 提升了学生为健康中国贡献力量责任感和使命感, 坚定了学生运用所学专业知识和技能服务国家的决心和信心。

**关键词:** 杂环芳烃; 烷基化; 绿色化学; 课程思政

**中图分类号:** G64; O6

## Ideological and Political Education Design for the Synthesis of Irinotecan Drug Intermediate 7-Ethyl Camptothecin

Zhilian Liu\*, Wengui Wang, Hongxiao Yang, Yu Cui, Shoufeng Wang

School of Chemistry and Chemical Engineering, University of Jinan, Jinan 250022, China.

**Abstract:** The synthesis of 7-ethyl Camptothecin, an intermediate of the anticancer drug irinotecan, involves the alkylation reaction of heterocyclic aromatic hydrocarbons. This case study creatively integrates ideological and political education into the experimental process, linking it with the synthesis of pharmaceuticals and the concept of “Healthy China”. The entire faculty and students undergo comprehensive ideological and political education throughout the process of case introduction, discussion, implementation, reflection, and assessment, addressing the issue of experimental courses focusing solely on experimental content while neglecting ideological and political education. This approach achieves the goal of holistic education. Throughout this process, it not only stimulates students’ interest in learning, but also effectively trains them in scientific and innovative thinking, cultivating their spirit of exploration and awareness of innovation. Furthermore, it strengthens students’ awareness of green chemistry, environmental protection, and sustainable development, enhancing their sense of responsibility and mission to contribute to a Healthy China. It also reinforces students’ determination and confidence in applying their learned professional knowledge to serve the country.

**Key Words:** Aromatic heterocycle; Alkylation; Green chemistry; Ideological and political education

收稿: 2023-06-05; 录用: 2023-07-05; 网络发表: 2023-07-20

\*通讯作者, Email: chm\_liulz@ujn.edu.cn

基金资助: 山东省高等教育本科教学改革研究项目(Z2021010); 山东省普通本科教育课程思政示范课程; 国家级一流课程; 山东省一流课程; 济南大学校级教改项目(JZ2008, JZ2208)

## 1 引言

杂环芳烃普遍存在于自然界，是许多生物活性化合物的重要结构，也是合成医药、农药的常见中间体。烷基化是芳烃的重要反应，烷基取代的杂环芳烃在药物化学与医药工业中扮演着重要的角色，常作为药物用于治疗癌症、高血脂、糖尿病、艾滋病、高血压等疾病<sup>[1]</sup>，为增进人民生命健康发挥了非常重要的作用。杂环芳烃的烷基化实验过程涉及回流、萃取、抽滤、柱层析、旋蒸等多项基本操作，有助于学生掌握扎实的基本化学实验技能、具备独立操作与实验的能力、形成严谨的科学态度与实事求是的作风、提升协同解决问题的能力。

本案例以7-乙基喜树碱的制备为例，引导学生熟练掌握杂环芳烃的烷基化反应，通过文献调研、小组研讨、设计方案等活动，激发学生对理论的学习兴趣和对药物合成的科研热情，有效地进行科学思维方法的训练，切实提高学生正确认识问题、提出问题、分析问题和解决问题的能力，更重要的是强化学生对高效绿色化学、降低能源消耗和环境污染的可持续发展意识，培养学生的探索精神和创新意识，提升学生通过药物合成为人民的生命健康贡献力量的责任感和使命感，坚定学生运用所学专业知

## 2 课程思政案例的设计与实施

### 2.1 案例的导入

从抗癌药物伊立替康中间体7-乙基喜树碱合成入手，引导学生通过文献查阅深刻体会药物在实现国民健康长寿、国家富强、民族振兴方面的贡献，认识到有机合成在药物合成中的重要作用，既提升专业认同感，也坚定学生运用所学专业知

#### (1) 药物与人类健康的关系。

健康是促进人全面发展的必然要求，是经济社会发展的基础条件，是民族昌盛和国家富强的重要标志，也是广大人民群众的共同追求。党的十八届五中全会明确提出推进健康中国建设，制定了《“健康中国2030”规划纲要》，其中提到：“逐步将符合条件的癌症、脑卒中等重大慢性病早诊早治适宜技术纳入诊疗常规，到2030年实现全人群、全生命周期的慢性病健康管理，总体癌症5年生存率提高15%”。药物是提高癌症生存率的必要手段，例如伊立替康是临床上常用的化疗药物，最早用于标准化疗方案失败后的转移性结直肠癌的治疗，目前已广泛应用于结直肠癌、胃癌、胰腺癌、肺癌、生殖系统肿瘤的治疗，可以提高患者的治疗有效率，延长患者的生存期，为癌症患者带来了福音。

#### (2) 药物合成过程中带来的污染问题。

在这些药物分子为人类提高生活品质的同时，也存在着难以忽视的能源消耗和环境污染问题，在合成过程中不可避免会产生废水、废气和固体废弃物。含有重金属、酸雾等常见的污染源未经处理或处理不当排入海水、湖泊，造成的水质污染会直接影响到渔业以及农业，甚至还会威胁到人类的生命健康。因此，从源头上减少污染，绿色高效的化学反应研究思想值得大学教育者们广泛关注<sup>[2]</sup>。

#### (3) 如何降低药物合成过程中的污染风险。

伊立替康中间体7-乙基喜树碱的合成(图1)，是通过芳杂环的烷基化反应实现的。苯环的烷基化一般通过亲电反应进行，杂环芳烃因为杂原子的存在，引起电子云分布的变化，导致其烷基化不同

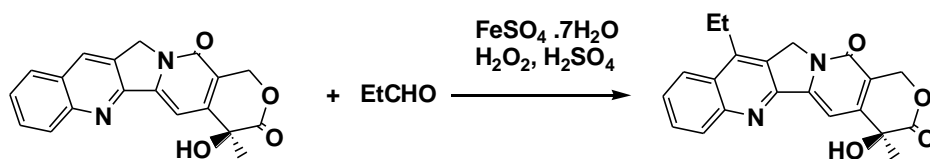


图1 抗癌药物伊立替康中间体7-乙基喜树碱的合成<sup>[3]</sup> (芳杂环的烷基化反应)

于苯环。本案例以此不同点作为切入口，利用结构决定性质的科学思维方法，引导学生从结构入手分析杂环芳烃的结构变化，进而推测其化学性质的变化，顺利进入反应机理的分析，找到问题的关键，最终成功设计出创新的合成方法。如异喹啉是一种常见的杂环化合物，它的烷基化通常通过烷基锂试剂的亲核加成来实现<sup>[3]</sup>。但这种方法所用的烷基锂试剂不稳定，遇水极易分解，有些甚至在空气中自燃，存在很大的安全隐患，不符合安全生产的理念和要求。因此实现温和条件下异喹啉的烷基化反应，提高原子经济性，有助于加深学生对高效绿色化学的认识，强化降低能源消耗和环境污染的可持续发展意识，提升学生的探索精神和创新意识。

## 2.2 案例的研讨

烷烃是理想的烷基化试剂，因为最具有原子经济性的方式还是断裂 $C(sp^3)-H$ 键的策略，可以减少合成操作步骤，提高合成效率。2013年，Antonchick等研究了高价碘化物和叠氮化钠存在下杂环芳烃和烷烃的脱氢偶联反应，成功将烷烃作为芳杂环的烷基化试剂<sup>[4]</sup>。过硫化物<sup>[5]</sup>和过氧化物<sup>[6]</sup>也可以被用作该过程的自由基引发剂，但往往需要较高的温度。近年来，可见光反应被引入芳杂环化合物的烷基化反应中，使得反应可以在较低温度下进行，铱<sup>[7]</sup>、钨<sup>[8]</sup>的络合物和有机分子<sup>[9]</sup>都可以作为催化剂，但反应时间较长。1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐(Selectfluor)是一种比过硫化物更温和的氧化剂。2019年，Li等研究了在Selectfluor、溴化亚铜和浓硫酸存在下，芳杂环和烷烃、醚等的反应，通过烷烃的 $C(sp^3)-H$ 与杂环芳烃 $C(sp^2)-H$ 的脱氢偶联，实现了芳香杂环的烷基化反应<sup>[10]</sup>。然而科学的高峰永无止境，在现有研究的基础上是否可以继续探索更加绿色高效的创新方法呢？

学生先以小组的形式查阅文献，通过对下列问题的探讨交流，从绿色高效的角度认识文献方法的缺点，并批判性地提出有针对性的思考。教师引导学生依据结构决定性质的科学思维方法，基于有机物的结构理论和反应机理，从底物、烷基化试剂、反应条件和原理等方面分析问题，找到创新点，并初步设计和评价创新方案。然后小组间以线上线下多种方式，互相交流、讨论、碰撞各自的观点和方法，修正与补充创新方案。最后通过教师的分析与评价，指导学生形成较完备的创新方案。

问题1. 苯环的傅克烷基化反应常常采用路易斯酸作为催化剂，反应过程中会产生哪些废弃物？如何处理才能符合排放标准？

问题2. 抗癌药物伊立替康中间产物7-乙基喜树碱的合成(芳杂环的烷基化)与苯环烷基化反应的机理有什么不同？反应活性和选择性有什么不同？基于反应物的结构讨论其原因。

问题3. 通过断裂 $C(sp^3)-H$ 键的策略实现芳杂环的烷基化是否符合原子经济性的绿色化学理念？

问题4. 文献<sup>[10]</sup>的芳杂环烷基化反应条件是否可以进一步优化，符合更温和、更环保的绿色化学理念？

问题5. 芳杂环烷基化反应在创制新药、提高人民生命健康方面有哪些贡献？

问题6. 作为化学相关专业的学生，从长远着眼、从当下着手思考如何运用专业知识为国、为民做出自己的贡献。

## 2.3 实验的创新设计

本案例以绿色化学理念为引领，通过创新设计把多种思政元素有效地融入到实验过程中。

(1) 润物无声地融入家国情怀。通过课前问题引导，使学生在查阅文献的过程中深刻体会到药物合成在国民健康方面的重要性，增强学生对专业的认同感和为国为民贡献自己一份力量的责任与担当。

(2) 润物无声地融入环保意识、绿色化学理念和可持续发展理念。师生从绿色化学理念出发，研究分析后并交流总结，认为文献<sup>[10]</sup>采用Selectfluor作为氧化剂时，体系中产生的氟化氢可以实现活化芳杂环的目的，不需要使用浓硫酸。利用中间产物催化下一步反应，提高了原子利用率，简化了反应，还从源头上减少酸类污染物。反应条件更加温和、绿色、环保。

(3) 润物无声地融入社会责任感。用烷烃直接做烷基化试剂，比卤代烃、醇等常见烷基化试剂更便宜易得，可以降低相关药物的生产成本，减少治疗费用，为患者带来福祉。

本实验操作简单，成本低廉；巧妙利用自由基交叉脱氢偶联反应得到烷基化产物7-乙基喜树碱，实现了杂环芳烃的资源化利用，提高了原子利用率；培养了学生绿色化学意识、创新意识和探索精神，深化了对科研的认识，强化了学生用科学思维正确认识问题、提出问题、分析问题和解决问题的能力，坚定了学生运用所学专业知​​识服务国家的决心和信心。

## 2.4 案例的实施

本案例的实施充分体现了“三全育人”的理念，全体师生在实验的前中后全过程中，在文献查阅引用、实验诚信、学风建设等方面进行了全方位的思政教育。

实验前，学生通过学校图书馆进行文献查阅，使用ChemDraw软件绘制化学结构、反应式及详尽的反应机理，深入理解实验原理；绘制实验装置图，以便更好地熟悉各仪器的选择和安装步骤<sup>[11]</sup>；通过查阅MSDS (Material Safety Data Sheet, 化学品安全技术说明书)，加深对试剂理化性质的认识，做好实验防护，增强安全意识，并根据原料和产物的性质设计分离纯化步骤；根据反应原理设计多参数实验，讨论反应条件的影响(如试剂的用量、反应温度、反应时间等)。撰写实验预习报告，并合理规范引用文献。

实验中，学生分组进行，各组采用不同的实验条件。教师指导学生严格遵循规范操作、实事求是地记录数据、按要求进行废液回收等，强调实验诚信的重要性。教师在巡查过程中，指导并纠正学生的操作，引导学生对实验现象做出合理的分析，加强理论与实验的联系，既深化了对理论的理解，提升了理论的运用能力，也实现了理论指导实验，学以致用，达到了知行合一的目的。

实验后，各组共享数据，通过数据处理研究讨论得出最佳反应条件，撰写实验报告。学生通过三组反应条件的探索，发现提高催化剂用量和反应温度虽然可以提高反应产率，但提高的程度不大，而且会导致重金属废弃物和能源消耗增加的问题，不符合绿色化学和可持续发展的理念。学生从原理上分析讨论，提高催化剂用量和反应温度为什么能提高产率，但提高的程度不大。这些深层次的科学思维和科学方法训练，提升了学生分析解决复杂问题的能力和原始创新意识。实验报告中还需说明，作为化学相关专业的学生，如何运用专业知识为国、为民做出自己的贡献。通过小组互助和合作学习体验理解学习共同体的作用，掌握沟通合作技能，培养团队协作精神，构建互帮互学的良好学风。

## 2.5 课后拓展

实验结束后，学生对产物的核磁共振氢谱进行谱图分析，确定产物结构正确。并对各组的反应条件及对应的产率数据进行汇总，分析讨论出最佳反应条件。

(1) 按照科研论文的格式撰写实验报告，可包含以下项目：摘要、关键词、引言、实验部分、结果与讨论、结语、创新性说明、实验心得等。从为什么创新、如何创新和创新结果等多方面，对整个实验的创新设计、实施过程与结果进行总结反思，进一步训练科学思维，强化绿色化学理念和创新意识。学生对个人的课程思政学习效果进行自我评价。

(2) 学生分组将实验制作成PPT，并在翻转课堂上讲解，利用PPT清晰准确地展示自己的专业思想。在自我学习、同伴学习和师生学习的过程中，发生思想碰撞，深化学科思想，增强职业道德责任感和爱国主义情怀。学生对他人的课程思政学习效果进行互相评价。教师按照产出导向的理念，分析、评价、检验课程思政教学的效果。

(3) 录制实验过程，制作实验微视频。通过反复观看实验操作视频，观察实验操作是否规范，充分认识自己存在的问题，及时纠正提升。

(4) 查阅文献充分了解C(sp<sup>3</sup>)-H断裂的策略在复杂天然产物及药物分子的合成中成功应用的案例，总结其对我国相关药物研发的经验启示，并提出自己的意见和建议，增强利用化学知识为国、为民服务的意识，强化为国为民贡献自己一份力量的责任感与使命感。

### 3 实施建议与效果考核

教师通过对小组讨论、预习报告、实验过程、实验报告、小组展示等形式所体现的素质和能力进行考核,制订相关评价标准,按照产出导向的理念,采用自评、生评、师评等多样化评价手段,对课程思政教育目标的达成情况进行考核(表1)。

表1 课程思政教学目标达成度的考核设计

课程思政教学目标	考核形式	考核标准
科学素养: 规范操作、实事求是; 运用学科思想正确认识问题、分析问题和解决问题; 探索精神和创新意识	课前研讨: 学生自评 实验过程: 教师评价	实验操作规范、实验记录实事求是; 能够从化学学科思想出发, 从结构入手分析反应机理, 并提出问题, 给出解决问题的合理方法; 能够在现有研究基础上, 深入探索, 打破现状, 提出创新的想法
家国情怀: 关心国家和人民健康	课前研讨: 教师评价 预习报告: 教师评价	具有利用化学知识为国、为民服务的意识, 为国为民贡献自己一份力量的责任与担当
社会责任: 服务社会、绿色化学理念、环保意识	小组展示: 学生互评 课后报告: 教师评价	能够说明实验中蕴含的提高原子利用率的绿色化学理念和从源头上减少污染物的环保理念

该创新实验实施后, 学生增强了对有机化学实验的探究兴趣; 巩固了理论知识, 增强了对理论的理解; 强化了基础操作, 锻炼了动手操作的能力; 培养了科研思想, 深化了科学思维方法和绿色化学观念, 提升了探究创新意识和综合素养。

在实验改革的过程中, 教师应注意做好以下几方面工作: (1) 提前3周进行布置, 查阅文献、创新方案设计与优化各1周; (2) 教师应提前预做实验, 确定比较适宜的实验条件, 选定几组有代表性的实验条件, 保证学生能够比较顺利地顺利完成相关实验操作, 得到有用的反应结果。

### 4 结语

本实验课程思政案例从绿色化学和“健康中国”出发, 对抗癌药物伊立替康中间体7-乙基喜树碱的合成进行了思政教育的创新设计, 不仅训练了学生的科学思维方法, 培养了学生批判创新的意思, 提升了学生提高原子利用率的绿色化学意识和环保理念, 还将实验内容与药物合成相关联, 激发了学生关心国家和人民健康的家国情怀, 强化了学生利用自己的专业知识为健康中国贡献力量的责任感和使命感。

### 参 考 文 献

- [1] 罗文坤, 杨凯, 尹标林. *有机化学*, **2020**, 40 (8), 2290.
- [2] Fu, N.; Sauer, G. S.; Saha, A.; Loo, A.; Lin, S. *Science* **2017**, 357, 575.
- [3] Duncton, M. A. J. *MedChemComm* **2011**, 2, 1135.
- [4] Antonchick, A. P.; Burgmann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3267.
- [5] Ambala, S.; Thatikonda, T.; Sharma, S.; Munagala, G.; Yempalla, K. R.; Vishwakarma, R. A.; Singh, P. P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 11341.
- [6] Zhou, L.; Togo, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 1627.
- [7] Huang, C.; Wang, J.-H.; Qiao, J.; Fan, X.-W.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 12904.
- [8] Quattrini, M. C.; Fujii, S.; Yamada, K.; Fukuyama, T.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Ryu, I. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 2335.
- [9] Tian, H.; Yang, H.; Tian, C.; An, G.; Li, G. *Org. Lett.* **2020**, 22, 7709.
- [10] Zhou, J.; Zou, Y.; Zhou, P.; Chen, Z.; Li, J. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 1594.
- [11] 赵卫光, 关英. *大学化学*, **2021**, 36 (4), 2005076.