

# Research on the Reform of Experiment Teaching of Medicinal Chemistry

Weike Liao, Xun He, Yuanhu Mao, Xiangling Li\*

Guizhou Medical University, Guiyang Guizhou  
Email: \*Lxl1230@126.com

Received: Aug. 27<sup>th</sup>, 2018; accepted: Sep. 12<sup>th</sup>, 2018; published: Sep. 19<sup>th</sup>, 2018

---

## Abstract

Based on the characteristics of medicinal chemistry, a reform on traditional Medicinal Chemistry experiment course was carried out, taking the synthesis of *Paracetamol succinate* as exploring experiment, we aimed to improve the teaching effectiveness and quality, cultivate students' comprehensive practice ability, and meet the social needs of pharmaceutical professionals.

## Keywords

Exploring Experiment, Teaching Reform

---

# 药物化学实验教学改革探讨

廖伟科, 何 迅, 毛远湖, 李相陵\*

贵州医科大学, 贵州 贵阳  
Email: \*Lxl1230@126.com

收稿日期: 2018年8月27日; 录用日期: 2018年9月12日; 发布日期: 2018年9月19日

---

## 摘 要

根据药物化学学科特点, 对传统药物化学实验课程进行改革, 以扑热息痛琥珀酸单酯的合成作为例, 设置设计性实验, 提高实验课程的效果和质量, 提升学生的综合技能, 满足社会对全面药学知识人才的需求。

---

\*通讯作者。

## 关键词

探索性实验, 教学改革

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

药物化学实验是药学类相关专业学生的一门必修的专业实验课, 是以合成实验研究为主的一门实验学科。它不仅能将药学知识和有机化学知识有机结合起来, 同时还对药剂学、药物分析和药理学等学科起着重要的基础作用, 对学生药学知识结构的形成起着承上启下的作用。药物化学实验教学既是理论联系实际的重要环节, 又是培养学生全面药学专业知识的的重要途径[1]。

目前, 国内大多数医药类高等院校药物化学实验课程由于课时限制, 仅仅开展了单一的验证性实验。所谓“验证性实验”即在老师的讲解下, 学生参照实验指导书上所列的实验项目及步骤, 按部就班的重复实验。我校于 2013 年首次开设了药事管理专业, 在对该专业的学生授课过程中发现, 学生对于药物化学实验为何如此设计不进行思考, 也不注重实验过程, 只追求最后的实验结果。有些学生甚至为了取得高分伪造实验收率等, 学生普遍反映实验内容枯燥, 在实践中缺乏兴趣。分析其原因, 一方面药事管理专业学生药学基础相对更弱, 对有机化学及药物化学等学科兴趣不足; 另一方面, 单一的验证性实验、传统的“填鸭式”被动学习不利于学生的主体作用、积极性和创造性得到充分发挥。为此, 笔者对药事管理专业进行了药物化学实验教学方法的改革探索, 尝试了设计性实验, 收到了较好的效果。

扑热息痛是目前临床上最常用的解热镇痛药之一, 但其水溶性较差, 不宜作为注射使用。根据前药设计原理, 将其制成扑热息痛琥珀酸单酯, 分子中游离的羧基可制成水溶性钠盐, 目前已在临床上作为注射剂广泛使用。因此, 笔者将扑热息痛琥珀酸单酯的合成设为开放性实验, 学生通过查阅相关文献, 提出实验方案, 指导教师就方案可行性与学生进行探讨, 同时注意在实验方案的选择上, 不论是否能得到预期产物, 教师应该注意适当引导但又不宜过多干预, 学生分组按照不同方案实施, 最后总结每个方案实验结果并进行结果讨论等对药物化学实验教学进行改革。具体实施过程如下:

## 2. 实验前准备

在实验开始前一个月, 将实验题目扑热息痛琥珀酸单酯的合成布置给学生, 要求学生通过查阅国内外相关数据库(SciFinder-Scholar、Reaxys、Google Scholar、Organic Synthesis、Wiley Online Library、Elsevier-ScienceDirect、CNKI、维普等), 总结可行性较好的实验方法, 并于实验开始前一周列出所需的实验试剂和实验步骤。药事管理专业全班 68 名同学共提交了 21 篇文献, 包括 6 篇中文文献, 15 篇英文文献。对所提交文献的实验方法的可操作性、原料易得性等综合考虑, 本实验采用以下 6 种方法, 见表 1。

## 3. 实验方案的实施

在具体的实验过程中, 我们均以等当量的扑热息痛作为起始原料, 采取琥珀酸酐或者丁二酰氯与其反应, 并使用不同的碱或催化剂进行反应。指导教师将药事管理专业的 68 名学生按照不同的实验方案分成六个大组, 每 2 个学生作为一个小组。即每个实验方案至少有 5 个小组的学生同时在实施, 这样能够

**Table 1.** The experiment methods**表 1.** 实验方法

方法	试剂	实验步骤
一	扑热息痛, 琥珀酸酐, 氢氧化钠, 水, 丙酮, DMSO	扑热息痛 3 g, 水 20 mL, 搅拌下, 于 10℃~15℃滴加 10% NaOH 溶液 12 mL, 降温至 6℃~8℃, 缓慢滴加琥珀酸酐无水丙酮溶液(琥珀酸酐 2.2 g, 先加无水丙酮 3 mL, 搅拌下加 DMSO 3 mL 至溶解), 室温下继续反应 30 min。完毕, 用浓盐酸调 PH 至 4~5, 于冰浴下放置 1~2 h, 冷却析出固体。抽滤, 用水洗 3 次, 每次 10 mL, 压干, 得粗品。粗品用 90%乙醇重结晶, 干燥, 得精品[2]。
二	扑热息痛, 琥珀酸酐, 氯化钠, DMF	0℃~10℃下, 将 3 g 扑热息痛溶于 20 mL DMF 中, 加入 0.88 g NaH, 加毕继续反应 30 min, 缓慢加入 2.2 g 琥珀酸酐, 继续反应 1 h, 完毕, 将反应液倒入 0.1 N HCl 中, 抽滤、所得粗品用乙醇打浆, 抽滤、干燥得产品[3]。
三	扑热息痛, 琥珀酸酐, 蒙脱土 K10 Toluene	将 2.2 g 琥珀酸酐、3 g 扑热息痛、0.5 g 蒙脱土 K10 加入到 60 mL 甲苯中, 加毕, 升温至 110℃反应 4 h, 完毕。冷却至室温, 将反应液用硅藻土过滤, 滤液蒸干, 加入 60 mL 乙酸乙酯, 有机层 15 mL 饱和食盐水洗, 干燥, 蒸干后得粗品, 粗品用 95%乙醇重结晶, 干燥, 得精品[4]。
四	扑热息痛, 琥珀酸酐, DMAP, 吡啶 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	将 3 g 扑热息痛、2.2 g 琥珀酸酐、2 mL 吡啶、0.24 g DMAP、60 mL 二氯甲烷分别加入到茄形瓶中, 加毕, rt 反应 3 h, 完毕, 反应液分别用 1 N HCl、H <sub>2</sub> O、饱和食盐水洗, 干燥, 蒸干得产品[5]。
五	扑热息痛, 琥珀酸酐, 对甲苯磺酸, Toluene	100 mL 圆底烧瓶中加入 3 g 扑热息痛、2.2 g 琥珀酸酐、0.95 g 对甲苯磺酸、50 mL 甲苯, 加毕, 升温回流反应 8 h, 完毕, 反应液用 2 × 25 mL H <sub>2</sub> O 洗, 饱和食盐水洗, 干燥, 蒸干溶剂得粗品, 粗品用乙醇/正己烷重结晶得精品[6]。
六	扑热息痛, 丁二酰氯, 吡啶, 乙腈	0℃~5℃下, 将 1.6 mL 吡啶逐滴加入到 4.5 mL 丁二酰氯的 40 mL 乙腈溶液中, 加毕, 缓慢升至室温, 逐滴加入扑热息痛 3 g 的 15 mL 乙腈溶液, rt 继续反应 3 h, 待反应完毕后, 蒸干反应液, 加入 80 mL 乙酸乙酯和 30 mL 1 N HCl, 分离出有机层, 饱和食盐水洗, 干燥, 蒸干用 90%的乙醇重结晶得精品[7]。

很大程度上降低因学生操作不当而引起的实验数据偏差。实验结束后, 汇总每个大组的实验结果并反馈给学生, 学生撰写实验报告。

#### 4. 实验结果分析与讨论

传统的药物化学实验课往往缺少与理论课的结合, 通过本次设计性实验, 可以让学生更加深入的理解了前药的设计思路和方法; 其次, 让学生就六组实验结果展开深入的探讨, 包括从原料来源、反应条件、实验成本、反应收率等各方面进行对比, 我们对 68 名学生的实验结果及讨论进行了归纳总结, 如表 2 所示。

通过开放此次探索性实验, 学生普遍反映使用国内外数据库检索文献能力、实验路线设计能力、分析解决问题及创新思维能力都有了较大的提高。首先, 学生明白了新药设计中前药设计目的是为了改善化合物的溶解性、渗透性、ADME 性质以及生物利用度等性质; 其次, 通过对比文献中的各种方法, 明确各实验方法中存在的优缺点, 从而寻找出更适宜学生实验操作及工业化生产的方法; 最后, 在查阅文献的过程中也开阔了学生知识面, 比如文献中报道了一些微波反应或者溶胶凝胶包埋固定化脂肪酶催化的琥珀酸酯的合成方法[8]。与传统方法相比, 在一定程度上能够缩短反应时间, 提高反应收率等, 是今后发展的一个重要方向。

**Table 2.** Experimental results and discussion**表 2.** 实验结果及讨论

方法	实验数据 (反应温度、时间、收率)	讨论
一	rt, 30 min, 87%	该方法原料试剂易得, 反应中应严格控制温度, 防止温度过高造成琥珀酸酐的水解而导致收率降低。为此, 将琥珀酸酐溶解在丙酮跟二甲基亚砷的混合溶剂中, 同时控制反应温度, 能够以较高收率得到终产物。该方法也是目前工业上应用的首选方法。
二	0°C~10°C, 1 h, 64%	该方法需要使用氢氧化钠, 氢氧化钠虽然活性较高, 但遇水或潮湿的空气均易分解, 因此, 反应中使用的溶剂 DMF 需要预先干燥, 同时反应最好在 N <sub>2</sub> 保护条件下进行, 想比于方法一, 原料成本更高, 操作更繁琐。且学生在实验过程中并未对反应溶剂进行预处理及氮气保护, 所以收率较方法一要低得多。
三	110°C, 4 h, 79%	蒙脱土 K10 作为一种绿色非均相催化剂, 广泛应用于化学反应中, 尽管该方法收率较好, 但反应中需要用到毒性较大的溶剂甲苯, 同时反应温度较高, 因此, 也不宜作为工业化生产的方法。
四	rt, 3 h, 81%	该方法以吡啶做碱, 在 DMAP 催化下进行的缩合反应, 经过简单的后处理后可以得到纯品, 收率也较高。然而反应中使用的吡啶具有恶臭味, 且毒性较大, 相比于方法一, 所用的试剂成本较高, 因此不适宜工业化生产首选方法。
五	110°C, 8 h, 72%	该方法以对甲苯磺酸为催化剂, 方法操作简便, 与方法三类似, 同样需要用到毒性较大的甲苯且反应温度较高、此外, 相比于其他方法反应所需时间较长, 且催化剂对甲苯磺酸后处理中也不易除去。
六	rt, 3 h, 58%	该方法以丁二酰氯代替琥珀酸酐, 由于丁二酰氯具有两个反应位点, 容易与两分子扑热息痛进行反应, 因此在反应中需要使用大过量来降低副产物的产生, 这在一定程度上造成了原料的浪费, 此外还采用了毒性较大的吡啶作为缚酸剂, 因此, 也不适宜作为工业化的首选方法。

## 5. 结论

总之, 改革传统药物化学实验教学模式, 引入探索性实验, 将理论课与实验课有机的结合起来, 更重要的是为学生营造认真思考、努力钻研、勇于创新的学习氛围。同时授课教师也应在以后的实验教学中不断探索与创新, 建立具有药事管理专业特色的药物化学综合性实验教学课程体系。

## 基金项目

贵州省药事管理学一流课程重点建设项目(黔教高发[2017]158 号)。

## 参考文献

- [1] 宫平. 药物化学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 9.
- [2] 贺丽鹏, 燕方龙, 曹勃阳, 路海滨, 王曦, 王思思. 苯胺和苯酚与环酐的酰胺化及酯化反应[J]. 吉林大学学报(理学版), 2006, 44(2): 287-290.
- [3] Dang, Z., Jung, K., Zhu, L., Xie, H., Lee, K.-H., Chen, C.-H. and Huang, L. (2015) Phenolic Diterpenoid Derivatives as Anti-Influenza A Virus Agents. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **6**, 355-358. <https://doi.org/10.1021/ml500533x>
- [4] Wallis, P.J., Gates, W.P., Patti, A.F., Scotta, J.L. and Teoh, E. (2007) Assessing and Improving the Catalytic Activity of K-10 Montmorillonite. *Green Chemistry*, **9**, 980-986. <https://doi.org/10.1039/b701504f>
- [5] 张文胜, 杨俊, 刘进. 取代苯酚的羟基酸酯化合物、制备方法及其在药物中的应用[P]. CN101906039A.
- [6] Figueroa-Valverde, L., Díaz-Cedillo, F., López-Ramos, M., García-Cervera, E. and Rivero-Rosado, V. (2011) Synthesis and Theoretical QSAR Study of a Naphthalene-Androsterone Derivative. *Monatshefte fuer Chemie*, **142**, 1187-1191. <https://doi.org/10.1007/s00706-011-0584-5>

- 
- [7] Lipshutz, B.H., Ghorai, S., Abela, A.R., Moser, R., Nishikata, T., Duplais, C. and Krasovskiy, A. (2011) TPGS-750-M: A Second-Generation Amphiphile for Metal-Catalyzed Cross-Couplings in Water at Room Temperature. *The Journal of Organic Chemistry*, **76**, 4379-4391. <https://doi.org/10.1021/jo101974u>
- [8] 胡焱, 蒋相军, 吴素文, 江凌, 黄和. 界面活化的溶胶凝胶包埋 *Candida rugosa* 脂肪酶催化合成维生素 E 琥珀酸酯[J]. 催化学报, 2013(8): 1608-1616.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2160-729X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>  
期刊邮箱: [ae@hanspub.org](mailto:ae@hanspub.org)