

## “天然药物化学”专业课中课程思政教育的案例-2

### 思政教育在高校专业课教学中的融入——以天然药物化学课程为例

2019年8月，中办、国办印发了《关于深化新时代学校思想政治理论课改革创新若干意见》，明确立德树人、铸魂育人的总体要求。这就要求我们高校教师加强课程教学改革中课堂思政的融入，在专业课课堂教学中努力将知识传授与价值引领相结合，把知识教育与价值观教育、能力培养有机结合起来，通过典型案例，引导、激发、教育学生，真正做到既教书同时又育人，从而推动和开展高校“课程思政”教育教学。

很多事件是偶然发现并取得成功的——尿素的合成、吗啡的发现、黄鸣龙改良反应、巴斯德的酒石酸旋光发现、合成染料的发现、青霉素的发现等等，这些偶然发现成就了合成化学、染料工业、立体有机化学、抗生素的兴起和众多大制药公司的发展。

### 机遇总是留给那些有准备的人

#### Fortune favors the prepared minds

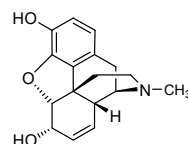
科学王国的“最完美无缺的人”：Louis Pasteur (1822-1895)

#### 案例-1 Friedrich Sertürner 意外发现吗啡

1806年23岁的药房实习药剂师Friedrich Sertürner从鸦片的提取液中加入氨水意外得到了一种不同于以往的白色结晶-吗啡，标志着植物化学这门学科的形成和单体成分作为药物的开始，从而影响和改变了有机化学、分析化学、药理学、生物学、毒理学、生物化学等一系列学科的发展。



Friedrich Sertürner



Morphine

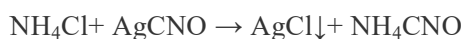
#### 案例-2 维勒意外合成有机物尿素-挑战权威、大胆创新、锲而不舍、

## 反复求证

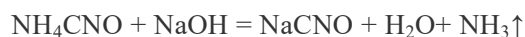
1810年“有机化学之父”、瑞典化学元老级人物 Jöns Jacob Berzelius (贝采利乌斯, 1779-1848) 提出“生命力”学说: 生命体内存在着一种神秘的, 超越自然东西在遥控着一切生命物质, 认为有机物只能来自活的机体, 生物依靠一种“生命力”进行的反应, 根本不可能在实验室内完成。



1824年, 24岁的维勒 (Friedrich Wohler, 1800-1882) 为了制备氰酸铵  $\text{NH}_4\text{CNO}$ , 用氯化铵和氰酸银  $\text{AgCNO}$  反应, 这是一个简单的沉淀反应:

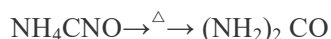


之后过滤掉白色沉淀, 加热使溶液蒸发结晶, 按理来说应该得到  $\text{NH}_4\text{CNO}$  晶体, 他取出晶体置于强碱溶液中, 本应有氨气放出:



然而并没有闻到氨气的臭味, 石蕊试纸也没变色, 与酸反应也不能产生氰酸, 他断定, 这白色晶体肯定不是氰酸铵。

维勒当时也发现这种白色晶体具有尿味, 就想到尿素, 他将从尿中提炼出的尿素与这白色晶体进行平行实验, 发现两者性质及组成完全相同, 由此认定, 这就是尿素。现在我们知道是加热使得原本生成的氰酸铵发生分子内重组, 同分异构转变, 得到白色结晶状有机物——尿素  $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$ 。



在接下去的日子里, 他一遍又一遍地重复氨溶液与氰酸的反应过程, 分析那个本应称做“氰酸氨”的晶体的成分。通过实验, 数据越来越精确, 氮、氢、氧以及碳的百分比含量, 已经确凿无疑。

用人工方法从无机物合成了尿素, 这一结果使维勒非常吃惊。按传统的“生命力论”学说, 只有活组织才能形成尿素, 可现在他却用无机物把它制造出来。为了证实自己的发现, 维勒谨慎地将这个实验重复做了许多次, 每次都得到了相同的结果, 最后他终于肯定了自己的实验结果, 确实制造出了尿素。1828年, 他把自己的研究成果写成了一篇总结性的论文:《论尿素的人工生产》, 公布于世。从而颠覆了“生命力论”, 打破了生命与无生命的界限, 开创

了有机化学人工合成的新纪元。1828年，Jöns Jacob Berzelius 在此基础上提出了著名的“同分异构”概念。同分异构体的发现可以认为是立体化学的开端。



Friedrich Wöhler (1800 – 1882)



Jöns Jacob Berzelius (贝采利乌斯 1779 – 1848)

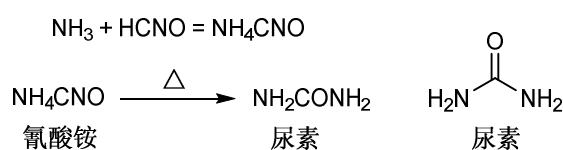


图1 Wöhler 的尿素合成与尿素的化学结构

1806年贝采利乌斯还提出“有机化学”的概念和应用元素符号代替元素的方法。



图2 Hermann Kolbe

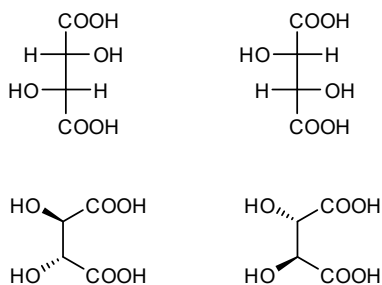
1845年，Wöhler 的学生、德国化学家 Adolph Wilhelm Hermann Kolbe (1818-1884, 图2), 通过二硫化碳 (Carbon disulfide) 合成了乙酸, 再次证明有机物可以人工合成。Kolbe 还首先提出了“有机合成(synthesis)”的概念, 发明了著名的 Kolbe-Schmitt 反应(Kolbe process), 为乙酸水杨酸 (salicylic acid) 和阿司匹林 (aspirin) 的合成奠定了基础, 为现代有机化学做出了诸多开创性贡献

### 案例-3 路易斯·巴斯德偶然发现酒石酸旋光性

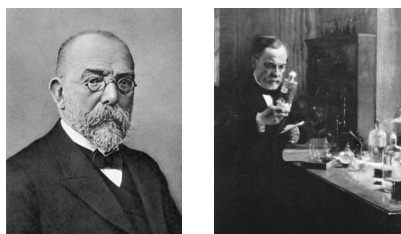
巴斯德(Louis Pasteur, 1822-1895年)是19世纪法国伟大的有机化学家和微生物学家。巴斯德被称为进入科学王国的“最完美无缺的人”——由于他不仅是个理论上的天才, 还是个善于解决实际问题的人。作为近代微生物学的奠基人, 应该说, 巴斯德像牛顿开辟出经典力

学一样，开辟了微生物学领域。巴斯德将显微镜的观察结果与化学分析的精确结果历史性地相结合，使得化学与生物学的奇妙综合就此拉开序幕。

Dextrotartaric acid      Levotartaric acid



不同构型酒石酸的立体结构



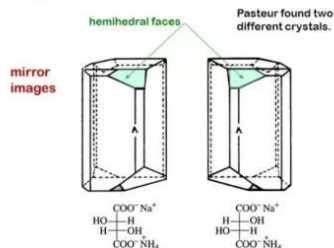
Louis Pasteur (1822-1895)

Carl Wilhelm Scheele 发现酒石酸后，1832 年法国物理学家 Jean Baptiste Biot (1774-1862) 观察到了这一化合物的旋光性 (optical activity)。1848 年，年仅 26 岁的 Louis Pasteur 在显微镜下观察外消旋 (racemic) 的酒石酸时发现了手型 (chirality) 现象，开创了对物质光学性质的研究。这一震撼化学界的发现不仅为后来的立体化学的建立具有重要影响，Pasteur 将显微镜的观察结果与化学分析的精确结果历史性地相结合，使得化学与生物学的奇妙综合就此拉开序幕，开创了“生物化学”这一新领域的先河。路易·巴斯德被世人称颂为“进入科学王国的最完美无缺的人”，他不仅是个理论上的天才，还是个善于解决实际问题的人。他于 1843 年发表的两篇论文——“双晶现象研究”和“结晶形态”，开创了对物质光学性质的研究。



酒桶底部的酒石酸结晶和显微镜下的酒石酸结晶

### Crystals of Sodium Ammonium Tartrate

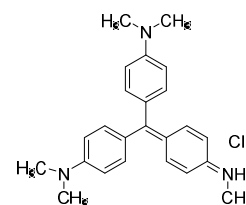
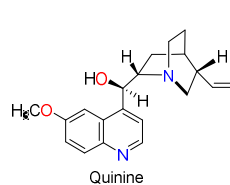
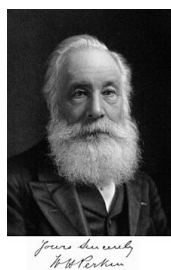


2003 年美国化学会的“美国化学化工新闻”评选出历史上最美实验：巴斯德的手性酒石盐晶体实验是化学史上最美丽实验第一名。

### 案例-4 William Perkin (1838 - 1907)偶然发现苯胺紫

1856 年 18 岁的 William Perkin (1838–1907)合成老师 A.W. von Hofmann (1818 - 1892)交给的合成奎宁的任务时偶然合成了紫色染料木槿紫。并由此开始了德国的染料工业。

2003 年美国化学会的“美国化学化工新闻”评选出历史上最美实验：William Perkin 发现苯胺紫实验是化学史上最美丽实验第 5 名。



A.W. von Hofmann (1818-1892) William Perkin

### 案例-5 Fleming 偶然发现青霉素和溶菌酶

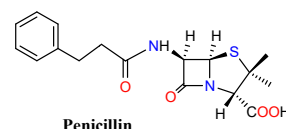
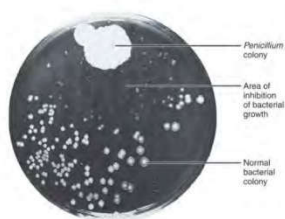
Sir Alexander Fleming 一生有两个重大发现都是偶然发现：溶菌酶和青霉素。如果细致地对待身边出现的不起眼的小事，甚至有可能做出影响历史进程的事情。

1922 年，他一不留神让自己的鼻涕掉落到手中的培养皿中，结果后来发现鼻涕周围不长菌——这让他进一步发现了溶菌酶。

1928 年，Sir Alexander Fleming 在一次度假归来后，发现他的培养皿中，用于观测的葡萄球菌长了一大团霉，霉团周围的葡萄球菌被杀死了，只有在离霉团较远的地方才有葡萄球菌。

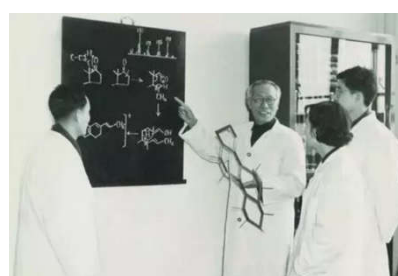
菌生长。这位与细菌进行过多年抗争的科学家立刻想到，会不会是霉菌将周围的葡萄球菌杀死了？

Fleming 随即开始对此设想进行求证。三年的实验让他确信，这一霉菌所产生的一种化学物质，可对多种细菌具有致命的杀伤力并且不会伤害正常细胞。由于这种物质产生于被人们称为青霉菌的霉菌，因此，弗莱明将它命名为“青霉素”(penicillin, 又译成盘尼西林)。



10 年之后，澳大利亚科学家 Howard Florey(1898-1968)和德国天才生物化学家 Ernst Chain(1906-1979) 成功开发出第一个改变历史进程的抗生素。

### 案例-6 黄鸣龙偶然发现了“Wolff-Kishner—HUang 改良还原法”



黄鸣龙(1898—1979)，江苏扬州人，有机化学家，我国甾体激素药物工业的奠基人，1924 年获德国柏林大学哲学博士学位。上世纪 50 年代，在黄鸣龙带领下，以国产薯蓣皂素为原料，经 7 步化学反应合成的“可的松”。1945-1949 年，在美国哈佛大学化学系甾体化学家 Louis Frederick Fieser 研究室作访问研究员。在哈佛大学期间，一次他做实验时因临时有事外出，便托同事代管。等他回来时东西已烧干，但他没有把残渣扔掉，而是继续观察分析，结果发现了 Wolff-Kishner 反应的产物。通过改变一系列条件，改良了该反应，即著名的“Wolff-Kishner-Huang 改良还原法”。虽然改良的 Wolff-Kishner 还原法是在偶然中发现的，但却与他多年一贯严格的治学态度分不开。

## 案例-7 Warfarin“华法林”的偶然发现



1933年正值美国经济大萧条，作为当地重要经济支柱的畜牧业也受到重创，更是令当地农场主的生活雪上加霜。其中就有一位名叫 Ed Carlson 的牧场主损失尤为惨重、几近破产，绝望中的 Ed Carlson 在一场暴风雪中，载着一头死去的小母牛、一桶没有凝固的牛血和约一百磅的变质的甜苜蓿草料驱车前往附近的威斯康星大学进行求助。当时主要从事农业化学研究的 Karl Paul Link (1901-1978) 教授接受了委托开始寻找杀死牛羊的“凶手”。寻找具有抗凝血活性化学成分的研究从 1933 年开始，1941 年 Link 弄清了“甜苜蓿病”的真相，原来甜苜蓿含有的香豆素使之具有香味，单个的香豆素成分并无毒性，而一旦腐烂变质后，在霉菌的作用下发生化学反应生成了双香豆素。双香豆素通过与维生素 K 发生竞争性抑制，阻碍维生素 K 依赖性凝血因子的合成，从而起到抗凝血作用。牧场上的牛羊也正是因为吃了含有双香豆素成分的腐败牧草，从而导致血液无法凝固最终流血不止而亡。

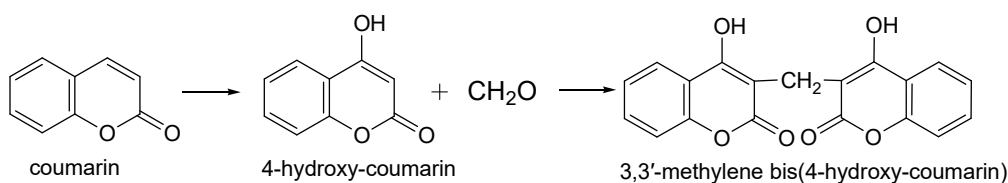
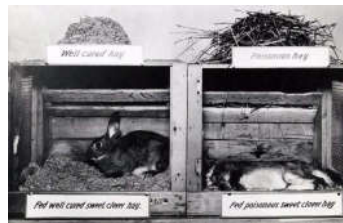
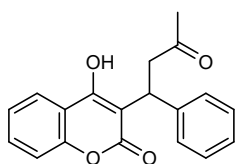


图 霉菌作用下合成的双香豆素

“香豆素化合物”，既然它可以杀死牛羊，那么是否同样可以杀灭老鼠呢？特定的时期、特定的环境加上科研人员灵光一现的想法，终于将双香豆素送上了成为抗凝药物的研发之路。Link 课题组先后合成了约 150 个双香豆素类化合物，经过反复试验，编号为 42 的化合物最终脱颖而出，即 3-丙酮基苄基-4-羟基香豆素。1948 年，作为毒鼠药，Link 给这个化合物申请了专利，并用资助他研究的基金会 (Wisconsin Alumni Research Foundation) 名称的首字

母 WARF 命名该化合物为 warfarin，即“华法林”，由此华法林正式诞生，奠定了广泛使用口服抗凝剂的基础。



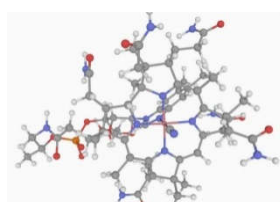
华法林结构式；林克教授在威斯康星大学生化实验室；左为吃了干燥草料的家兔，右为吃了腐败草料

### 案例-8 X 射线”的偶然发现

1895 年 10 月德国实验物理学家 Wilhelm Roentgen (1845-1923) 在真空管中测试阴极射线时，发现了一种具有透射性质神秘的绿光。Röntgen 用一种未知的射线拍摄了他夫人的手的照片，显示出手的骨骼结构引起巨大反响。因为当时无法确定这一新射线的本质，Röntgen 把这种以前未知射线称为 X-射线。并被应用到医学领域，为人类利用 X-射线诊断与治疗疾病开拓了新途径。有史以来，人类第一次可以在不进行手术的情况下查看身体内部。革命性地推动了物理学和医学的发展并创立了新的学科。W. Roentgen 发现的 X-射线直接影响了 20 世纪许多重大科学发现，为人类利用 X 射线诊断与治疗疾病开拓了新途径，并为他赢得了 1901 年首届诺贝尔物理学奖。



### 案例-9 田中耕一偶然发现生物大分子的质谱分析法





日本京都岛津制造所科学家田中耕一 (Koichi Tanaka) 在一次检测维生素 B12 分子量的实验中，误把甘油 (丙三醇) 当成丙酮，加入了试剂，他采取激光照射，促使甘油挥发，希望可以“还原”试剂，进行下一次实验。这时候，田中惊讶地发现，他检测到了热稳定性不好的维生素 B12 的分子量。说明甘油的加入，对分子量大、热稳定性差的有机化合物的激光电离，具有促进作用，从而大大降低检测和分析生物大分子的难度，这就是软激光脱着法。田中耕一因“发明了对生物大分子的质谱分析法”而荣获 2002 年诺贝尔化学奖。