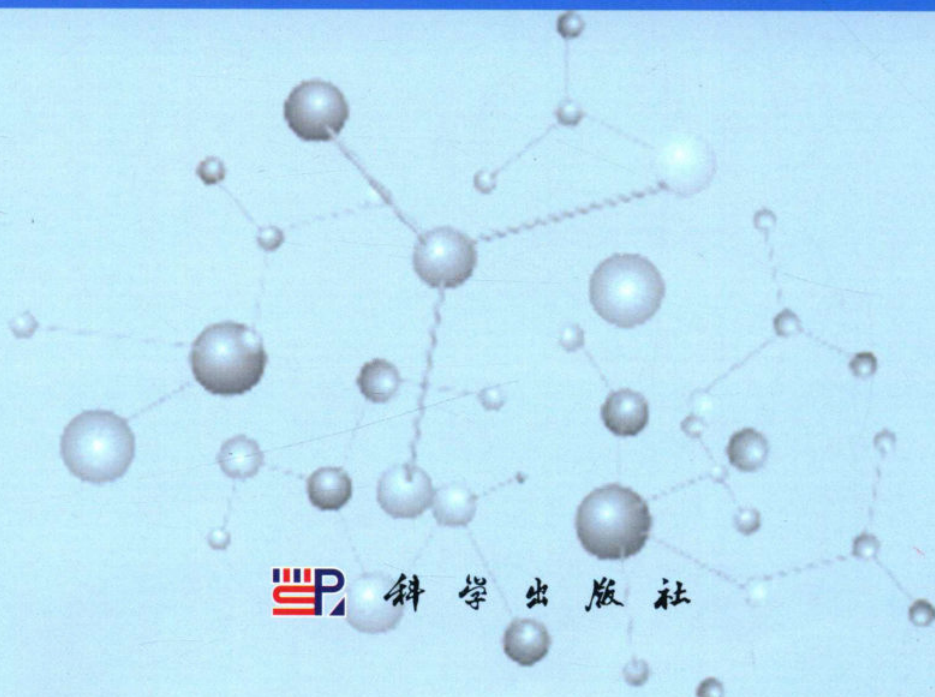


天然药物化学史话

主 编 史清文 顾玉诚
副主编 付 炎 张嫚丽 霍长虹 李力更



 科学出版社

(R-8194.31)

R28P-09
331



科学出版社互联网入口



科学EDU

科学出版社 高等医学教育出版分社
联系电话: 010-64033532 64033746
E-mail: sp-med@mail.sciencep.com

www.sciencep.com

ISBN 978-7-03-061611-1



9 787030 616111 >

定价: 258.00 元

天然药物化学史话

主 编 史清文 顾玉诚

副主编 付 炎 张嫚丽 霍长虹 李力更

编 者 (以姓氏笔画为序)

于盼盼 王 金 王 磊 王于方

史清文 付 炎 李力更 李韶静

吴一兵 张嫚丽 赵 陆 顾玉诚

郭瑞霞 霍长虹

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书从天然药物化学专业与学科史的角度,围绕天然药物化学学科诞生发展的历程,主要介绍吗啡、奎宁、阿司匹林、青霉素、链霉素、紫杉醇、青蒿素等数十个经典天然药物及天然产物衍生为药物的研发历史,并回顾了 Robert Burns Woodward、Robert Robinson、赵承嘏、张昌绍、屠呦呦、中西香尔等杰出科学家的科研事迹,以期为广大普及天然药物化学这一学科的发展概况,使其了解天然药物研发的过程与历史,也希望能够帮助药学相关专业学生理解掌握相应学科知识,亦希望能对医药行业从业者的专业思维有所启迪。

本书可作为药学相关专业的教师、学生、科研人员的参考用书,也可供对天然药物及天然药物化学感兴趣的读者阅读。

图书在版编目(CIP)数据

天然药物化学史话 / 史清文, 顾玉诚主编. —北京: 科学出版社, 2019.11

ISBN 978-7-03-061611-1

I. ①天… II. ①史… ②顾… III. ①生物药-药物化学-化学史 IV. ①R284-09

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2019)第 115183 号

责任编辑: 王 超 李国红 / 责任校对: 郭瑞芝

责任印制: 李 彤 / 封面设计: 陈 敬

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

涿州市京南印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2019 年 11 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2019 年 11 月第一次印刷 印张: 27 1/4

字数: 731 000

定价: 258.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

主编简介

史清文，1964年生，河北省沧县人。

现为河北医科大学药学院天然药物化学教研室教授。

1985年毕业于河北医学院药理学系，留校工作。

1987年成为山东省医学科学院药物研究所和中国药科大学联合培养药物化学专业硕士研究生。

1996年获得日本文部省奖学金赴日本东北大学攻读博士学位，2000年毕业赴加拿大国家科学研究所（INRS）人类健康中心（魁北克大学）做博士后研究员并承担研究员助理工作。

2004年回河北医科大学药学院天然药物化学教研室工作并晋升为教授。



顾玉诚，1963年生，河北省沧州市人。

现为先正达（Syngenta）集团首席科学家，国际合作项目总监。

先正达国际研讨会系列会议主席，集团博士基金会主席。

英国皇家化学学会会士。

1980年考入河北医学院药理学系，毕业后留校任教。

1986年考入中国中医研究院中药研究所，师从诺贝尔奖获得者屠呦呦研究员。

1989年在卫生部中日友好医院临床医学研究所任助理研究员。

1994年英国爱丁堡龙比亚大学博士研究生。

1997年密德萨斯大学博士后。

1999年哈德斯菲尔德大学研究科学家。

2002年先正达集团天然产物部负责人。

2004年至今先正达集团首席科学家，首席技术专家，国际合作项目总监。

先后被河北医科大学、武汉轻工大学等大学授予名誉教授称号；在南京农业大学、华中师范大学任兼职教授，在中国医学科学院、中国中医科学院、中国科学院、湖北省农业科学院、吉林大学等科研机构 and 大学任客座教授。在国家生物农药工程技术研究中心、上海南方农药研究中心，中国农药发展与应用协会农药制剂与助剂专业委员会等兼任顾问、委员等。

序

人有病患之苦，古今皆然。为缓解病痛，人们开始向自然界求医问药，因此，在各文明古国的早期历史上，不乏使用植物药、动物药、矿物药的记录，而作为文明古国的中国更是形成了较为完整的中医药体系，伴随着众多民族发展历史的民族医药，沿用至今，成为中国古代科学的瑰宝，在世界医药学林中独树一帜。

西方历史发展至近代，经过文艺复兴与地理大发现，科学思维得到了前所未有的解放，认识世界的视野为之一新。伴随天然产物的出现并经数百年萌芽生长，化学学科终于在19世纪长出天然产物化学这一脉新枝，并很快就与有机化学紧密结合，相互促进、共同发展。自发现吗啡开始，阿司匹林、奎宁等天然药物不断被发现，而青霉素的问世，则是天然药物改变世界的一个经典的范例，大量事实证明，天然产物始终是新药研发的重要的来源，作为药用的天然产物及其衍生物始终是化学家探索的一个重要方向。

还记得学生时代学习天然有机化学时，有感于各种天然产物结构复杂、来源广泛、数量众多，立志于从事天然产物化学的研究。史清文、顾玉诚等教授编写的《天然药物化学史话》一书，以200余年天然药物化学学科历史为纲，以经典天然化合物和在天然药物化学领域做出杰出贡献的伟大化学家为目，纲目并举，图文并茂。对于天然药物化学、医药学及相关专业的学习者来说，本书能够梳理天然药物化学学科历史逻辑、了解经典研究成就、开拓丰富专业视野，不失为一本出色的专业学习参考书籍。

开始科研工作之时，对某一课题的研究历程与最新进展做一概览是一项基本的工作，这也是每位科研工作者都要进行的“科学历史研究”。《天然药物化学史话》一书收集整理了大量的原始科研文献，作为史实叙述的参考资料，网罗浩繁，言之有据。书中许多篇目，详细回顾了多个经典天然药物的完整研发历程，前辈杰作，至今看来，仍有启迪。因此，对于相关专业的科研工作者来说，本书所述内容，说不定也能激发下一个伟大的科学灵感。

天然药物治病救人，造福万世；化学研究者的探索精神，薪火相传，希望天然药物化学这门学科永远充满惊喜与活力，生生不息，繁荣昌盛！

郝小江

中国科学院昆明植物研究所

2019年4月

序 二

《天然药物化学史话》编写时间长达十年之久，从最初零星发表在作者教研室网站和《中草药》杂志上的科普文章——介绍著名天然药物研究背景的小想法，到日积月累逐渐成册的水到渠成，凝结了作者数十年的专业知识和对天然药物化学的热爱。我作为本书作者多年的合作者和朋友，有幸从最初就一直关注着这一篇篇的文章，见证着这本书成长的全过程，所以我也算是《天然药物化学史话》这本书最早的读者了。该书集专业性、科普性、趣味性于一身，特别适合医药学专业的教师、学生、研究人员，以及对天然药物和天然药物化学感兴趣的读者群。

受益最大的应该还是药学专业学生。由于天然药物化学这门学科的综合性很强，与之直接相关的学科就有生药学、分析化学、有机化学、药物化学及波谱学，同学们在学习的时候往往会产生畏难心理，虽然也很清楚这门专业课的重要性，但真的是“想说爱你不容易”！难以亲近的主要原因之一就在于复杂的化学结构式和枯燥的药物名称，而这本书恰好完美地解决了这个问题。该书通过详细介绍天然药物从诞生到成药的全过程，赋予了一个个在教科书中孤立出现的名字和结构式鲜活的生命，使之跃然于纸上。特别是书中增加了大量科学家的事迹、图片和一些趣闻，弥补了教科书的单调和枯燥，使学生在了解这些天然药物的“前世今生”后，对这门学科产生浓厚的兴趣，而兴趣就是一切学习的驱动力！

作为一名多年从事天然药物化学专业教学和科研工作的老兵，在指导青年教师科研或给学生授课的过程中，我经常强调这门专业课的重要性，如它在新药研发中的重要性及对天然药物其他领域的推动作用等。但是每一门专业课在新药研发中都起着重要的作用，故而从学生的角度看似乎也就没有什么区分度了。闲暇时，我就想如果能有一本书，将天然药物化学的来历，还有那些人们耳熟能详的、一直活跃在临床用药一线的“著名”天然药物的来历，像讲故事那样娓娓道来，使其通俗易懂，那么这本书无疑将是对这个“重要性”最好的诠释，也将成为一本最好的教辅用书。我很欣慰，这本书终于出现了——《天然药物化学史话》。

读史明智，鉴往知来。该书，讲述了天然药物化学的历史，描述了紫杉醇、青蒿素、青霉素、链霉素、阿司匹林、他汀类药物等药物曲折艰辛的研发过程；描写了药物学家们对待科学研究的一丝不苟、持之以恒、不轻言放弃的精神，他们所舍弃的和他们毕生拼尽全力所坚持的，看完这本书，相信读者必有收获。

孔令义
中国药科大学
2019年4月

前 言

天然药物化学 (natural medicinal chemistry) 是一门运用现代科学理论和方法研究天然药物及中药化学成分的学科, 是以有机化学、药物化学、分析化学、药理学和生物(合成)化学为基础, 同时包括植物学、植物分类学、基础医学和药物学等部分内容的综合性学科, 是药学专业、中药学专业、药物制剂、制药工程和化学专业的必修课之一。天然药物化学研究的对象主要来源于植物、微生物、动物, 既包括陆地生物, 还包括海洋生物。研究的内容在传统基础上不断扩大, 主要包括化合物的提取分离、结构鉴定、物理化学性质、结构修饰、生物活性及其作用机制、生物合成、生物转化、半合成和全合成等内容。目的是通过了解天然产物化学成分的结构、性质、体内形成过程、生物活性、不同天然产物之间的联系, 发现新的先导化合物, 为开发新药、寻找新的探索生命科学的工具分子、寻找新的药用资源及植物化学分类等研究奠定基础。

本着普及专业知识, 开拓学生学术视野的初衷, 通过对天然药物化学经典研究案例发展历程的回顾, 使学生了解相关学科的发展和应用, 激发药学专业学生学习天然药物化学这门课程的兴趣, 帮助他们掌握天然药物的研发策略和规律, 以达到使其更好地学习、了解和掌握天然药物化学这一专业学科的目的, 利用业余时间, 我们几位教师和部分学生整理、编写了这本小册子。

为了表示对科学家的尊重和增加文章的可读性, 更好地向学生传播他们的感人事迹、科学精神、个人魅力, 激发学生的学习热情, 我们添加了大量科学家的照片。为了保持每篇文章的独立性, 避免前后翻阅、查找麻烦, 某些内容有一定的交叉, 特别是一些著名的结构和科学家, 这可以进一步加深学生对这些结构和科学家的印象。部分内容在《中草药》杂志发表过, 我们又进行了一定的补充和修正。书中部分名词在国内暂时没有准确的中文译名, 故保留原文, 敬请读者谅解。

在本书编写过程中得到了河北医科大学有关领导和老师的大力支持与鼓励。本教研室研究生朱天慧、张召欣、周齐齐、刘国盛、纪彦南及药学院实习本科生高巧月、孙晓惠、赵倩华、李丽美、剧苗苗、蔡博文等同学帮助校稿、整理和绘图, 在美国留学、工作的曹聪梅、程佳祎等同学帮助提供部分文献。本书在编写过程中引用了大量资料, 在此向所引资料的作者们致以深切的谢意!

承蒙中国科学院昆明植物研究所郝小江研究员和中国药科大学孔令义教授阅读了部分内容并写序, 在此一并由衷地感谢!

本书的出版得到了河北省自然科学基金的资助。感谢先正达集团多年来的大力支持。感谢《中草药》杂志社、各界朋友、老师们的支持和帮助, 并对科学出版社的大力支持表示诚挚的谢意!

本书的编写源于我们的教学工作改革, 参与编写的都是我们教研室的年轻教师和部分学生, 由于我们学识和水平有限, 书中难免存在不足之处, 恳请广大读者批评指正。

编 者

2019年1月

目 录

第 1 章 概述	1
第 2 章 早期的天然产物化学研究	30
第 3 章 天然产物研究与诺贝尔奖	49
第 4 章 吗啡	78
第 5 章 奎宁	86
第 6 章 青霉素背后的故事	96
第 7 章 链霉素	110
第 8 章 他汀类药物——史上第一畅销药物传奇	119
第 9 章 阿维菌素和伊维菌素	129
第 10 章 雷帕霉素	140
第 11 章 紫杉醇	146
第 12 章 喜树碱和长春碱	158
第 13 章 阿司匹林	166
第 14 章 二甲双胍——山羊豆开启的经典降糖药物	174
第 15 章 银杏内酯	181
第 16 章 青蒿素——中药研究的丰碑	191
第 17 章 维生素的发现与探索	206
第 18 章 避孕药——人类历史上最伟大的发明之一	221
第 19 章 苯丙素类天然产物	233
第 20 章 强心类天然产物	244
第 21 章 蒽醌——从天然染料到抗肿瘤药	251
第 22 章 来自海洋天然产物的药物	257
第 23 章 海洋天然产物研究的历史回顾	272
第 24 章 箭毒类天然产物	287
第 25 章 源于动物的天然药物	296
第 26 章 植物激素类天然产物	307

第 27 章	“四大光谱”在天然产物结构鉴定中的应用	320
第 28 章	天然产物的生物合成	353
第 29 章	Robert Burns Woodward——20 世纪最伟大的天然有机化学家	369
第 30 章	开创我国中草药成分化学研究的大师们	389
第 31 章	日常生活中的天然药物化学	406
后记		418

第1章 概述

——天然药物是什么？

——天然药物化学是什么时候产生的？

——天然药物和我们人类的发展及现实生活有什么关系？

——天然药物化学和有机化学、药物化学、药理学、毒理学有什么联系？天然药物化学和药物的研发有什么关系？

——青霉素、链霉素、青蒿素、吗啡、阿司匹林、紫杉醇、避孕药、维生素等天然药物或与天然药物密切相关的药物是在什么背景下发现的？

——为什么青霉素不能口服，而它的衍生物氨苄西林(ampicillin)和阿莫西林(amoxicillin)却可以口服？为什么含有皂苷的药物不宜静脉给药？

——哪些水果富含维生素？为什么大豆富含的大豆异黄酮有雌激素样作用？

——为什么路边的夹竹桃很少有虫害，牲畜也避而远之？为什么有些蘑菇我们吃了会中毒？为什么发了芽的土豆和变绿的土豆都不能吃？

——为什么在吃棉籽油的地区生育力偏低？为什么我们皮肤不能触碰毒葛等植物？驱蚊草为什么能驱蚊？

——为什么柑橘会呈现橘红色？为什么柠檬和葡萄是酸的？为什么甜菜和甜叶菊是甜的？为什么柠檬的皮和苦瓜是苦的？为什么辣椒是辣的？为什么河豚的内脏是有毒的？为什么梨和苹果会有不同的味道？为什么玫瑰花和茉莉花会有不同的芳香？为什么红茶和绿茶会有不同的口感，而薄荷则有清凉的感觉？为什么加海带的汤味道鲜美？

——为什么一些植物要合成能让地球人上瘾了数千年的咖啡因？为什么罂粟要合成毒品吗啡？吗啡对于植物本身有什么好处？为什么不合成海洛因？为什么服用了含有麻黄和马钱子等中药的药物会遭到国际奥林匹克委员会禁赛？

——为什么银杏叶内酯、紫杉醇、虎皮楠生物碱、乌头生物碱只存在于极少数植物？为什么向日葵旁、核桃树下和烟草 *Nicotiana tabacum* L. 附近很少长有杂草？

——印第安人狩猎时涂抹在飞镖上的箭毒含有哪些成分？为什么炮制后的乌头毒性会降低？为什么久储的黄芩会发绿？

——为什么甘草在复方中药中出现的频率最高？

.....

万物始于分子。上面这些问题，在学习了天然药物化学这门课程以后，我们就能从分子水平找到它们的答案。天然产物是指自然界的生物如植物、动物（包括昆虫）、微生物（包括陆地生物和海洋生物）体内的化学成分或其代谢产物，是历经千百万年进化后的结果，包括人和动物体内许许多多内源性的化学物质。在没有特别说明条件下，天然产物指来自天然的有机化合物，当天然产物

作为药用则称为天然药物。

大自然是最伟大的化学家，光合作用是最具魅力的化学反应——一片树叶可以把太阳能转化成化学能，并且把空气中的二氧化碳转化成生命必需的基础物质葡萄糖，而葡萄糖则成为合成一切生物大分子和小分子的原料。所有植物都能利用有限的葡萄糖的代谢产物合成出成千上万、五彩缤纷的天然小分子（图 1-1），人类在实验室发明的瓦格纳-米尔文（Wagner-Meerwein）重排和第尔斯-阿尔德（Diels-Alder）反应其实早已在生物体内存在了，生物体利用这些反应合成了不计其数结构复杂的天然小分子（图 1-2）。

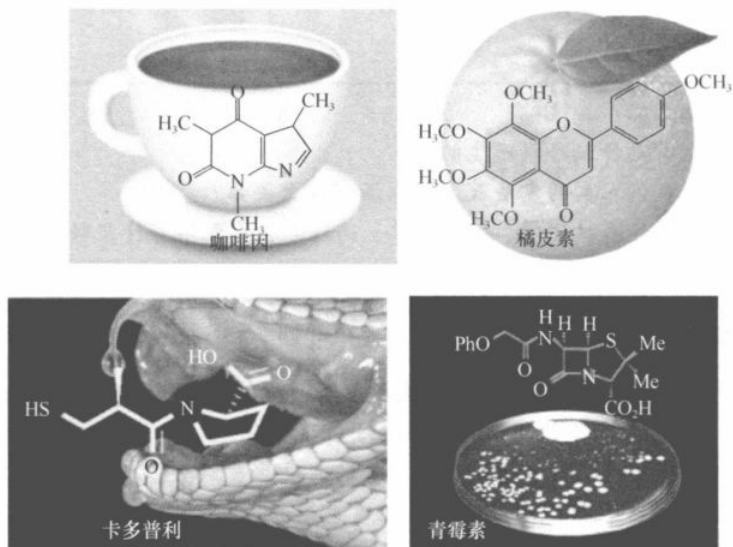


图 1-1 来自大自然的各种天然产物

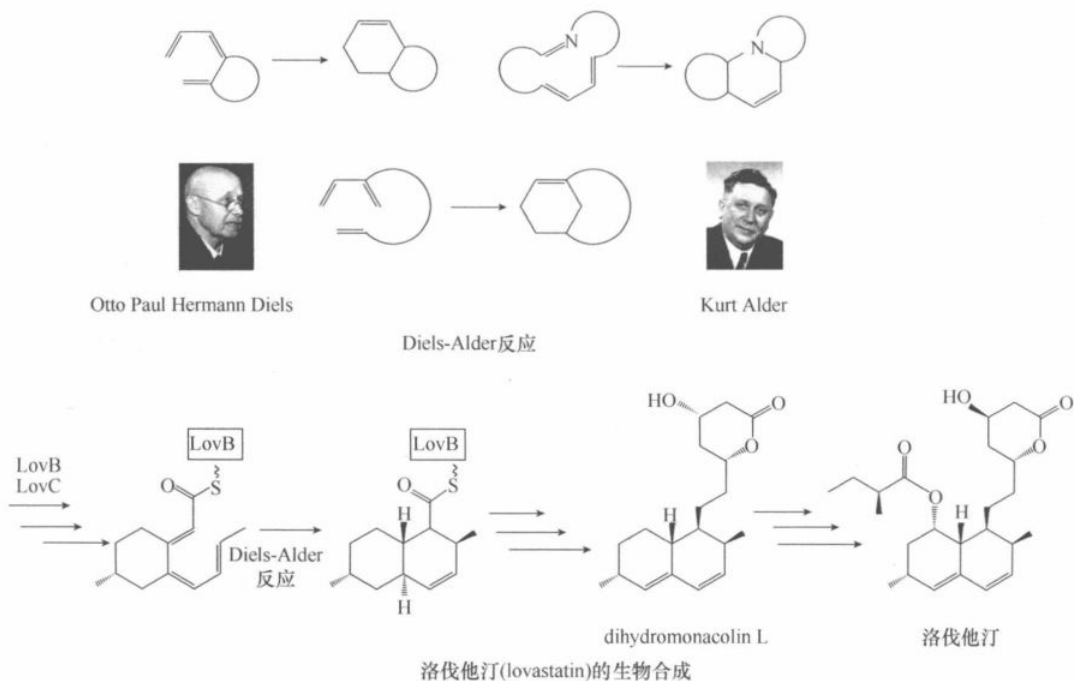


图 1-2 自然界中的 Diels-Alder 反应

天然产物无处不在，我们的日常生活一刻也离不开天然产物。我们吃的水果很多都含有一类被

称为槲皮素 (quercetin) 的黄酮类 (flavonoids) 天然产物 (图 1-3), 它们把大自然打扮得五彩缤纷, 吸引蜜蜂授粉, 还具有防紫外线、抗氧化、防癌等多种生物活性。大自然就是人类最好的导师, 进化是这个世界上最伟大的工程, 千万年的生物进化成就了五彩缤纷的生物世界, 也使天然产物化学的成果遍布我们生活的各个角落, 我们应该好好学习、努力探索、充分发掘并加以利用, 以便解决我们当前所面临的新问题。如果想更多地认识形形色色的天然产物, 真正地理解天然药物化学这一学科, 最好还是从它的历史讲起。

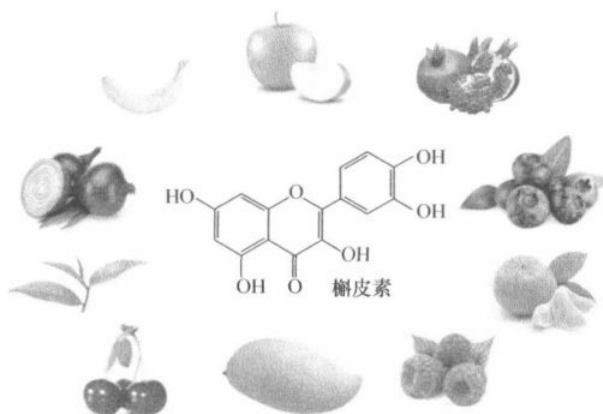


图 1-3 食物中含有丰富的槲皮素

植物是人类最古老的朋友, 在人类历史开始以前, 植物就已经存在并进化很久了。其不仅给我们提供赖以生存的氧气和衣食住行的原料, 还是人类最早的医疗保健的源泉。将达尔文“用进废退”的理论套用在植物界同样有效, 那就是经过几百万甚至上亿年不断地进化和自然选择, 植物已经进化得非常完美。经济性 (economic) 是自然界的普遍法则, 植物总能用最简单的原料、最温和的条件、最低廉的成本合成自身所需的各种化学成分。它们用有限的几个构造单位 (building blocks) 合成了大量的天然产物。天然产物具有的超乎人们想象力的新颖化学分子结构, 令科学家叹为观止, 从专业角度看主要化学分类有糖类、蛋白质类、萜丙素类、有机酸类、酚类、醌类、黄酮类、萜类、甾体类、鞣酸类、维生素类、抗生素类、脂肪类等。天然产物无处不在, 人类生活更是离不开天然产物。目前分离得到大约有 200 000 个天然产物, 其中萜类化合物就达 50 000 多个, 都来源于同一个原始单元异戊二烯 (图 1-4), 目前已知萜类化合物的生物合成途径仅有两条。天然产物具有超乎人类想象的结构多样性 (chemical diversity), 结构多样性赋予了天然产物的生物活性多样性 (biodiversity); 生物进化则赋予了天然产物很好的生物相容性 (fitness); 共同的生命起源使得天然产物的化学结构能够很好地匹配人体各类靶标的空间需求, 使之具有很好的类 (成) 药性 (drug like properties)。

天然药物发展的历史, 可以说就是人类的文明史。我们的祖先在最初的生产实践活动中, 因窘迫的生活条件和有限的经验知识, 在食物的选择上处于随机、无序甚至是饥不择食的状态, 因此难免会误食一些对人身有剧烈生理作用的动植物, 以致无意中引起一些症状, 如呕吐、腹泻、昏迷甚至中毒。在这种情况下, 人类祖先们就开始认识、了解和利用自然资源的过程。根据生活经验所积累的知识, 人们试图从观察和亲身体验到的现象中总结出一些规律, 在自然界中寻找可利用的

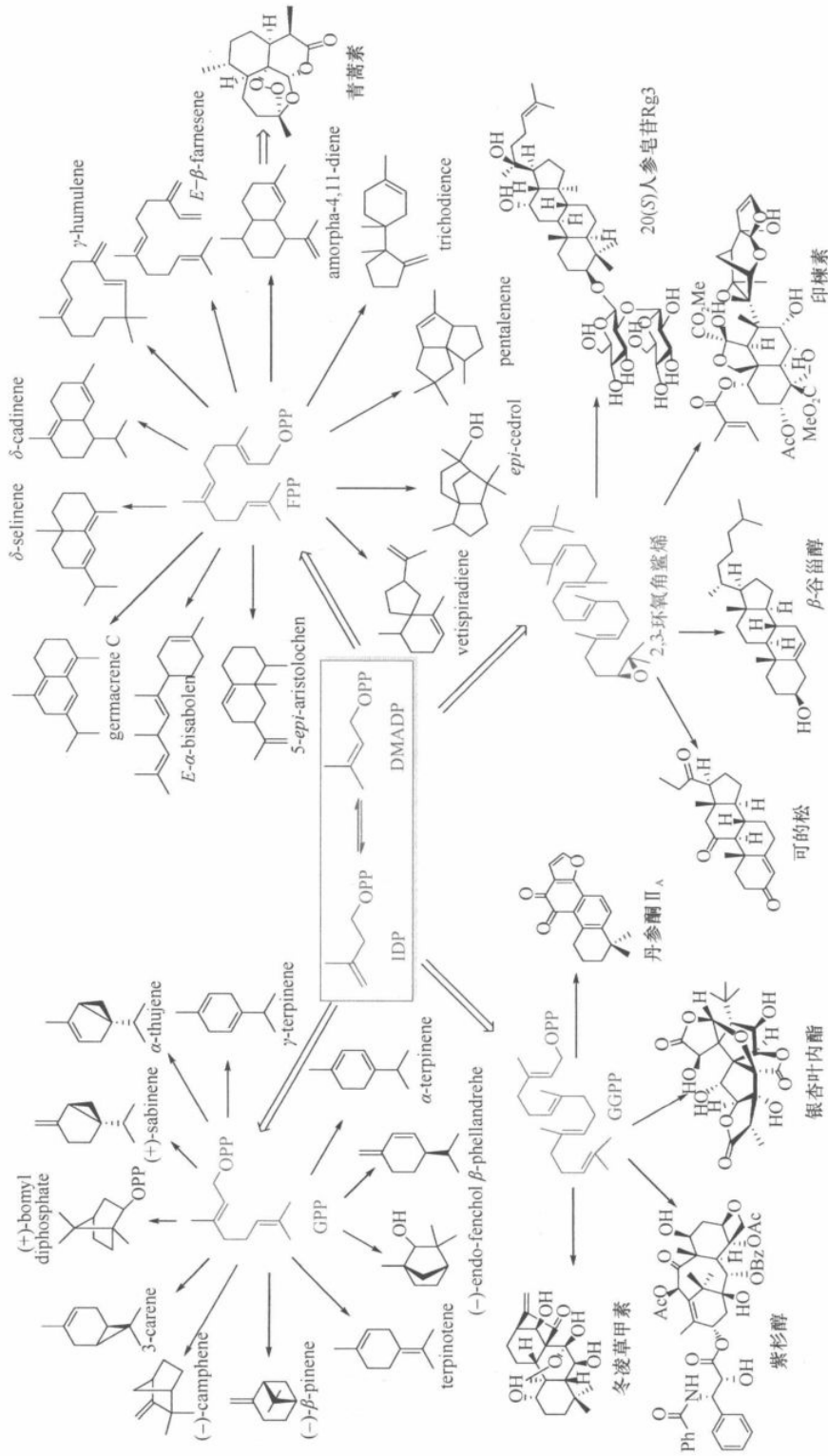


图 1-4 萜类化合物的生物合成途径简图

被称为“药”的天然物质来缓解和解除人们所受疾病的折磨与痛苦。这种来自天然的能治病的“物质”就被称为“天然药物”，并通过不同的方式流传下来。经过无数次反复实践，人类将积累的经验慢慢地从口耳相传到结绳契刻，最后到文字记载，逐渐形成了药的知识。这样就有了许多的传说，如中国的“神农尝百草”，世界上其他文明发展较早的国家，如古埃及、古印度和古希腊亦是如此。这些古老的天然药物的故事不仅出现在民间传说中，在古书籍中也有记载，甚至体现在艺术品中(图 1-5)。在还没有“科学”概念的时代，生活在南美洲的人类祖先就已经开始愉快地咀嚼着可可树叶来提神了，古希腊医师希波克拉底(Hippocrates)也已经开着用柳树皮磨成粉的药方来缓解发热和疼痛了。在阿尔及利亚北部的山洞中曾经发现了古老的迷幻蘑菇的壁画；在美洲中部和南部的玛雅文明还曾经建造了迷幻蘑菇的寺庙并雕刻了蘑菇石，这种蘑菇中含有一种迷幻药裸头草碱(psilocybin)。

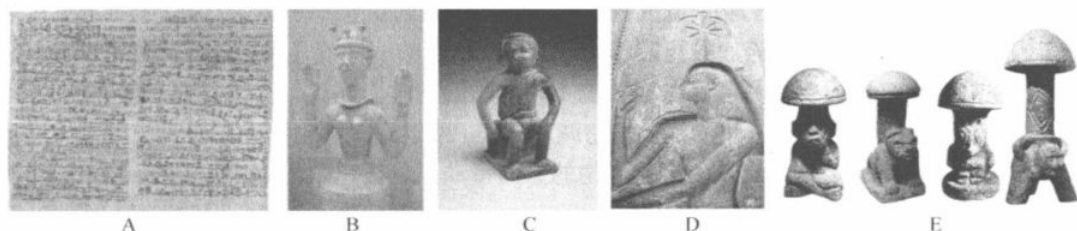


图 1-5 人类祖先使用天然药物的历史遗迹

A. 《埃伯斯草纸》；B. 古埃及罂粟形象的头冠；C. 古埃及咀嚼可可的雕像；D. 埃及女神(头上的大麻)；E. 危地马拉玛雅人的蘑菇石

在我们的汉字中， $\text{藥} = \text{艹} + \text{樂}$ ：藥就是使人快乐(解除痛苦)的草。在西方国家，药(drug)源于中古时期的荷兰语 droog、法语 drogue 和古德语 drög，都是指 dry barrels，意指晒干的用于治病的草(dry herb)，可见最初的药物都是来源于“草”。植物作为人类忠实的老朋友，为各个民族的生息繁衍都做出了贡献。在 20 世纪 50 年代以前，人类的医疗保健药品大部分来源于天然产物，甚至到目前为止，大约也有 40% 的药物直接或者间接来源于天然产物。

人类对于天然药物的应用，随着科学知识的不断发展发生了相应的变化与改进。最初应用的药物都是比较原始的植物或简单的植物压榨物，后来逐渐发展到以浸泡、水煮、酒提取等多种形式来获取有效的治病物质；或进一步经过一些适当的调配，配制药膏、药丸、药酒，以便于储藏、运输和服用。一直到 19 世纪初叶，随着化学科学的出现和知识的积累，人们开始探索天然药物中具有医疗效果的物质，这一时期成为天然药物化学的孕育阶段。

19 世纪初，年轻的德国药剂师 Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1783—1841，图 1-6) 在罂粟 *Papaver somniferum* 种子制得的鸦片提取液中加入氨水，得到了一种结晶物质，因为这种物质有导致嗜睡的作用，所以他参照古希腊睡神 Morpheus 的名字，将其命名为吗啡(morphine，图 1-6)。

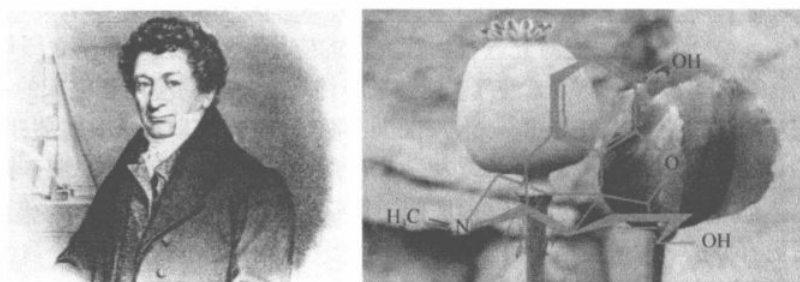


图 1-6 Friedrich Wilhelm Adam Sertürner 与吗啡的结构

这一结晶物质的获得引起社会各界的轰动,也由此开创了利用单一天然药物有效成分的先河,奠定了人类利用化学科学的知识来提取纯化单体化合物作为药物的基石,从植物中提取活性成分成为当时研究的热点,标志着天然药物化学初级阶段的开始,其本人也成了开创现代药物科学的先锋。与植物的粗提取物相比,这些以结晶或者粉末形式存在的单体化合物,可以配成具有精确浓度的溶液,因此成为当时进行药物科学、药理学研究的最好对象。

单体与植物的粗提物或压榨物相比,其最大的优点是可以进行定量研究,这就使得实验结果具有了可重复性,而可重复性是开展科学实验的最重要因素。这可能是精准医疗的开始,不仅对药物的发现有深远的影响,而且为研究药物的作用机制奠定了基础,最突出的实例就是发现了鸦片受体及其亚型——内啡肽(endorphin)和脑啡肽(enkephalin)路径。

1827年,药学家和化学家出身的Heinrich Emanuel Merck(1794—1855)把吗啡商业化,使之成为第一个真正意义上的现代药物,也成就了如今著名的制药企业——默克公司。吗啡的分离成功使得人们认识到:天然药物如鸦片的药理作用,是由其含有的一种或几种化学成分起的作用;有效成分是可以分离出来的;自然界存在的有机物不仅有酸性的(以前认为有机物都是酸性的),也有碱性的。吗啡的成功分离迅速带动了其他生物碱的分离,可以说一部生物碱的研究史就是天然产物化学的研究史。以后的150年间众多天然产物的分离带动了分析化学(analytical chemistry)、有机合成化学(synthetic chemistry)、药物化学(pharmaceutical chemistry)和药理学(pharmacology)等多个学科的发展。但是,在色谱技术发展起来以前,天然产物的分离还是比较烦琐和单调的,主要依靠结晶(crystallizations)、重结晶(re-crystallizations)、蒸馏(distillation)、液-液萃取(liquid-liquid differential extraction)等分离手段。这些简单的分离手段只能分离出一些含量大的成分,特别是一些有机酸和生物碱或者一些挥发性的成分,因为这些成分易于通过酸碱处理得到纯品。

1807年有机化学的奠基人、瑞典化学之父雅各布·贝尔塞柳斯(Jakob Berzelius, 1779—1848)提出了有机物“organic”和无机物“inorganic”的概念,1810年提出了著名的“生命力学说”(vitalism)。随后科学家们又从植物中分离到了一系列活性化合物:1817年法国化学家Joseph Bienaimé Caventou(1795—1877)和Pierre Joseph Pelletier(1788—1842)提取出了不纯的依米丁(emetine, 又称吐根碱),直到1887年才得到纯的吐根碱。1948年Robert Robinson确定了其结构,1952年R. P. Evstigneeva合成了吐根碱。1817年分离出的黄嘌呤(xanthine),1882年才确定其结构,黄嘌呤是第一个确定结构的生物碱。1818年Joseph Bienaimé Caventou和Pierre Joseph Pelletier分离出土的宁(strychnine);1819年又分离出毒性较小的马钱子碱(brucine)。1819年丹麦科学家Hans Christian Ørsted(1777—1851)在父亲的药房工作时分离出胡椒碱(piperine),胡椒碱也是早期被阐明了化学结构的生物碱之一;1827年分离出的毒芹碱(coniine)也是较早就被确定结构并被合成的生物碱。

1819年德国化学家Friedlieb Ferdinand Runge(1794—1867)从咖啡树中分离出一种碱性物质咖啡因(caffeine);1820年Pierre Joseph Pelletier和Joseph Bienaimé Caventou分离出了奎宁(quinine, 图1-7),并敦促医生们对此进行治疗方面的应用研究。这一要求立即得到医生们的响应,这也是第一个单体化合物用于临床治疗,标志着单体化合物药物应用于临床的一个新起点。第二年西班牙巴塞罗那暴发疟疾,Pierre Joseph Pelletier将药送到巴塞罗那,并在那开设了制药工厂,成为现代制药工业的鼻祖。奎宁的发现、成功提取和应用为欧洲在南美洲和非洲开拓殖民地做出贡献,奎宁因此改变了历史。在此之前,虽然西医的解剖学、生理学已超前于中医,但单就治疗而言,西医并不比中医更有办法,除了放血,很多疾病的治疗效果还不如中医。用奎宁取代金鸡纳树皮的应用也成了19世纪东西方医学的一个分水岭。

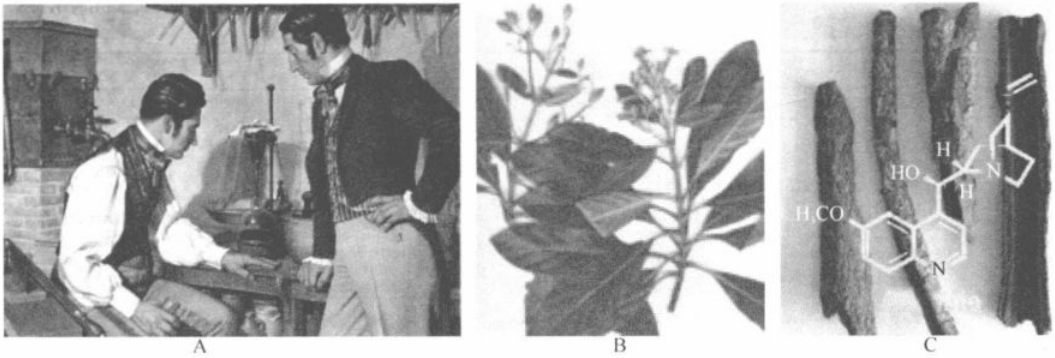


图 1-7 Pierre Joseph Pelletier 和 Joseph Bienaimé Caventou 及金鸡纳树与奎宁的结构

A. Pierre Joseph Pelletier 和 Joseph Bienaimé Caventou; B. 金鸡纳树; C. 奎宁

1828 年, 从烟草中提取出烟碱; 1832 年分离出可待因 (甲基吗啡); 1833 年分离出阿托品; 1855~1856 年从古柯树叶中分离出可卡因 (cocaine, 又称古柯碱); 1871 年从山道年蒿中得到山道年碱; 1885 年从麻黄中提取出麻黄碱和伪麻黄碱; 1897 年从箭毒中分离出筒箭毒碱。到 19 世纪末, 一大批活性显著天然产物被分离出来。这个时期研究的主要是生物碱 (表 1-1), 生物碱在历史上的功绩简直可以和抗生素媲美。1819 年德国药剂师 Carl Friedrich Wilhelm Meissner (1792—1853) 提出了生物碱 (alkaloid) 的概念。一些毒性生物碱的发现 (土的宁、毒芹碱、吐根碱、阿托品、毒扁豆碱等), 为法医毒理学 (forensic toxicology) 的诞生奠定了基础。西班牙裔法国化学家 Mathieu Joseph Bonaventure Orfila (1787—1853) 在毒物分析方面做出了开创性工作, 因此被称为“法医毒理学之父”。随着单体化合物的不断分离, 在 19 世纪后半叶药理学也得到了迅速发展。德国药理学家 Rudolf Buchheim (1820—1879) 首次引进了定量生物学评价 (bioassay), 把药理学由经验医学转向纯粹科学, 而他的学生化学家 Oswald Schmiedeberg (1838—1921) 则研究了化学结构和药理作用的关系, 成为现代药理学的奠基者。

表 1-1 早期分离得到的生物碱

发现年份	化合物	发现者
1817	那可汀 (narcotine)	Robert Robinson
1817	吐根碱 (emetine)	Pierre Joseph Pelletier & Joseph Bienaimé Caventou
1818	土的宁 (strychnine)	Joseph Bienaimé Caventou & Pierre Joseph Pelletier
1818	藜芦碱 (veratrine)	Vladimir Prelog
1819	马钱子碱 (brucine)	Joseph Bienaimé Caventou & Pierre Joseph Pelletier
1819	咖啡因 (caffeine)	Friedrich Ferdinand Runge
1820	秋水仙碱 (colchicine)	Pierre Joseph Pelletier & Joseph Bienaimé Caventou
1820	奎宁 (quinine)	Joseph Bienaimé Caventou & Pierre Joseph Pelletier
1820	辛可宁 (cinchonine)	Joseph Bienaimé Caventou & Pierre Joseph Pelletier
1826	小檗碱 (berberine)	Johann Andreas Buchner
1827	毒芹碱 (coniine)	A. L. Giseke