·专 论·

天然药物化学学科的发展以及与相关学科的关系

史清文*，李力更，霍长虹，张嫚丽，王于方
河北医科大学药学院 天然药物化学教研室，河北 石家庄 050017

摘 要：天然药物不论是历史还是现在都为人类的健康发展做出了重要贡献。天然药物化学是运用现代科学理论与技术研究天然药物中化学成分的一门学科，其发展越来越受到科学家的重视。对天然药物化学学科的发展以及与相关学科的关系进行简要总结和分析，期望为青年科技工作者以启示。

关键词：天然药物化学；天然药物；学科发展；学科联系；中药
中图分类号：R284 **文献标志码**：A **文章编号**：0253 - 2670(2011)08 - 1457 - 07

Development in chemistry of natural medicine and its relationship of related disciplines

SHI Qing-wen, LI Li-geng, HUO Chang-hong, ZHANG Man-li, WANG Yu-fang
Department of Medicinal Nature Product Chemistry, College of Pharmaceutical, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Abstract: Natural products have been the source of most of the active ingredients in medicines. Natural medicines play an important role to keep the healthy of mankind in history even today. Chemistry of natural medicine is a scientific branch of exploration chemical composition in natural medicine using the modern science and technology and has captured the more and more attention of scientists. The development in chemistry of natural medicine and its relationship of other related disciplines are summerized in this paper.

Key words: chemistry of natural medicine; natural medicine; development of disciplines; relationship of related disciplines; Chinese materia medica

天然产物是由自然界中的生物历经千百万年的进化过程衍生而成，具有化学多样性、生物多样性和类药性等特点，有些可以直接作为药物，有些则可以作为药物半合成前体甚至先导化合物。随着人类科技的进步和生活水平的提高，有关天然药物中的化学研究越来越受到科学家们的重视[1-5]。天然药物化学（chemistry of natural medicine）是运用现代科学理论与技术研究天然药物中化学成分的一门学科，其在天然药物的发展过程中起着非常重要的作用。本文就天然药物化学的学科发展历史、现状以及其与相关学科的关系进行系统总结和分析，期望为青年科技工作者带来一些有益的启示。

1 天然药物化学发展历史简要回顾

人类利用天然产物作为药物已有几千年的历史。在远古时代，当人类有了身体上的“痛苦”即所谓“疾病”时，就开始从自然界中寻找被称为“药”的物质来缓解痛苦。由此最原始的“天然药物”就被代代相传下来[6]。天然药物之所以能防病治病，其物质基础在于其中所含的具有活性的化学成分。我国明代李挺所著的《医学入门》（1575 年）记载了用发酵法从五倍子中得到没食子酸的过程。书中所谓“五倍子粗粉并矾，曲和匀作酒曲样入瓷器遮不见风，候生白取出”，“生白”即没食子酸生成之意，这是世界上最早从天然产物中得到的有机酸。李时珍在《本草纲目》（1596 年）中详细记载了用升华法制备、纯化樟脑的过程。目前，天然药物是指来源于自然界所有生物（包括植物、动物、微生物、海洋生物等）和矿物的、具有明确疗效的单一化学成分或多组分物质。1806 年 23 岁的德国药剂师 Sertürner 从罂粟中首次分离出单体化合物吗

收稿日期：2011-02-19
基金项目：国家自然科学基金资助项目（81072551）；河北省自然科学基金资助项目（C2010000489）；河北省引进留学人员基金（2008-2010）；河北医科大学教育科学研究重点课题（09zd-17）
*通讯作者 史清文（1964—），男，河北沧州人，教授、博士生导师。Tel: (0311)86265634 E-mail: shiqingwen@hebmu.edu.cn

啡（morphine），开创了从天然产物中寻找活性成分的先河。这一伟大功绩不仅是人类开始利用纯单体天然化合物作为药物的一个标志，也意味着现代意义上的天然药物化学初级阶段开始形成。随后吐根碱（emetine）、马钱子碱（brucine）、番木鳖碱（strychnine）、奎宁（quinine）、咖啡因（caffeine）、阿托品（atropine）、可卡因（cocaine）和地高辛（digitoxin）等具有强生物活性的单体化合物相继从植物中被分离得到。随着科技的发展，到 20 世纪 90 年代，约 80%的药物都与天然产物有关：有的直接来源于天然产物，有的通过对天然产物的结构修饰得到，有的受天然产物结构的启发而设计合成。20 世纪 50 年代 Wall 博士从中国特有植物喜树 *Camptotheca acuminate* Decne.中分离出抗癌活性成分喜树碱（camptothecin），后经结构修饰开发了抗癌药物依立替康（Irinotecan）和托泊替康（Topotecan）；20 世纪 60 年代从植物中发现了抗癌药物长春碱（vinblastine）和长春新碱（vincristine），并以此为先导设计了长春碱衍生物长春瑞滨（vinorelbine）；美国 Merck 公司筛选开发并于 1987 年被批准上市的用于治疗高胆固醇血症和混合型高脂血症的药物洛伐他汀（Lovasatine）也是来源于自然界的具有里程碑式意义的天然药物之一；青蒿素（Qinghaosu, arteannuin, artemisimnin）是我国科学家从黄花蒿 *Artemisia annua* L.叶中得到的新型抗虐倍半萜过氧化物，是我国自主开发的在该领域最杰出的工作，1977 年 3 月在《科学通报》上首次发表了其独特的结构，2002 年 4 月 22 日，复方蒿甲醚被列入 WHO 第 12 版基本药物名录的核心目录；20 世纪 90 年代从紫杉中发现的抗癌药物紫杉醇（Taxol）及其结构修饰衍生物多烯紫杉醇（docetaxel）等，都是天然药物化学研究开发的成功例证[7-12]。

2 天然药物化学研究的主要内容

天然药物化学早期研究的内容主要为植物中有效成分的提取分离、理化性质和结构鉴定等。很多科学家都由于对天然产物化学研究的杰出成就获得了诺贝尔奖，如 Fischer 对糖类的研究，Wieland 对胆酸及多种同类物质化学结构的研究，Windaus 对胆固醇类及维生素 D 的研究，Robinson 对生物碱的研究等。随着科技的进步，天然药物化学研究范畴在逐步扩展，已经发展成在生物活性监测指导下的提取分离和纯化、结构鉴定、结构修饰、半合成和全合成、天然产物的生（体）合成和生物合成、生物转化、化学生态学等以及与其他很多学科紧密交叉联系的一门学科。天然药物化学也是我国高等院校药学专业学生必修的专业课程，与现在国内很多综合性大学以及科研院所开设的天然有机化学（natural organic chemistry）、天然产物化学（chemistry of natural products）、中药化学（chemistry of Chinese materia medica）、植物化学（phytochemistry）等研究的方法和内容几乎完全相同，只是研究的目的和重点略有差异或侧重。

3 与相关学科的关系

3.1 与有机化学（organic chemistry）的关系

从非常重要的经典学科——有机化学的发展历史很容易看出：天然药物化学的研究历史其实就是有机化学的发展史，有机化学的起源就是对天然产物的研究。天然产物在没有特别标明时即指天然的有机化合物。能被人类利用来防病治病，即有生物活性的天然产物就是天然药物。对天然药物的研究促进了有机化学理论及应用的发展，而反过来有机化学理论的应用与发展也进一步促进了对天然产物的研究。Wallach 通过对天然脂环式化合物的研究提出了碳环张力理论；Haworth 通过对糖的结构研究提出了著名结构表示方法（Haworth projection）；Ruzicka 通过对天然萜类结构的研究提出了萜类的生源异戊二烯规则（biogenetic isoprene rule）；Woodward 通过合成 VB_{12}（vitamin B_{12}）等复杂天然产物得到启发提出了著名的“轨道对称守恒定律”（conservation of orbital symmetry）；Bartont 和 Hassel 等通过对天然甾体化合物结构的研究提出环状化合物立体构型构象理论（the concept of conformation and its application in chemistry）。同样有机化学理论对天然药物的发展，如对具有生物活性的天然产物的半合成、全合成及结构修饰等，也具有非常重要的指导意义。

3.2 与合成化学（synthetic chemistry）的关系

大自然天斧神工造就的化合物具有独特而新颖的结构，远远超出了科学家的想象力，同时为有机合成化学家不断地提供了绝妙模板和新的挑战，也为有机化学学科的发展提供了最直接的推动力。复杂天然产物的化学全合成已经成为有机化学领域中最为活跃的一个分支，代表着一个国家科技发展的水平。20 世纪伟大的化学家 Woodward 曾说：“结构已知但未全合成的化合物，对于化学家来说就象未攀登的高峰、未发现的海洋、未到达的星球、未

开垦的土地”。复杂天然产物的全合成始终是有机合成化学家们要征服的最高目标之一，也成就了一大批天然产物合成大师。他们合成了一系列复杂并且有很好生物活性的天然产物，如奎宁、吗啡、河豚毒素（tetrodotoxin）、莫能菌素（monensin）、利血平（reserpine）、番木鳖碱、维生素 B_{12}（vitamin B_{12}）、银杏内酯 B（ginkgolide B）、青霉素（penicillin）、羽扇豆醇（lupeol）、赤霉素（gibberellic acid）、红霉素 B（erythromycin B）、卡其霉素（calicheamicin）、长叶松萜烯（longifolene）、西加毒素（ciguatoxin）、紫杉醇、callipeltoside A、扇贝毒素（pectenotoxin）、万古霉素（vancomycin）、替考拉宁（teicoplanin）、海鞘毒素（ecteinascidin）、penitrem D、甲藻毒素 B（brevetoxin B）、spongistatin 2、prostratin、bryostatin、vinigrol、cyanocycline A、ecteinascidin、aspidophytine、epothilone A、rapamycin、aspidophytine 等[13-16]。

不对称合成（asymmetric synthesis）在天然产物全合成中的应用也是近年的伟大突破。早在 1972 年就合成了外消旋的河豚毒素（图 1），但在 2003 年终于完成了不对称全合成[17-18]。保罗碱（Palau’amine，图 1）是 1993 年从太平洋海域采集的海绵 *Stylotella agminata*（Ridley）中分离得到的具有抗癌、抗真菌活性的海洋生物碱，由于其特殊复杂的结构，包括有机合成大师 Corey 等曾经历近 20 年的努力无法完成全合成，但终于在 2010 年完全合成了这个化学合成界公认的最难合成的海洋生物碱[19]。

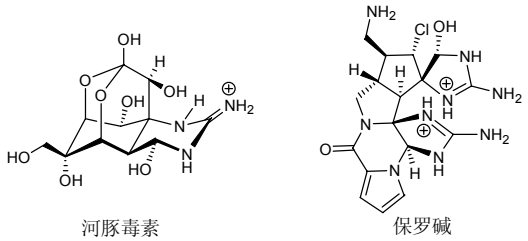

图 1 保罗碱和河豚毒素的化学结构

Fig. 1 Sructures of Palau’amine and tetrodotoxin

天然产物全合成中最著名的就是岩沙海葵毒素（palytoxin，PTX，图 2）的全合成[20]。PTX 的结构中含有 64 个手性碳和 7 个双键，理论上应该至少有 2^{71} 个立体异构体，其全合成难度可想而知。哈佛大学的岸义人（Yoshito Kishi）教授领导的团队历经 14 年的努力，终于在 1994 年完成了 PTX 的全合成。该化合物是目前完成全合成中相对分子质量最大、手性碳最多的天然产物，不论从反应路线设计还是反应难度上，其全合成过程堪称攀登有机化学界的珠穆朗玛峰，同时被美国化学会载入 75 年来最伟大的成就之一。在 PTX 的全合成过程中使用和发现了不少新的试剂、化学反应及机制，不仅对有机合成而且对有机化学理论的发展都起到了非常大的推动作用，至今仍让科学家们赞叹不已。

同时，随着对天然产物生物合成的了解，也促成了新兴学科——仿生合成化学（biomimetic synthesis）的诞生。Robinson 利用仿生合成的方法合成了托品酮（tropinone），开创了仿生合成的先河，而后又有人利用仿生合成的方法合成了黄体酮（progesterone）、虎皮楠碱（aphniphylline）等天然产物。

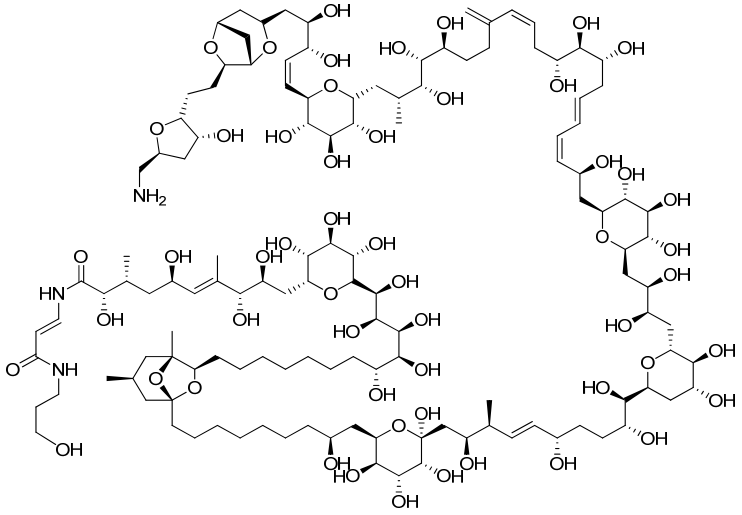

图 2 PTX 的化学结构

Fig. 2 Chemical structure of PTX

3.3 与现代提取分离纯化技术（modern technology of extraction, isolation, and purification）的关系

天然产物结构复杂，结构类似的化合物往往共生于一体，所以分离得到单体化合物非常困难。但随着现代提取分离技术的发展，使得分离得到单体化合物变得相对容易。Tiselius 发明了吸附色谱法（adsorption chromatography），Martin 和 Synge 开发并应用了分配色谱法（partion chromatography analysis），Craig 发明了逆流分溶装置（countercurrent distribution），Ito 博士发明了高速逆流色谱（high speed counter current chromatography，HSCCC）等，这些发明对天然产物的研究起到了至关重要的作用。目前，天然药物化学的发展已从常量、易得的成分转向微量、甚至超微量的活性成分的研究。HSCCC、制备薄层色谱（preparative thin-layer chromatography，PTLC）、高效薄层色谱（high performance thin-layer chromatography，HPTLC）、高效液相色谱（high performance liquid chromatograph，HPLC）、闪柱色谱（flash chromatography）、毛细管电泳（capillary electrophoresis，CE）、真空液相色谱（vacuum liquid chromatography，VLC）、超声提取（ultrasonic extraction）、微波萃取（microwave extraction）、仿生和半仿生提取（bionic and semi-bionic extraction）、膜分离技术（membrane separation）、分子蒸馏技术（molecular distillation）及分子印迹技术（molecular imprinting）等新技术的发展和应用极大地促进了天然产物的研究[21]。目前，微量成分、水溶性成分、超大分子、生物大分子等也得到了深入研究。特别需要指明的是，现代分离技术与现代结构鉴定技术的联用在天然产物的研究历史上堪称一次重大革命。

3.4 与现代谱学（modern spectroscopy）的关系

天然产物数量巨大、结构类型繁多，其中立体异构体的测定最为困难。早期的研究中，一个天然化合物从分离、提纯到确定结构，以及人工合成需要很长时间，如小分子天然药物吗啡从 1806 年被发现，1925 年提出正确结构到 1952 年完成全合成，历经约 150 年的时间。在现代谱学技术应用以前，天然产物的结构确定主要是通过各种化学反应，如制备衍生物、化学降解甚至全合成方法对照等手段来完成，一个复杂化合物的结构鉴定往往花费几十年的时间，如胆固醇、胆酸、吗啡、番木鳖碱等化合物的结构确定。从 20 世纪 60 年代开始，随着各种分离技术和谱学技术的飞速发展以及广泛应用，天然产物的研究取得了显著进步，如结构更为复杂的天然药物利血平（reserpine）从发现、确定结构到人工全合成，仅用了短短 4 年（1952—1956 年）的时间。而近 30 年来，现代谱学解析方法（NMR、MS、IR、UV、ORD、CD、X-ray），尤其是二维核磁共振技术的应用，如 ^{1}H-^{1}H 化学位移相关谱（^{1}H-^{1}H COSY）、HMQC 谱（heteronuclear multiple quantum coherence）、HMBC 谱（heteronuclear multiple bond correlation）、NOESY（nuclear overhauser effect spectroscopy）谱等，极大地加快了天然产物化学的研究速度。Ernst 正是因为对二维核磁共振技术应用研究的贡献，获得 1991 年诺贝尔化学奖。其他还有村田（Murata）创立的根据邻位的偶合常数决定构型的方法（Murata's method of *J*-based configurational assignment），岸义人（Kishi）创立的核磁数据库（Kishi's NMR database method），Mosher 酯衍生物分析法（Mosher ester analysis）等[22-26]。

1992 年，代表着现代鉴定技术在天然产物化学结构研究中最高应用水平的刺尾鱼毒素（maitotoxin，MTX，图 3）的结构鉴定圆满完成。MTX 的分子式为 $C_{164}H_{256}O_{68}S_2Na_2$，相对分子质量高达 3 422，是目前发现的最复杂的天然化合物之一。同样，随着鉴定技术的进步也使得待确定结构的化合物样品需要量越来越小，几毫克、几微克就能够完成，因此发现新药的可能性也随之大大增加。

3.5 与中医中药学（traditional Chinese medicine and materia medica）的关系

中医中药学研究的物质基础其实就是中药中即天然药物中的有效成分，天然药物化学的主要研究内容之一就是从化学的角度阐明或解释中药中的有效成分、有毒成分、中药的配伍、性味归经、合理炮制等，指导中药的合理使用以及新药开发。天士力的复方丹参滴丸就是在明确中药复方活性成分的基础上成功开发的。此外，还有在整理中医药文献的基础上开发出的新药青蒿素、清开灵、速效救心丸、靛玉红、三氧化二砷等。

3.6 与生物学（biology）的关系

天然产物与生命体的相互作用所具有的特殊性和复杂性造就其具有独特的生物活性机制。1979 年美国爱因斯坦医学院分子药理学家 Horwitz 博士报

道了紫杉醇抗癌作用机制在于促进微管蛋白的不可逆聚合并使其稳定化，从而阻断癌细胞的有丝分裂和诱导细胞凋亡。这一发现与以往报道的抗癌药物作用机制截然不同。此前发现的重要抗癌药物如秋水仙碱、长春碱、长春新碱等是通过阻止微管蛋白重新聚合而起作用。紫杉醇全新作用机制的发现为

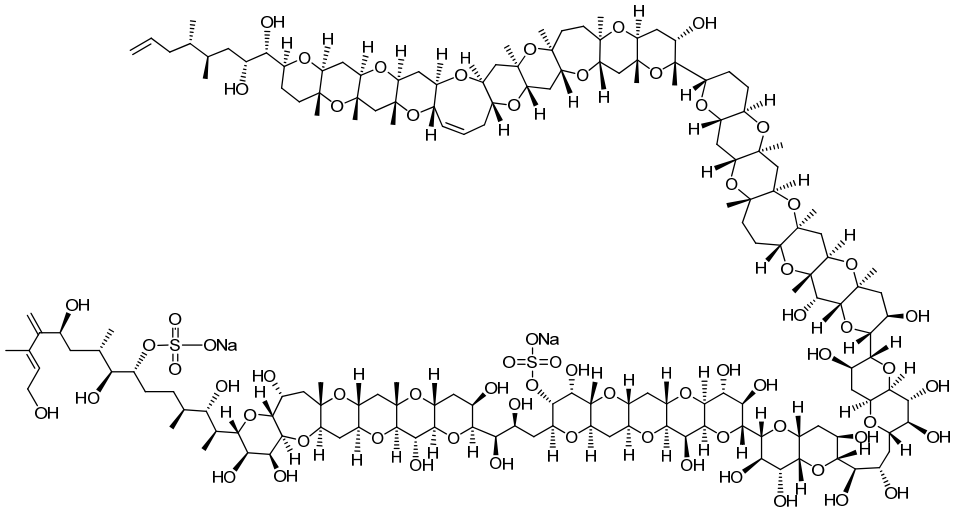

图 3 刺尾鱼毒素的结构

Fig. 3 Structure of maitotoxin

抗癌药物的研究带来了一场革命，犹如发现了一个全新的作用靶点一样，已经成为抗癌药物研发的新途径。另外，很多生物活性独特的天然药物已经成为生命科学发展不可或缺的工具药或分子探针，如紫杉醇、河豚毒素等，没有这些生物活性独特的天然小分子药物，就不可能有今天日新月异的生命科学的发展[27-30]。

3.7 与生药学（pharmacognosy）的关系

生药学是以生药为主要研究对象，对生药（crude drugs or herbal material）的名称、来源、生产、采制、鉴定、化学成分、用途、品质评价、资源开发与利用，以及新药创制等内容进行研究的学科。生药中所含的化学成分是生药发挥药效作用的物质基础，早期的生药材质量鉴定主要是靠形态鉴别（花、根、叶、果实、种子等），方法粗略，对于同科同属的植物有时难免会产生混淆。为了加快中药材的标准化、中药的现代化，2000 年国家食品药品监督管理局制定并公布了《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求》，严格要求新药中药注射剂固定药材产地，建立药材和制剂的指纹图谱标准，控制各种化学成分的量，保证药物疗效，但是中药中各种化学成分的量会受到生存环境、季节、生长年限、外界的作用等多种因素的影响。因此，天然药物化学的研究可以为中药鉴定如真伪鉴定、优劣鉴定以及产品质量控制等提供更科学的依据和保障。生药学与天然药物化学、药用植物学等学科密切相关，化学成分研究已经成为生药学和药用植物学研究的基础和重要指标。

3.8 与药用植物学（medicobotany）的关系

药用植物学是研究具有药用价值的植物，包括研究其形态、组织、生理功能、分类鉴定、细胞组织培养、资源开发和合理利用的学科。天然药物化学研究的主要研究对象 90%以上都是陆生高等植物，即所谓的植物药或草药，所以与药用植物学有着非常密切的相辅相承的关系。对天然产物化学与植物分类之间关系的研究促进了植物化学分类学（plant chemotaxonomy）的产生。相近缘的植物具有相近的遗传特征，自然应该有相似或相近的次生代谢产物，特殊的植物群体含有特殊的次生代谢产物，如银杏内酯仅存在于银杏中，紫杉烷类化合物仅分布在紫杉属植物中，乌头生物碱类主要存在于毛茛科（Ranunculaceae）乌头属（*Aconitum* L.）、翠雀属（*Delphinium* L.）和飞燕草属[*Consolida* (DC.) Opiz.]植物中。又如菊科（Compositae）植物都富含倍半萜，但不同的属所含的倍半萜不尽相同；即使同类型的倍半萜在菊科和伞形科（Umbelliferae）植物中的立体构型也是不同的，在菊科和伞形科植物中存在着相同结构不同构象的倍半萜内酯化合物[31]（图 4）。所以植物的分类不仅可以由传统的形态学为指导进行分类，而且可以因其体内次生代谢产物即化学成

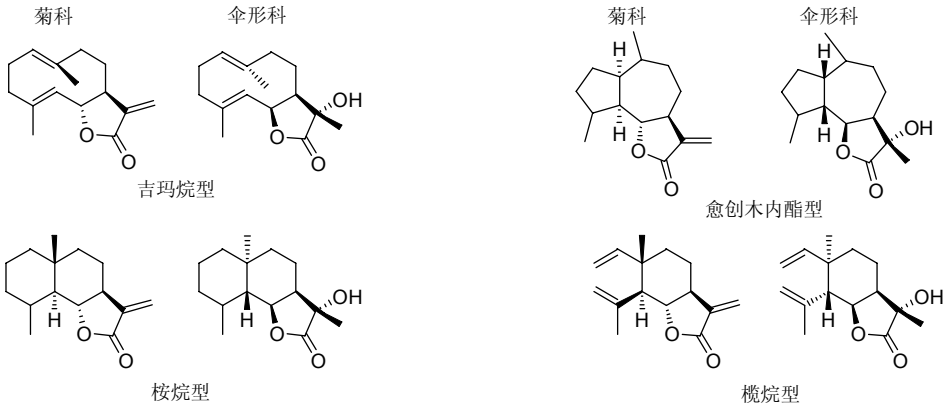

图 4 菊科和伞形科植物中的倍半萜内酯母体结构的主要区别

Fig. 4 Main differences of parent structure between sesquiterpenolides from plants of Compositae and Umbelliferae

分结构相同或相近而进行分类研究，对于发掘、利用和研究药用植物起到了非常大的促进作用。

3.9 与生态学（ecology）的关系

天然药物化学研究与生态学的相互渗透产生了化学生态学（chemical ecology）学科。如黑胡桃树下不宜种植其他作物，通过对其化学研究发现其茎、叶及根内含有一种称为胡桃醌（juglone）的萘醌类化合物，这种化合物经雨水冲刷进入土壤后，不仅可杀死多种宽叶草类植物还可抑制其他植物种子的发芽；从唇形科植物米团花的腺毛中发现一类新奇骨架的二倍半萜化合物 leucosceptroids A 和 B，通过生物活性测试发现该类化合物对食植性昆虫具有较强的拒食活性，并对植物病原菌有明显的抑制活性，因此可将其作为环境友好型新型生物农药加以开发利用。诸如此类的还有除虫菊内酯（pyrethrosin）、尼古丁（nicotin）、苦参碱（matrine）、多杀菌素（spinosyn A）、印楝素（azadirachtin）等。

3.10 与其他学科的关系

随着现代科技研究的深入，多学科之间的交叉关联越来越密切。与天然药物化学紧密联系的学科也逐渐扩大：生物合成和生源学（biosynthesis and biogenesis）、植物化学分类学（plant chemotaxonomy）、生态生物化学（ecological biochemistry）、药剂学（pharmacy），甚至科技文献信息学（informatics of scientific and technical literature）等。同时，天然药物化学的研究对农药化学（pesticide chemistry）、食品化学（food chemistry）、保健品（health care products）研究等也有较大影响，如促进了绿色环保农药除虫菊内酯和各种绿色天然食品、绿色添加剂和天然保健品的诞生等。

4 结语

迄今为止，近三分之一的人类疾病还没有非常理想的治疗药物，新药研发成为人类社会发展过程中长期而重要的任务。在数亿年的生物进化史中，自然界不同环境下生长着难以计数的生物种类。生存环境的巨大差异意味着生物种类的多样性，生物种类的多样性意味着其二次代谢产物结构的多样性，二次代谢产物结构的多样性意味着其生物活性以及作用机制的多样性，而生物活性的多样性意味着开发新药的巨大可能性！化学结构、生物活性及作用机制的多样性不仅可以直接提供新药或药物先导化合物，更可以为化学合成和结构修饰提供灵感。目前，天然药物化学的研究内容和对象日益扩大，研究对象已从传统的陆生动植物逐渐向海洋生物、无脊椎动物、微生物等发展。我国横跨热带、亚热带和温带，并具有高山高原气候，不仅陆地面积辽阔而且海岸线绵长，地形多变、气候条件复杂，孕育和生长了大量珍贵的生物资源，已经证实的天然药物资源就有 12 800 多种，为发现有效生物活性成分、筛选先导化合物提供了极其有利的自然条件。特别是我国宝贵的中医药经历几千年的实践应用和总结归纳，既有完整的理论体系又有临床经验，为筛选先导化合物提供了宝贵的信息和基础。

总之，天然药物的研究与开发是一个复杂而富有挑战性的艰苦工作。随着科技的迅速发展、多学科的相互渗透与交叉，天然药物化学学科必将为人类的健康与发展继续做出更大的贡献[32-37]。

参考文献

[1] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 天然药物化学研究与新药开发 [J]. 中草药, 2010, 41(10): 1583-1589.

[2] Li J W H, Venders J C. Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier? [J].

Science, 2009, 325: 361-363.

[3] Saklani A, Kutty S K. Plant-derived compounds in clinical trials [J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13: 161-171.

[4] Clardy J, Walsh C. Lessons from natural molecules [J]. *Nature*, 2004, 432: 829-837.

[5] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 抗癌药物紫杉醇研发历程的思考与分析 [J]. 医学与哲学, 2010, 31(6): 6-8.

[6] 杨秀伟. 天然药物化学发展的历史性变迁 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2004, 36(1): 9-11.

[7] Lam K S. New aspects of natural products in drug discovery [J]. *Trends Micro Biol*, 2007, 15: 279-289.

[8] Ganesan A. The impact of natural products upon modern drug discovery [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2008, 12: 306-317.

[9] Mohr J T, Krout M R, Stoltzl B M. Natural products as inspiration for the development of asymmetric catalysis [J]. *Nature*, 2008, 455: 323-332.

[10] Cragg G M, Newman D J. Nature: a vital source of leads for anticancer drug development [J]. *Phytochem Rev*, 2009, 8: 313-331.

[11] 青蒿素结构研究协作组. 一种新型的倍半萜内酯——青蒿素 [J]. 科学通报, 1977, 22(3): 142-143.

[12] Cragg G M, Grothaus P G, Newman D J. Impact of natural products on developing new anti-cancer agents [J]. *Chem Rev*, 2009, 109: 3012-3043.

[13] Cordier C, Morton D, Murrison S, *et al*. Natural products as an inspiration in the diversity-oriented synthesis of bioactive compound libraries [J]. *Nat Prod Rep*, 2008, 25: 719-737.

[14] Paterson I, Anderson E A. The renaissance of natural products as drug candidates [J]. *Science*, 2005, 310: 451-453.

[15] Wender P A. Synthesis at the molecular frontier [J]. *Nature*, 2009, 460: 197-201.

[16] Markó I E. The art of total synthesis [J]. *Science*, 2001, 294: 1842-1843.

[17] Ohyabu N, Nishikawa T, Isobe M. First asymmetric total synthesis of tetrodotoxin [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 8798-8805.

[18] Hinman A, Du B J. A stereoselective synthesis of (−)-tetrodotoxin [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 11510-11511.

[19] Seiple I B, Su S, Young I S, *et al*. Total synthesis of Palau′amine [J]. *Angew Chem Int Ed Eng*, 2010, 49: 2972-2974.

[20] Yoshito K. Palytoxin: an inexhaustible source of inspiration-personal perspective [J]. *Tetrahedron*, 2002, 58: 6239-6258.

[21] 刘明言, 王帮臣. 用于中药提取的新技术进展 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 169-175.

[22] Marquez B L, Gerwick W H, Williamson R T. Survey of NMR experiments for the determination of ^{n}J(C, H) heteronuclear coupling constants in small molecules [J]. *Magn Reson Chem*, 2001, 39: 499-530.

[23] Bifulco G, Dambruoso P, Gomez-Paloma L, *et al*. Determination of relative configuration in organic compounds by NMR spectroscopy and computational methods [J]. *Chem Rev*, 2007, 107: 3744-79.

[24] Matsumori N, Kaneno D, Murata M, *et al*. Stereochemical determination of acyclic structures based on carbon-proton spin-coupling constants. A method of configuration analysis for natural products [J]. *J Org Chem*, 1999, 64: 866-876.

[25] Rychnovsky S D, Rogers B, Yang G. Analysis of two carbon-13 NMR correlations for determining the stereochemistry of 1, 3-diol acetonides [J]. *J Org Chem*, 1993, 58: 3511-3515.

[26] Riccio R, Bifulco G, Cimino P, *et al*. Stereochemical analysis of natural products. Approaches relying on the combination of NMR spectroscopy and computational methods [J]. *Pure Appl Chem*, 2003, 75: 295-308.

[27] Vera M D, Ioullie M M. Natural products as probes of cell biology: 20 years of dideminin research [J]. *Med Res Rev*, 2002, 22: 102-145.

[28] Jordan A, Hadfield J A, Lawernce N J, *et al*. Tubulin as a target for anticancer drugs: agents which interact with the mitotic spindle [J]. *Med Res Rev*, 1998, 18: 259-96.

[29] Altmann K H, Gertsch J. Anticancer drugs from nature-natural products as a unique source of new microtubule-stabilizing agents [J]. *Nat Prod Rep*, 2007, 24: 327-357.

[30] 崔 萍, 霍长虹, 李力更, 等. 作用于微管的天然产物 [J]. 中草药, 2010, 41(1): 139-147.

[31] Azarken R, Guerra F M, Moreno-Dorado F J, *et al*. Substituent effects in the transannular cyclizations of germacranes. synthesis of 6-*epi*-costunolide and five natural steiractinolides [J]. *Tetrahedron*, 2008, 64: 10896-10905.

[32] Cordell G A. Natural products in drug discovery-Creating a new vision [J]. *Phytochem Rev*, 2002, 1: 261-273.

[33] Harvey A L. Natural products in drug discovery [J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13: 894-901.

[34] Koehn F E, Carter G T. The evolving role of natural products in drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4: 206-220.

[35] Gutierrez-Lugo M T, Bewley C A. Natural products, small molecules, and genetics in tuberculosis drug development [J]. *J Med Chem*, 2008, 51: 606-612.

[36] Butler M S. Natural products to drugs: natural product-derived compounds in clinical trials [J]. *Nat Prod Rep*, 2008, 25: 475-516.

[37] Ganesan A. The impact of natural products upon modern drug discovery [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2008, 12: 306-317.