

## 天然药物化学史话：天然产物化学研究与有机化学发展

王磊<sup>1</sup>, 李鹭<sup>2</sup>, 佟苗苗<sup>1</sup>, 付炎<sup>1</sup>, 李力更<sup>1\*</sup>

1. 河北医科大学药学院, 河北 石家庄 050017

2. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072

**摘要:** 天然产物化学是运用现代科学理论与技术研究天然产物的一门学科, 无论在提取、分离技术还是在结构鉴定、全合成等领域, 其发展及应用成果对有机化学学科的建立以及发展起到至关重要的作用。简要回顾天然产物化学研究过程中获得的成果对有机化学的影响、促进和发展, 并对未来天然产物化学研究进行展望, 以期年轻药理学工作者开阔视野, 提供参考。

**关键词:** 天然产物化学; 天然药物化学; 有机化学; 相互影响; 药物研发

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)21-6968-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.21.035

## Historical story on natural medicinal chemistry: Research of natural product chemistry and development of organic chemistry

WANG Lei<sup>1</sup>, LI Zhi<sup>2</sup>, TONG Miao-miao<sup>1</sup>, FU Yan<sup>1</sup>, LI Li-geng<sup>1</sup>

1. College of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

2. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

**Abstract:** Natural product chemistry is a subject which studies natural products by using modern scientific theory and technology. No matter in the extraction, separation, structure identification, total synthesis, its development and application played an important role in the establishment and development of organic chemistry. In order to broaden the horizons and ideas of young scientists, this paper briefly reviews the influence, promotion and development of organic chemistry obtained in the research process of natural product chemistry, and the prospect of research of natural product chemistry was discussed.

**Key words:** natural product chemistry; natural medicinal chemistry; organic chemistry; influence of each other; research and development of drugs

20 世纪最伟大的化学家之一、诺贝尔化学奖获得者、美国化学家 Robert Burns Woodward (1917—1979) [1] 曾经说过: “有机化学极大地改变了人类的生活, 就如同在原有的自然界旁边建立起一个崭新的自然界。”有机化学的建立、发展和应用对人类的影响的确是非常巨大的, 甚至可以说改变了人类的发展进程。

从有机化学的起源、发展角度看, 天然产物化学的研究对有机化学学科的建立以及发展起到了至

关重要的作用。天然产物就是指自然界的生物在历经千百万年的进化过程中合成的次生代谢产物, 在没有特别说明条件下指的是天然有机化合物。天然产物化学研究者在诺贝尔化学奖获得者中始终占有相当比例, 直接在天然产物化学方面做出过杰出贡献的获奖者就超过 20 位, 其中以与天然产物研究有着密切关系的有机化学作为研究领域的科学家有 54 位, 仅在近 10 年中就有 9 人获奖, 这还不包括如生物化学、生理与医学等与有机化学相关的拓展

收稿日期: 2022-07-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82073681); 河北省省级科技计划资助 (19274801D); 河北省自然科学基金项目 (H2022206327, H2020206584); 河北省高等教育教学改革研究与实践项目 (2021GJJG145)

作者简介: 王磊 (1978—), 男, 河北保定人, 博士, 教授, 主要从事药物设计、合成与评价研究及有机化学、药物化学的教学工作。

Tel: (0311)86266712 E-mail: hmuwanglei@hebmu.edu.cn

\*通信作者: 李力更 (1963—), 男, 河北唐山人, 教授, 主要从事天然产物中活性成分研究及天然药物化学的教学工作。

Tel: (0311)86265634 E-mail: 411588398@qq.com

领域,这完全能够说明天然产物化学至今仍然是相当活跃的研究领域<sup>[2]</sup>。

本文简要、系统地回顾了天然产物化学研究过程中获得的成果对有机化学的影响、促进和发展,并展现天然产物化学、有机化学研究的魅力,以期年轻专业工作者开阔眼界,提供参考<sup>[3-5]</sup>。本文是笔者所编写的《天然药物化学史话》系列文章之一。

### 1 有机化学的定义和发展简介

有机化学 (organic chemistry) 最早是 1806 年由被称为有机化学之父的瑞典化学家 Jons Jakob Berzelius (1779—1848) 提出的,当时是作为无机化学 (inorganic chemistry) 中无机物 (inorganic compound) 的对立物而下的定义。由于在当时科学发展的局限,化学家认为只有在动植物等生物体内才能产生有机物 (organic compounds),或者说在实验室里不能由无机化合物转化甚至不能人工合成出来有机物质。1824 年,德国化学家 Friedrich Wöhler (1800—1882) 通过水解的方法由氰 (NC-CN) 制得草酸 (HOOC-COOH); 1828 年, Friedrich Wöhler 试图使氯化铵 (NH<sub>4</sub>Cl) 溶液与氰酸银 (AgOCN) 反应来制备氰酸铵 (NH<sub>4</sub>OCN), 但得到的却是组成相同但性质不同的尿素 [(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO], 这些实验结果表明无机物与有机物之间可以相互关联并且可以互相转化。之后,更多的有机物由实验室合成制备出来,有机物必须来自“生命”的错误观点被逐渐纠正,但是有机物或者有机化学这个名词却沿用下来。目前化学界一致认为人工合成尿素 (urea) 的发现 (1828 年) 为有机化学学科正式诞生的标志。

有机化合物又称碳化合物 (carbon compounds), 是指必须由碳以及氢、氧等元素组成的天然化合物或者人工合成的物质。有机化学又称为碳化合物化学, 是主要研究有机化合物的组成、结构、性质、制备方法以及应用的一门科学, 是化学这个大学科中非常重要的一个分支学科。

### 2 天然产物化学研究简介

有机化学的最初研究对象是来自自然界中生物体内的化学物质, 即天然产物。天然产物是指自然界中生物体内的有机物。对天然产物的研究远远比有机化学学科建立时间要早得多。人类研究以及利用天然产物已有几千年的历史, 特别是利用天然产物作为药物应用, 这方面可以从前人的记载中得到证明。

1806 年, 23 岁的德国药剂师 Friedrich Wilhelm

Adam Sertürner (1783—1841) 从罂粟中首次分离出单体化合物吗啡 (morphine) 并成功应用于临床, 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, 也意味着天然产物化学初级阶段开始形成。即使从 1806 年成功分离出吗啡单体起算, 天然产物化学研究历史也要比有机化学学科历史约长 20 年的时间。

传统的天然产物化学研究工作主要是天然产物的提取、分离、结构鉴定。我国明代李挺在《医学入门》(1575 年) 记载了用发酵法从五倍子中得到没食子酸 (gallic acid) 的过程: “五倍子粗粉并矾, 曲和匀, 如作酒曲样, 入瓷器遮不见风, 候生白取出”, 其中“生白”指“没食子酸生成之意”, 这也是世界上最早从天然产物中得到的有机酸。《本草纲目》(1596 年) 详细记载了用升华法制备、纯化樟脑 (camphor) 的过程, 欧洲直到 18 世纪下半叶才得到樟脑纯品。国外文献记载天然产物的分离提取大致如: 1769 年, 瑞典化学家 W. Schelle 分离出酒石酸 (tartaric acid), 1775 年, 分离出了苯甲酸 (benzoic acid), 1780 年分离出乳酸 (lactic acid), 1785 年分离出苹果酸 (malic acid), 1786 年分离出没食子酸, 1806 年从罂粟中提取出吗啡等。第 1 个被确定化学结构的天然产物是 1870 年通过化学法确定的毒芹碱 (conine); 1925 年确定了复杂天然产物吗啡的化学结构。随着科技的飞速发展, 大量复杂的天然产物分子如糖类、氨基酸、多肽甚至蛋白质、萜类、甾体、生物碱的结构被确定<sup>[6]</sup>。

针对不同的具体研究目的, 对天然产物的化学研究又可称为天然有机化学 (natural organic chemistry、chemistry of natural organic compounds), 天然产物化学 (natural product chemistry、chemistry of natural products), 天然药物化学 (natural pharmaceutical chemistry、natural medicine chemistry), 甚至植物化学 (phytochemistry、plant chemistry) 和中药化学 (chemistry of traditional Chinese medicines) 等。

### 3 天然产物化学研究对有机化学学科的建立和发展的贡献

天然产物的化学研究促成了有机化学学科的正式建立, 或者说有机化学学科建立和发展是天然产物化学研究发展的一个必然结果, 无论在实验技术还是理论建立, 天然产物化学研究对有机化学的发

展起到了至关重要的推进作用。本文简要介绍天然产物化学的研究成果对有机化学各分支领域发展的影响。

### 3.1 提取和分离技术

天然产物化学的研究几乎都是从化学成分的提取、分离工作开始的。任何一种天然生物体,就化学成分而言都是一个复杂的混合物,特别是结构类似的化合物往往共生于一体,所以要得到单体化合物是非常困难的,提取、分离技术首先是研究者必须要面临的问题。最早的提取及分离技术只是简单地用酸或者碱或者少数几种有机溶剂反复处理,没有效果较好的分离技术手段,因此很难获得较纯的化合物单体,特别是很难得到含量较少的化学成分。

现在提取技术除了传统的溶剂提取法、水蒸气提取法、升华法、压榨法等外,又发展了超临界流体提取法(supercritical fluid extraction, SFE)、超声波提取法(ultrasonic extraction method, UEM)、微波提取法(microwave extraction)以及仿生和半仿生提取法(bionic extraction & semi-bionic extraction)。

1930 年瑞典科学家 Arne Wilhelm Kaurin Tiselius (1902—1971) 发明了吸附色谱(adsorption chromatography) 技术,并因此以及在电泳分析、血清蛋白研究的贡献而获得 1948 年度诺贝尔化学奖。1946 年英国科学家 Archer John Porter Martin (1910—2002) 和 Richard Laurence Millington Syngé (1914—1994) 共同研发并应用了分配色谱技术(partition chromatography), 由于这方面的贡献,二人共同荣获 1952 年诺贝尔化学奖。1953 年 Martin 等发明了气相色谱技术(gas chromatography)。20 世纪 40 年代又发明了逆流色谱技术(countercurrent chromatography) 以及后来改进的高速逆流色谱(high speed counter current chromatography) 等。这些分离技术的发明对天然产物、有机化合物等研究起到了至关重要的作用<sup>[7]</sup>。目前,分离技术研究已从常量转向微量甚至超微量研究,特别是高效逆流色谱(high-speed counter current chromatography)、制备薄层色谱(preparative thin-layer chromatography)、高效薄层色谱(high performance thin-layer chromatography)、高效液相色谱(high performance liquid chromatograph)、闪柱色谱(flash chromatography)、毛细管电泳(capillary electrophoresis)、真空液相色谱(vacuum liquid chromatography)、膜分离技术(membrane

separation)、分子蒸馏技术(molecular distillation) 等新技术的发展和运用,极大地促进了对天然产物的研究,不仅对微量成分,而且对水溶性成分、超大分子、生物大分子等也越来越多地进行了深入研究<sup>[8]</sup>。特别需要指出的是,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,这些新技术对天然产物化学研究或者有机化学的发展起到极大的促进作用。

### 3.2 有机分析法的建立

对天然产物的深入研究首先要涉及到最基本的各种性质、元素组成即分子式等基本内容,但是大部分天然产物获取比较困难,所以前辈科学家逐渐摸索、建立并完善出有机常量、半微量甚至微量、痕量等分析方法。

最早德国化学家 Justus von Liebig (1803—1873) 19 世纪初通过对天然蛋白质的研究开始建立了有机化合物的碳氢分析法(carbon and hydrogen analysis), 此方法是根据有机物完全燃烧生成二氧化碳和水、然后精确测定二氧化碳和水的量从而推导出有机物的组成。之后, Liebig 还提出过有机化合物的同分异构现象(isomerism)。1833 年,法国化学家 Jean-Baptiste André Dumas (1800—1884) 通过对蛋白质的研究发明了燃烧法定氮定量分析法(Dumas's method), 原理就是含有氮的有机物在重金属如氧化铜催化下完全燃烧生成氮的氧化物,然后再将氮的氧化物还原成氮气,通过测量氮气的体积计算出有机物中含氮量。当时此法对含氮的天然有机物如蛋白质、生物碱、含氮杂环等物质组成的分析提供了很大帮助。1883 年,丹麦化学家 Johan Kjeldahl (1849—1900) 又发明了新的有机物定氮法(Kjeldahl's method), 即将有机物在催化剂条件下分解成铵盐,然后碱化后以标准酸溶液或硼酸溶液吸收蒸出的氨气,最后进行酸碱滴定,从而计算出有机物中氮的含量,此法对氨基酸、多肽及蛋白质等含氮有机物的测定准确度又有了很大的提高。1912 年奥地利著名分析化学家 Fritz Pregl (1869—1930) 创立了有机物微量分析法并因此成就荣获 1923 年度诺贝尔化学奖。Pregl 教授是第一位获得诺贝尔奖的分析化学家,也是历史上为数不多的以分析化学为研究领域的诺贝尔奖获得者之一,他的成就为以后无数的有机化学和天然有机化学的研究提供了必不可少的实验技术支持<sup>[2,9]</sup>。

随着对有机化合物中各元素及官能团的定性、

定量分析研究的逐渐完善,现在已经建立了有机分析化学(organic analysis)学科,又称有机化合物系统鉴定法(systemic identification of organic compounds),从早期的主要研究内容通过化学法对有机化合物进行元素即分子式的确定,发展到主要研究有机化合物的各种物理、化学性质以及检识鉴定、含量测定等方面内容的一门学科,目前已具有一套完整的理论及实验体系,成为有机化学的一个重要分支学科<sup>[9]</sup>。

### 3.3 有机结构鉴定技术

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。如果无法测定出化合物的准确结构,就意味着对该化合物没有真正认识,更谈不上将来的正确应用。早期的研究中,1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,天然产物的结构确定主要是通过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,1个复杂化合物的结构鉴定往往花费几十年的努力,如吗啡从1806年被发现、1925年提出正确结构再到1952年完成全合成,历经150年的时间。此外,胆固醇、胆酸、番木鳖碱(strychnine)等复杂天然产物的结构接连被确定<sup>[10]</sup>。

从20世纪60年代开始,随着各种分离技术和波谱学技术的飞速发展以及广泛应用,对天然产物的研究取得了显著进步。例如,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)的时间。而近30年来,现代谱学解析方法如核磁共振(NMR)、质谱(MS)、红外光谱(IR)、紫外光谱(UV)、旋光色散谱(ORD)、圆二色光谱(CD)、X射线衍射(X-ray),尤其是二维核磁共振技术如<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H化学位移相关谱(<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY)、异核多量子相关谱(HMQC)、异核多键相关谱(HMBC)、核欧沃豪斯效应谱(NOESY)等的应用,都促使天然产物化学的研究速度大大加快。R. Ernst正是因为对二维核磁共振技术应用研究的贡献,获1991年诺贝尔化学奖。其他的还有如村田(Murata)创立的根据邻位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), Rychnovsky 丙酮衍生物法(Rychnovsky's acetone method)等。1992年,代表现代鉴定技术

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)的结构鉴定圆满完成,MTX的分子式为C<sub>164</sub>H<sub>256</sub>O<sub>68</sub>S<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>,相对分子质量高达3422,是目前发现的最复杂的天然化合物。2002年日本科学家田中耕一(Koichi Tanaka)等也是因为发明对生物大分子进行结构确认的质谱分析方法而荣获诺贝尔化学奖。同样,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,甚至有时几个毫克或者更小量就有可能完成,因此发现新药物的可能性也随之大大增加<sup>[11-12]</sup>。

### 3.4 有机化学理论

1848年法国化学家Louis Pasteur(1822—1895)在显微镜下用镊子将右旋和左旋酒石酸拆分并发现其旋光性的异常;1860年Pasteur通过研究和思索认识到,可能是其分子内部缺少对称性而引起旋光性。1874年荷兰化学家Jacobus Hendricus van't Hoff(1852—1911)和法国化学家Joseph Achille Le Bel(1857—1930)分别提出了碳原子正四面体假说,指出甲烷分子中碳的4个化学键向空中伸展,指向正四面体的顶点,而碳位于四面体的中心<sup>[13]</sup>。此研究成果不但解释了光学异构现象,而且建立了立体有机化学(organic stereochemistry)的基础,可以认为现代有机化学正式诞生。1902年的第2届诺贝尔化学奖颁发给了德国化学家Hermann Emil Fischer(1852—1919),他获奖的主要原因之一就是在天然产物糖类的研究等方面做出的杰出贡献,如发现了糖的异构现象(isomerism)、差向异构化(epimerism)等,还提出著名的Fischer投影式(Fischer's project)并对糖的立体结构进行了详细描述。20世纪20~30年代,英国化学家Walter Norman Haworth(1883—1950,1937年诺贝尔化学奖获得者)通过对单糖的研究,提出了著名的哈沃斯结构表达式(Haworth projection),这种独创的结构表达式恰好形象、准确地表达了糖的真实结构。德国化学家Otto Wallach(1847—1931)在1887年首先提出了异戊二烯规则(isoprene rule),即萜类化合物都是异戊二烯的聚合体,并以此作为判断天然产物是否为萜类物质的一个重要原则<sup>[14]</sup>,也正是因为因为在脂环族领域等方面的开创性工作,Wallach荣获1910年度的诺贝尔化学奖。英国化学家Derek Harold Richard Barton(1918—1998)和挪威化学家Odd Hassel(1897—1981)通过对天然甾体(steroides)等化合物立体构型的研究,发展了立体化学(stereochemistry)的理论,从而荣

获 1969 年度的诺贝尔化学奖<sup>[2]</sup>。

美国化学家 R. B. Woodward 在全合成维生素 B<sub>12</sub> (VB<sub>12</sub>) 过程中,偶然发现在[4+2]环合反应中光或热条件下可以引发不同的立体化学反应,得到不同的立体构型产物,Woodward 与他的学生、著名量子化学家 Roald Hoffmann (1937—) 还通过对这些反应规律的更深入研究和总结,最终诞生了有机化学理论中非常重要的“轨道对称守恒定律 (conservation of orbital symmetry)”,又称 Woodward-Hoffmann 规则 (Woodward-Hoffmann rules)。“轨道对称守恒原理”是建立在日本化学家福井谦一 (Kenichi Fukui, 1918—1998) 创立的“前线轨道理论 (frontier molecular orbital theory)”基础之上发展开创新的量子化学理论<sup>[15-16]</sup>。1981 年,日本化学家福井谦一与 Hoffmann 因此伟大成绩共同荣获诺贝尔化学奖。“轨道对称守恒原理”和“前线轨道理论”是对量子化学重要的发展促进,堪称自 20 世纪 60 年代以来最重要的有机化学理论。

### 3.5 有机合成领域

有机合成化学发展到现在已经有近 200 年的历史。公认有机合成化学是有机化学领域或者天然产物化学领域中技术含量最高、复杂程度或者难度最大以及工作量最大的领域,也是国家有机化学最高研究水平的标志之一。特别是 20 世纪 40 年代美国化学家、有机合成大师、诺贝尔奖获得者 R. B. Woodward 等成功完成了奎宁 (quinine) 的全合成,开创了立体选择性反应 (stereoselective reactions) 的先河,把有机合成推向了一个崭新的高度,标志着现代有机合成化学的开始<sup>[17]</sup>。1973 年, R. B. Woodward 又宣布历经 11 年、超过 100 步反应,完成了 VB<sub>12</sub> 的全合成<sup>[18]</sup>。R. B. Woodward 还完成了很多复杂天然有机化合物的全合成,被誉为有机合成大师。

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,包括诺贝尔化学奖获得者 R. B. Woodward、Elias J. Corey、D. H. Bartont 等以及目前鼎鼎大名的 K. C. Nicolaou、Samuel Danishefsky、Barry M. Trost、Y. Kishi、T. Fukuyama、Clayton H. Heathcock、David A. Evans、Paul A. Wender、Gilbert Stork、Phil S. Baran、Larry Overman、A. B. Smith 等有机合成大师。一系列复杂并且有很好的生物活性的天然产物被完成了人工全合成,如奎宁、吗啡、河

豚毒素 (tetrodotoxin)、莫能菌素 (monensin)、利血平、番木鳖碱、VB<sub>12</sub>、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 (ciguatoin)、紫杉醇 (taxol)、callipeltoside A、扇贝毒素 (pectenotoxin)、万古霉素 (vancomycin)、替考拉宁 (teicoplanin)、海鞘毒素 (ecteinascidin)、penitrem D、短裸甲藻毒素 B (brevetoxin B)、spongistatin B、prostratin、bryostatin、vinigrol、cyanocycline A、ecteinascidin、aspidothylone、epothilone A、rapamycin、aspidothylone 等<sup>[19-22]</sup>。1990 年,美国化学家 E. J. Corey 因为在复杂天然有机化合物合成方面的成就获得了诺贝尔化学奖,其中最主要的贡献就是发展了有机合成理论和方法学,创造性地提出“逆合成分析法 (retrosynthetic analysis)”<sup>[23]</sup>。

天然产物全合成中最著名的就是岩沙海葵毒素 (palytoxin, PTX) 的全合成。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<sup>71</sup> 个立体异构体,其全合成难度可想而知。哈佛大学的岸义仁 (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<sup>[24]</sup>。在 PTX 的全合成过程中应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,至今仍让科学家们津津乐道、赞叹不已。不对称合成 (asymmetric reactions) 在天然产物全合成的应用也是近年的伟大突破,如在 2003 年完成了河豚毒素的不对称全合成<sup>[25]</sup>。

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极大地推动了有机合成化学的发展,已经成为有机化学领域中最活跃的一个分支,也代表着一个国家科技发展的水平。20 世纪最伟大的化学家之一 R. B. Woodward 曾说过:“结构已知但是没有完成全合成的分子,对于化学家来

说就像未攀登的高山，未发现的海洋，未开垦的土地以及未到达的星球。”以及“有机合成非常刺激、冒险、富有挑战，其中蕴含高超的艺术。”在不断的探索研究中，现代有机合成越来越倾向于对天然生物活性分子的构效研究、结构修饰、半合成和全合成等研究工作。

### 3.6 生物有机化学 (bioorganic chemistry) 或化学生物学 (chemical biology) 研究的兴起

对生命中的化学行为或者化学行为在生物(命)中所起到的作用,始终是科学家非常感兴趣的内容,化学特别是有机化学与生命科学更进一步相互结合是近年来最热门的学科和研究领域。

尽管德国化学家 Otto Wallach 早在 100 年前就通过对天然萜类化合物的研究提出了异戊二烯规则,但是后来瑞士科学家 Leopold Stephen Ruzicka (1887—1976)在对天然萜类的生物转化途径进一步研究后发现,如果异戊二烯为萜类的前体化合物,则应该在自然界中大量存在,但事实上异戊二烯单体在自然界中存在甚少,而某些天然萜类化合物也不能分解成异戊二烯碳骨架,因此 Ruzicka 提出了生源的异戊二烯规则:所有天然萜类化合物都是经甲戊二羧酸 (mevalonic acid) 途径衍生出来的化合物,或者说萜类化合物都有一个活性的异戊二烯前体化合物<sup>[26]</sup>。也正是对天然产物生物合成及转化途径的深入研究以及影响,促成了仿生合成 (biomimetic synthesis) 这门新兴学科的诞生。仿生合成是英国科学家 Robert Robinson (1886—1975) 首先提出的,他通过对于生物碱的结构推断和生物合成途径的深入的研究,于 1917 年首次仿生合成了托品酮 (tropinone),开创了仿生合成的先河。后来又有人利用仿生合成的方法合成了黄体酮 (progesterone)、虎皮楠碱 (aphniphylline) 等复杂天然产物<sup>[27]</sup>。

近年非常热门的生物有机化学或化学生物学学科的研究领域包括:用化学特别是有机化学的理论、方法和技术从分子角度研究生命行为,生物有机化学侧重研究生物体内一次、二次代谢产物的生成及相互转化,特别是酶化学;化学生物学研究侧重生物活性分子在生命体内作用的化学机制、作用靶点等,为新药开发以及生命科学研究提供更多的基础证据<sup>[28-31]</sup>。

非常有意思的是,近年国外不少著名大学如哈佛大学将原来的化学系改为化学与化学生物学系,国内北京大学、南开大学也纷纷在化学学院下新增

化学生物学系,其中南开大学对化学生物学的介绍是“作为 21 世纪发展最为迅速的新兴前沿交叉学科,是研究生命过程的分子科学。其利用外源的化学物质、化学方法或途径,在分子水平上研究复杂生命现象,揭示生命起源及运动的化学本质,发展生命调控的化学方法,提供生命研究的化学生物技术,实现对生命体系的可视、可控、可创造。”

### 3.7 我国科学家的贡献

我国科学家对天然产物化学研究以及有机化学的发展也做过一定的贡献。老一辈科学家在麻黄碱 (ephedrine)、汉防己碱 (tetrandrine)、青蒿素 (artemisinin) 等天然产物的提取分离和结构鉴定,甾体激素的全合成,胰岛素等蛋白质的全合成,青蒿素等复杂天然产物的全合成等方面均取得过非常成就。如赵承嘏 (1885—1966) 是我国近代中药化学研究的奠基人,对麻黄、延胡索、莽草、贝母、钩吻、雷公藤等 30 多种中药的化学成分进行了系统的研究;庄长恭 (1894—1962) 为著名的有机化学家和教育家,中国有机化学研究的先驱者、有机微量分析的奠基人,致力于对天然生物碱等天然产物结构的研究,还在甾体的合成方面做出了卓越贡献;赵燧黄 (1883—1960) 为中国药学会创始人之一,是中国中药研究领域的一代宗师,也是麻黄研究的先驱;黄鸣龙 (1898—1979) 曾对中药延胡索、细辛、山道年的有效成分进行过研究,后致力于研究甾体化合物,是中国甾体药物工业的奠基人;朱子清 (1900—1989) 为我国天然产物化学、有机分析领域和有机化学教育事业做出了不可磨灭的贡献,特别是在生物碱等天然产物化学研究中做了大量的开拓性工作;邢其毅 (1911—2002) 的研究工作涉及有机化学的各个领域,在生物碱、多肽、抗生素合成以及中药有效成分等天然产物化学方面均取得了开创性研究成果,也是胰岛素合成项目的学术负责人之一,特别是编著的《基础有机化学》是我国第一本自行编著的大学有机化学教科书,至今仍是经典;陈耀祖 (1927—2000) 对中国西北很多植物进行过系统化学成分研究,而且在微量有机化学分析取得了非常大的成就,编写的《有机分析》教材是很多大学采用的教材;特别是我国科学家屠呦呦教授在 2015 年因为发现青蒿素从而荣获诺贝尔化学奖<sup>[32]</sup>;周维善、许杏祥教授完成了青蒿素和鹰爪甲素的全合成<sup>[33]</sup>等。除所述几位在天然产物化学及有机化学研究领域取得一定成绩的科学家外,还有很多中国科学家取得了相当大的

成就<sup>[34]</sup>，在此不一一列举。

#### 4 结语及展望

从非常重要的经典学科有机化学的发展历史很容易看出：天然产物化学的研究历史与有机化学的发展历史密不可分，有机化学的起源就是对天然产

物的研究。很多科学家也正是因为对天然产物化学领域的杰出研究成果荣获诺贝尔化学奖，而这些研究成果对有机化学的建立和发展同样具有重大的影响。有关天然产物化学与有机化学发展比较重要的相关大事记时间轴见图 1。

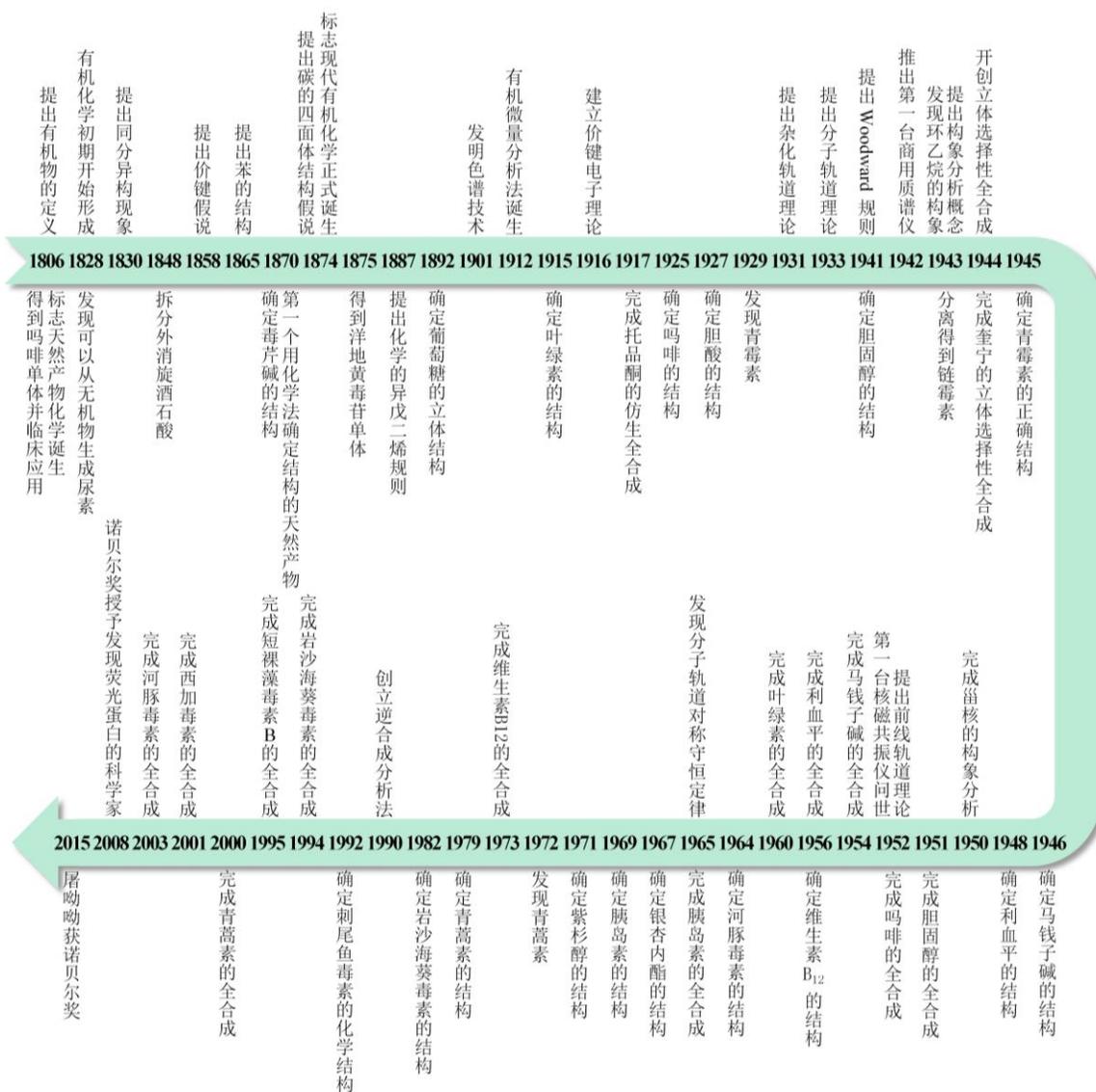


图 1 天然产物化学和有机化学发展大事记时间轴示意图

Fig. 1 A timeline of important development of natural products chemistry and organic chemistry

随着科技的进步，无论天然产物化学还是天然有机化学或者天然药物化学的研究领域已经不限于最初的仅仅是提取、分离、结构鉴定以及简单的生物活性测定等工作，而是扩展到如结构修饰、半合成与全合成、化学成分检识与含量测定、构效关系、生物转化机制等研究工作。需要提醒的是，天然有机化学（天然产物化学）更注重对天然产物的化学基础性研究，而天然药物化学更注重具有生物活性的天然产

物研究。同样，有机化学的发展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<sup>[35-38]</sup>。天然产物无处不在，人类生活更是离不开天然产物，几千年来用以防病祛病的中草药也是因为其中的各种化学成分起作用，天然产物分子具有超乎人们想象力的新颖化学结构，令科学家叹为观止，天然产物已成为发现治疗重大疾病的药物或重要先导化合物的

主要源泉<sup>[39-41]</sup>。

值得关注的是近年来以开发海洋资源为标志的“蓝色革命”正在形成前所未有的浪潮,海洋总面积达 3.6 亿平方公里,约占地球表面积的 70%,这个巨大的“立体水球”蕴藏着庞大而复杂的生物世界。海洋在几十亿年的演化过程中孕育了丰富多彩的生物,成为地球上资源存储最丰富、保存最完整的体系,与陆生天然产物相比,海洋天然产物所具有的复杂多样、新颖奇特的结构以及多元化的生物活性和作用机制,远远超出科学家们的想象。估测海洋生物物种总数约 1000 万种,而人类已知仅约占其中的 1%。海洋生物是目前资源最丰富、保存最完整、最具新药开发潜力的新领域<sup>[42-45]</sup>。摆在科学家面前的工作任重道远,无论对天然产物化学家还是有机化学家、药物学家、生物学家等,都是面临巨大工作量和超乎想象难度的挑战。

天然产物化学已经成为有机化学的一个重要分支领域,而有机化学研究领域更是分支众多,已经成为一个研究领域非常广泛、多学科相互交叉、对人类发展影响巨大的超级学科<sup>[46-48]</sup>。相信无论是天然产物化学或天然药物化学还是有机化学,都必将继续为人类的发展做出更大的非凡贡献。

谨以此文纪念史清文教授(1964—2020)。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 王于方,付炎,吴一兵,等.天然药物化学史话:20世纪最伟大的天然有机化学家:Robert Burns Woodward [J]. 中草药,2017,48(8):1484-1498.
- [2] 付炎,王于方,李力更,等.天然药物化学史话:天然产物研究与诺贝尔奖 [J]. 中草药,2016,47(21):3749-3765.
- [3] Nicolaou K C, Montagnon T. *Molecules that Changed the World* [M]. Weinheim: Wiley-VCH, 2008.
- [4] 郭瑞霞,李力更,王于方,等.天然药物化学史话:天然产物化学研究的魅力 [J]. 中草药,2015,46(14):2019-2033.
- [5] 史清文,李力更,霍长虹,等.天然药物化学学科的发展以及与其他学科的关系 [J]. 中草药,2011,42(8):1457-1463.
- [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] Hostettmann K. Countercurrent chromatography: Apparatus, theory and applications [J]. *J Chromatogr A*, 1991, 547: 560.
- [8] 邱玲,刘宇,郑楠楠,等.天然产物提取分离技术研究进展 [J]. 药学进展,2022,46(3):184-197.
- [9] 杨红.有机分析 [M].北京:高等教育出版社,2009:1-6,45-55.
- [10] Clardy J, Walsh C. Lessons from natural molecules [J]. *Nature*, 2004, 432(7019): 829-837.
- [11] 王思明,付炎,刘丹,等.天然药物化学史话:“四大光谱”在天然产物结构鉴定中的应用 [J]. 中草药,2016,47(16):2779-2796.
- [12] Gross L, Mohn F, Moll N, et al. Organic structure determination using atomic-resolution scanning probe microscopy [J]. *Nat Chem*, 2010, 2(10): 821-825.
- [13] Gould R F. *van't Hoff-Le Bel Centennial* [M]. Washington, DC: ACS, 1975: 8-9.
- [14] Eschenmoser A, Arigoni D. Revisited after 50 years: The stereochemical interpretation of the biogenetic isoprene rule for the triterpenes [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2005, 88(12): 3011-3050.
- [15] Woodward R B, Hoffmann R. Stereochemistry of electrocyclic reactions [J]. *J Am Chem Soc*, 1965, 87(2): 395-397.
- [16] Woodward R, Hoffmann R. Conservation of orbital symmetry [J]. *Acc Chem Res*, 1968, 1(1): 17-22.
- [17] 郭瑞霞,李力更,付炎,等.天然药物化学史话:奎宁的发现、化学结构以及全合成 [J]. 中草药,2014,45(19):2737-2741.
- [18] 付炎,李力更,王于方,等.天然药物化学史话:维生素 B<sub>12</sub> [J]. 中草药,2015,46(9):1259-1264.
- [19] Nicolaou K, Sorensen E J, Winssinger N. The art and science of organic and natural products synthesis [J]. *J Chem Educ*, 1998, 75: 1225-1258.
- [20] Nicolaou K C, Yang Z, Liu J J, et al. Total synthesis of taxol [J]. *Nature*, 1994, 367(6464): 630-634.
- [21] Markó I E. The art of total synthesis [J]. *Science*, 2001, 294: 1842-1843.
- [22] Mohr J T, Krout M R, Stoltz B M. Natural products as inspiration for the development of asymmetric catalysis [J]. *Nature*, 2008, 455(7211): 323-332.
- [23] Corey E J. Impossible dreams [J]. *J Org Chem*, 2004, 69(9): 2917-2919.
- [24] 李鹭,刘诣,李力更,等.天然药物化学史话:岩沙海葵毒素的全合成 [J]. 中草药,2013,44(18):2630-2633.
- [25] 郭瑞霞,李力更,王磊,等.天然药物化学史话:河豚毒素 [J]. 中草药,2014,45(9):1330-1335.
- [26] Ferguson J J, Durr I F, Rudney H. The biosynthesis of mevalonic acid [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1959, 45(4): 499-504.
- [27] Torre M C, Sierra M A. Comments on recent achievements in biomimetic organic synthesis [J]. *Angew Chem Int Ed*

- Engl.* 2004, 43 (2): 160-181.
- [28] 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(2): 327-357.
- [29] Sekhon B S. Chemical biology: Past, present and future [J]. *Curr Chem Biol*, 2008, 2(3): 278-311.
- [30] Sameiyan E, Hayes A W, Karimi G. The effect of medicinal plants on multiple drug resistance through autophagy: A review of *in vitro* studies [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852: 244-253.
- [31] Alur A, Das P, Chikkamath V. Ascorbic acid in health and disease: A review [J]. *Curr Chem Biol*, 2021, 15(4): 272-277.
- [32] 张铁军, 王于方, 刘丹, 等. 天然药物化学史话: 青蒿素: 中药研究的丰碑 [J]. *中草药*, 2016, 47(19): 3351-3361.
- [33] 周维善, 许杏祥. 抗疟倍半萜过氧化物青蒿素和鹰爪素 A 的全合成 [J]. *化学学报*, 2000, 58(2): 135-143.
- [34] 史清文. 天然药物化学史话 [M]. 北京: 科学出版社, 2019.
- [35] Li J W, Vederas J C. Drug discovery and natural products: End of an era or an endless frontier? [J]. *Science*, 2009, 325(5937): 161-165.
- [36] Saklani A, Kutty S K. Plant-derived compounds in clinical trials [J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13(3/4): 161-171.
- [37] Lam K S. New aspects of natural products in drug discovery [J]. *Trends Microbiol*, 2007, 15(6): 279-289.
- [38] Guo Z R. The modification of natural products for medical use [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(2): 119-136.
- [39] Cragg G M, Newman D J. Natural products: A continuing source of novel drug leads [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(6): 3670-3695.
- [40] von Schwarzenberg K, Vollmar A M. Targeting apoptosis pathways by natural compounds in cancer: Marine compounds as lead structures and chemical tools for cancer therapy [J]. *Cancer Lett*, 2013, 332(2): 295-303.
- [41] Vinothkumar S, Parameswaran P S. Recent advances in marine drug research [J]. *Biotechnol Adv*, 2013, 31(8): 1826-1845.
- [42] Ganesan A. The impact of natural products upon modern drug discovery [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2008, 12(3): 306-317.
- [43] 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.
- [44] Harvey A L. Toxins and drug discovery [J]. *Toxicon*, 2014, 92: 193-200.
- [45] Lahlou M. The success of natural products in drug discovery [J]. *Pharmacol Amp Pharm*, 2013, 4(3): 17-31.
- [46] Chen H M, Engkvist O, Wang Y H, *et al.* The rise of deep learning in drug discovery [J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23(6): 1241-1250.
- [47] Yuan W, Jiang D D, Nambiar D K, *et al.* Chemical space mimicry for drug discovery [J]. *J Chem Inf Model*, 2017, 57(4): 875-882.
- [48] Coley C W, Barzilay R, Jaakkola T S, *et al.* Prediction of organic reaction outcomes using machine learning [J]. *ACS Cent Sci*, 2017, 3: 434-443.

[责任编辑 潘明佳]