

## 天然药物化学史话：天然产物研究与诺贝尔奖

付炎，王于方，李力更<sup>\*</sup>，张嫚丽，史清文<sup>\*</sup>

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：**天然产物化学仍是相当活跃的研究领域，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。本文简要介绍在天然产物研究领域做出重要贡献而荣获诺贝尔奖的科学家，以介绍诺贝尔化学奖获得者为主，以纪念他们的伟大功绩并借此激励有志于此领域科学研究的年轻工作者。此文为作者所编写的《天然药物化学史话系列》之一。

**关键词：**天然产物化学；天然药物化学；药物开发；诺贝尔奖；回顾

**中图分类号：**

**文献标识码：**

**文章编号：**

**DOI：**

## Historical story on natural medicinal chemistry: Nature products research and the Nobel Prize

FU Yan, WANG Yu-fang, LI Li-geng<sup>\*</sup>, ZHANG Man-li, SHI Qing-wen<sup>\*</sup>

College of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

**Abstract:** This article briefly introduces Nobel Prize winners who made significant contributions to researches in natural products, mainly Nobel Prize winners in Chemistry, in order to celebrate their great achievements and to inspire young researchers. This article is one of the series of historical stories on natural product chemistry written by the authors.

**Key words:** natural product chemistry; natural medicine chemistry; drug development; Nobel Prize; review

引人注目的2016年度诺贝尔奖又公布了获奖名单，法国的Jean-Pierre Sauvage、James Fraser Stoddart、荷兰的Bernard Lucas Feringa等三位科学家因为在分子机器的设计和合成领域取得的成就而荣获本年度诺贝尔化学奖，日本科学家大隅良典（Yoshinori Ohsumi）因在发现细胞自噬机制领域取得的成就获得诺贝尔生理学或医学奖，在此表示衷心祝贺。

诺贝尔奖（Nobel Prize，官方网站：<http://www.nobelprize.org>）是世界公认的在各专业领域中声誉最高的奖项，于1901年根据瑞典著名化学家阿尔弗雷德·贝恩哈德·诺贝尔（Alfred

Bernhard Nobel, 1833-1896) 的遗嘱将其部分遗产作为基金而创立, 其中与天然产物研究有关的奖项主要是诺贝尔化学奖 (Nobel Prize in Chemistry), 以及个别诺贝尔生理与医学奖 (Nobel Prize in Physiology or Medicine)。就诺贝尔化学奖来说, 自 1901 年诺贝尔奖设立至 2015 年, 诺贝尔化学奖历经 115 载, 除 1916、1917、1919、1924、1933、1940 至 1942 这八年没有颁发奖项以外, 每年 1 次, 总共进行了 107 次颁奖, 共有 172 人 (包括 2015 年) 荣获诺贝尔化学奖。早在 1902 年, 德国化学家 Hermann Emil Fischer 就因其在天然产物糖类研究的成就而获此殊荣。天然产物化学研究者在化学奖获得者中始终占有相当比例, 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, 直接在天然产物化学方面做出过杰出贡献的化学家超过 20 位, 仅在近十年中就有 9 人获奖。至今天然产物化学仍是相当活跃的研究领域, 这还不包括如生物化学、天然有机化学以及生理与医学等与有机化学相关的拓展领域。

1806 年 23 岁的德国药剂师 Sertürner 从罂粟中首次分离出单体吗啡 (morphine), 意味着现代天然药物化学开始形成, 1828 年德国化学家 Friedrich Wöhler (1800—1882) 成功实现尿素 (urea) 的人工合成则标志着有机化学学科的诞生, 正是人类对天然产物的研究促成了有机化学学科的建立。从那以后, 人们对天然产物的研究从单体化合物性质到某一类具有相似骨架结构的化合物, 从结构鉴定到全合成研究, 在不断深入的研究中创建了许多重要的化学理论, 就是这样一步步推动着整个有机化学学科发展至今, 而历届诺贝尔奖获得者的相关成就, 正是这条发展道路上部分意义重大的里程碑。

本文以诺贝尔化学奖获得者为主, 简要介绍在天然产物研究领域做出重要贡献的获奖科学家, 重温他们的伟大功绩, 共同回顾天然产物化学百余年发展历程, 并借此启迪激励有志于科学研究的年轻工作者。

## 1 第一届至上世纪三十年代



图1 Hermann Emil Fischer教授

Fig. 1 Prof. Hermann Emil Fischer

第一届诺贝尔化学奖颁发于 1901 年, 荷兰化学家 Jacobus Hendricus van't Hoff (1852-1911) 因在化学动力学以及电解质理论研究的杰出贡献获此殊荣。其后, 在 1902 年,

第二届诺贝尔化学奖颁发给了德国化学家 Hermann Emil Fischer (1852-1919, 图 1), 他获奖的主要原因是由于在天然产物糖类的结构、合成研究以及嘌呤合成等方面做出的杰出贡献<sup>[1]</sup>。Fischer 在对糖类的研究领域贡献颇丰, 他发现了糖的异构现象 (isomerism)、差向异构化 (epimerism), 潜心研究出著名的 Fischer 投影式 (Fischer's project) 对糖的立体结构进行详细描述。Fischer 还合成了葡萄糖 (glucose)、果糖 (fructose) 等单糖, 被誉为“糖化学之父”。此外, Fischer 的成就还有: 对嘌呤类化合物结构与合成的研究——命名了嘌呤类化合物并合成了包括巴比妥 (barbital) 在内的一系列嘌呤衍生物与核苷; 对蛋白质、酶等的研究——合成多肽并建立了多肽理论, 提出酶化学中的“锁钥学说”; 以及在化工生产和化学教育上的贡献。还有人认为是 Fischer 开创了生物化学 (biochemistry) 学科。

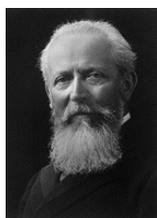


图2 Otto Wallach教授

Fig. 2 Prof. Otto Wallach

1910 年, 德国化学家 Otto Wallach (1847-1931, 图 2) 因在天然脂环族化合物领域的研究成就荣获诺贝尔化学奖。

Wallach 在研究从天然植物中提取的挥发油过程中, 发现其中主要成分是低分子量、不饱和的有机分子, 这些分子与以前认识的低分子量有机烃类化合物的性质大不相同, 最后他终于发现挥发油中主要含有的小分子有机化合物中都是由 2 个或 2 个以上异戊二烯 (isoprene) 单位构成的含氧聚合物, 其分子中大多具有六元环碳原子骨架, 结构中含有不饱和化学键, 他将这类化合物命名为萜烯 (terpenes)。Wallach 教授曾运用最简单的化学试剂如 HCl、HBr 等解析了许多天然精油中的  $C_{10}H_{16}$  组分萜烯结构, 并在 1909 年发表了达 600 余页的学术著作《萜类与樟脑》(Terpene und Campher), 他也被誉为脂环族有机化合物研究的奠基人。

Wallach 首先提出了“异戊二烯规则 (isoprene rule)”: 天然萜类化合物都是异戊二烯的聚合体, 或者说自然界存在的萜类化合物都是由异戊二烯头尾相连聚合并衍变的。这是判断某物质是否为萜类的一个重要原则, 当然, 随着研究逐渐深入, 人们意识到将萜类化合物碳骨架划分为若干个异戊二烯结构的方法, 只能作为对萜类的结构和化学分类的一种认识方法, 并不能代表萜类的生源途径。



图3 Richard Martin Willstätter教授（左）与Heinrich Otto Wieland教授（右）

Fig. 3 Prof. Richard Martin Willstätter (left) and Prof. Heinrich Otto Wieland (right)

1915年，德国化学家 Richard Martin Willstätter (1872-1942, 图3) 因对植物中色素特别是叶绿素 (chlorophyll) 的研究成就荣获诺贝尔化学奖。1927年，德国化学家 Heinrich Otto Wieland (1877-1957, 图3) 因研究从动物肝脏中提取的甾体化合物胆酸 (cholic acid) 及其相关化合物结构所取得的成就荣获诺贝尔化学奖，我国著名有机化学家汪猷 (1910-1997) 于上世纪30年代曾经在 Wieland 教授指导下从事胆酸和甾醇的合成研究。

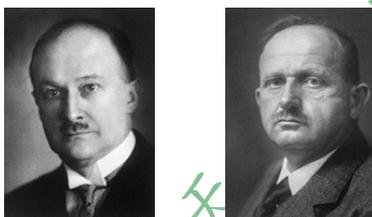


图4 Adolf Otto Reinhold Windaus教授（左）与 Hans Fischer 教授（右）

Fig. 4 Prof. Adolf Otto Reinhold Windaus (left) and Prof. Hans Fischer (right)

1928年，德国化学家 Adolf Otto Reinhold Windaus (1876-1959, 图4) 因为研究甾体化合物中甾醇类 (sterols) 与维生素 (vitamins) 的结构以及它们之间的关系时取得的成就而荣获诺贝尔化学奖。Windaus 通过对胆固醇的研究，最终确定出其结构，在1903年发表了研究论文《Cholesterol》<sup>[2]</sup>，后来又发现其它一些胆固醇的类似物，最终为甾体化学的建立奠定了基础。Windaus 在进一步对胆固醇的研究中，发现了另一个甾体化合物麦角甾醇 (ergosterol)，研究发现麦角甾醇经过光照会转化为维生素 D<sub>2</sub> (vitamin D<sub>2</sub>)。由于这一系列特殊贡献，Windaus 教授被认为是甾体化学 (Chemistry of steroids) 的开创者之一。

1930年，德国化学家 Hans Fischer (1881-1945, 图4) 因致力于血红素 (haemin) 和叶绿素 (chlorophyll) 的性质、结构，特别是血红素合成方面的研究并取得了特殊成就而荣获诺贝尔化学奖。Hans Fischer 教授继1915年诺贝尔化学奖获得者 Richard Martin Willstätter 教授之后，进一步对叶绿素进行结构研究。Hans Fischer 发现不仅是叶绿素，血红素分子中也含有卟啉结构单元，卟啉如果与金属镁离子络合即呈绿色，与金属铁离子络合即呈红色，经过研究他最终确定了这两种结构非常复杂且具有重要生理活性的复杂天然产物。Hans

Fischer 是 1902 年第二届诺贝尔化学奖获得者 Hermann Emil Fischer 的学生, 也有报道称 Hans Fischer 还是 Hermann Emil Fischer 的侄子。



图 4 Fritz Pregl 教授

Fig. 4 Prof. Fritz Pregl

1923 年奥地利著名分析化学家 Fritz Pregl (1869-1930, 图 4) 因创立有机物微量分析法而荣获诺贝尔化学奖。做为有机化合物微量分析法创始人, 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, 所以在此将其成就进行单独介绍。

为了寻找用于微量物质的定量分析的有效方法, 在仪器制造工程师 W. H. F. Kuhlmann 设计的毫克级微量天平的启发下, Pregl 于 1912 年设计出一整套有机物碳、氢、氮、卤素、硫、羰基等有机微量分析实验装置和处理程序, 经过不段改进, 这种方法仅用 3~5 mg 起始物料就能够得到准确的定量测定结果。Pregl 教授还著有《微量定量分析》(Die quantitative Microanalyse, 1917) 一书。我国著名有机化学家朱子清教授 (1900-1989), 师从德国化学家 Heinrich Otto Wieland 后, 又跟随 Fritz Pregl 教授学习, 并把微量分析引进中国。

## 2 上世纪三十至六十年代



图 5 Walter Norman Haworth 教授 (左)、Paul Karrer 教授 (中) 与 Richard Kuhn 教授 (右)

Fig. 5 Prof. Walter Norman Haworth (left), Prof. Paul Karrer (middle) and Prof. Richard Kuhn (right)

1937 年, 英国化学家 Walter Norman Haworth (1883-1950, 图 5) 与瑞士化学家 Paul Karrer (1889-1971, 图 5) 共同荣获这一年的诺贝尔化学奖。Haworth 教授的主要成就是碳水化合物 (carbohydrates) 和维生素 C (vitamin C) 的结构研究, Karrer 教授的主要成就是类胡萝卜素 (carotenoids)、核黄素 (flavins) 以及维生素 A 和 B<sub>2</sub> (vitamins A and B<sub>2</sub>) 的研究。

Haworth 教授通过对单糖的研究，发明了著名的“哈沃斯结构表达式（Haworth projection）”，这种独创的结构表达式恰好形象地表示了糖的真实结构。他还发现了单糖不但能以六元环形式存在，也能以五元环形式存在，多糖如淀粉、纤维素可以在酸性等条件下水解成单糖，以及单糖的氧化还原等性质。1929 年，Haworth 教授出版了《糖类的构成》（The Constitution of Sugars）这部专论，对糖类的结构、性质等做了全面的总结。Haworth 教授还确证了维生素 C（vitamin C）的结构，并于 1933 年完成了维生素 C 的全合成。

瑞士化学家 Paul Karrer 成功地从胡萝卜中提取分离得到胡萝卜素（carotene）、维生素 A（vitamin A）并确定了结构，进一步研究发现  $\beta$ -胡萝卜素（ $\beta$ -carotene）可以在生物体内降解为维生素 A，为其生理研究与应用奠定了化学基础。Paul Karrer 还完成了维生素 B<sub>2</sub> 的全合成以及确定了一些类胡萝卜素、维生素 E、维生素 A<sub>2</sub> 的结构。Paul Karrer 教授为维生素化学的创立和发展做出了杰出贡献。

在随后的 1938 年，德国科学家 Richard Kuhn（1900-1967，图 5）又因在天然类胡萝卜素（carotenoids）及维生素类（vitamins）的研究中取得的成就荣获当年诺贝尔化学奖。Kuhn 教授应用柱色谱方法成功地分离得到了同分异构体  $\alpha$ -和  $\beta$ -胡萝卜素（ $\alpha$ -和  $\beta$ -carotene）以及其它结构相似的类胡萝卜素成分，使得人们对三萜类胡萝卜素家族有了更多的认识。Kuhn 教授还完成了对维生素 A、B<sub>2</sub>、维生素 B<sub>6</sub> 等结构测定与全合成工作。



图 6 Adolf Friedrich Johann Butenandt 教授（左）和 Leopold Ruzicka 教授（右）

Fig. 6 Prof. Adolf Friedrich Johann Butenandt (left) and Prof. Leopold Ruzicka (right)

1939 年，德国化学家 Adolf Friedrich Johann Butenandt（1903-1995，图 6）与瑞士化学家 Leopold Stephen Ruzicka（1887-1976，图 6）共同分享当年诺贝尔化学奖。Butenandt 教授的获奖原因是由于他对性激素（sex hormones）的研究成就，Ruzicka 教授则是因为在聚甲基烯类化合物（polymethylenes）以及天然萜类化合物（terpenes）研究中取得的成就而获奖。

上世纪三十年代左右，许多化学家开始对性激素进行研究，Butenandt 首先从孕妇的尿液中提取分离得到了雌酚酮（estrone）、雌三醇（estriol）、黄体酮（progesterin）的纯品并确定它们属于甾体类物质，此后，他又从男性尿液中分离得到了雄甾酮（androsterone）和睾酮（testosterone），并完成了孕甾酮（黄体酮，progesterone）、睾酮的合成<sup>[3-4]</sup>。Butenandt

对这些性激素对生理的影响以及相互转化关系进行了较深入的研究<sup>[5]</sup>，他的研究成果为后来甾体避孕药的研究开发打下了基础。

1910 年诺贝尔化学奖获得者德国化学家 Otto Wallach 曾经对天然萜类化合物的研究得出化学上亦称经验的异戊二烯规则，但是随着研究逐渐深入，瑞士科学家 Leopold Stephen Ruzicka 发现经验的异戊二烯规则存在一定问题：若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分布甚少，某些天然萜类化合物也不能分解成异戊二烯碳骨架<sup>[6]</sup>。Ruzicka 在 Otto Wallach 的研究基础上，进一步对萜类化合物研究，最终提出了新的异戊二烯规则，也就是“生源的异戊二烯规则 (biogenetic isoprene rule)”：所有天然萜类化合物都是经甲戊二羧酸 (mevalonic acid, MVA) 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>[7]</sup>。

Ruzicka 成功地确定了一些倍半萜、二萜和三萜的化学结构，对性激素也做过一些研究工作，如进行过睾丸酮晶体的研究<sup>[8]</sup>。此外，Ruzicka 还完成了橙花叔醇 (nerolidol) 和金合欢醇 (Farnesol) 的全合成，分析鉴定了灵猫酮 (civetone) 与麝香酮 (muscone) 的化学结构，从茉莉花中分离得到茉莉酮 (jasmone) 并对其化学结构进行了解析。



图 7 Alexander Fleming 教授 (左)、Ernst Boris Chain 教授 (中) 和 Howard Walter Florey 教授 (右)

Fig. 7 Prof. Alexander Fleming (left), Prof. Ernst Boris Chain (middle) and Prof. Howard Walter Florey (right)

1945 年，英国科学家 Alexander Fleming (1881-1955, 图 7)、Ernst Boris Chain (1906-1979, 图 17) 和 Howard Walter Florey (1898-1968, 图 7) 因为发现了著名的抗生素药物青霉素 (盘尼西林, penicillin, 图 8) 而共同荣获当年的诺贝尔生理和医学奖。青霉素发现于二战时期，它的应用拯救了千百万人的生命。因此，这一发现很快就轰动了世界，堪称二战期间最重要、最伟大的科技成就之一。

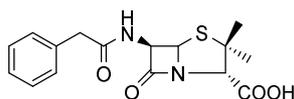


图 8 青霉素的化学结构

Fig. 8 The chemical structure of penicillin

青霉素的发现和应用给医学以及抗生素的研究带来了一次革命。Fleming 偶然发现青霉

素的故事已经家喻户晓，在此不多赘述，他获得诺贝尔奖确是实至名归，而与之同时获奖的另外两位科学家却较少有人提及。在青霉素发现之前，医学上曾有全盘否定细菌病的化学疗法的观点，即使 1929 年 Fleming 发表了关于发现青霉素的论文，并预言青霉素很可能会有非常重要的作用，当时也没有得到医学界的足够重视，而 Fleming 自己没有获得青霉素的纯品，也影响了研究的进一步深入。1939 年，在英国工作的德裔化学家 Chain 和在英国工作的澳大利亚药理学家 Florey 重复了 Fleming 的实验，得到青霉素纯品，并通过动物、人体等药理实验，证实了青霉素的特殊功效，最终在 1944 年将其应用于临床。



图9 Robert Robinson教授

Fig. 9 Prof. Robert Robinson

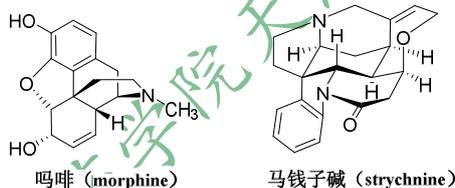


图 10 吗啡和马钱子碱的化学结构

Fig. 10 The chemical structures of morphine and strychnine

1947 年，英国化学家 Robert Robinson (1886-1975, 图 9) 因从事天然植物化学特别是对生物碱 (alkaloid) 的研究成就荣获诺贝尔化学奖。Robinson 教授是这一时期诺贝尔奖获得者中具有代表意义的一位天然产物化学大师，被誉为“生物碱之父”。

生物碱指来源于生物界且具有一定碱性的含氮有机物，是最重要的天然产物之一，其大多数以含氮杂环形式存在 (少数例外)，多数有旋光性以及明显的生理活性。当时由于提取分离技术以及结构鉴定技术的限制，对于生物碱的研究具有相当大的难度。Robinson 教授运用其渊博的有机化学知识以及高超的实验技巧，分离并确定了罂粟碱 (narceine)、尼古丁 (nicotine)、吗啡 (morphine, 图 10)、紫堇碱 (corydaline)、毒扁豆碱 (eserine)、黄连素 (berberine)、马钱子碱 (士的宁, strychnine, 图 10) 长春碱 (vinblastine)、秋水仙碱 (colchicine) 等几十种复杂天然生物碱的结构<sup>[9-11]</sup>。1925 年，时任牛津大学教授的

Robinson 采用降解法确定吗啡具有一个核心为五元氮环与苯基异喹啉的环状化学结构，此时距 1806 单体吗啡首次被分离出来已经过去了一个多世纪，在推断吗啡结构的过程中，Robinson 发表有关论文约 50 篇，其复杂程度不亚于一部侦探小说。1955 年，吗啡的结构经 X 射线衍射法得到了证实。1952 年，美国罗切斯特大学的化学教授 Marshall D. Gates 首先报道完成了吗啡的全合成<sup>[12]</sup>。

Robinson 经过对天然产物生物合成途径的深入研究，首先提出了仿生合成（biomimetic synthesis）的概念，他通过对生物碱的结构推断和生物合成途径的进一步探索，于 1917 年首次利用仿生合成方法合成了托品酮（tropinone，图 11）<sup>[13]</sup>，开创了仿生合成的先河，促成了有机合成化学的分支仿生合成学科的诞生<sup>[14]</sup>。

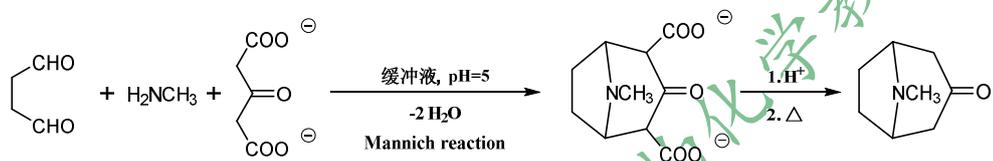


图 11 托品酮的仿生合成

Fig. 11 The biomimetic synthesis of tropinone

Robinson 教授还在有机合成反应上发现了著名的罗宾逊环化反应（Robinson annulation reaction，图 12）<sup>[15]</sup>。这是一种重要的构建六元环的反应，在萜类化合物的人工合成中具有重要意义，其最有代表性的应用就是合成维兰德-米歇尔酮（Wieland-Miescher ketone，图 12）。维兰德-米歇尔酮是人工合成类固醇化合物的一种基本原料，在现代天然产物全合成中也常作为起始原料使用，比如 Danishefsky 的紫杉醇全合成<sup>[16]</sup>和 Corey 的长叶烯全合成<sup>[17-18]</sup>等。

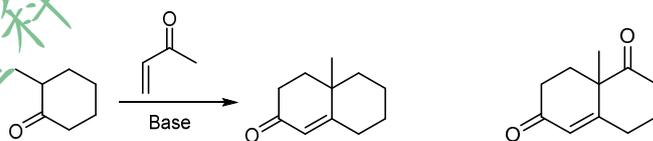


图 12 罗宾逊成环反应（左）与维兰德-米歇尔酮（右）

Fig. 12 Robinson annulation(left) and Wieland-Miescher ketone (right)

Robinson 教授曾完成了对青霉素结构的确定，但是其中有一个小错误，后来他与美国化学家 Robert Burns Woodward 合作对其进行了纠正。正是 Robinson 教授对生物碱提取分离、结构确定以及应用的开创性工作，开拓了有机化学中生物碱领域。此外他的成就还包括：成功地合成了青霉素、马钱子碱等药物；发明使用一个圆圈符号代表苯的结构，使用弯曲箭头

代表电子运动等。我国著名天然药物化学家曾广方教授（1902-1979）曾师从 Robinson 教授，进行精细有机合成研究。

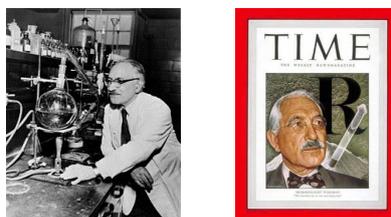


图13 S. A. Waksman教授

Fig.13 Prof. S. A. Waksman

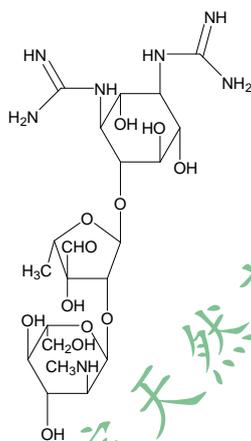


图14 链霉素的化学结构

Fig.14 The chemical structure of streptomycin

1952年，美国科学家 Selman Abraham Waksman（1888-1973，图13）因为发现第一个有效对抗结核病的抗生素链霉素（streptomycin，图14）而荣获诺贝尔生理与医学奖。1943年 Waksman 与他的学生在实验室成功从土壤中放线菌（actinomycetes）中分离出链霉素，这是当时的第一个能够有效治疗肺结核的药物。链霉素的发现改变了现代医学的进程，在拯救无数生命的同时，也开辟了研究抗生素的新学术领域。Waksman 毕生主要研究土壤细菌学，特别是在抗生素研究方面获得了许多成果。除了发现链霉素，还陆续发现了放线菌素（actinomycin）、棒曲霉素（patulin）、链丝菌素（streptothricin）、新霉素（neomycin）和其它数种抗生物质。后来他建议把这些物质总命名为抗生素（antibiotics）。一般认为 Waksman 获得诺贝尔奖不仅是由于发现链霉素，而是因为他发明了一系列分离抗生素的方法和技术，从而开启了人类发现、研究抗菌素药物的大门，大大地推动了对于抗生素的研究，Waksman 教授也因此被称为“抗生素之父”。Waksman 著述众多，主要有：《酶》（Enzymes, 1926）、《土壤微生物学原理》（Principles of Soil Microbiology, 1928）、《链霉素性质及其实际

应用》(Streptomycin: Nature and practical applications, 1949)、《新霉素》(Neomycin, 1952)等。

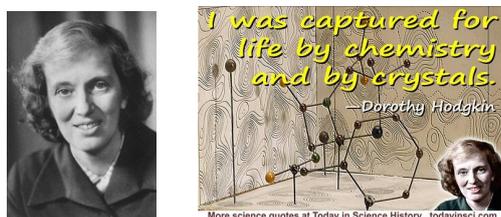


图 15 Dorothy Mary Hodgkin 教授

Fig. 15 Prof. Dorothy Mary Hodgkin

1964年,英国著名结构化学家 Dorothy Mary Hodgkin (1910-1994, 图 15) 教授因为在天然产物结构研究方面的卓越成就荣获诺贝尔化学奖,成为英国历史上第一个获得诺贝尔奖的女性科学家,也是国际上继居里夫人(Madame Curie)母女后第三位获得诺贝尔化学奖的女性科学家。

Hodgkin 教授一生致力于重要生理活性天然产物的结构研究。1934年,还在剑桥大学学习的 Hodgkin 与他的导师、英国化学家 John Desmond Bernal (1901-1971) 一起首先将 X 射线衍射用于化合物结构研究,对胃蛋白酶(pepsin)晶体结构进行了测定;1949年,她发表了关于青霉素结构确定的研究成果;1956年,Hodgkin 教授历经 8 年研究,终于完成了利用 X 射线衍射法对维生素 B<sub>12</sub> (Vitamin B<sub>12</sub>) 晶体结构的确定,从而为实现 VB<sub>12</sub> 的人工合成奠定了基础。

Hodgkin 教授对中国有着深厚的感情,曾经 8 次访问中国。1972年,在日本京都举行的国际晶体学大会上,Hodgkin 教授在大会上热情介绍中国科学家的工作,首先向全世界宣告中国已经独立地分析出胰岛素结构。1975年,她在英国《自然》杂志上发表了一篇题为中国的胰岛素研究的文章。正是 Hodgkin 教授的肯定和热情推荐,使中国科学家在当时那段几乎与外国隔绝的困难时期做出的成就获得了国际同行应有的承认。Hodgkin 教授对中国科学家于 1978 年正式加入晶体学的国际科研共同体也起到了重要作用,给予了我国晶体化学发展不遗余力的支持。唐有祺院士(1920-)等数名中国科学家曾在其研究室学习。

### 3 1965 年

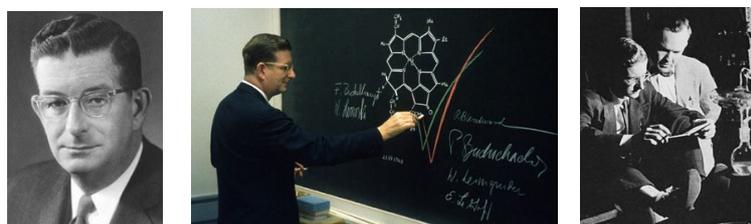


图 16 Robert Burns Woodward 教授

Fig. 16 Prof. Robert Burns Woodward

1965 年, 美国化学家 Robert Burns Woodward (1917-1979, 图 16) 因在有机合成特别是复杂天然产物全合成领域的成就荣获诺贝尔化学奖, 但 Woodward 教授的成就却远不止于此, 除了在有机合成方面, 他在化合物结构鉴定、化学理论创立等多个领域均做出了卓越的贡献, 因此 Woodward 被誉为 20 世纪最伟大的有机化学家, 也是因天然产物研究获得诺贝尔奖的大师中最杰出的典范。

Woodward 被誉为“现代有机合成之父”, 一生中完成了众多令人瞩目的复杂天然产物全合成 (图 17), 如奎宁<sup>[19]</sup> (quinine)、胆固醇 (cholesterol)<sup>[20]</sup>、可的松 (cortisone)、羊毛脂醇 (lanosterol)、利血平 (reserpine)<sup>[21]</sup>、土的宁<sup>[22]</sup> (strychnine)、麦角酸 (lysergic acid)、叶绿素<sup>[23]</sup> (chlorophyll)、四环素 (tetracycline)、秋水仙碱 (colchicine)、头孢菌素 C (cephalosporin C)、维生素 B<sub>12</sub> (Vitamin B<sub>12</sub>, cyanocobalamin) 等等<sup>[24]</sup>。

1944 年, Woodward 和同事 W. E. Doering 宣布完成了奎宁的全合成, 此研究成果公开报道后, 得到了化学界的高度赞誉, 被认为是有机合成史上的里程碑式成果, 并一致认为 Woodward 和 Doering 首次提出立体选择性反应 (stereoselective reaction) 的定义并在合成中应用, 开创和引导了有机合成化学理论和实际应用的里程碑式的飞跃发展<sup>[25]</sup>。1951 年, Woodward 完成了包括胆固醇在内的多个类固醇化合物的全合成, 他首先提出了一个适用于任何非芳香性类固醇类化合物的合成方法, 而仅仅数年以前, Woodward 几乎没有利用色谱手段, 只通过 IR、UV 和 CHN 分析方法就解决了具有 9 个手性中心的类固醇化合物立体结构确定的问题<sup>[21]</sup>。1956 年, Woodward 又第一个提出了利血平的全合成路线, 这距 1955 年利血平化学结构得到确定只有 1 年, 而距提取分离得到利血平单体也仅有 4 年时间。特别说明的是 Woodward 获得诺贝尔奖后完成了维生素 B<sub>12</sub> 的全合成, 这个复杂天然产物的全合成历经 11 年、超过 100 步反应, 堪称 Woodward 全合成研究的最高杰作, 被公认为代表着当代有机合成研究的最高水平和成就<sup>[26]</sup>。在生物合成方面, Woodward 教授也卓有建树, 他第一个提出甾体激素的正确生源途径, 也对吲哚类生物碱和大环内酯类化合物的生物合成途径进行了研究。

Woodward 教授在有机合成过程中应用红外光技术与化学降解方法来测定复杂分子的结构, 因此在天然产物结构鉴定方面也取得了许多重要成就。世界大战期间, Woodward 提出了青霉素 (penicillin) 正确的  $\beta$ -内酰胺结构, 纠正了英国化学家 Robert Robinson 教授此前提出的错误结构推论。此外, 他还完成了山道年酸 (santonin acid)、马钱子碱 (土的宁,

strychnine)、棒曲霉素(patulin)、土霉素(terramycin)、金霉素(aureomycin)、沙巴达碱(cevine)、碳霉素(magnamycin)、胶霉毒素(gliotoxin)、竹桃霉素(oleandomycin)、链黑菌素(streptonigrin)及著名的海洋天然产物河豚毒素<sup>[27]</sup>(tetrodotoxin, 图 41)等复杂天然产物的结构鉴定。在测定碳霉素结构时, Woodward 发现了一类前所未有的天然产物即大环内酯类化合物(macrolides), 并对其生物合成的可能途径做出了推测。1952 年, Woodward 与 Geoffrey Wilkinson (1921-1996) 等人最早推测了二茂铁(Ferrocene)的正确结构<sup>[28]</sup>, 引发了金属有机化学的研究热潮。后来 Wilkinson 与 Pauson、Fischer 因对金属有机化学杰出贡献获得了 1973 年诺贝尔化学奖。

Woodward 在有机化学理论方面也做出了重大贡献。1941-1942 年, 他描述了分子结构与紫外光谱间的关系, 将紫外光谱用于鉴定共轭体系提出了 Woodward 规则。后来他又意识到红外光谱的重要意义, 在利血平的合成过程中做了 30 余张红外光谱图, 在红外光谱鉴定有机物结构方面做了奠基性的作用。在成功完成全合成 VB<sub>12</sub> 过程中, Woodward 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 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著名、非常重要的《轨道对称守恒定律》(The conservation of orbital symmetry), 又称 Woodward-Hoffmann 规则(Woodward-Hoffmann rules)<sup>[29]</sup>。《轨道对称守恒原理》是建立在日本化学家福井谦一(Kenichi Fukui)创立的《前线轨道理论(frontier molecular orbital theory)》基础之上并发展开创的新的量子化学理论。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》以及《前线轨道理论》是对量子化学重要的发展促进, 堪称自上世纪 60 年代以来最重要的化学理论。

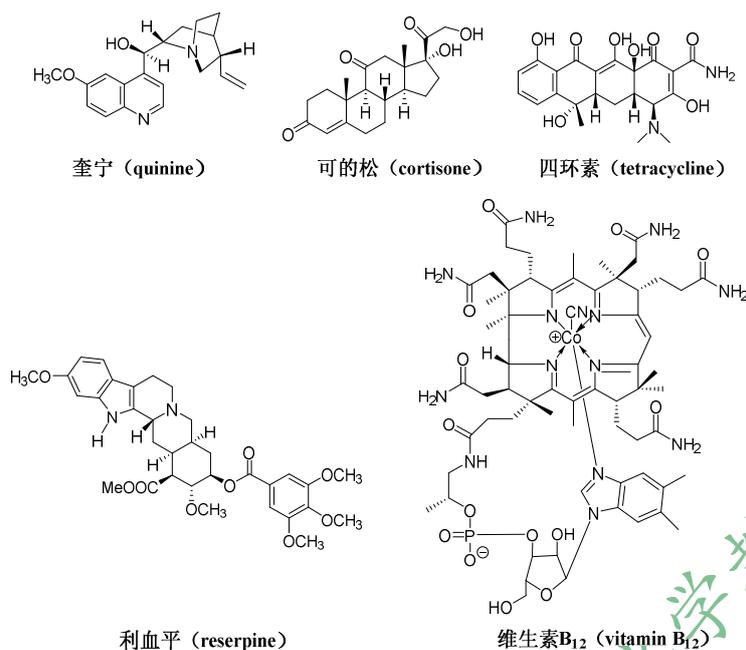


图 17 Woodward 完成全合成的一些复杂天然产物的化学结构

Fig. 17 The chemical structures of some natural products synthesized by Woodward

## 4 上世纪六十至七十年代



图 18 Derek H. Barton 教授 (左) 和 Odd Hassel 教授 (右)

Fig. 18 Prof. Derek H. Barton (left) and Prof. Odd Hassel (right)

1969 年, 挪威化学家 Odd Hassel (1897-1981, 图 18) 和英国化学家 Derek Harold Richard Barton (1918-1998, 图 18) 因为分别通过对环己烷、天然甾体 (steroides) 等化合物立体构型的研究发展了立体化学理论, 而共同荣获当年度诺贝尔化学奖。

Odd Hassel 教授由环己烷入手, 应用 X 射线衍射等技术对环己烷在不同状态条件下的立体结构进行了认真全面的研究, 最终提出了构象 (conformation)、椅式构象 (chair conformation)、船式构象 (boat conformation)、构象分析 (conformational analysis) 等概念, 总结出构象分析原理并建立了相关的分析方法, 这是对立体化学理论的重大贡献。

Barton 将 Hassel 提出的构象分析原理应用在甾体化合物立体结构中, 明确地阐明了分子的特性和空间的构型 (configuration) 与构象 (conformation) 的关系, 进一步发展了有机立体化学理论。在 Barton 之前, 科学家对甾体化合物立体结构进行研究时都是通过其与“赤道构象” (equatorial conformations) 之间的区别加以解释的。在这构象中, 氢原子与碳原子

在同一平面上，并在轴的方向上，而且与环成垂直。Barton 也用同样方法进行了植物碱、萜烯、多萜烯的研究，并且建立起如何使用构象分析的一般规则，构象分析在他手中变成了化学研究中一个强有力的工具。

在 Hassel 提出的环己烷构象分析基础上，Barton 利用 X 射线衍射技术对甾体化合物分子的结构进行分析，明确了甾体分子中三个骈联的环己烷骨架以及骈联的一个环戊烷骨架的相互空间关系，并确定了一些甾体化合物的构象，最终提出了构型 (configuration) 的概念，完美解释了甾体类化合物的立体结构及其反应特性。20 世纪 50 年代初，Barton 关于构象分析的著名论文<sup>[30]</sup>公开发表，在科学界引起巨大反响，许多化学家认为，构象分析的引入是自 1874 年 Van't Hoff (Jacobus Henricus van 't Hoff, 1852-1911) 和 Le Bel (Joseph Achille Le Bel, 1847-1930) 提出“正四面体”学说以来，立体化学研究的第一个真的突破，构象分析思想的引入，极大地改变了立体化学研究方向，它也成为有机化学的一个不可分割的部分，其贡献之大不言而喻。同时，甾体分子因其立体结构的特殊性也在有机化学特别是有机化学理论发展史上占有极其重要的地位，而甾体物质因其特殊生理活性，在药物研究与应用中也有极其重要的作用。

Barton 教授的其他成就还包括在合成甾醇类激素方面，发明了著名的合成醛甾醇的一种简便方法，后被称为“巴顿反应”(Barton Reaction)。以及有关合成青霉素和各种四环素类抗菌素的重要研究等。1994 年，Barton 教授当选为中国科学院外籍院士。



图 19 Vladimir Prelog 教授

Fig. 19 Prof. Vladimir Prelog

1975 年，瑞士化学家 Vladimir Prelog (1906-1998) 因为研究有机分子立体化学和反应取得的成就与英国化学家 John Warcup Cornforth (1917-2013) 分享了当年的诺贝尔化学奖。

Prelog 的早期工作对象是生物碱，他的研究解决了很多天然产物的立体构型 (configuration)。Prelog 深入研究了在 8~12 元环状结构中构象 (conformation) 和化学活性的关系，认为有机分子的构象会影响反应结果，即可能造成反应产物不同或使各种反应产物的比例发生改变，根据这项研究成果许多重要反应产物及其立体构型都可以预测。1956 年 Prelog 与著名有机化学家 Christopher Ingold (1893-1970)、Robert Sidney Cahn (1899-1981)

一起将绝对构型的标记即 R/S (Rectus/Sinister, 拉丁文“右/左”) 体系引入有机化学, 首次使对映体或镜像体能够被清楚地描述出来。R/S 构型命名原则用于表达手性碳原子的构型, 于 1970 年被国际纯粹与应用化学联合会 (IUPAC) 采用。为了清楚阐明“不对称性”这一立体化学名词的内涵感, 三位有机化学家还建议用“手性 (chirality)”表示分子的与手类似的不重合性质。他们的观点为有机化学家广泛接受, 从而为立体化学的发展奠定了新的基石。后来, Prelog 开始研究微生物代谢产物, 并发现了许多新的天然物质, 比如发现了第一个天然含硼化合物硼霉素 (boromycin)。Prelog 还把构象对反应产物的影响成果应用到酶、辅酶与底物之间的反应中, 得到了关于微生物立体专一性的结论。

## 5 上世纪九十年代至本世纪初

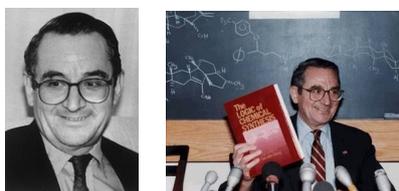


图 20 Elias James Corey 教授

Fig. 32 Prof. Elias James Corey

1990年, 美国化学家Elias James Corey (1928-, 图20) 因为在复杂天然有机化合物合成方面的成就而荣获诺贝尔化学奖, 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)”。他也是继R. B. Woodward教授之后, 又一位获得诺贝尔化学奖的有机合成大师。

从上世纪五十年代后期到荣获诺贝尔奖的三十多年时间里, Corey与他的团队完成了上百个复杂天然产物的全合成, 如长叶烯<sup>[17-18]</sup> (longifolene, 图21)、前列腺素E1<sup>[31]</sup> (prostaglandin E1, 图21、图22)、银杏内酯B<sup>[32]</sup> (ginkgolide B, 图21)、美登木素<sup>[33]</sup> (maytansine, 图21)、Ecteinascidin 743<sup>[34]</sup> (Ecteinascidin 743, Trabectedin, 图21)、喜树碱 (camptothecin, 图21)<sup>[35]</sup>、红霉素大环内酯A (erythromycin macrocyclic lactone A)、白三烯A<sub>4</sub> (leukotriene A<sub>4</sub>) 等。下面对Corey几个公认的经典合成进行简要介绍。

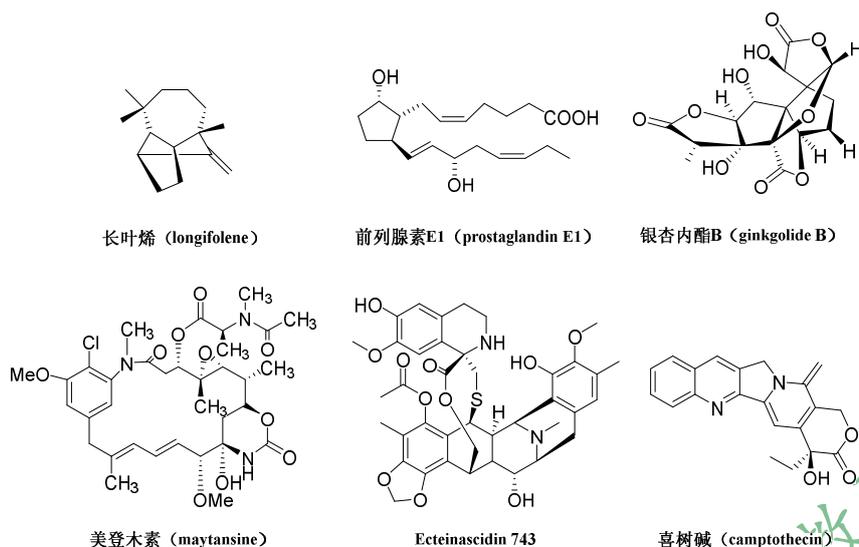


图 21 Corey 完成全合成的一些复杂天然产物化学结构

Fig. 21 The chemical structures of some natural products synthesized by Corey

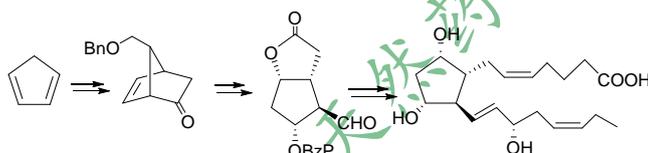


图 22 Corey 全合成前列腺素 E1 路线图

Fig. 22 The Corey's total synthesis route of prostaglandin E1

在完成复杂天然产物合成的同时，Corey 教授通过慎密的思考，创造性地提出了“逆合成分析法 (retrosynthetic analysis)”<sup>[36]</sup>。常规的全合成思路是从起始原料开始考虑如何一步一步合成以达到最终目标产物，而逆合成是从目标产物开始分析，把目标产物进行合适的“断裂”或“切割”，逐步倒推成更小的分子组合，如此一步步切割分析，直至得到结构简单、易得、价廉的小分子起始原料，真正全合成时，再从小分子起始原料开始，按逆合成分析倒推合成路线一步步合成下去，最终获得目标产物。结合自身研究经历，Corey 教授撰写了《化学合成的逻辑》(The logic of chemical synthesis) 一书介绍他的逆合成分析，出版后影响巨大。Corey 教授创建的“逆合成分析法”将复杂有机合成工作变成高深技巧与严格思维完美结合的逻辑艺术，促进了今后至今几十年来有机合成化学的飞速发展。Corey 教授还开创并大力倡导计算机辅助合成设计，如他与学生在 1969 年合作编制了第一个计算机辅助有机合成路线设计的程序 OCSS (Organic Chemical Synthesis Simulation)；又如他与人合作将计算机图形处理技术引入有机化学信息系统管理，这些方法的逐步完善导致了后来著名化学图形软件 ChemDraw 以及化学数据库软件 SciFinder 等的出现。Corey 给有机合成化学带来了一

场革命<sup>[37]</sup>。



图 23 Richard R. Ernst 教授、Kurt Wuethrich 教授、John B. Fenn 教授和田中耕一先生（从左至右）

Fig. 23 Prof. Richard R. Ernst, Prof. Kurt Wuethrich, John B. Fenn and Koichi Tanaka (from left to right)

瑞士科学家 Richard Robert Ernst (1933-, 图 23) 因发明了傅立叶变换核磁共振分光法和二维核磁共振技术获得 1991 年诺贝尔化学奖。他在高分辨核磁共振波谱 (high resolution NMR spectroscopy) 方面也作出了杰出的贡献。2002 年, 瑞士科学家 Kurt Wuethrich (1938-, 图 23) 因“发明利用核磁共振技术测定溶液中生物大分子三维结构的方法”, 美国科学家 John B. Fenn (1917-, 图 23) 和日本科学家田中耕一 (Koichi Tanaka, 1959-, 图 23) 因“发明了对生物大分子的质谱分析法”而共同荣获诺贝尔化学奖。这几位科学家虽然没有对天然产物进行直接研究, 但是他们的科研成果为复杂天然产物的结构鉴定提供了强有力的技术帮助, 极大地促进了对天然产物特别是天然生物大分子研究的发展。



图 24 下村修 (左)、Martin Chalfie (中) 和钱永健 (右)

Fig. 24 Osamu Shimomura (left), Martin Chalfie (middle) and Roger Y. Tsien (right)

2008 年, 三位美国科学家下村修 (Osamu Shimomura, 1928-, 图 24)、Martin Chalfie (1947-, 图 24) 和钱永健 (Roger Y. Tsien, 1952-, 图 24) 因发现海洋天然产物绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP) 以及应用研究而获得当年诺贝尔化学奖。

荧光蛋白广泛应用于生物学研究, 已经成为现代生物科学研究领域最重要的示踪标记工具之一, 可用来在微观中观察蛋白生物功能在时间、空间方面的变化以及对生物各种功能的影响, 如: 大脑神经细胞的发育过程、癌细胞的扩散方式等。荧光蛋白的发现及应用, 使得以前在进行某些生物学研究中, 必须将“生物”变成“死物”才能研究的一些现象和过程变成在活细胞中即可观察和研究, 使“死物学”真正变成“生物学”, 这在生物研究领域是一个非常巨大的进步。

## 6 2015 年

中国科学家屠呦呦（1930-，图 25）与日本科学家大村智（Satoshi Omura, 1935-，图 25）、爱尔兰科学家 William C. Campbell（1930，图 25）共同荣获本年度诺贝尔生理与医学奖。屠呦呦教授是因为发现抗疟疾特效药物青蒿素（qinghaosu, arteannua, artemisinin, 图 26）的伟大贡献而获奖，大村智和 Campbell 是因为共同发明抗寄生虫特效药物阿维菌素（avermectin, 图 26）等而获奖。

屠呦呦教授荣获诺贝尔奖应该是中国科学史上的一个伟大记录。在诺贝尔奖历史上，发现青霉素、磺胺类药物、胰岛素、链霉素以及前列腺素、胆固醇的科学家都曾先后获奖，甚至因发现阿司匹林作用机制的科学家也获得过诺贝尔奖。青蒿素作为一个全新结构的天然药物发现，拯救了千万人的生命，在药物发展史上也是一座令人瞩目丰碑。



图 25 屠呦呦教授（左）、大村智教授（中）和 William C. Campbell 教授（右）

Fig. 25 Prof. TU You-you (left), Prof. Satoshi Omura (middle) and Prof. William C. Campbell (right)

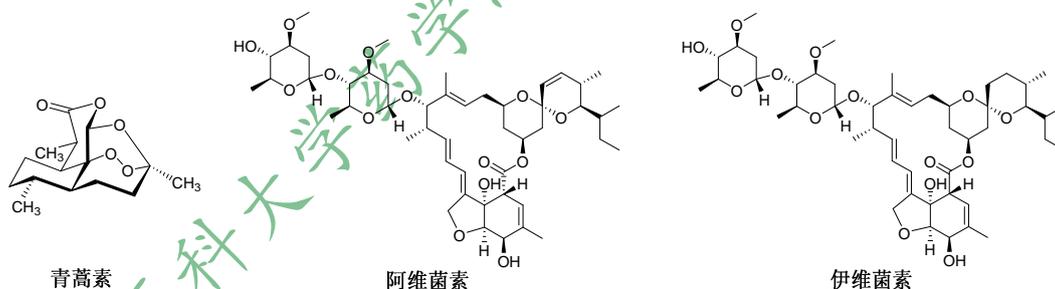


图 26 青蒿素、阿维菌素、伊维菌素的化学结构

Fig. 26 The chemical structures of qinghaosu, avermectin and ivermectin

从土壤微生物中发现的阿维菌素同样被认为是自微生物中发现青霉素以来最重要的伟大发现之一。寄生虫引发的疾病对人类的健康是非常大的危害，阿维菌素可以降低河盲症（盘尾丝虫病，river blindness）、淋巴丝虫病（lymphatic filariasis）发病率，同时也可以高效抵御其它寄生虫病，为人类抵御寄生虫病及改善机体健康带来极大的希望和帮助。在上世纪七十年代开始，日本北里大学（Kitasato University）大村智与美国 Merck Institute for Therapeutic Research 的科学家 William C. Campbell 合作对生存在土壤里的微生物中活性成分进行研究，结果发现了阿维菌素——一种含十六元内酯环的化合物，其具有较强的杀死寄生虫活性。

Merck 公司又对阿维菌素进行了结构修饰, 仅将结构中一个含氧六元环中的双键用氢原子进行了还原 (饱和), 就得到了杀虫活性更好的化合物伊维菌素 (ivermectin, 图 26), 后来 Merck 公司将伊维菌素做作为药物投放市场。伊维菌素在治疗非洲地区寄生虫引起的河盲症显示出明确的疗效, 使数千万河盲症患者摆脱失明带来的痛苦, 被世界卫生组织列为防治河盲症特效药, 也被认为是自发现青霉素以来治疗人数最多和实用性最大的药物之一。大村智教授长期从事微生物活性成分研究, 是该领域的世界级学科带头人, 他已经发现了近 500 余种具有生物活性的微生物代谢产物, 其中约 30 种被开发成药物或农药, 不仅极大促进了新药的开发, 同时也极大促进了有机合成化学和生物化学的发展。大村智在 2005 年当选为中国工程院外籍院士, 是中国仅有的三名日籍院士之一。

## 7 展望

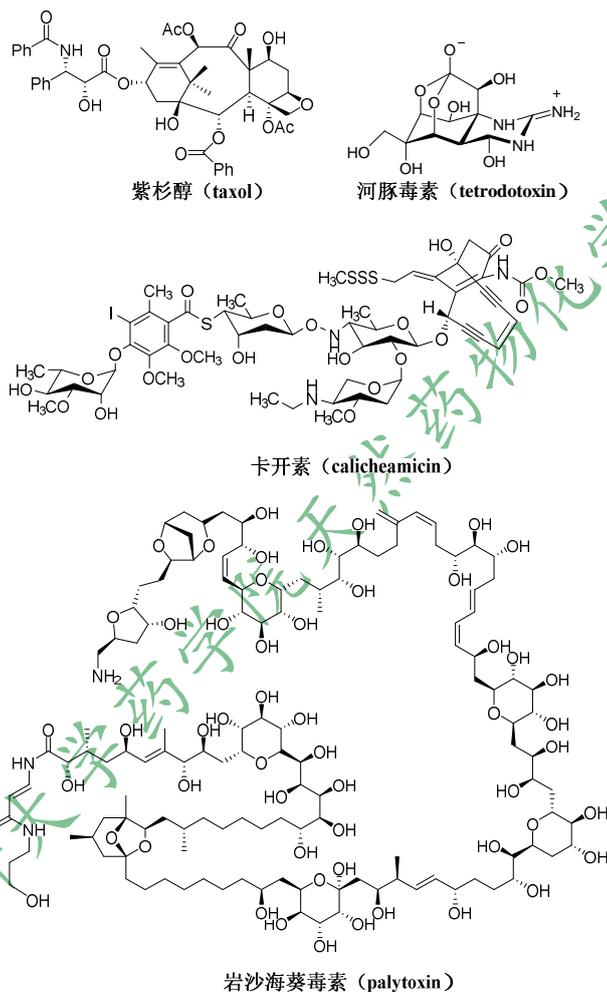
经过漫长进化和自然筛选而形成的天然产物, 是生物学与化学之间的天然通道。对于天然产物的研究不仅在新药研发和生命科学探索领域具有重要的科学意义, 独特新颖的天然产物化学结构也向有机合成化学家不断地提供着崭新的模板和艰巨的挑战, 为有机化学学科的发展提供了最直接的推动力。目前复杂天然产物的化学全合成已成为有机化学学科最为活跃的一个分支, 不仅体现着一个国家的科技水平, 也是诺贝尔化学奖提名的热门专业<sup>[38-39]</sup>。

据报道, 近年已有多人因在天然产物全合成方面的成就获得了诺贝尔化学奖提名, 例如: 美国加利福尼亚大学圣地亚哥分校 Scripps 研究所的 Kyriacos Costa Nicolaou 教授 (图 40), 他带领的研究团队已经完成了包括紫杉醇<sup>[40-41]</sup> (taxol, 图 41)、卡开素 (calicheamicin, 图 41) 在内的 120 多个复杂天然产物的全合成, 目前正在进行最复杂的海洋天然产物刺尾鱼毒素 (maitotoxin, 图 41) 的全合成, 据最新消息该项工作已接近完成; 美国哈佛大学的岸义人 (Yoshito Kishi, 图 40) 教授, 其成名作是河豚毒素<sup>[27]</sup> (tetrodotoxin, 图 41) 与体表性全合成天然产物岩沙海葵毒素<sup>[42]</sup> (palytoxin, 图 41) 的全合成; 英国剑桥大学的 Steven V. Ley 教授 (图 40) 领导的研究团队已经完成了约 150 个复杂天然产物的全合成, 包括 spongistatin 1 (图 41)、雷帕霉素 (rapamycin, 图 41) 等等; 美国哥伦比亚大学的 Samuel J. Danishefsky 教授 (图 40) 领导的团队也独立完成了紫杉醇<sup>[40-41]</sup>、埃博霉素 (epothilone, 图 41) 以及 UCS1025A (图 41) 等复杂天然产物的全合成。这些天然产物分子结构新颖, 主要是作为化学防御和信息交流分子存在于生物体内, 它们大多都具有特殊生物活性, 能够成为发现治疗重大疾病药物或重要先导物以及作为分子探针为人们所利用。



图 40 K. C. Nicolaou 教授、岸义人教授、Steven V. Ley 教授、Samuel J. Danishefsky 教授和中西香尔（从左到右）

Fig. 40 Prof. K. C. Nicolaou, Prof. Yoshito Kishi, Prof. Steven V. Ley, Prof. Samuel J. Danishefsky and Prof. Koji Nakanishi (from left to right)



河北医科大学药学教研室

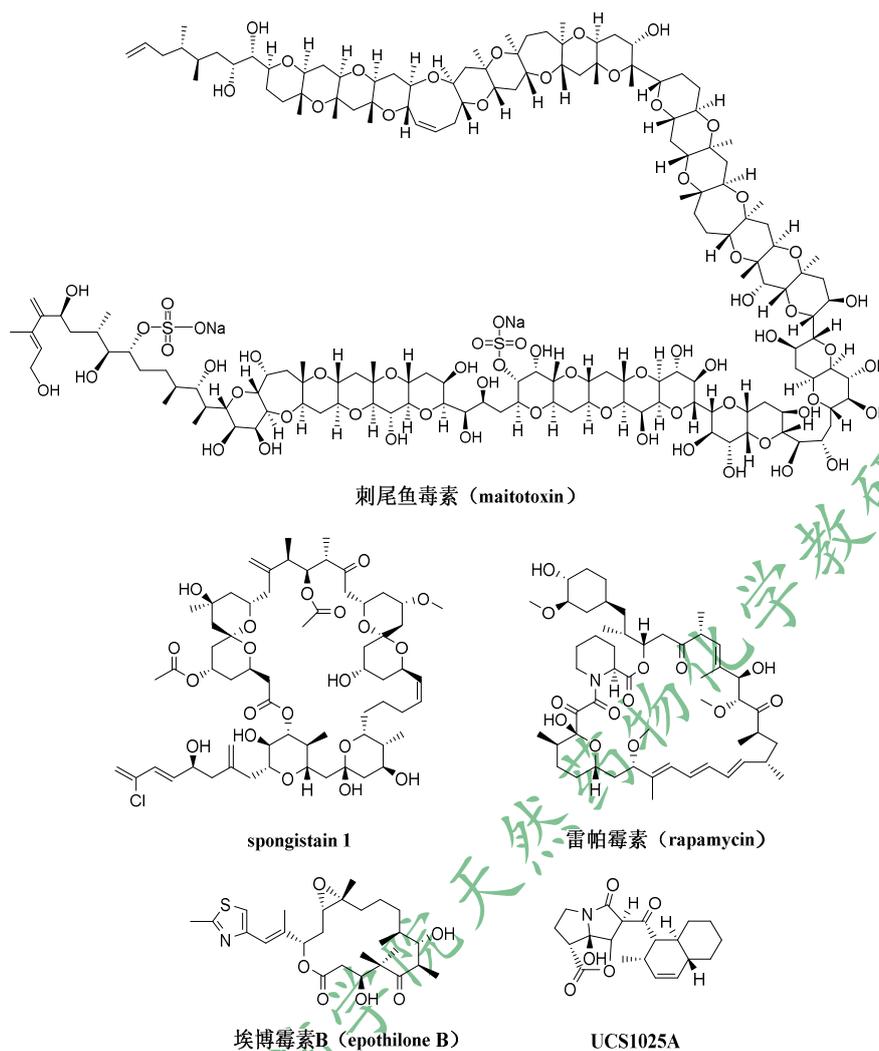


图 41 一些复杂天然产物的化学结构

Fig. 41 The chemical structures of some natural products

在天然产物化学研究领域，最热门的诺贝尔奖候选人当属中西香尔 (Koji Nakanishi, 图 40) 教授，其最重要的成就是对银杏的起源、生物活性、活性成分银杏内酯 (ginkgolides, 图 22-3) 的结构及其作用机制进行了深入而全面的研究，并将活性成分应用于防治人类疾病<sup>[43]</sup>。作为天然产物研究的先驱和领导者，中西香尔教授毕生致力于天然活性成分的探索，现已完成超过 200 个具有特殊结构的天然产物分子的结构鉴定及其生物学特性研究，他在天然产物的提取分离 (尤其是微量成分的提取分离)、光谱学研究以及结构鉴定 (特别是复杂小分子天然产物的结构鉴定) 与生物学特性研究等多个领域均取得了重要的研究成果与开创性的贡献，因此他被科学界誉为“将天然产物彻底改变的科学家”。中西香尔教授曾获得多个国家及科研组织颁发的荣誉奖项，现为哥伦比亚大学终身教授，他一生中培养超过 550 多位研究生和博士后人员，是多位现今世界顶尖科学家的启蒙老师。

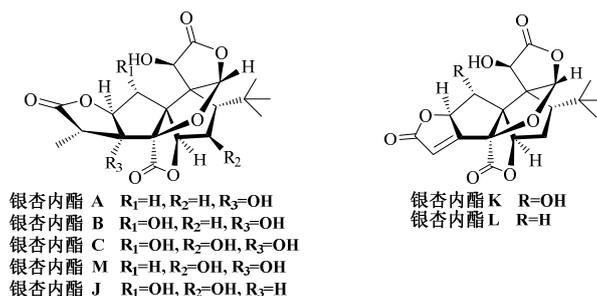


图 42 银杏内酯的化学结构

Fig. 42 Chemical structures of ginkgolides

## 8 结语

还有很多曾获诺贝尔奖的科学家为天然产物的研究、应用以及相关技术开发做出过突出贡献，限于篇幅本文就不再做详细介绍，如 1943 年诺贝尔生理与医学奖获得者丹麦科学家 Henrik Carl Peter Dam 和美国科学家 Edward Adelbert Doisy 在发现及对维生素 K(vitamin K) 的研究、1950 年诺贝尔生理与医学奖获得者美国科学家 Edward Calvin Kendall、Philip Showalter Hench 和瑞士科学家 Tadeus Reichstein 在肾上腺皮质激素 (adreno cortico hormones, ACTH) 及其结构与生物效应的研究、1952 年英国生物化学家、化学工程师 Archer John Porter Martin 与 Richard Laurence Millington Synge 发明分配色谱法 (partition chromatography) 等等。

回顾百余年诺贝尔奖历程和获奖者们与天然产物相关的研究成果，我们发现这些伟大的贡献主要集中在以下几个方面。

①**天然产物的发现**。从浩如烟海的天然产物中发现目标，找到具有特殊药理活性或未知结构的新奇化合物，进而通过提取分离纯化得到化合物单体，往往是进行天然产物化学研究的第一步工作，虽然其技术含量有限，但是巨大的工作量以及不确定性增加了取得成果的难度，同时，发现新化合物时所需的敏锐直觉、专业的判断与不断求索的精神对研究者的科学素养也有着很高的要求，作为一切天然产物研究的基础，这项工作的意义极其重要。Waksman 发现链霉素以及对微生物的研究；A. Fleming 等人对青霉素的发现与研究成果；屠呦呦教授发现青蒿素就是其中最重要的代表。

②**天然产物的性质研究与结构鉴定**。阐明化合物结构与性质是天然产物化学研究最主要的任务，绝大多数天然产物研究相关的获奖者也是因此取得成就，例如：“糖化学之父” H. E. Fischer、脂环族有机化合物研究的奠基人 O. Wallach、“生物碱之父” R. Robinson 等等，正是他们所有人毕生的研究成果形成了天然产物化学这门学科的基本框架和主要内容。

③**天然产物的全合成与结构修饰**。天然产物全合成集中体现了有机化学，尤其是有机合成反应和设计思想的发展与成就，因此成为有机化学中备受瞩目的领域，而诺贝尔奖从诞生至今的百余年历史，也恰好是天然产物全合成从缓慢发展到飞速进步以至于接近巅峰的历程，随着合成化学思想的创新、技术的提升与理论的完善，一个又一个结构极为复杂的天然产物全合成问题正在或已经被科学家解决，对天然产物的研究在推动有机合成化学发展方面起了极为重要的作用，一些重要的天然产物全合成甚至成为有机化学发展的里程碑。在因从事天然产物全合成研究而获得诺贝尔奖的科学家当中，R. B. Woodward 教授与 E. J. Corey 教授的成就最为瞩目，有人曾如此评价“Corey 的全合成是一门严谨的科学，Woodward 的全合成则是一门伟大的艺术”。

④**有机化学理论的提出**。天然产物种类的多样性与性质的复杂性极大地激发了科学家的思维，在研究过程中提出了许多重要的有机化学理论，而这些理论的应用与发展也进一步推动了对天然产物研究，甚至对整个有机化学也产生了深远的影响。在诺贝尔奖获得者当中，这样的实例不胜枚举，如：O. Wallach 通过对天然脂环式化合物研究提出的碳环张力理论，W. N. Haworth 通过对糖的结构研究提出了著名结构表示方法（即：Haworth projection），L. 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），R. Woodward 通过合成 VB<sub>12</sub> 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），D. H. Bartont 和 O. 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）等等。

⑤**天然产物分离和分析技术的发明**。在这个领域虽然因此获得诺贝尔奖的科学家人数并不多，但是他们的贡献却不可或缺，天然产物研究与技术的发明二者相辅相成，技术的革新往往能够推动对天然产物研究的进展，而随着研究的深入又对现有研究技术提出了新的要求，促使研究者在技术领域有所发展。2002 年诺贝尔化学奖的三名获奖者都是因在仪器分析技术领域的成就而获奖，这正是诺贝尔奖评委会乃至科学界对他们重要贡献的极大肯定。

自然环境的巨大差异造就了生物种类的多样性，生物种类的多样意味着其二次代谢产物结构的丰富，大自然用最简单的原料和最温和的条件合成了千奇百怪的天然产物，这些化合物结构的复杂、新奇与多样似乎永远能够超乎科学家的想象，这也是天然产物化学研究的魅力所在<sup>[44]</sup>。随着多学科之间的融汇交叉，技术水平的提高以及化学理论的创新，以天然产物为终身研究方向的科学家们未来一定会在诺贝尔奖获奖史乃至整个科学史上留

下更为精彩的篇章。

特别说明，本文为作者所编写《天然药物化学史话系列》之一，内容综合各种文献，文中图片均选自网络，在此谨向原作者表示感谢。

#### 参考文献:

- [1] 李鹭, 郭瑞霞, 贾会珍. 埃米尔·菲舍乐在生物化学领域的成就探析 [J]. 石家庄学报, 2013, 15(3): 37-41, 63.
- [2] Windaus A. Cholesterol [J]. *Ber D D Chem Gesell*, 1903, 36: 3752-3758.
- [3] Hoberman J M, Yesalis C E. The history of synthetic testosterone [J]. *Scientific American*, 1995, 272(2): 76-81.
- [4] Freeman E R, Bloom D A, McGuire E J. A brief history of testosterone [J]. *The Journal of Urology*, 2001, 165(2): 371-373.
- [5] Butenandt A, Hanisch G. The conversion of dehydroandrosterone into androstenol-(17)-one-3 (testosterone); a method for the production of testosterone from cholesterol (preliminary communication) [J]. *Chemische Berichte*, 1935, 68: 1859-1862.
- [6] Eschenmoser A, D Arigoni D. Revisited after 50 Years: The 'Stereochemical Interpretation of the Biogenetic Isoprene Rule for the Triterpenes' [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2005, 88(14): 3011-3050.
- [7] Ferguson J J, Durr I F, Rudney H. The biosynthesis of mevalonic acid [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1959, 45: 499-504
- [8] Ruzicka L, Wettstein A. The crystalline production of the testicle hormone, testosterone (Androsten-3-ol-17-ol) [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 1935, 18: 1264-1275.
- [9] Todd L. Robert Robinson (1886-1975) [J]. *Nat Prod Rep*. 1987, 4: 3-11.
- [10] Bentley K W. Sir Robert Robinson [J]. *Nat Prod Rep*. 1987, 4: 13-23.
- [11] Siegel A. Sir Robert Robinson's "Anthocyanin Period": 1922-1934 — A Case Study of an Early Twentieth-Century Natural Products Synthesis [J]. *Ambix*. 2008, 55(1): 62-82.
- [12] Gates M D, Tschudi G. The synthesis of morphine. *J Am Chem Soc*. 1952, 74(4): 1109-1110.
- [13] Robinson R. LXIII. A Synthesis of Tropinone [J]. *J Chem Soc Trans*. 1917, 111: 762-768.
- [14] de la 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.
- [15] Rapson W S, Robinson R. "307. Experiments on the synthesis of substances related to the sterols. Part II. A new general method for the synthesis of substituted cyclohexenones". *J Chem Soc*. 1935, 1285-1288.

- [16] Danishefsky S J, Masters J J, Young W B, *et al.* Total Synthesis of Baccatin III and Taxol [J]. *J Am Chem Soc.* 1956, 118 (12): 2843–2859.
- [17] Corey E J, Ohno M, Vatakencherry P A, Mitra R B. Total synthesis of *d,l*-longifolene [J]. *J Am Chem Soc.* 1961, 83 (5): 1251–1253.
- [18] Corey E J, Ohno M, Mitra R B, Vatakencherry P A. Total synthesis of longifolene [J]. *J Am Chem Soc.* 1964, 86 (3): 478–485.
- [19] Seeman J I. The Woodward–Doering/Rabe–Kindler Total Synthesis of Quinine: Setting the Record Straight[J].*Angew Chem Int Ed*, 2007, 46:1378 – 1413.
- [20] Woodward R B, Sondheimer F, Taub D, *et al.* The Total Synthesis of Steroids[J]. *J Am Chem Soc.* 1952, 74 (17): 4223–4251
- [21] Woodward R B, Bader F E, Bickel H, *et al.* The total synthesis of reserpine[J]. *J Am Chem Soc.* 1956, 78(9): 2023-2025.
- [22] Woodward R B, Cava M P, Ollis W D, *et al.* The total synthesis of strychnine[J]. *J Am Chem Soc.* 1954, 76(18):4749-4751. *Tetrahedron* 1963,19(2):247-288.
- [23] Woodward R B, Ayer W A, Beaton J M, *et al.* The total synthesis of chlorophyll[J]. *J Am Chem Soc.* 1960, 82(14): 3800-3802.
- [24] Craig G W. The Woodward Research Institute, Robert Burns Woodward (1917-1979) and Chemistry behind the Glass Door[J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2011, 94:923-946.
- [25] 郭瑞霞, 李力更, 付炎, 霍长虹, 王磊, 史清文. 天然药物化学史话: 奎宁的发现、化学结构以及全合[J]. *中草药*, 2014, 45(19): 2737-2742.
- [26] 付炎, 李力更, 王子方, 王磊, 史清文. 天然药物化学史话: 维生素 B<sub>12</sub> [J].*中草药*, 2015, 46(9): 1259-1264.
- [27] 郭瑞霞, 李力更, 王磊, 吴一兵, 史清文. 天然药物化学史话: 河豚毒素 [J].*中草药*, 2014, 45(9): 1330-1335.
- [28] Wilkinson G, Rosenblum M, Whiting M C, *et al.* The structure of iron bis-cyclopentadienyl [J]. *J Am Chem Soc.* 1952, 74 (8):2125–2126.
- [29] Editorial. The Woodward–Hoffmann Rules. *Angew. Chem. Int. Ed*, 2004, 43, 6568-6569.
- [30] Barton D H R. The conformation of the steroid nucleus [J]. *Experientia.* 1950, 6(8):316-320.
- [31] Corey E J, Vlattas I, Harding K. Total synthesis of natural (levo) and enantiomeric (dextro) forms of prostaglandin E<sub>1</sub> [J]. *J Am Chem Soc.* 1969, 91(2): 535-536.

- [32] Corey E J, Kang M C, Desai M C, *et al.* Total synthesis of (±)-ginkgolide B [J]. *J Am Chem Soc*, 1988, 110(2): 649-651.
- [33] Corey E J, Weigel Leland O, Chamberlin A R, *et al.* Total synthesis of maytansine [J]. *J Am Chem Soc*, 1980, 102 (21): 6613-6615.
- [34] Corey E J, Gin D Y, Kania R S. Enantioselective total synthesis of Ecteinascidin 743 [J]. *J Am Chem Soc*, 1996, 118(38): 9202-9203.
- [35] Corey E J, Crouse D N, Anderson J E. Total synthesis of natural 20(S)-camptothecin [J]. *J Org Chem*, 1975, 40(14): 2140-2141.
- [36] Corey E J. Retrosynthetic thinking—essentials and examples[J]. *Chem Soc Rev*, 1988, 17:111-133.
- [37] Corey E J. Impossible dreams [J]. *J Org Chem*, 2004, 69(9): 2917-2919.
- [38] 史清文, 李力更, 霍长虹, 张嫚丽, 王于方. 天然药物研究与新药开发 [J]. 中草药, 2010, 41(10): 1583-1589.
- [39] 史清文, 李力更, 霍长虹, 张嫚丽, 王于方. 天然药物化学学科的发展以及与相关学科的关系 [J]. 中草药, 2011, 42(8): 1457-1463
- [40] 李力更, 吴明, 史清文. 天然抗癌药物紫杉醇的全合成 [J]. 天然产物研究与开发, 2008, 20(6): 1104-1107, 1113. (国家级核心期刊)
- [41] 史清文. 天然药物化学史话: 紫杉醇 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 1878-1884.
- [42] 李鹭, 刘诣, 李力更, 王磊, 史清文. 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.
- [43] 郭瑞霞, 李鹭, 李力更, 霍长虹, 史清文. 天然药物化学史话: 银杏内酯 [J]. 中草药, 2013, 44(6):641-645.
- [44] 郭瑞霞, 李力更, 王于方, 霍长虹, 付炎, 王磊, 史清文. 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.

---

基金项目: 河北省中医药管理局课题 (2016040); 河北省教育厅重点课题 (ZD2016093); 河北医科大学教育科学研究重点课题

资助项目 (2012yb-19, 2014yb-21, 2016yb-9); 2016年河北医科大学校内科研发展基金 (kyfz111)