

• 专 论 •

天然药物化学史话：天然产物的生物合成

王 伟, 李韶静, 朱天慧, 李力更, 张嫚丽*, 史清文*

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: 天然产物因其独特的化学结构, 往往具有特定靶点、专一性结合的能力而表现出良好的生物活性, 因而一直是生物活性前体化合物和新药发现的重要源泉。植物体通过一次代谢过程和二次代谢过程, 仅用简单的原料二氧化碳和水, 在酶的作用下就合成了结构千差万别的各类型天然产物。其中一些结构特异、生物活性较强的化合物也成了有机合成化学家们竞相研究的热点。阐明天然产物的生物合成途径, 不仅有助于天然产物人工合成的设计和结构推导; 同时, 生物合成的原理、反应类型及反应机制也为有机合成研究领域提供了灵感, 开拓了思路, 催生了许多新颖的合成方法; 以天然产物化学和分子生物学的发展和融合为基础的化学生物学和合成生物学的诞生将催生下一次生物技术革命。

关键词: 生物合成; 天然产物; 反应类型; 人工合成; 结构推导

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)14-3193-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.14.001

Historical story on natural medicinal chemistry: Biosynthesis of natural products

WANG Wei, LI Shao-jing, ZHU Tian-hui, LI Li-geng, ZHANG Man-li, SHI Qing-wen

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

Abstract: Natural products are the main resource of leading compounds and new drugs because of their unique chemical structures and strong bioactivities. Through the primary and secondary metabolic processes, the plants synthesize various types of natural products only using carbon dioxide, water, and enzymes. Some of these structure-specific bioactive compounds have become the hot spots for organic synthetic chemists. To figure out the biosynthesis pathway of natural products is helpful for the artificial synthesis and structure elucidation of natural products; Meanwhile, the principle of biosynthesis, reaction classification, and reaction mechanism also provide inspiration for the research field of organic synthesis. Chemical biology and synthetic biology based on the development and integration of natural product chemistry and molecular biology also promote the birth of new disciplines.

Key words: biosynthesis; natural products; reaction classification; artificial synthesis; structure elucidation

1804 年德国药剂师 Friedrich Wilhelm Adam Sertüner (1783—1841) 第一次从罂粟中分离得到纯的吗啡 (morphine), 开创了天然药物化学研究的先河。直至 19 世纪下半叶, 已经从自然界 (主要是植物) 中分离出一系列的天然成分。随着这些成分不断地被发现和积累, 化学家们开始对这些小分子来源及它们在植物体内的形成过程产生了兴趣。本文将对天然产物的生物合成, 从诞生到发展过程中的一些代表性合成反应进行综述, 阐明天然产物生物

合成发展的历史脉络及其在天然药物化学、有机化学及促进新学科发展的重要作用。

1 生物合成假说的提出

德国化学家瓦拉赫 (Otto Wallach, 1847—1931, 图 1) 经过短暂的兵役之后, 1872 年进入波恩大学凯库乐 (Friedrich August Kekulé, 1829—1896) 实验室开始了挥发油的研究。在从天然植物中提取挥发油的研究过程中, 瓦拉赫发现其中主要成分是低相对分子质量、不饱和的有机分子, 这些分子与之

收稿日期: 2018-05-11

基金项目: 河北省教育厅软科学研究及科普专项基金 (18K54803D); 英国先正达研究基金会资助 (2016-Hebei Medical University-Syngenta-05); 2016 年河北医科大学校内科研发展基金 (kyfz111); 河北省教育厅重点课题 (ZD2016093)

作者简介: 王 伟 (1972—), 女, 高级实验师, 河北医科大学药学院实验中心主任, 从事药物化学相关研究工作。

*通信作者 张嫚丽, 女, 博士, 硕士生导师, 主要从事天然产物活性成分研究。Tel: (0311)86265634 E-mail: zhang-manli@163.com

史清文, 男, 博士, 博士生导师, 主要从事天然产物活性成分研究。Tel: (0311)86261270 E-mail: shiqingwen@hebm.edu.cn

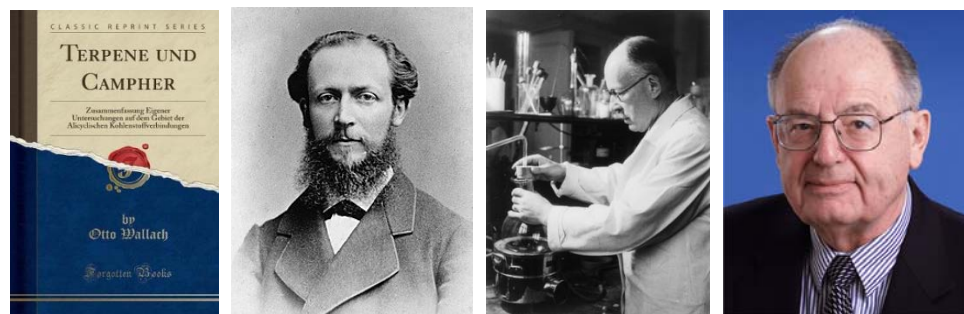


图 1 《萜类与樟脑》的封面及 Otta Wallach (左)、Leopold Ružička (中) 及 Albert Eschenmoser (右)

Fig. 1 Cover of *Terpene and Campher* and Otta Wallach (left), Leopold Ružička (middle), and Albert Eschenmoser (right)

前认识的低相对分子质量有机烃类化合物的性质大不相同, 并且瓦拉赫发现, 作为挥发油中主成分的这些小分子有机化合物之间存在着某种联系, 大都是由 2 个或 2 个以上异戊二烯 (isoprene, C_5H_8) 单位构成的含氧聚合物 (polymers), 其将这类化合物命名为萜烯 (terpenes)。瓦拉赫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 (图 2), 于 1887 年首先总结提出了“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 (head-to-tail) 相连聚合并衍变的。此规则也被称为“一般的异戊二烯规则 (general isoprene rule)”“经验的异戊二烯规则 (empirical isoprene rule)”或“化学的异戊二烯规则 (chemical isoprene rule)”。1909 年瓦拉赫发表了达 600 余页的学术著作《萜类与樟脑》(*Terpene and Campher*, 图 1)。在人类历史上, 挥发油的应用由来已久, 挥发油的研究在有机化学发展的初期就已经出现, 但直到 19 世纪末因为瓦拉赫的研究才归纳出挥发油中萜类化合物的结构单元, 也为现代香料科学的发展奠定了基础。瓦拉赫也因此获得了 1910 年的诺贝尔化学奖。

瑞士苏黎世联邦理工学院 (ETH Zürich) 化学家 Leopold Ružička (1887—1976, 图 1) 在瓦拉赫的研

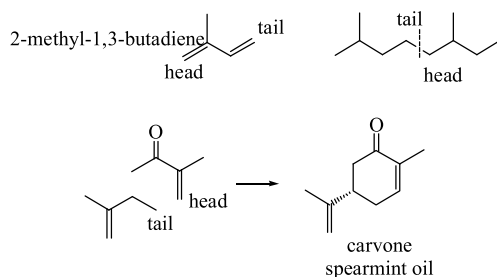


图 2 异戊二烯头尾相连合成香芹酮

Fig. 2 Carvone synthesized from isoprene units

究基础上, 进一步对萜类化合物进行深入研究, 发现异戊二烯本身并不直接参与萜类化合物的形成过程, 而是异戊二烯的活化形式异戊烯基二磷酸 (isopentenyl pyrophosphate, IPP) 和二甲丙烯二磷酸 (dimethylallyl pyrophosphate, DMAPP) 直接参与萜类化合物的生物合成。1953 年他提出了“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羟戊酸 (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^[1], 见图 3。由于 Leopold Ružička 在萜类化合物、甾体激素、植物杀虫剂等方面的巨大成就, 他的实验室成为世界有机化学的研究中心。Leopold Ružička 也因此获得了 1939 年诺贝尔化学奖。在此期间, Leopold Ružička 的博士生, 世界著名化学家 Albert Eschenmoser (1925—, 图 1) 也做出了相当大的贡献^[2-4]。

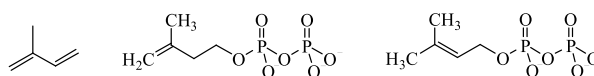


图 3 异戊二烯、异戊烯基二磷酸及二甲丙烯二磷酸的结构
Fig. 3 Structures of isoprene, isopentenyl pyrophosphate, and dimethylallyl pyrophosphate

2 聚酮理论 (polyketide theory)

1893 年英国化学家 John Norman Collie (1859—1942, 图 4) 从地衣中分离出酚性化合物苔黑素 (orcinol), 接着在 1907 年又分离出苜色酸 (orsellinic acid, 图 5), 他和他的学生推测这类化合物可能是通过乙酰基首尾相连或烯酮 (ketene, $CH_2=C=O$) 聚合而成, 并把它们称之为聚乙酰 (polyacetyl) 类化合物, 这是聚酮理论的雏形^[5-8]。

Collie 的聚酮理论思路沉寂了近半个世纪以后, 1953 年澳大利亚化学家 Arthur John Birch (1915—

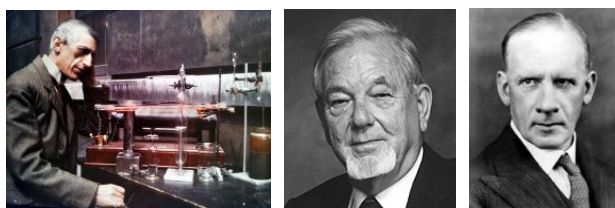


图 4 John Norman Collie, Arthur John Birch 和 Robert Robison (从左到右)

Fig. 4 John Norman Collie, Arthur John Birch, and Robert Robison (from left to right)

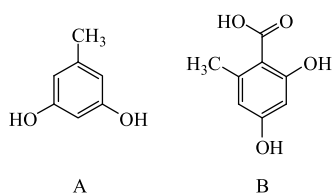


图 5 苔黑素 (A) 和苔色酸 (B) 的结构

Fig. 5 Structures of orcinol (A) and orsellinic acid (B)

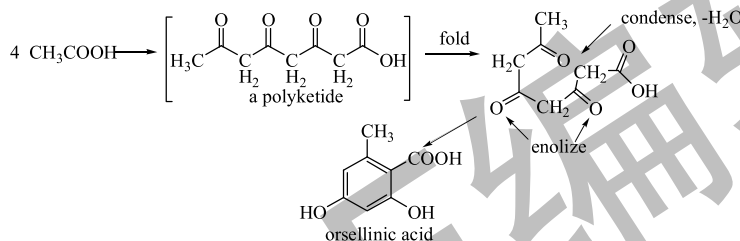


图 6 4 个乙酸单元聚合反应得到聚乙酰 (聚酮只是中间产物)

Fig. 6 Condensation reaction of four acetic acid give an acetogenin (polyketide is a formal intermediate, not always having a real existence)

Robison (1886—1975, 图 4) 发现了几类天然产物结构之间的生源关系, 1955 年牛津大学出版了其著作《天然产物的结构关系》(*The Structural Relations of Natural Products*), 提出了著名的生源学说, 包括所谓的聚酮次甲理论 (polyketonmethylene theory), 首次采用聚酮生物合成 (polyketide biosynthesis) 进行表述。

3 同位素示踪法 (isotopic tracer method)

同位素示踪法是利用放射性核素作为示踪剂对研究对象进行标记的微量分析方法。1896 年英国化学家, 也是 1921 年获诺贝尔化学奖得主 Frederick Soddy (1877—1956, 图 7) 发现了放射现象, 而后发现了同位素的存在, 1913 年正式引进同位素一词 (isotopes)^[15]。1912 年瑞典化学家、核医学之父 George Charles de Hevesy (1885—1966, 图 7) 首先试用同位素示踪技术, 并陆续做了许多相关工作^[16-17], 并因其开创性贡献获得了 1943 年的诺贝尔化学奖。1932 年美国哥伦比亚大学化学家 Harold Clayton Urey (1893—1981, 图 7) 发现了重氢 (deuterium)

1995, 图 4) 进一步发展完善了 Collie 的聚酮理论 (图 6)。因缺乏实验证据被《英国化学会志》(*the Journal of the Chemical Society*) 拒稿后, Birch 转而投向了刚刚创刊不久的《澳大利亚化学会志》(*Australian Journal of Chemistry*)^[9], 并陆续发表了多篇相关研究^[10-14]。1955 年开始用同位素标记的乙酸酯证实了聚酮类化合物来源于乙酰的聚合。直到 20 世纪 50 年代中期 Robert

同位素, 用于探索追踪生物合成途径, 并因发现氢的同位素氘获得 1934 年诺贝尔化学奖。1934 年法国科学家 Frederic Joliot-Curie (1900—1958, 图 7) 和 Irène Joliot-Curie (1897—1956, 图 7) 夫妇 (1935 年诺贝尔化学奖获得者) 发现了人工放射性 (artificial radioactivity), 1940 年末至 1950 年初发现了放射性同位素 ¹⁴C, 为放射性同位素示踪法更快的发展和在生命科学、医学、化学等领域广泛应用提供了基本条件和有力保障, 为人们认识世界开辟了一个新的途径^[18]。

20 世纪 30 年代美国哥伦比亚大学生物化学家 Rudolph Schoenheimer (1898—1941, 图 8) 建立了用同位素追踪生物代谢产物的方法^[19-20]。Schoenheimer 团队的 Konrad Emil Bloch 博士 (1912—2000, 图 8) 掌握了这种方法, 并将其用于胆固醇的研究, 弄清楚了胆固醇的生物合成途径, 并阐明胆酸、性激素和维生素 D 均来源于胆固醇^[21-25]。德国科学家 Feodor Felix Konrad Lynen (1911—1979, 图 8) 确定了合成胆固醇的原料乙酰辅酶 A

(acetyl-coenzyme A) 的结构及其与脂肪酸的关系, 二人分享了 1964 年的诺贝尔生理学或医学奖。在此以前, Fritz Albert Lipmann (1899—1986) 因为发现辅酶 A (coenzyme A, CoA, 图 9), 获得了 1953 年的诺贝尔生理学或医学奖。其实, 在 1953 年, 美

国化学家 Robert Burns Woodward (1917—1979, 1965 年获诺贝尔化学奖获得者) 和英国化学家 Robert Robinson (1886—1975, 1947 年获诺贝尔化学奖获得者) 都对胆固醇的生物合成提出了自己的假说。



图 7 Frederick Soddy, George Charles de Hevesy, Harold Clayton Urey 和 Frederic, Irène Joliot-Curie 夫妇 (从左到右)
Fig. 7 Frederick Soddy, George Charles de Hevesy, Harold Clayton Urey, and Joliot-Curie couples (from left to right)



图 8 Rudolph Schoenheimer, Konrad Emil Bloch 和 Feodor Felix Konrad Lynen (从左到右)
Fig. 8 Rudolph Schoenheimer, Konrad Emil Bloch, and Feodor Felix Konrad Lynen (from left to right)

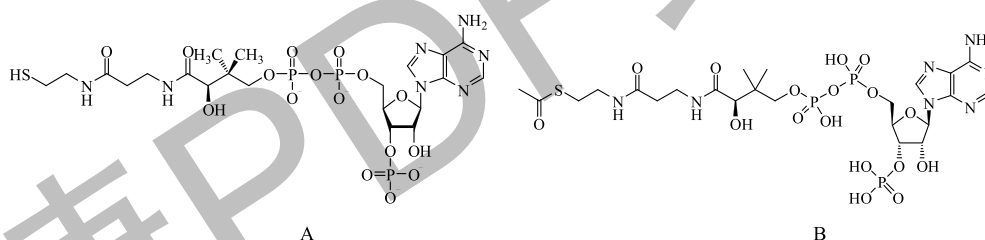


图 9 辅酶 A (A) 和乙酰辅酶 A (B) 的结构

Fig. 9 Structures of coenzyme A (A) and acetyl-coenzyme A (B)

生物合成理论研究的辉煌时代是在 20 世纪 60 年代中期, 其重要的标志是异戊二烯途径和氨基酸途径的确立。用放射性同位素追踪标记方法验证了 Ruzicka 提出的生源异戊二烯规则 (biogenetic isoprene rule), 发现 MVA 可作为乙酸替代物而起作用, 进而确立了异戊二烯途径 (isoprene pathway) 在萜和甾体类化合物生物合成中的重要作用。1950 年德国生物化学家 Feodor F. Lynen 发现了焦磷酸异戊烯酯 (IPP) 的存在。1956 年美国默克公司化学家 Karl August Folkers (1906—1997, 图 10) 发现了 MVA 的存在, 由此证明了“生源的异戊二烯规则”假设成立 (图 11)。1993 年法国学者 Rohmer 等^[26]又发现了新的非甲戊二羟酸合成途径 (non-mevalonic acid pathway,

mevalonate-independent pathway, 图 12), 并进行了相关研究^[27-29]。

20 世纪 50 年代中期 Robison 还提出了氨基酸是生物碱的生物合成前体物假说, 1960 年被英国剑桥大学 Alan Rushton Battersby 等学者用放射性同位素标记方法所证实。迄今为止, 生物合成已经发展成为颇具生命力的学科, 其研究范围已几乎涉及所有类型的天然产物。

4 三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle)

最初, 生物化学和天然药物化学联系非常密切。因对细胞化学 (特别是蛋白质和核酸) 有卓越的研究成就而获得 1910 年诺贝尔生理学或医学奖的德国著名的生物化学家 Albrecht Kossel (1853—1927, 图 13), 细胞化学的奠基人, 于 1891



图 10 Karl August Folkers, Michel Rohmer 和 Alan Rushton Battersby (从左到右)

Fig. 10 Karl August Folkers, Michel Rohmer, and Alan Rushton Battersby (from left to right)

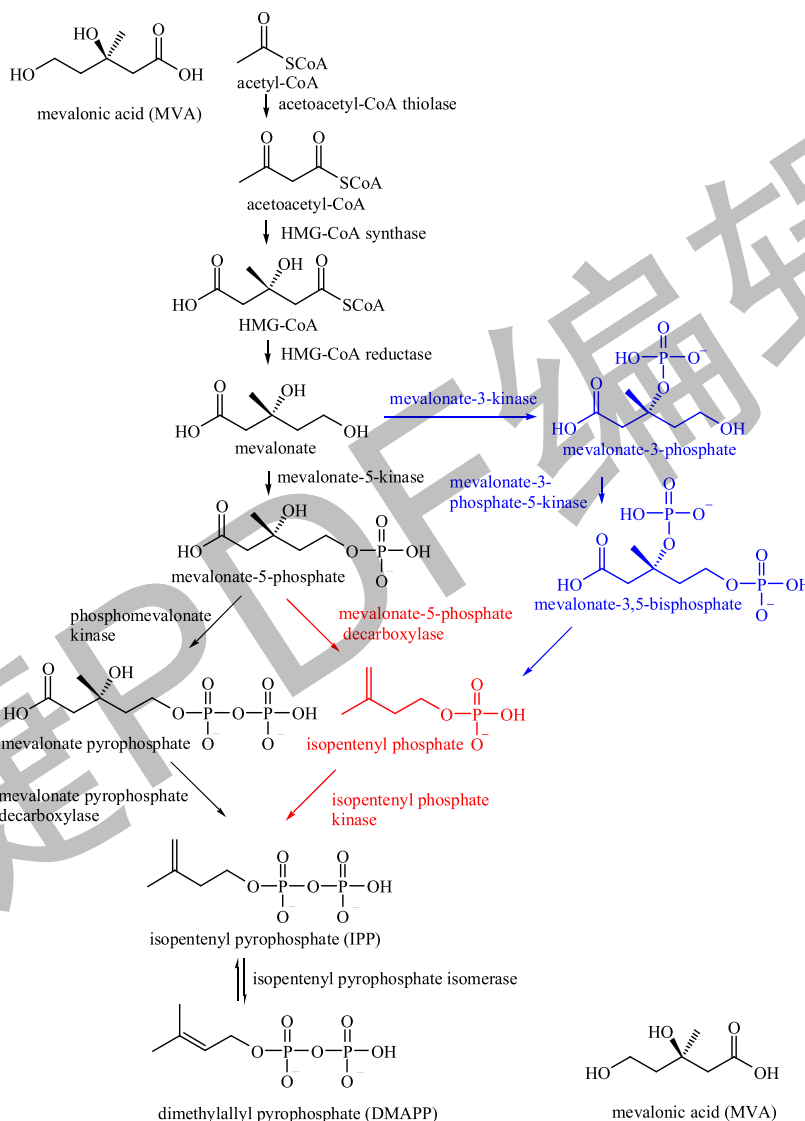


图 11 MVA 合成途径

Fig. 11 MVA biosynthetic pathway

年首次提出一级代谢产物 (primary metabolites) 和二级代谢产物 (secondary metabolites) 的概念。Kossel 还首次分离出了茶碱 (theophylline), 茶碱为茶叶和咖啡的有效成分。绿色植物和藻类植物体内碳的代谢途径均是从光合作用开始的, 通常

可将代谢过程大致分为 4 个区 (A~D): A 区是光合作用产生的葡萄糖及其糖酶解, 这部分是全部代谢的基源; B 区主要是葡萄糖代谢产生的有机酸; C 区是前体物; D 区是二级代谢产物。三羧酸循环在其中起了重要作用。