
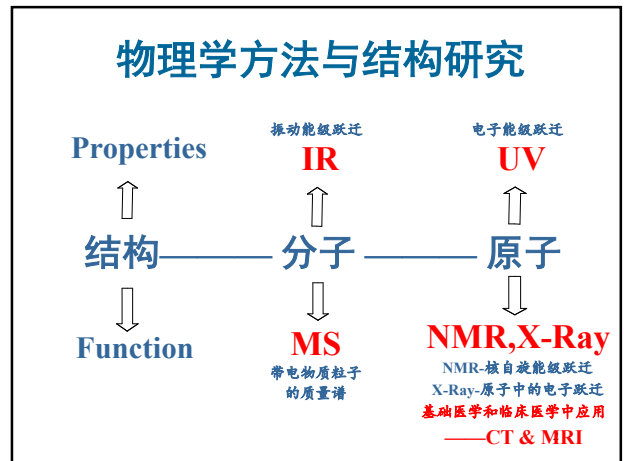


河北医科大学
HEBEI MEDICAL UNIVERSITY


研究生实验仪器平台课

Introduction of MS, NMR, X-Ray Crystallography

史清文 教授
QQ 46897262, Tel 86265634
http://202.206.48.213:8091/

What Is Medicine and A Medicine ?



生命是由物质组成的，物质的本质是化学的。机体正常功能的维持是由于体内特定的化学物质间相互反应来完成的。机体的正常生理状态的保持和病理状态的产生都有其物质基础，即是机体内化学反应的平衡或失衡的结果。

药物就是通过维持或干预这些化学反应来达到治疗的目的分子。




A medicine is any chemical (Syn. or Nat.) that affects the way our body works.

“药学开创健康生活”

CN1[C@H]2CC[C@@H]1[C@@H](C=C)C2
Quinine

CC1(C)NC(=O)C(C1)C(=O)N
Penicillin

CC12CCC3=C1C(=C(C=C3)OC)C4C2=CC(=C4)O
Progesterin

历史上死于疟疾的人数远远多于所有死于战争人数的总和

“药学使我们的生活更美好”

心血管病死亡占我国城乡居民总死亡原因的首位，农村为44.6%，城市为42.51%。心血管病的疾病负担日渐加重，已成为重大的公共卫生问题。

- 心血管药物-1962年英国James Black首次报道β-receptor blocker 有阻断去甲肾上腺素对心脏的刺激并降低心肌耗氧量的作用。 James W. Black 1988 NP **心得安**
- 心血管药物-血管紧张素 I 转化酶抑制药(ACEI)-**卡托普利** (开搏通) Captopril-  
- 1976年Akira Endo(远藤章)分离出首个他汀类药物。  

这三种心血管药物延长并改善了全球数以亿计的得了心血管疾病患者的生命。

药物源于草

药—治病之草也 Medicine - Therapeutic Herbs

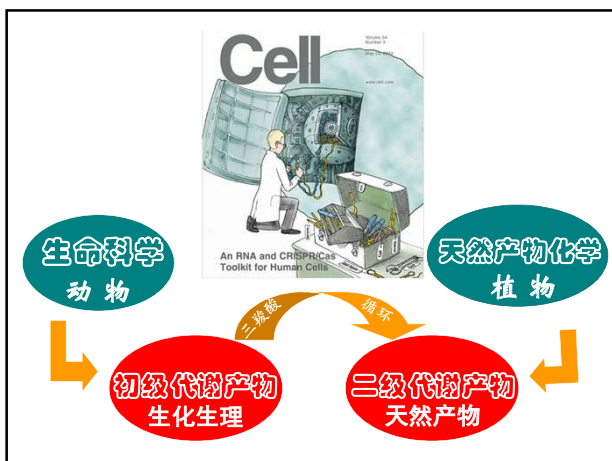
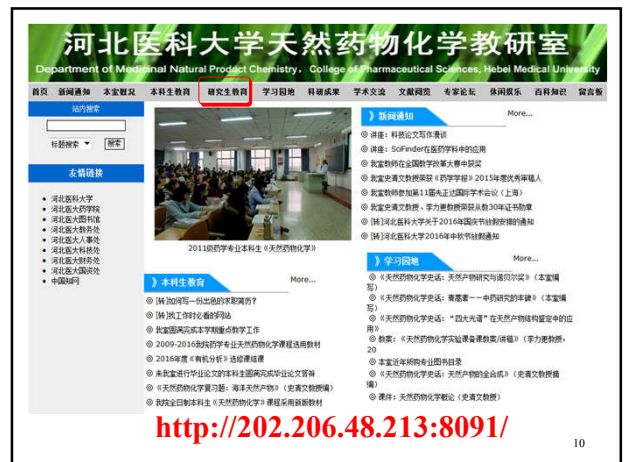
远古时代，人类祖先们就根据生活经验从自然界寻找被称为“药”的一类天然物质来缓解和解除人们所受头疼感冒等疾病的折磨。这种来自天然的能治病的“物质”被称之为“天然药物”并流传下来，当今世界上无论哪个民族至今还有不少仍在使用的流传了几千年的“天然药物”。大概200多年前人们开始探索其中的有效成分，并诞生了“天然药物化学”。100多年前才诞生了现在的“西药”。

藥 { 藥

Herb
Happiness



Trial and Error

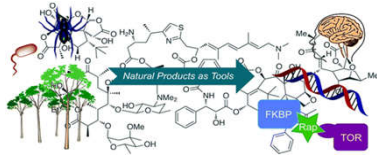


天然产物化学促进生命科学的发展

天然产物作为化学和生物学之间一个天然的通道，是大自然经过漫长的筛选和进化选择出来的。生命科学的发展急需应用新的小分子作为分子探针去帮助研究已知的生物反应机理，去发现尚未被阐明的生物作用机理，去验证全新的生物药物靶点，去解决重大的医学难题。天然产物作为化学小分子探针做出了其他生物技术方法无法企及的特殊贡献，并此催生了一门新的学科——(天然产物)化学生物学。

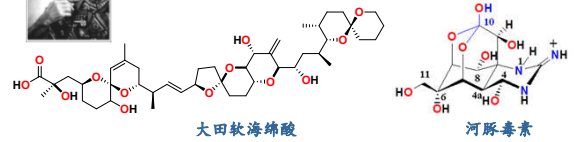


Stuart L. Schreiber, Harvard Uni.



Natural Products as Chemical Probes

天然产物—研究生命科学和分子生物学的有效工具



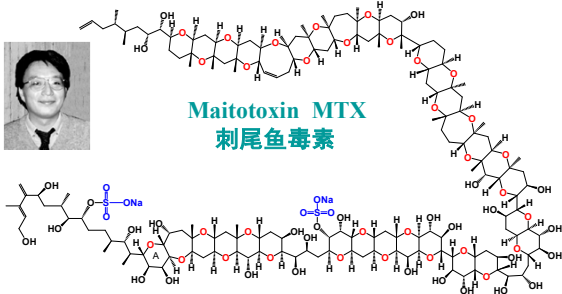
大田软海绵酸

河豚毒素

大田软海绵酸(Okadaic Acid)是一种肿瘤促进剂，能抑制由钙激活的磷脂依赖的蛋白激酶，是一种特殊的蛋白质磷酸酯酶1、2A和2B的抑制剂，已经成为研究细胞调控的工具药。

Tetrodotoxin has been used extensively as a tool in the study of sodium channel pharmacology.

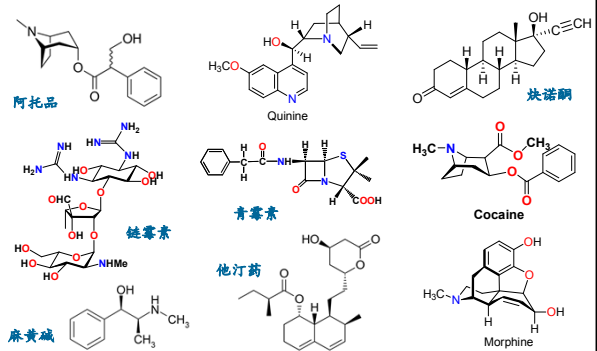
天然产物—研究生命科学和分子生物学的探针



Maitotoxin MTX
刺尾鱼毒素

刺尾鱼毒素(Maitotoxin MTX)属于典型的钙通道激动剂，可增加细胞膜对Ca²⁺的通透性，是研究钙通道药理作用特异性工具药。

天然产物—发现新药的源泉



阿托品

Quinine

块茎素

链霉素

青霉素

他汀药

Cocaine

麻黄碱

Morphine

药物源于日常生活



Autman, 1971. Serengeti savanna. Serengeti National Park, Tanzania. Photo courtesy of a personal collection.

现象(牲畜出血死亡)——本质(双香豆素抗凝作用)
实验室(发现双香豆素的化学结构，并合成其衍生物)——商业(灭鼠药)
从动物药——临床应用(口服抗凝药“霸主”)

华法林:从灭鼠药到口服抗凝剂的传奇

化合物的结构鉴定重要吗?



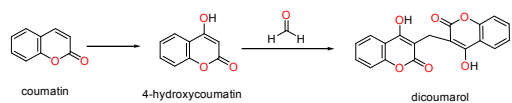
Melilotus, melilot, sweet clover
苜蓿草



Dicoumarol 双香豆素



Karl Link in his laboratory

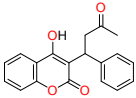


coumatin

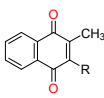
4-hydroxycoumatin

dicoumarol


Warfarin and Vitamin K




华法林




Vitamin K



Dwight David Eisenhower
美国第34任总统




陆小曼、王庚



Henrik Dam
(1895-1976)


1955年，美国总统艾森豪威尔心脏病发作，他正是服用华法林进行抗凝治疗，这使得华法林名声大震，口服抗凝药物的历史也就此进入了华法林时代。



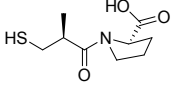
Edward A. Doisy
(1893-1986)

Edward A. Doisy and Henrik Dam received the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1943 for their discovery of vitamin K


The first example of rational drug design based on a hypothetical biological mechanism




⇒ ⇒ ⇒




1933




Mauricio O. R. Silva
(1910-1983)



Sergio H. Ferreira
(1934-2016)





卡托普利 Captopril 1981 FDA

Ligand-based Drug Design Rational Drug Design



John Robert Vane

施贵宝 捡了个宝



Bristol-Myers Squibb



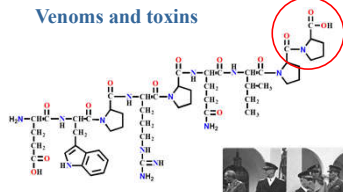
Dave Cushman and Miguel Ondetti

1977年，卡托普利开始了全面的临床试验，1981年获FDA批准成为第一个上市的ACE抑制剂，也成为了施贵宝第一个年销售额超过10亿美元的重磅级药物。


Lead compounds from the natural world

Captopril ---1999 Albert Lasker Clinical Medical Research Award



Venoms and toxins

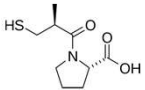


1933-1981



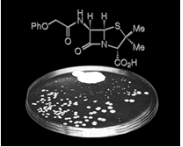
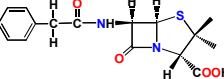

David Cushman and Miguel Ondetti



Captopril
(anti-hypertensive)
卡托普利, FDA 1981

Serendipity Finding “Chance favors the prepared mind”





Alexander Fleming discovered penicillin in 1928 but 1943 in clinic.

The first real breakthrough in the field of anti-infectives was the discovery of the β -lactam antibiotics such as penicillin G. Fleming received Nobel Prize in 1945.

H. W. Florey got crud Penicillin in 1940 and put it into clinic use.

Louis Pasteur: “In the field of observation, chance favors only the prepared mind”


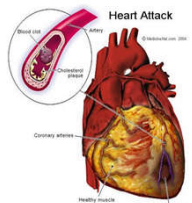
What if Fleming had not discovered penicillin?

医学延长人的寿命达20岁，其中抗生素完成了其中的10岁。

传染病足可亡国，罗马亡于疟疾，埃及亡于血吸虫病，中国也有金、明两个朝代亡于鼠疫。任何一个躺在手术台上的病人的死亡率都高于滑铁卢战役中战士的死亡率—感染导致的败血症-死亡率大于60%。

A Molecule You Can't Live Without It

Cholesterol

Cholesterol plays an essential role in the cell's functioning; it stabilizes cell membrane structures and is the biochemical "parent" of cortisone and some sex hormones.

Biosynthesis of Cholesterol

acetyl CoA + acetoacetyl CoA 羟甲戊二酰辅酶A还原酶

HMG CoA synthase ↓

HMG CoA

HMG CoA reductase ↓

mevalonate

mevalonate PP

farnesyl PP

squalene

lanosterol

cholesterol


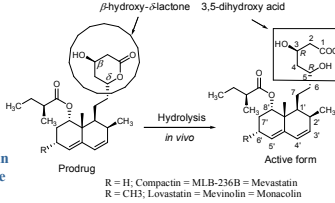
Active form Statins

farnesylated proteins

steroid hormones, vitamin D, bile acids

Konrad Bloch (1912-2000) 1964 NP

Story of Statins-1985年的诺贝尔生理医学奖

Michael C. Brown & Joseph Goldstein
Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1985

高级生物(哺乳类动物)和低等的细菌的细胞都具有同样的胆固醇制造方式, 大约有20多个酶参与了胆固醇的合成。他汀类药物通过抑制生物体内合成胆固醇的关键酶(羟甲戊二酰辅酶A还原酶)而起作用, 使肝脏合成胆固醇的量减少。这个作用原理的揭示研究获得了1985年的诺贝尔生理医学奖。他汀类药物都有一个类似该酶底物的六碳羧酸的结构部。

Endo's discovery opened the door to a new era in preventive cardiology

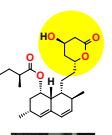


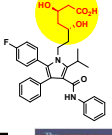




Akira Endo 远藤章

1970s, 日本的远藤章教授着手于发展降血脂药物(解决动脉粥样硬化和中风病)时, 闪出个想法: 胆固醇在细菌的生命中不可缺少(细胞膜上必有胆固醇), 又只能靠自身生产(即细菌内有合成胆固醇的机制), 攻击细菌的胆固醇合成机制就能抑制或杀灭细菌。在细菌世界中, 说不定会有细菌用这类方式在生存竞争中获利(就像青霉素攻击其他细菌合成细胞壁的酶一样)。这种攻击, 不消说是靠分泌出的某种物质来实现的。


1971年开始寻找阻遏HMG-CoA还原酶的药物。

立普妥是怎样炼成的?










K. E. Bloch
1964 NP



1964 NP
F. F. K. Lynen



M. S. Brown
1985 NP



J. Goldstein
1985 NP

在产生毒性, 迫使三人停止了临床实验。Vagelos彻底搞清了这个毒性的本质并说服FDA这不是过量用药现象。在今天的平头时代下, 谁说他行谁可能就输给了

How cholesterol affects heart disease and stroke. "The pathway from "activated acetic acid" to the terpenes and fatty acids".

Describing the regulation of cholesterol metabolism

天然药物就在我们身边

Flavonoids are our friends: Are u eating enough?








Flavonoids alter the way our cells function-in a good way

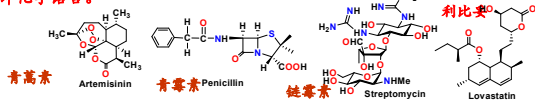
Can Phytoestrogens Help With Breast Growth?

喝豆浆会让你更美丽
"Dietary estrogens" 口服的雌激素

Molecules that Changed the World

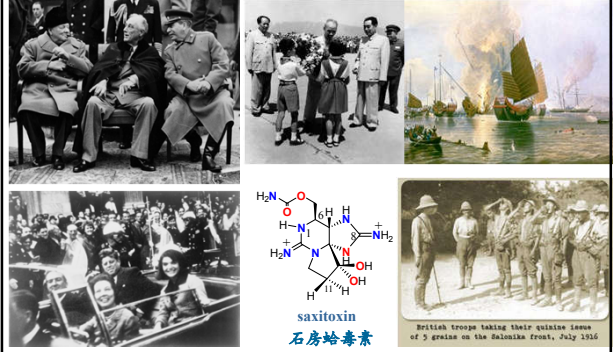
大自然是位神奇的化学家，合成了许许多多形形色色结构复杂的天然小分子——二级代谢产物，它们在人类医学发展史上扮演了非常重要角色，曾诞生了许多影响人类历史进程和命运的重要小分子: aspirin, morphine, quinine, steroidal, digoxin, penicillin, streptomycin, cyclosporin, taxol, vinblastine, ginkgolides, artemisinin and lovastatin and so on.

这些小分子说明了天然产物具有巨大的历史作用和未来发展潜力。在现代药物研究中，每一次具有轰动效应的药物的出现一般都伴随着一种新类型天然产物的发现，同时也推动了有机化学和生命科学的发展。现代基础医学各学科的汇集与联系之所以紧密，最主要是因为它们具有共同的语言——即化学语言。



药物能改变世界?

吗啡、奎宁、青霉素、避孕药、他汀

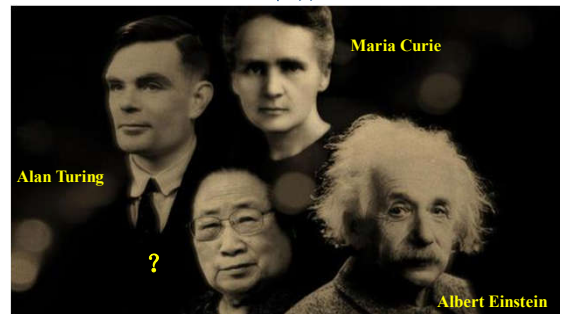


2019年国家共和国勋章



入选BBC"20世纪最具标志性人物"

2019年1月14日



Lasker Award 2011



2015年诺贝尔奖



2016年国家最高科学技术奖



求是基金会“杰出科技成果集体奖”

周维善, 许杏祥, 朱大元, 顾浩明, 李英, 屠呦呦, 魏振兴, 梁钰忠, 李国桥, 刘旭

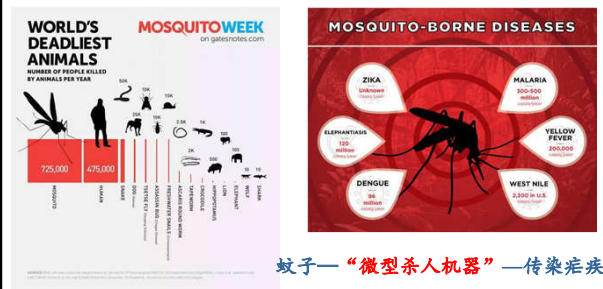


1996年经卫生部、中国科学院认可的发现、提取、合成青蒿素的十大功臣名单

2003年11月泰国玛希隆医学奖



地球上杀人最多的是什么？



蚊子——“微型杀人机器”——传染疾病

全球22亿人口面临疾病威胁，2015年有 42.9万例疟疾死亡

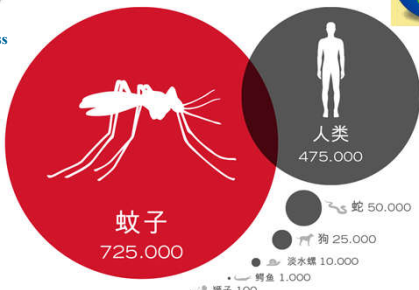
全球最致命动物

每年因动物失去生命的人数

蚊子是传播疟疾的媒介-1902 NP



Ronald Ross
1857-1932



2015年，约有2.12亿例疟疾病例，估计有42.9万例疟疾死亡

我们战胜了疟疾了吗？



若以受害人数和受害程度来评估，疟疾产生的影响，它堪称人类有史以来最具毁灭性的疾病

全球每年3.3亿人染上疟疾，而因疟疾而死的人(估算从40-100多万不等,2012年62.7万),中甚至85%-90% 生活于非洲。

疟疾可改变人类历史？

“White man's grave”

“生命收割机”



汤力水

杜松子酒

康熙大帝

疟疾摧毁了古罗马帝国

1850年左右开始，欧洲人将奎宁溶于碳酸水里，称它为“汤力水”，并大规模生产、发放给被派往非洲和印度等热带地区作战的士兵。欧洲人才打开了非洲内陆的大门，从而在很短的时间内控制了几乎全非。汤力水实在是太难喝，这些士兵将汤力水和松子酒混合以降低奎宁的苦味。这个配方传回欧洲，成为了今天非常常见的鸡尾酒配方：“金汤力”。

屠呦呦与青蒿素

——“呦呦鹿鸣，一鸣惊人”



《诗经·小雅》——一个美丽的预言

呦呦鹿鸣，食野之苹。我有嘉宾，鼓瑟吹笙。
呦呦鹿鸣，食野之蒿。我有嘉宾，德音孔昭。
呦呦鹿鸣，食野之芩。我有嘉宾，鼓瑟鼓琴。

抗疟药物的研究背景 1964-1980

胡志明1964

越南战争



美国政府曾公开承认：仅在1967-1970年间，越战中美军因疟疾减员80万人，抗疟特效药成为决定战争胜负的关键。1967年5月23日成立523项目，1980年结束。

《用毛泽东思想指导发掘抗疟中草药工作》

1972年3月

1971年10月

葛洪(东晋, 281-341)

《肘后备急方》的记载:

“青蒿一握，以水二升
渍，绞取汁，尽服之”
可治“久疟”



没有《肘后备急方》，青蒿素的发现会更加曲折

江苏高邮县流传：“得了疟疾不用煎，服用红糖加青蒿”

一株小草改变了世界

A Chinese Herb Changed the World



Artemisia annua

Qinghaosu

The newest class of potential anti-malarials are peroxy-bridge containing compounds.

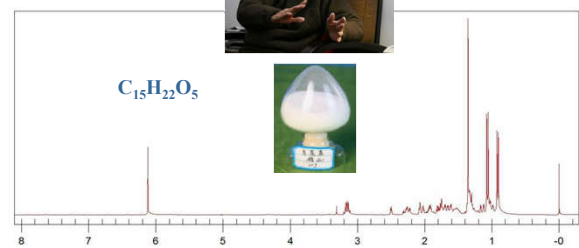
根据世卫组织的统计数据，自2000年起，撒哈拉以南非洲地区约2.4亿人口受益于青蒿素联合疗法，约150万人因该疗法避免了疟疾导致的死亡。因此，很多非洲民众尊称其为“东方神药”。——2015年诺贝尔颁奖词

青蒿素的结构研究

周维善院士讲述青蒿素结构测定经过

《科学时报》2011.9.14

1972-1976年



青蒿素的化学结构

一种新型的倍半萜内酯——青蒿素 **梁丽** 执笔
李鹏飞 拟定

李鹏飞 李鹏飞 李鹏飞

我们以原料物 *Artemisia annua* L. 中，分离出的一种结晶，定名为青蒿素，其化学结构式如下： $C_{15}H_{22}O_5$ ，其分子量 $M_r = 282.3472$ 。该式符合 $C_{15}H_{22}O_5$ 的分子式。

青蒿素的分子式 $C_{15}H_{22}O_5$ ，其分子量 $M_r = 282.3472$ 。该式符合 $C_{15}H_{22}O_5$ 的分子式。

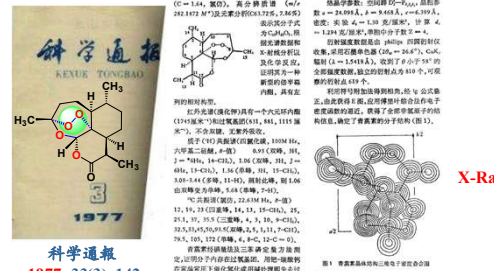
青蒿素的分子式 $C_{15}H_{22}O_5$ ，其分子量 $M_r = 282.3472$ 。该式符合 $C_{15}H_{22}O_5$ 的分子式。

又译为倍半萜内酯。

青蒿素经用 X-射线晶体衍射方法，确定了其立体结构。

其分子参数：空间群 $P2_1$ ，晶胞参数 $a = 24.991 \text{ \AA}$, $b = 8.619 \text{ \AA}$, $c = 10.919 \text{ \AA}$ ，密度 $d = 1.46 \text{ g/cm}^3$ 。

青蒿素的分子式 $C_{15}H_{22}O_5$ ，其分子量 $M_r = 282.3472$ 。该式符合 $C_{15}H_{22}O_5$ 的分子式。

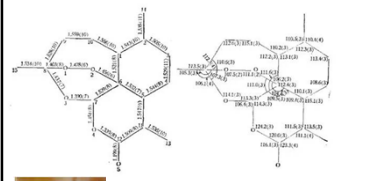


X-Ray

科学通报 1977, 22(3), 142


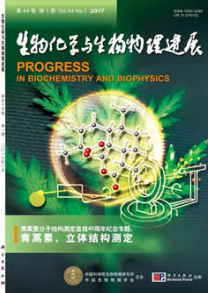
梁丽回忆青蒿素分子结构测定

2017, 44: 17-20

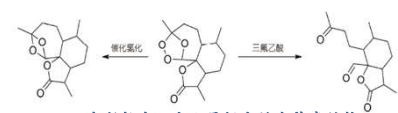


结构-Structure-3D

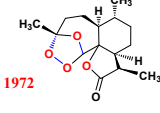
周维善院士讲述青蒿素结构测定经过
《科学时报》2011.9.14

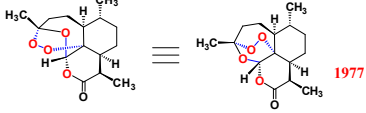
青蒿素结构与诺贝尔奖



南斯拉夫研究人员提出的青蒿素结构



1972



1977

基于青蒿素在酸性条件下的分解产物和在催化氢化下的还原产物的结构特点，1972年，前南斯拉夫科学家在印度召开的第8届天然产物化学国际研讨会中，提出了一个带有氧桥单元的青蒿素结构。1973 TL

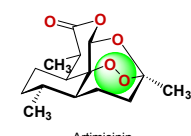
突破了“抗癌药物必须含氮原子”的医学观念。

51



“青蒿素—中医药给世界的一份礼物”

中国医学是一个伟大的宝库，应当努力发掘，加以提高。

毛泽东



Artemisinin

万物始于分子

没有结构，一切无从谈起

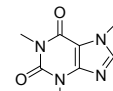
Biological Macromolecules: Building Blocks of Life

物质的结构和性质是一个物质的两个方面，知道它的结构，就可能了解它的性质。诚然，有时了解它的性质，并不一定知道它的结构。但是，在了解它的性质以前，必须先有结构的知识。分子的结构怎么搞定？除了传统的化学法之外还有什么方法？

53

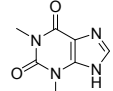
化合物的结构鉴定重要吗？

嘌呤类生物碱-咖啡因,茶碱,可可碱



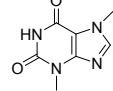
Caffeine

咖啡因—现代饮料文化的核心



Theophylline

茶碱



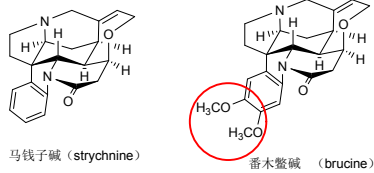
Theobromine

可可碱

54

化合物的结构鉴定重要吗？

马钱子碱与番木鳖碱



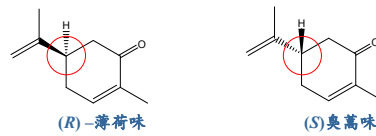
马钱子碱 (strychnine)

番木鳖碱 (brucine)

马钱子碱毒性的1/8~1/30

化合物的结构鉴定重要吗？

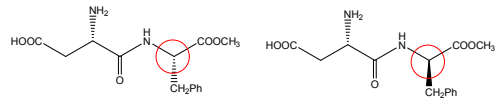
香芹酮



(R)-薄荷味

(S)臭蒿味

健康酮

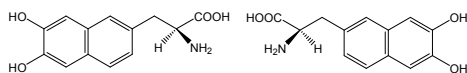


(S,S)-甜味

(S,R)-苦味

化合物的结构鉴定重要吗？

多巴(Dopa)



(S)-构型

治疗帕金森综合征首选

(R)-构型

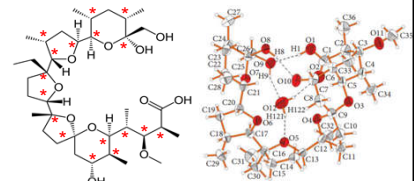
造成粒状白细胞减少

化合物的结构鉴定重要吗？

莫恩菌素 (Monensin)



Yoshito Kishi



莫恩菌素 (monensin)

A chemists' worst nightmare
Total 73 steps, 0.12% yield

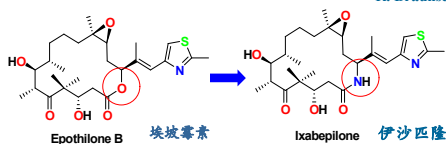
莫恩菌素的主骨架的26个碳原子上有17个手性中心。那就是说，这种抗菌素可能有 2^{17} ，即131072个不同的立体异构体。在131072个不同的立体异构物中，莫恩菌素(monensin)是唯一有效的。也说明了为什么开发新药物。

化合物的结构鉴定重要吗？

伊沙匹隆 (Ixabepilone)



Gerhard Hofle & Hans R. Braunschweig Germ.



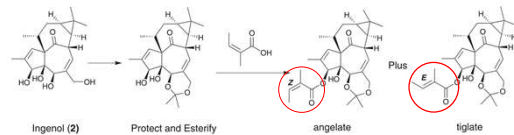
Epothilone B 埃坡霉素

Ixabepilone 伊沙匹隆

由于体内的酯解酶使大环内酯开环而导致失活。在对埃坡霉素的一系列衍生物的活性测试中，发现用内酰胺键代替原来的内酯键的产物-伊沙匹隆可以很好的保留抗癌活性。

伊沙匹隆(Ixabepilone)是治疗转移性和晚期乳腺癌的药物。2007年10月16日由FDA批准上市，商品名Ixempra，由Bristol-Myers Squibb公司开发。

化合物的结构鉴定重要吗？



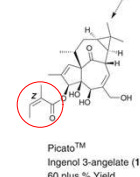
Ingenol (2)

Protect and Esterify

angelate

tiglate

In 2013, Baran group demonstrated a 14 step synthesis of ingenol from the commodity chemical, (+)-carene, a major component of Indian turpentine松节油.

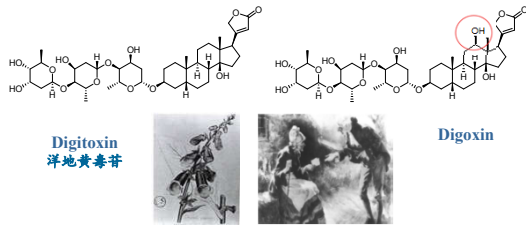


Picato™
Ingenol 3-angelate (1)
60 plus % Yield



P. S. Baran

洋地黄毒苷和地高辛



An advantage of using digitoxin is that it is metabolized and eliminated from the body by the **liver**, while digoxin is eliminated by the **kidneys**. For patients who have kidney problems, this makes it a safer drug to use.

伊维菌素: 高尔夫球场的发现

2015年诺贝尔生理学或医学奖

大村 智
Satoshi Omura and William C. Campbell
1973 Ivermectin
26种世界公认的 热带感染症的克星
WHO: 河盲症特效药, 每年7000万人用

伊维菌素: 大地的礼物

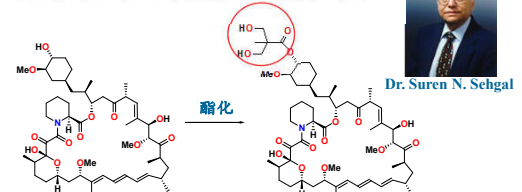


大村智在世界卫生组织总部雕像前的照片

长期以来, 在非洲与南美洲流行着一种可怕的致盲疾病, 医生们对此束手无策, 直到1981年大村智和威廉·坎贝尔发现了改变历史的药物伊维菌素。

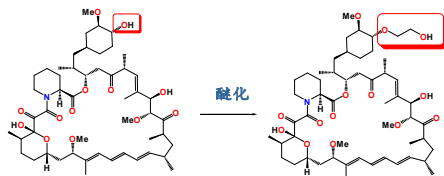
From Rapamycin To Temsirolimus

化合物的结构鉴定重要吗?



Rapamycin 雷帕霉素
比环孢素强50~500倍的免疫抑制剂
Temsirolimus 治疗肾癌
Dr. Suren N. Sehgal
Temsirolimus用于治疗肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC), FDA于2007年5月30日批准其上市, 商品名Torisel, 开发商是惠氏(Wyeth)。

化合物的结构鉴定重要吗? 从免疫抑制药到抗癌药



依维莫司(Everolimus)治疗舒尼替尼(Sunitinib)或索拉非尼(Sorafenib)失败的晚期肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)。与Temsirolimus一样, 依维莫司是mTOR (mammalian target of rapamycin)的抑制剂。FDA于2009年3月30日批准上市, 商品名Afinitor, 开发商诺华(Novartis)。

石杉碱甲(huperzine A)—新一代乙酰胆碱酯酶抑制剂

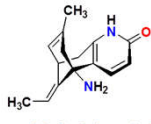


Huperzia serrata
蛇足石杉, 千层塔
石杉碱甲(双益平)
Phase I in USA
中科院上海药物所刘慕森、俞超美
In vitro production of huperzine A *Phytochemistry* 2008, 69, 2022-2028.

老年痴呆症-阿尔茨海默病 (AD)



Alzheimer disease, AD



石杉碱甲(双益平)



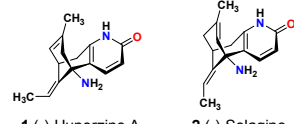
AD

阿尔茨海默病 (AD) 是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统进行性疾病。病因迄今未明。65岁以前发病者, 称早发性痴呆; 65岁以后发病者称老年性痴呆。

我国有阿尔茨海默病患者800万左右, 占世界总病例数的1/4, 且每年仍以30万新发病例的速度增长。

化合物的结构鉴定重要吗?

Huperzine And Selagine



1 (-)-Huperzine A

2 (-)-Selagine

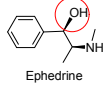
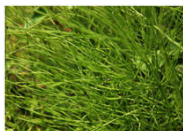
化学学报 1985, 44, 1035

Tetrahedron Lett. 1960, 1 (31): 26-33

1986年中科院上海药物所刘嘉森、俞超美等人从石松科植物千层塔 *Huperzia serrata* 的酚性部分获得的生物碱石杉碱-甲(1)。早在1960年Karel Wiesner从小叶石杉(*Lycopodium selago* L.)得到少量的卷柏石松碱(2)。1989年Wiesner的学生Ayer与Valenta看到两个结构的差异, 即惊又疑。证实该化合物2就是石杉碱-甲1。

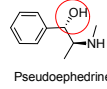
麻黄碱与伪麻黄碱

陈克恢—中药药理学一代宗师



Ephedrine

平喘



Pseudoephedrine

利尿

中药的有效成分—麻黄碱具有内源性肾上腺素和去甲肾上腺素的类似功能, 开创了交感神经受体外源性药物, 惊动了世界医药界。



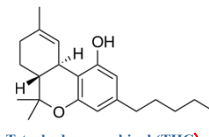
陈克恢与罗淑浩

化合物的结构鉴定重要吗?

四氢大麻醇与大麻二醇



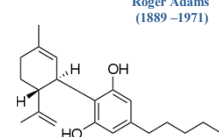
Roger Adams (1889-1971)



Tetrahydrocannabinol (THC)
四氢大麻醇—温和的致幻剂



Raphael Mechoulam (1930-) Isolated in 1964

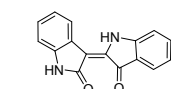


Cannabidiol (CBD)
大麻二醇
治疗癫痫药 Epidiolex

四氢大麻醇(THC)和大麻二醇(CBD)都是大麻植物中的天然化合物。这两种化合物元素组成相同(isomer), 但THC是有精神活性的, 而CBD则不是。

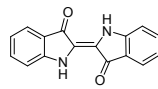
化合物的结构鉴定重要吗?

靛玉红与靛蓝



靛玉红

indirubin
靛玉红
抗癌药物

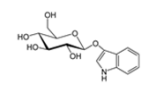


Indigotin

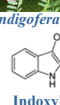
靛蓝-天然染料



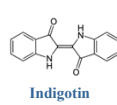
靛蓝 Indigofera tinctoria



Indoxyl



Indoxyl



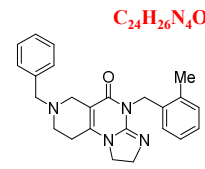
Indigotin

化合物的结构鉴定重要吗?

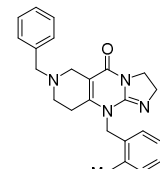
药物结构错了? 可能申请了一个假专利……



Kim D. Janda教授
美国斯克里斯普研究所
(The Scripps Research Institute)



Correct Structure
有生物活性-抗癌




Incorrect Str.
无生物活性


MS的局限性


诱导肿瘤细胞凋亡的化合物TIC10于1973年和2013年被两个不同的公司申请了专利。Scripps研究所人员在研究这个化合物时发现他们制备的化合物居然没有活性。

Chirality and its Importance in the Pharmaceutical Field



手性
Introduced in 1884
by Lord Kelvin

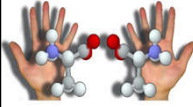


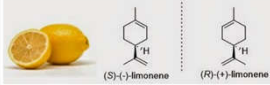


Lord Kelvin
(1824-1907)
热力学之父
开尔文男爵


Chiral Molecules in Everyday Life

化合物的结构鉴定重要吗?



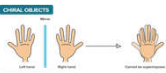


(S)(-)-limonene (R)(+)-limonene




smells of lemon smells of oranges


CHIRAL OBJECTS




Hi, enantiomer!

ACHIRAL OBJECTS





Chiral Not chiral, achiral Achiral

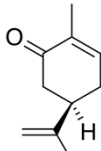


Achiral Chiral Right-handed enantiomer, chiral

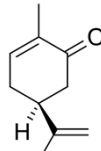
人体中的药物靶点(受体、酶、蛋白质等)由L-型氨基酸组成,本身也有手性

Carvone 香芹酮

Smells Depend on Molecular Shape




(R)
mosquito repellent



(S) prevent premature sprouting of potatoes

The "R" isomer has the odor of spearmint薄荷味道
The "S" isomer smells like caraway茴香味道

A Thalidomide Baby



Thalidomide Survivors

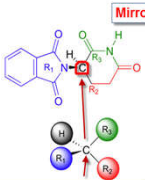
The Shadow of the Thalidomide Tragedy



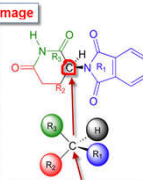

医药史上最著名的惨案-46个国家的超过一万名新生儿畸形

化合物的结构鉴定重要吗? -反应停事件


沙立度胺(Thalidomide)事件




(R) enantiomer, effective



(S) enantiomer, birth defect



Frances Oldham Kelsey



U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration

1953年瑞士诺华制药的前身CIBA药厂在尝试开发抗生素是,合成了沙利度胺。德国格兰泰药厂却买下了专利。1957年10月1日,沙利度胺以“反应停”的名字投放欧洲市场,迅速风靡欧洲,日本和大洋洲。

凯尔西与“杰出联邦公民服务勋章”

Thalidomide Disaster



Dr. Kelsey is honored by John F. Kennedy in 1962



William McBride
世界英雄



德国梅瑞公司在上市7个月后申请美国FDA注册，负责审评凯尔西医生(药师)认为所申报的人为证据多于试验研究，要求提供对妊娠妇女无害证据(3代生殖毒性)。但公司未做试验而未获准。如该药在美国上市，据专家保守估计还会有10000多例“海豹胎”出现！成就了FDA。

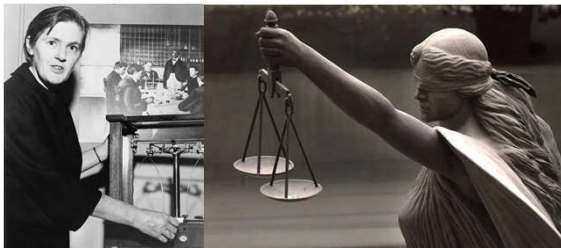
“纪念那些死去的和幸存的沙利度胺受害者”



2012年8月31日，格兰泰药厂在德国西部城市施托尔贝格立起一座叫“生病的孩子”的铜像

The Real Thalidomide Baby:

The Evolution Of The FDA—In 1962, Congress enacted laws setting up modern FDA



Introduction of MS, NMR, X-Ray

发明 物理学

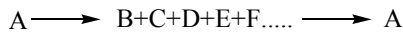
应用 化学、化工、食品

应用 药学、医学 包括基础医学和临床医学

Structure Elucidation Strategy

Degradation-Professional Work

Deconstructing into smaller and less complex pieces and reconstruct the pieces

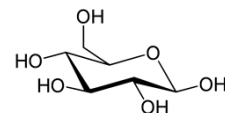


83

1902 Nobel Prize in Chemistry



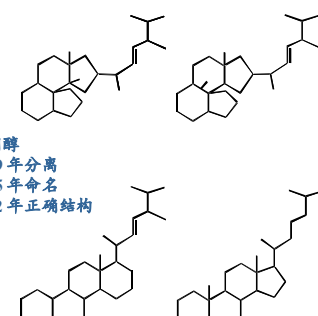
Emil Louis Fischer
(1852 - 1919)



Glucose 1892
研究了10多年

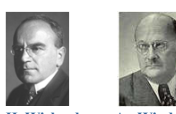
化学法

1927, 28 Nobel Prize in Chemistry



胆固醇
1769年分离
1815年命名
1932年正确结构

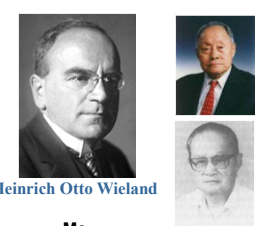
Heinrich O. Wieland and formulae



H. Wieland 1927 NP A. Windaus 1928 NP

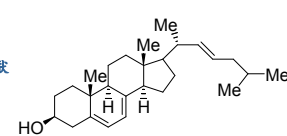
Wieland, Dane formula (also crystal structure)

1927 Nobel Prize in Chemistry

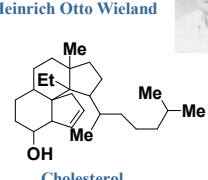


汪猷
朱子清

Structure for Ergosterol 1932



Structure for Cholesterol 1932

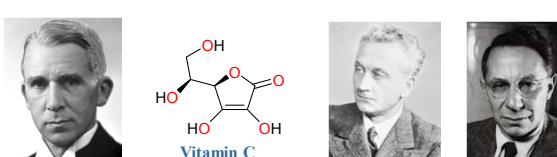


Cholesterol

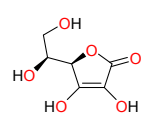
Bernal, J. D. *Nature*, 1932, 129, 721.

1937 Nobel Prize in Chemistry

Vitamin C—Ascorbic acid



Norman Haworth (1883-1950)



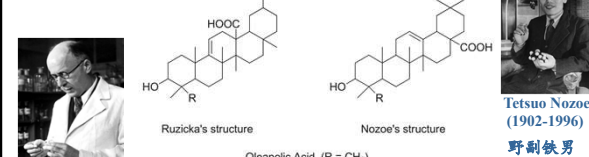
Vitamin C discovered in 1912 structure in 1933 first made in 1933

A. Szent-Györgyi (1893-1996)

Tadeusz Reichstein (1897-1996) Synthesis

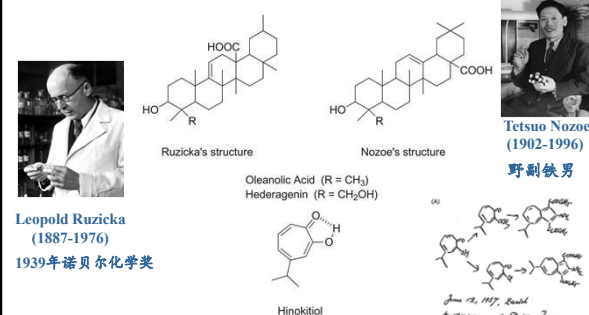
Norman Haworth, 1937 Nobel Prize in Chemistry, "for his investigations on carbohydrates and vitamin C".
Albert Szent-Györgyi and Tadeusz Reichstein were awarded the 1937 and 1950 Nobel Prize in Medicine, respectively.

1939 Nobel Prize in Chemistry



Leopold Ruzicka (1887-1976) 1939年诺贝尔化学奖

Tetsuo Nozoe (1902-1996) 野副铁男



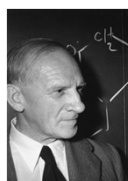
Ruzicka's structure Nozoe's structure

Oleanolic Acid (R = CH₃)
Hederagenin (R = CH₂OH)

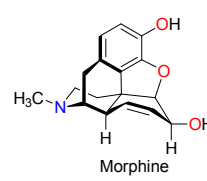
Hinokittol

Tetsuo Nozoe. *Nature*, 1951, 167, 1055-1060.


1947 Nobel Prize in Chemistry



Sir Robert Robinson 1886-1975



Morphine (1805-1925)

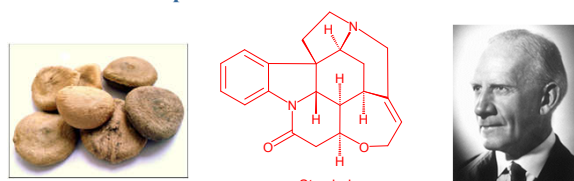


Marshall D. Gates, Jr. (1915-2003)


吗啡的分子结构直到1925年才由牛津大学的Sir Robert Robinson (1886-1975) 通过一系列的降解实验得出。1955年X-衍射证实。
吗啡的人工合成于1952年被美国罗切斯特大学的化学教授盖茨 (Marshall D. Gates) 首先实现(*JACS* 1952, 74, 1109)。

1947 Nobel Prize in Chemistry

Examples of Structure Elucidation



Strychnine 127 Years!



Robert Robinson

Robert Robinson published 54 paper for structure elucidation And determined it in 1946 and got Nobel Prize in 1947.
Robert B. Woodward Total Syn.in 1954 and 1947 Nobel Prize in Chemistry