

药物二三事

马秀雅¹, 陈好², 张岩^{1,*}

¹ 浙江师范大学化学与材料科学学院, 浙江 金华 321004

² 浙江师范大学教育学院, 浙江 金华 321004

摘要: 现代社会, 药物在维护人类健康以及提升人民的生活质量方面发挥着重要的作用。本文从药物的来源入手, 介绍了近代中药和西药的发展历程, 以及一些常见药物的合成过程。此外, 对药物的结构与功效之间的关系也进行了简要说明。本文采用了简明易懂的语言, 旨在体现药物和有机化学的密切关系, 尤其让读者进一步明确有机化学在日常生活中的重要地位与应用。

关键词: 药物发展史; 合成药物; 药物结构; 有机化学

中图分类号: G64; O6

Stories about Pharmaceuticals

Xiuya Ma¹, Yu Chen², Yan Zhang^{1,*}

¹ College of Chemistry and Materials Science, Zhejiang Normal University, Jinhua 321004, Zhejiang Province, China.

² College of Education, Zhejiang Normal University, Jinhua 321004, Zhejiang Province, China.

Abstract: In modern society, pharmaceuticals play a crucial role in maintaining human health and improving quality of life. This article traces the origins and development of both traditional Chinese medicine and Western medicine, while exploring the synthesis processes of several commonly used drugs. Additionally, it briefly examines the relationship between drug structure and efficacy. Using clear and accessible language, the article aims to show the close relationship between medicine and organic chemistry, highlighting the importance and practical applications of organic chemistry in everyday life.

Key Words: History of drug development; Synthetic drugs; Drug structure; Organic chemistry

1 药物化学的起源与发展

人类对药物的探索可追溯至数千年前, 其最早使用的药物是天然药物, 主要是天然植物的草、叶、根、茎、皮等, 也有动物的甲壳、脏器和分泌物等。那怎么来定义药物呢? 药物一般被定义为用于预防、治疗或诊断疾病的物质, 其目的是改善生活品质并维持人体健康^[1]。药品管理中可以细分为中药、化学合成药物及生物药品。

1.1 中医药的起源与代表药物

药物知识的来源可以追溯到远古时代, 人们在寻找食物的同时, 意外发现有些具有生理活性的物质可以防治疾病, 因此有“药食同源”之说^[2]。神农“尝遍百草, 体验其滋味, 甚至一天之内遭遇了七十种毒性”, 此故事生动而鲜明地描绘了人类探索、认识药物和食物的艰辛历程。古人通过反

复积累，在有了文字之后便记录下来，出现了医药书籍。《神农本草经》是现知最早的本草著作，记载动物类、植物类和矿物类药物共365种，为后来的中药发展奠定了基础^[3]。

中药在世界上独树一帜。它包括玉、石、草、木、虫、兽，以草药最多。现选择中药中具有代表性的两味药——喜树碱与青蒿素进行简要介绍。

1.1.1 喜树碱

1966年，Wall等从我国特有植物喜树的树皮和茎中，分离出来了五环喹啉生物碱——喜树碱，并完成了对它的全合成工作^[4]。喜树碱是抗癌药物开发中的重要先导化合物之一。它是一种医学用途广泛的药物，主要用于治疗多种恶性肿瘤、急性和慢性白血病。此外，它在治疗银屑病方面也显示出显著的疗效，并能有效应对由血吸虫引起的肝脾肿大等复杂疾病。相关研究表明，喜树碱还具备良好的抗氧化活性，这一特性值得进一步开发其潜在应用价值。喜树碱的提取有多种方式，例如95%乙醇索氏回流法、0.3% NaOH溶液提取法、95%乙醇超声提取法以及重结晶方法^[5]等。研究表明，最有效的方法是通过95%乙醇索氏回流法进行提取^[6]。

喜树碱在动物体外和体内实验中都表现出显著的抗肿瘤活性，曾在学术界和制药界掀起了研究喜树碱的热潮。但随后研究人员发现喜树碱具有水溶性差、内酯环不稳定容易导致失活、有较强毒副作用以及易代谢耐药等缺点^[7]。经过长时间的结构优化，已有三款喜树碱类化合物被正式批准上市，并广泛应用于肿瘤治疗领域。它们分别是：① 伊立替康，这款药物主要用于结直肠癌的治疗；② 拓扑替康，它在治疗卵巢癌方面疗效显著；③ 贝洛替康，该药物针对小细胞肺癌进行治疗。由图1可知，这三种药物都是在喜树碱的A环上进行结构改造得到的。研究人员在维持必要活性结构不变的基础上，对其结构进行修饰以改善喜树碱本身的缺陷。除却A环的结构修饰外，其余环进行结构修饰也能得到较好的抗肿瘤活性。例如：B环上对7位的修饰是其改造的热点，若7位接亲脂性取代基，其抗肿瘤活性将被提高；C环上只有5位可以修饰，当5位取代衍生物中含有酯基、羰基等基团时，也能提高抗肿瘤活性^[8]。

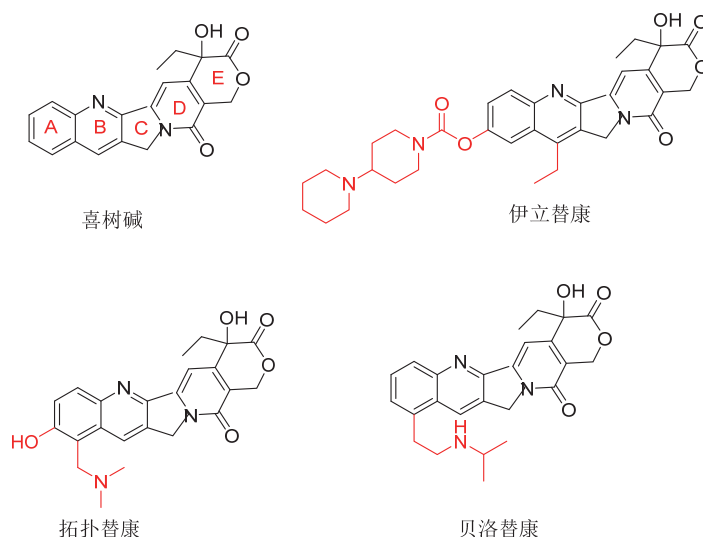


图1 喜树碱及其衍生物

1.1.2 青蒿素

2015年，中国药学家屠呦呦因其团队开创性地从中草药中分离出了青蒿素——世界公认的抗疟疾特效药，从而获得诺贝尔生理学或医学奖，这也是中国第一个被世界公认的创新药物。“呦呦鹿鸣，食野之蒿”，屠呦呦的父亲引用这句诗来为她取名，这里的“蒿”指的是青蒿，或许是巧合，屠呦呦从出生起便与青蒿素结下了不解之缘^[9]。

疟疾是一种虫媒传染病，其感染途径主要是通过雌性按蚊的叮咬通过输入含有疟疾寄生虫的血液传播，患此病者一时高烧焚身，一时如坠冰窖，呈周期性发作。1977年青蒿素结构研究协作组在《科学通报》发表了主题为“一种新型的倍半萜内酯——青蒿素”的论文，文中指明青蒿素为高效、速效、低毒的抗疟新药。研究途中，研究员屠呦呦又发现了双氢青蒿素，并将其进一步改造得到水溶性及生物利用度更好的蒿甲醚、青蒿琥酯等一大类抗疟药物，这是中国中药研究的巨大丰碑，该成果挽救了世界数百万人的生命，为佑护人类健康作出了重要贡献^[10]。

青蒿素的化学结构非常特殊，其基本结构在以往化合物中是未出现过的，它的分子是一个过氧基团的倍半萜内酯化合物，结构不稳定，但其衍生物如蒿甲醚、青蒿琥酯(结构见图2)结构稳定，并且疗效更好^[11]。

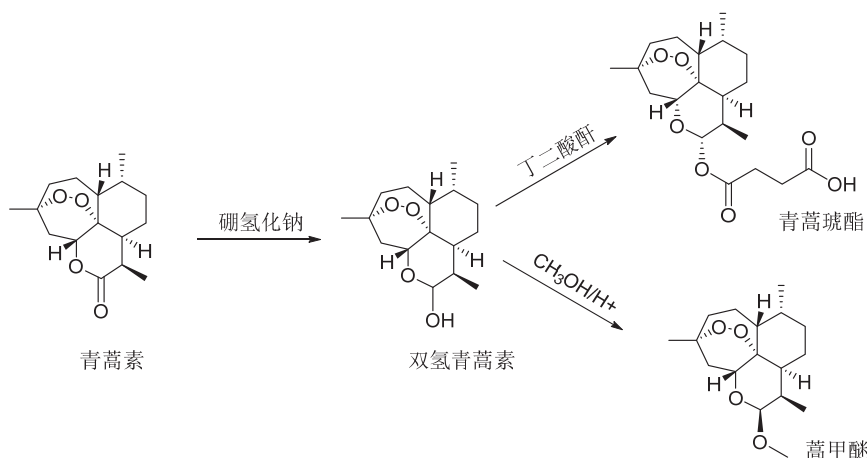


图2 青蒿素及其衍生物

1.2 近现代药物的发展

近现代药物的发展历程可以划分为两大重要阶段：天然药物时期和化学合成药与生物制药时期。在18世纪至19世纪期间，近代化学领域经历了迅猛的发展，这一进步为药物的研发工作奠定了坚实的基石。在这一时期，科学家们充分利用化学知识，成功地从天然植物中分离、提取并纯化了有效成分，这些努力极大地推动了药物科学的进步。1805年，德国药剂师塞托纳(Sertüener)在鸦片中提取出纯的吗啡晶体(结构见图3左)，可用于镇痛，在此后分离和提纯植物有效成分的研究就迅速且大规模地发展起来；1823年，法国药剂师佩利蒂尔(P. J. Pelletier)和毒物学教授卡温顿(J. Caventou)从金鸡纳树皮中分离得到奎宁，其为最早的抗疟药物，又从秋水仙种子中分离得到秋水仙碱(结构见图3右)，该品主要用于治疗痛风性关节炎的急性发作。当时，所选取的植物多为植物药材，具有显著的药用效果。这些植物中分离得到的有效成分，被广泛应用于动物实验及临床试验之中，此举标志着天然药物研究领域迈入了一个崭新的阶段。

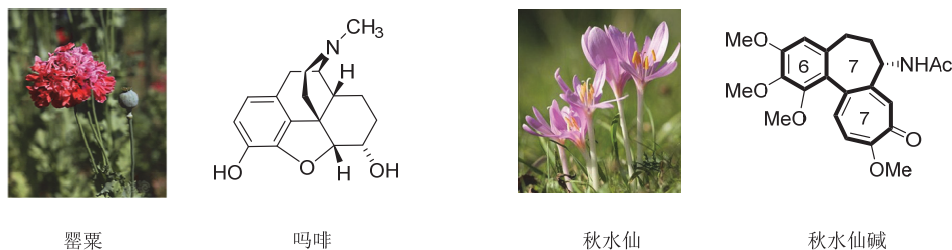


图3 罌粟花中主要成分——吗啡；秋水仙碱中主要成分——秋水仙碱

19世纪末随着化学工业和染料工业的兴起，化学合成药与生物制药开始发展。在19世纪末到20世纪初，许多病菌相继被发现，许多科学家致力于研究杀死病菌的药物。德国化学家埃尔利希(P. Ehrlich)在用亚甲蓝给结核病菌染色时，意外发现染料能杀死病菌且不伤害人体细胞，于是在1891年率先用亚甲蓝治疗疟疾；1904年，埃尔利希成功研制出一种名为“606”的砷制剂，该制剂能够有效治疗梅毒，这一成果标志着化学治疗药物的概念正式诞生；1932年，德国科学家格哈德·多马克(Gerhard Johannes Paul Domagk)用偶氮染料“百浪多息”(结构见图4)治好了受葡萄球菌感染的女儿，由此引申出磺胺类药物的发现，是药物合成历史上非常重要的事件之一；1928年，费莱明(A. Fleming)意外发现青霉素可以抵抗葡萄球菌并发表论文，10年后，费洛里(H. W. Florey)和钱恩(E. B. Chain)用实验证明足量的青霉素能医治好严重感染的患者。1940年，青霉素开始大规模生产，至今仍然是临床抗感染治疗的首选药，这一成果表明药物的生物合成技术开始崭露头角。

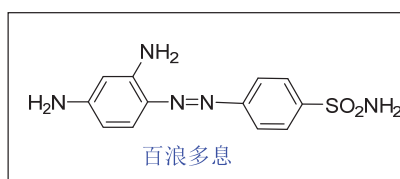


图4 百浪多息及青霉素结构

在医药界，很多药物被称为经典药物，但公认度最高的三大经典药物是：青霉素、阿司匹林及安定^[12]。它们都拥有悠久而开创性的历史，并且适用人群广，几乎遍布全球。

1.2.1 青霉素

青霉素(青霉素分子核心骨架结构见图5)作为一种高效且低毒的抗生素，在临床应用中展现出了广泛的适用性，是医学领域不可或缺的重要药物。青霉素的成功研制标志着人类在抵抗细菌性感染方面取得了重大突破。1928年，弗莱明(Alexander Fleming)正在研究对付葡萄球菌的办法，由于外出度假，忘记了实验室里的培养皿中正生长着细菌，3周后回去时意外发现与空气接触的一个培养皿中长出了一团青绿色的霉毛。弗莱明将其拿到显微镜下观察，发现这种霉可以杀死葡萄球菌，而且将霉菌稀释800倍后仍能杀死细菌。弗莱明将这种霉称为青霉素。1938年，英国费洛里(Howard Walter Florey)和钱恩(Ernst Boris Chain)在阅读文献时发现了弗莱明的文章，这引起了他们的注意，他们开始准备弗莱明当年的研究，将弗莱明发现的液状毒素经过一系列的提纯操作后得到黄色粉末，证实了青霉素即使稀释50万倍仍能有效杀菌，药效极高。但当时提取青霉素的方法很不理想，英国没有充足的资金进行这种昂贵的生产研究。随后，美国承担了产出大量的高效抗菌药的任务，使得青霉素大量生产起来，成为一种价格便宜的特效药物。

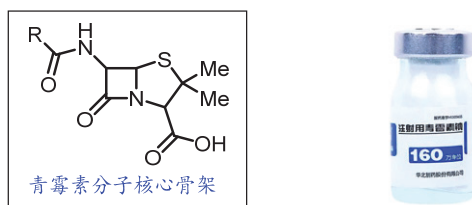


图5 青霉素结构式和青霉素注射剂

1.2.2 阿司匹林

阿司匹林又称乙酰水杨酸，至今已有上百年的应用历史，而这样的一个治病良药，来源于我们生活中很常见的植物——柳树(柳树中的提取物为水杨苷，结构见图6左)，柳树皮中含有阿司匹林的

前身——水杨酸。我国古时候民间有“榆树救荒，柳树祛病”的说法。但其实，柳树治病发现得很早，早在3500年前的古埃及，古典书记《埃博斯纸草书》中明确提到，柳树可以治疗咳嗽及消炎止痛。在1758年爱德华·斯通牧师在小溪边散步时，随意掰下一块柳树皮在嘴里咀嚼，一股熟悉的苦味蔓延开来，跟当时治疗疟疾的特效药金鸡纳树皮几乎是完全相同的味道，后来他将其用于疟疾治疗；1853年，德国杰出的化学家杰尔赫迈出了开创性的一步，他首次成功地合成了纯水杨酸，展现出显著的解热镇痛效果。1897年，另一位德国化学家霍夫曼将纯水杨酸进行了化学改造，制成了乙酰水杨酸，减轻了其父亲风湿病的痛苦，这就是我们今天广为熟知的阿司匹林(结构见图6右)。1899年，德国化学家拜耳建立了阿司匹林的工业生产过程，作为解热镇痛药上市，并延续至今。值得一提的是，阿司匹林是人类历史上第一个用化学方法对天然产物进行结构改造而得到的药物。

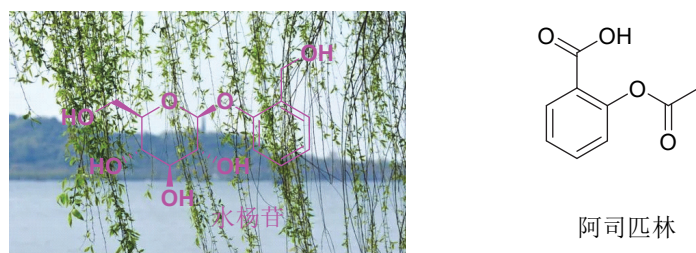


图6 水杨苷结构式与阿司匹林结构式

阿司匹林的合成是一个比较简单的取代反应，是以水杨酸为原料，在酸性的条件下，通过醋酐乙酰化得到，反应过程如图7所示^[13]：

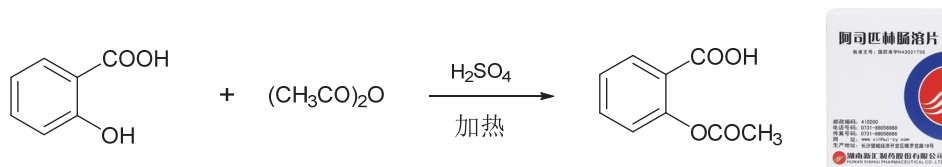


图7 水杨酸的合成途径

1.2.3 安定

与青霉素、阿司匹林共称三大经典药物的还有安定。早在20世纪初，化学家费歇尔合成了第一个具有镇静催眠作用的巴比妥类药物，在20世纪，巴比妥类药物引领了镇静催眠药的市场，但是这类药物被发现具有严重的成瘾性，若大量使用可抑制呼吸中枢而导致死亡；1864年12月6日，德国杰出的科学家阿道夫·冯·贝耶尔(Adolf Von Baeyer)用丙二酸二乙酯与尿素进行反应，成功合成了巴比妥酸。值得注意的是，尽管巴比妥酸本身并不具备直接的催眠效果，但它的问世犹如一把钥匙，开启了镇静催眠药物研究领域的大门；1911年，拜耳进一步合成了第二种巴比妥酸类化合物——苯巴比妥，这一成就迅速转化为实际应用，并在1912年作为镇静催眠药物开始进入市场，一直是治疗失眠与焦虑的重要药物之一，其广泛使用一直持续到了20世纪60年代，随着苯二氮类药物问世，苯巴比妥才逐渐退出了历史舞台。

在寻求更安全、更有效的药物的过程中，20世纪60-70年代出现了第二代镇静和催眠药物，这一类别被命名为苯二氮卓类，这类药物展现出了更为广泛的安全效果。1957年，瑞士罗氏公司的化学家Leo Sternbach发现了苯二氮卓类药物家族的首位成员——盐酸氯氮(商品名利眠宁)，并通过对其化学结构进行修饰，进一步衍生出了活性更为显著、合成路径更为简便的1,4-苯二氮卓酮类药物——地西洋(俗称安定)。

地西洋的合成中采用了两次通过缩合反应成环的策略。以对硝基氯苯和苯乙腈为起始原料缩合环化，经开环制得2-氨基-5-氯二苯甲酮，与氯乙酰氯反应生成酰胺，再在乌洛托品作用下与碳酸铵发生环合反应形成七元氮杂环，最后经硫酸二甲酯甲基化制成安定。具体合成路线见图8。

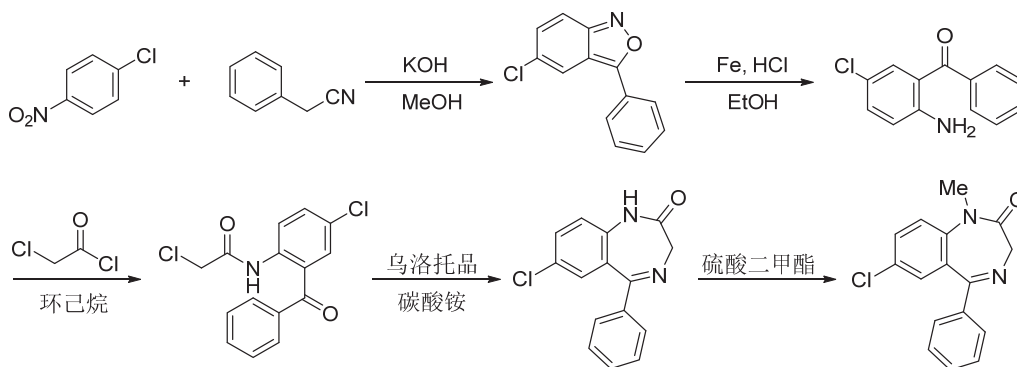


图8 地西洋的合成途径

2 药物的结构与药效

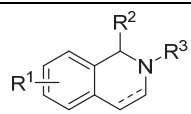
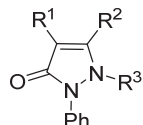
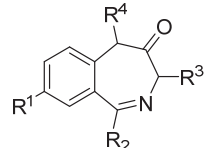
20世纪60年代，詹姆士·布莱克告诉世界我们可以找到一种特殊分子来作为靶点，它可以是一种酶或一种受体，然后寻找一种分子将其修饰使其只能对特定的靶点起作用而不影响其他靶点。这一所谓的合理药物设计理念使得制药工业针对无数的分子靶点来设计药物，结果发现了许多可以拯救无数生命的药物。化学合成药物中的有机药物和半合成药物都是有机化合物，这些药物都是由一个核心的主要骨架结构(又称母核)和与之相连的基因或片段(又称药效团)组成。药效团连接或附在化学骨架上，才能体现其药理活性。表1中举例了使用率较高的几种骨架。

表1 使用率较高的药物骨架

典型类药物及其核心骨架	药物核心骨架结构
乙内酰脲——抗癫痫药苯妥英	
吲哚类——解热或抗炎药吲哚美辛和依托度酸	
β -内酰胺类——抗生素青霉素和头孢菌素的结构基础	
苯并咪唑类——抗心律失常药物胺碘酮的核心部分	
喹啉酮类——抗菌药萘啶酸和环丙沙星	

(待续)

(续表1)

典型类药物及其核心骨架	药物核心骨架结构
异喹啉骨架类——吡啶酮和罂粟碱	
吡唑啉酮类——消炎镇痛药保泰松以及氨基比林	
苯二氮卓类——地西洋及其他镇静、安眠、抗惊厥药氟硝西洋和劳拉西洋等	

药效团为一系列生物活性分子所共有的、对药物活性起决定作用的结构特征及其在三维空间位置的排布。它在与靶点的结合中起着关键作用，能被靶点识别，结合后产生特定的生理活性。具有类似结构的化合物，由于存在共同的药效团，往往有着相近的药理作用。例如磺胺类药药效团为对氨基苯磺酰胺结构，改变此结构，抗菌活性将降低或消失。常见的药效团单元包括羟基、氨基、羧基、巯基、卤素原子、硝基、酰胺等。每种药效团对药物性质的影响不同，对药效产生的影响就不同。药物结构中常见药效团对药效的影响见表2。

表2 常见药效团对药效的影响

药效团	对药效的影响
烃基	可以增加药物与受体的疏水结合，降低分子的解离度，特别是体积较大的烃基，对分子的解离度的影响更明显
酰胺	与生物体内的大分子结构建立氢键连接，进而与特定的受体结合，在机体或病原体的生化过程中参与酰化反应
羟基和巯基	增加水溶性，增加与受体结合力，改变化学反应活性
磺酸基、羧酸、酯	提升化合物的水溶性和解离度，使其更难穿越生物膜，导致生物活性减弱；羧酸水溶性及解离度均比磺酸小，成盐可增加水溶性；酯基易与受体的正电部分结合，其生物活性也较强
卤素原子	增加吸电子基，影响电荷分布，增加脂溶性，增加稳定性
氨基	能与生物大分子形成氢键，易与受体结合，具有很好的活性并表现出多种特有的生物活性。伯胺的活性最高，但毒性也大；叔胺的活性最低，但却是最常见的药物结构
醚键	醚类化合物中的氧原子有孤电子对，可与其他分子中的氢原子形成氢键。且醚基团的存在使分子具有极性，导致分子具有亲水性

在药物构效关系的研究中，研究人员发现，具有相同药理作用的药物通常能够与某一特定的受体发生结合，而这种结合能力往往源于这些药物在结构上存在的某种相似性。如图9所示的局部麻醉药、磺胺类药物、拟肾上腺素药物和 β -受体阻断药的基本结构。确立基本结构对药物的结构优化及新药研发具有重要意义。在药物的结构改造中，要保持其基本结构不变，只能在非基本结构部分加以变化，以保证其衍生物既保持原有药物的作用，又具各自的特点。

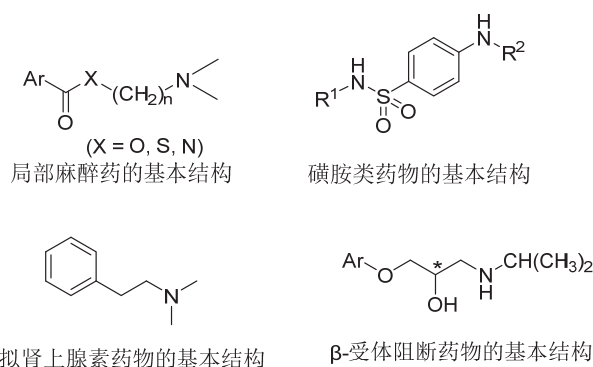


图9 一些药物的基本药效团结构

3 杂环药物合成举例

中国医药市场药品分布主要由三个板块构成，即化学药、生物药以及中药。其中，化学药占比最大。可以发现，在上市的化学合成药物中，杂环结构是十分常见的^[14-16]。有机化学为药物合成与筛选提供物质基础，合成化学的发展加速了新药的发现和应用，为治疗病状提供了更多的选择。下面举例两个典型的含杂环药物的合成过程。

诺氟沙星是喹诺酮类抗生素，对细菌有抑制作用，可治疗肠炎、痢疾等。诺氟沙星的合成关键是构建喹诺酮骨架，首先利用Michael加成以及消去反应的连续发生组建起分子内酰基化反应的前体，然后在加热条件下发生酰基化环化构建起喹诺酮骨架，接着连续通过碱性条件下的亲核取代、酯基水解以及苯环上的亲核取代得到目标产物诺氟沙星。具体合成路线见图10。

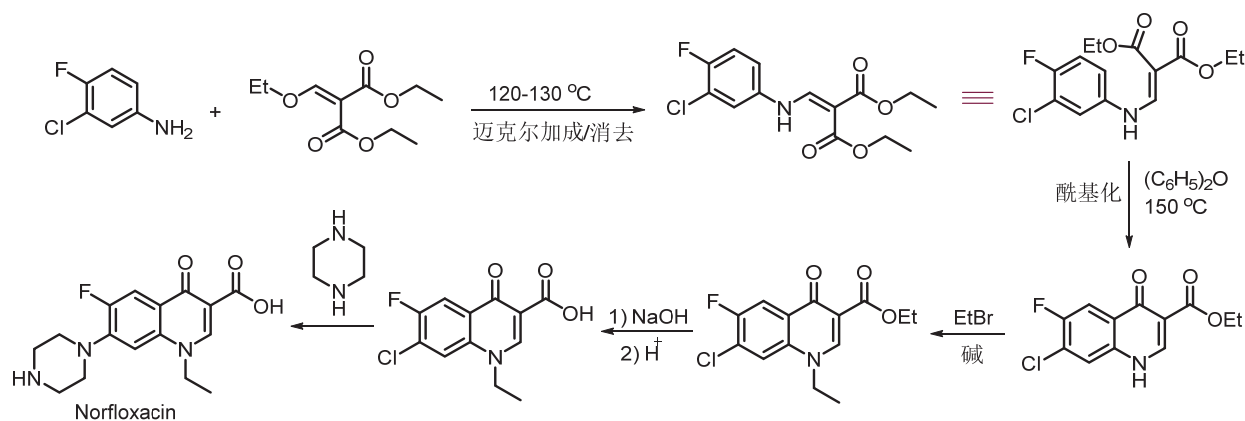


图10 诺氟沙星的合成路径

赛庚啶用于治疗多种过敏反应，包括但不限于荨麻疹、湿疹、过敏性和接触性皮炎以及皮肤瘙痒等症状。以下描述的是一条关于它的合成路线。这条路线较长，但里面涉及到的反应大多是我们熟悉的转化，比如亲核加成、消除以及还原等等。从产品结构来看，它的核心骨架包含有一个6-7-6并环骨架。七元环的构建采取的是分子内的傅克酰基化反应。具体合成路线见图11。

4 结语

药物是人类为了繁衍生息而对自然界的改造过程中发现和发展起来的，有史记载以来，人类对药物的应用源自于天然产物，尤其是植物。随着化学学科的发展，人类已不满足于应用天然植物治疗疾病，而是希望从中找出有效的化学成分。尤其随着有机化学合成技术的发展，人们开始寻找和

合成对疾病有治疗作用的有机化合物，并在总结化合物生物活性的基础上提出了药物骨架和药效团的概念，指导人们开始有目的地进行药物合成的研究。本文用简短的篇幅介绍了药物、药效团的概念，并举例介绍了若干经典药物的发现历史和合成过程，让化学相关专业学生看到有机化学的学科价值并激发他们对于该学科的研究兴趣。

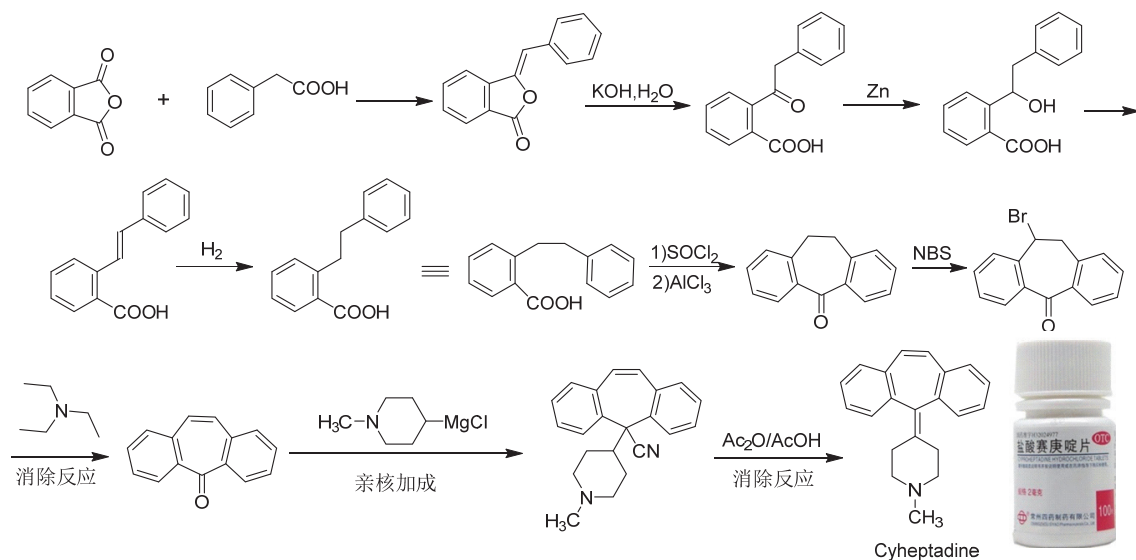


图11 赛庚啉的合成路径

参 考 文 献

- [1] 丁克. 药学进展, **2022**, *46* (1), 1.
- [2] 马忠明, 李同辉, 张丰聪. 中国食品药品监管, **2023**, No. 3, 16.
- [3] 胡素敏. 北京中医药大学学报, **2022**, *45* (8), 800.
- [4] Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (16), 3888.
- [5] 李国强, 李韵仪, 谭卓杰. 广东化工, **2018**, *45* (11), 44.
- [6] 孙雁霞, 鄂晓勇, 王跃华, 徐文俊, 郭勇, 石大兴. 成都大学学报(自然科学版), **2008**, No. 2, 89.
- [7] 柯希, 何芋歧, 钱霜, 王先恒. 化学研究与应用, **2022**, *34* (8), 1697.
- [8] 张晓彤, 李淑琪, 贾鹏昊. 药物评价研究, **2023**, *46* (6), 1345.
- [9] 王燕萍. 党史文汇, **2023**, No. 6, 17.
- [10] 解举民, 刘雅然, 陈梦迪, 童欣雨, 黄雨田, 毛辉. 中医药学报, **2022**, *50* (8), 96.
- [11] 蒋沅岐, 董玉洁, 周福军, 陈金鹏, 周钰通, 田成旺, 陈常青. 中草药, **2022**, *53* (2), 599.
- [12] 张岩, 生活中的有机化学. 第1版. 北京: 化学工业出版社, 2025: 25–29.
- [13] 田德美. 大学化学, **2021**, *36* (2), 2001033.
- [14] Drews, J. *Science* **2000**, *287*, 1960.
- [15] Bhutani, P.; Joshi, G.; Raja, N.; Bachhav, N.; Rajanna, P. K.; Bhutani, H.; Paul, A. T.; Kumar, R. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 2339.
- [16] Das, P.; Delost, M. D.; Qureshi, M. H.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 4265.