教育研究
Education Research
第 7 卷◆第 5 期◆版本 1.0◆2024 年
文章类型：论文 | 刊号（ISSN）：2630-4686 /（中图刊号）：380GL020

高职“药物合成技术”课程的绿色化建设研究

吴海霞
内蒙古化工职业学院
DOI:10.12238/er.v7i5.5057

摘　要：绿色理念已成为未来科技发展领域不可缺少的维度，符合我国生态文明建设目标。未来药物合成技术的发展方向是使用简单易得原料，注重温和反应条件，选择简单高效工艺，强调生态可持续发展。在这方面绿色化学有着重要指导意义。药物合成技术的绿色化建设，不仅在制药领域具有重要意义，在其它专业领域也具有重要参考价值。
关键词：生态文明；绿色化学；药物合成技术；课程建设
中图分类号：G71 **文献标识码：**A

Study on the Green Construction of the Course "Drug Synthesis Technology" in Higher Vocational Colleges

Haixia Wu
Inner Mongolia Vocational College of Chemical Engineering
Abstract: The “green concept” has become an indispensable dimension in the field of future scientific and technological development, which accords with the goal of ecological civilization construction in China.The development direction of drug synthesis technology in the future is to use simple and easily available raw materials, pay attention to mild reaction conditions, select simple and efficient processes, and emphasize ecological sustainable development. In this respect, green chemistry has important guiding significance. The green construction of drug synthesis technology is not only of great significance in the pharmaceutical field, but also has important reference value in other professional fields.
Keywords: Ecological civilization; Green chemistry; Drug synthesis technology; Course construction

引言

生态文明建设是国家“五位一体发展战略”的重要组成部分。内蒙古自治“十四五”发展规划中明确指出“我区将以‘生态优先、绿色发展’为导向，走高质量发展道路”。作为密切服务于社会建设的高职教育，也需要重视绿色化建设，关注相关技术，培养相应人才。

制药产业是内蒙古自治区重要产业，也是朝阳产业。但制药产业也属于高污染、高风险领域。其产生的污染物，对人体健康和自然环境都会带来很多危害。当今在药物合成技术领域，绿色化学的应用还比较少，对药物合成技术进行绿色化建设，具有广阔发展前景和深远社会意义。

“药物合成技术”课程是内蒙古化工职业学院药品生产专业一门重要的专业核心课，其基本理论可应用于药物设计与合成、分子的结构修饰与改造、中间体制备、合成工艺优化、合成天然产物等，探索将绿色化学的理念、原理、技术和前沿成果有机融入课程建设，培养具备较强绿色意识、绿色技术的人才。

一、将绿色化学核心理念融入教学理念、教学目标

绿色化学又称环境友好化学、环境无害化学、清洁化学，它强调在化学品的设计、生产、使用和废弃处理过程中，采取预防性措施，以实现环境、经济和社会效益的最大化。其核心理念可以用绿色化学十二原则来描述[1]。

绿色化学十二原则为化学研究和工业实践提供了指导方针，以实现环境保护和可持续发展。以下是这些原则的详细描述：

（一）防止废物：设计合理的化学合成方法防止废物的产生，从而无须进行废物的处理。

（二）设计更安全的化学品：设计的化学品应在保护原有功效的同时，尽量使其无毒或毒性很小。

（三）降低化学合成方法的危险性：降低或消除合成方法对人类及环境的毒性。

（四）使用可再生的原料：使用可再生的原料而非消耗型原料，可再生的原料一般来源于农产品或是其他过程产生

的废物，消耗型原料一般来源于石油、天然气和煤等矿物。

（五）使用催化剂而非当量试剂：通过催化反应将废物的量降到最低。催化剂是指少量而可以多次进行催化反应的试剂，而当量试剂一般过量且只能反应一次。

（六）避免化合物的衍生物：避免使用保护基或其他暂时的修饰，衍生物的产生将使用额外的试剂，并产生废物。

（七）使原子经济最大化：最大比例地利用起始反应物的原子。

（八）使用更安全的溶剂和反应条件：避免使用溶剂、混合物分离试剂和其他的辅助化合物。如果必须使用这些化合物，应选择无害的物质。如果需要使用溶剂，尽量选择水。

（九）提高能源效率：可能的话，在常温常压下进行反应。

（十）设计可降解的产物：产物在使用后应可降解，而不会在环境累积。

（十一）全程分析并防止污染：在生产过程中进行全程监控，以减少或消除副产品的生成。

（十二）使事故的可能性降到最低：设计化合物及其状态（固态、液态、气态），以降低爆炸、火灾、泄漏的可能性。

绿色化学十二原则构成了绿色化学的框架，在课程设计中，以其为指导，将绿色化学原理贯穿于整个教学大纲、教学目标。

二、教学内容的绿色化

绿色化学的基本原理包含原子经济性反应、原料的绿色化、溶剂的绿色化、催化剂的绿色化、能量的绿色化等内容，将这些内容与药物合成理论有机融合，培养学生绿色药物合成意识，绿色药物合成能力。

（一）理论教学内容的绿色化

我院使用教材为化学工业出版社出版的李丽娟主编的《药物合成技术》[2]，教学核心内容以氯霉素的合成为项目，涵盖了卤化反应技术、酰化反应技术、烃基化反应技术、还原反应技术、缩合反应技术、氧化反应技术、重排反应技术等药物合成单元反应。在教学设计上，将绿色化学原理通过案例融入各个子项目中，培养学生的绿色制药意识、绿色制药能力。

1.原子经济性反应

原子经济性是绿色化学的基本原理之一，指在获取新物质的化学过程中充分利用每个原料原子，实现零排放。

传统的有机合成化学往往忽略副产物或废弃物的生成，而较重视反应产物的收率。原子经济性用原子利用率来衡量，具有 100%原子利用率的化学反应最大限度地利用了反应原料,最大限度地节约了资源，最大限度地减少了废物排放(因达到了零废物排放)，因而最大限度地减少了环境污染，或者说从源头上消除了由化学反应副产物引起的污染。

如布洛芬的传统合成过程分为了 6 个步骤，过程繁杂，环境污染严重，原子利用率 60%以下。绿色 BHc 法，仅有 3 步，原子的有效利用率接近 80%，若回收副产物乙酸，则其转化率高达 99%，布洛芬的选择性为 96%[3]。

2.原料的绿色化

传统药物合成原料如氢氰酸、苯、甲醛、光气等毒性大，对人体健康和环境危害较大。以相对更加安全、无毒的原料代替传统的有害化学品最为化学反应的原料，或者采用不含有毒原料的新方法、新工艺，即为原料的绿色化。

如苯妥英钠的合成，一般是以苯甲醛为原料经安息香缩合、氧化和环化三步反应制得，在安息香缩合反应阶段，传统合成中经常使用氰化物作催化剂，但氰化物是剧毒物质，以氰化钾为例，接触皮肤的伤口或吸入微量粉末即可中毒死亡。此外，氰化钾在湿空气中潮解即可放出剧毒的氰化氢气体，空气中氰化氢含量达 3/10000 就可在数分钟内致人死亡，大大增加了危险性。选用维生素 B1 作为催化剂，安全无毒，操作简便，符合绿色制药的理念。在氧化反应阶段传统方法多用浓硝酸进行氧化，会产生大量的 NO2 气体。NO2 有毒，具有腐蚀性和刺激性，可从呼吸道、食管、皮肤进入人体，损害呼吸道，引起胸闷、呼吸窘迫、咳嗽等。改用 FeCl3 作为氧化剂进行氧化反应，不会产生有毒气体，具有安全、高效、绿色环保的优点[4]。

3.溶剂的绿色化

许多反应需要溶剂参与传热或传质等，大多数有机溶剂都易燃，易爆，有毒，对环境不友好。溶剂的绿色化是指以相对更加安全、无毒的溶剂代替传统的有害溶剂作为化学反应的试剂，或者采用不含有毒溶剂的新方法、新工艺。

常用的绿色溶剂有超临界流体、离子液体等。

超临界流体是指处于临界温度和临界压力以上的流体，同时具有气体和液体的特性，扩散系数大、黏度小，对温度和压力非常敏感。以超临界流体为介质，反应速率快，转化率高，立体选择性高，产品易提纯分离。如超临界水中的频哪醇重排反应速率比蒸馏条件中的反应速率快 28200 倍[5]。

离子液体是指在室温或室温附近温度下呈液态的由离子构成的物质，其溶解度相对于传统溶剂大得多，不易挥发，

文章类型：论文 | 刊号（ISSN）：2630-4686 /（中图刊号）：380GL020

具有高的热稳定性。作为一种新型有效的反应介质在有机合成中有较广泛的应用。如 Diels-Alder 反应在离子液体中进行时，不但反应速度快，反应产率高，反应的立体选择性好，而且离子液体可以回收重新使用[6]。

4.催化剂的绿色化

催化剂在药物合成中扮演着极其重要的角色。传统催化剂多为酸和碱，虽然来源丰富、价格不高，但其后处理复杂，容易引起环境污染。使用更友好的化学催化剂称为催化剂的绿色化。如在讲酰基化反应时，引入分子筛催化剂催化异丙苯合成的案例，对比传统工艺（三氯化铝做催化剂，工艺复杂，设备腐蚀严重，三废排放严重）与绿色工艺（工艺简单，投资小，收益大，基本消除了三废）的优缺点，培养学生绿色生产意识，绿色制药能力。

（二）实验教学内容的绿色化

药物合成技术实验是对药物合成反应理论课程的辅助和补充，实践性强。区别于无机化学、分析化学等实验，药物合成实验中所用的药品试剂多数是有毒、可燃、腐蚀性或爆炸性的，从人身安全、环境保护等方面考虑绿色化学在教学中的渗透势在必行。在实验教学中对原有实验物料减量处理、引入微波技术、超声波技术、光催化技术等绿色技术。

微波作为一种提供能量的方式目前已较多应用于有机合成中,其带来的好处除了加热快速、方便高效之外,对于某些反应还可提高收率、少用或不用溶剂,可降低产物提纯的难度,减少污染回。如肉桂酸的合成，目前教学实验中常以苯甲醛和乙酸酐为原料,碳酸钾为催化剂，加热回合成,收率 70%～80%。而微波法以苯甲醛为原料，乙酸铵为催化剂，在无溶剂条件下反应 6min,收率 84.6%[7]。

三、教学手段、教学资源的绿色化

对学生较难理解的知识点，对原有传统实验无法优化的项目，可以通过动画、视频、仿真软件、VR 虚拟模拟等方式达到教学目的。例如对于难于理解的分子筛的结构、相转移催化的原理、微波加热原理、超声波催化原理(空化原理）等知识难点，利用 2v、3v 动画呈现，帮助学生理解，突破难点；将相转移催化[8]扁桃酸合成中，可以把相转移催化原理以及实验装置、药品、过程等用动画形式表现出来，便于学生理解，激发学生的学习兴趣。

四、教学评价的绿色化

考核由三部分构成，过程考核+绿色化学专题考核+期末闭卷考核，考核的每一环节都融入绿色化学知识。过程考核将学生在学习通过平台绿色化学问卷、讨论、调研、实验过程绿色操作考虑在内进行评价。绿色化学知识专题考核采取开卷考试的形式，主要针对绿色化学理念、发展历史、原理等系统性比较强的知识及学生对绿色化学的整体认知。期末闭卷考核设计融入绿色理念的综合性试题，考核学生对知识的综合应用能力。这样，在考核的各个环节渗透绿色化学理念，潜移默化进行绿色化学教育。

五、结语

高职药物合成技术课程的绿色化建设是一个系统工程，通过加强绿色化学理念的宣传教育、改善实验设施和条件、丰富教学手段和方法以及加强校企合作等措施，可以推动高职药物合成技术课程的绿色化建设，培养更多具有绿色化学素养的高素质技术技能型人才，为我国化学制药行业的可持续发展做出贡献。

参考文献：

[1]王敏,宋志国.绿色化学化工技术.[M]北京:化学工业出版社,2020:10-15.

[2]李丽娟.药物合成技术.[M]北京:化学工业出版社,2020.

[3]肖映春,丁文州.绿色化学在药物合成中分析[J].化学工程与装备,2012(1):107-108.

[4]赵金武,何明华,王晓琴.苯妥英钠合成实验的改进[J].卫生职业教育,2014,32(16):86-87.

[5]张建华,李伟,张志强.超临界水氧化法合成药物的研究进展[J].药物研究与开发,2010,29(1):1-6.

[6]应安国,叶伟东,刘泺等.离子液体在有机合成中的应用研究进展[J].有机化学,2008,28(12):2081-2094.

[7]李俊峰,程琼.高校药物合成类实验教学绿色化改革探讨[J].山东化工,2013(42):124-127.

[8]沈宗旋,孔爱娣,陈文勇等.手性季铵盐类相转移催化剂的新进展[J].有机化学,2003(1):10-21,4

作者简介：

吴海霞（1978.10），女，汉族，山西朔州人，硕士，副教授，研究方向为绿色化学，有机化学

基金项目：

内蒙古自治区教育科学研究“十四五”规划 2022 年度立项课题：生态文明视域下高职《药物合成技术》课程的绿色化建设研究（项目编号：NZJGH2022192）；内蒙古自治区直属高校基本科研业务费项目(2022);内蒙古化工职业学院 2021 年科研创新团队：化学化工绿色创新与应用团队（项目编号：HYKYTD2102）。