

五、天然产物化学

(一) 引言

关于天然产物化学的研究,已有较长的历史。从 1901 年诺贝尔奖获得者情况看,天然有机化学在化学学科中始终占有相当比例,至今仍是相当活跃的研究领域。从事天然产物化学研究,目的是希望发掘有生理活性的天然化合物,或者直接作为药物在临床应用,或者发现极有价值的生理活性成分,作为先导化合物,从而发展一类新药,尤其是实行保护知识产权以后,为建立我国特色的制药工业,保障人民健康及发展农业生产,大力开展天然有机化学研究,具有十分重大的意义。由于天然产物往往具有自然界特有的结构单元,或者由于它们的特殊生理功能,有机化学家及药物化学家长期以来一直对它具有浓厚的兴趣,在美、日、德、法、英、前苏联等国都有一支相当规模的队伍,而且非常注意我国中草药资源及研究进展。

我国自然条件优越,生物资源相当丰富,又有几千年传统医药防病治病的经验,在我国开展天然有机化学的研究,更有它的现实意义。早在 30 年代,已经吸引了许多我国优秀的有机化学家进行了研究。解放以后,在老科学家的带领下,我国科学家们取得了抗疟药青蒿素、鹰爪素、天花粉蛋白,保护肝脏药物垂盆草苷及五味子素,抑制吸血虫成长的新氨基酸——南瓜子氨基酸以及人参属皂苷等项研究成果。开展了抗癌成分美登素、长春碱、三尖杉酯碱、长春新碱、喜树碱,羟基喜树碱以及降压药利血平等药物的合成;尤其是 50 年代起,从我国薯蓣皂苷资源的调查,开发和利用,创制了若干甾体药物,建立了我国的甾体药物工业;并在海洋生物成分,昆虫信息激素及昆虫蜕皮激素等方面取得了显著的进展。在工作中,科研队伍得到锻炼成长,目前已由中国科学院,中国医学科学院,高等院校,有关工业部及各省市研究所形成了相当规模的研究梯队,正在本学科各领域内从事研究工作。

天然有机化学曾在有机化学的发展中作出了重要的贡献。早在 40 年代甾体化合物骨架研究奠定了甾体化学及甾体药物工业的基础。立体化学中构型研究及构象分析是在天然有机化学中发展起来的。在天然有机化合物的全合成过程中,如长叶烯、番木鳖碱、吗啡、叶绿素、维生素 B₁₂ 等化合物的全合成,发展了有机合成化学,此后,美登素、红霉素以及海葵毒素的合成成功,更使有机化学发展到一个新高度。近年来,内源性生理活性物质,如前列腺素、白三烯、神经肽等的发现及其独特的生理功能研究,又开辟了天然有机化学研究的新领域。

天然产物化学的研究,推动了各种分离、分析及波谱方法发展,例如,微量元素分析,各种色谱方法,以及各种 NMR 和 MS 结构研究中的应用的新技术等都是在研究天然产物的过程中发展起来的。有些天然产物含量甚微,如美登木中美登素的含量仅百万分之几,它的抑制肿瘤的活性在微克水平,因此无论在分离提取,结构证明及全合成过程中,发展并完善了微量操作技术,推动了分离分析及天然有机化学的发展。

天然有机化学是有机化学的重要组成部分,与生物有机化学、药物化学、农业化学,与植物分类学紧密地结合在一起的,是一门继续发展中的学科。

在本书中有关糖类,脂肪类和蛋白质、核酸的近期发展部分在第十五章生物化学部分叙述。

(二) 早期的研究成果

1. 脂肪

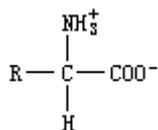
脂肪和石蜡的研究自 1900 年以来一直很活跃。过去提出的几种方法已简化了分离和鉴定组成的问题。几十年来,分离脂肪酸的主要方法是根据古谢罗夫和瓦伦特拉普所采用的一种方法,即利用醚的液态铅盐(主要是不饱和的、可溶解的)和固态铅盐(饱和的、不可溶解的)在溶解度上的差异。这种技术在 20 年代有了改进,当时 E·特威切尔(Twitchell, 1863—1929)用醇代替了醚。直到分馏柱变得足够有效,使得甲基酯在低压下能够蒸馏以后,才通过分部结晶的方法从饱和馏分里分离出了各个脂肪酸。不饱和酸通常是经溴化,再结晶,然后才鉴定的。1940 年左右, J·B·布朗应用了低温结晶方法,从而大大改进了不饱和酸的分离工作。威斯康星的 H·A·舒特(Schuette)和他的学生所作的酸混合物的相研究为分析研究提供了有价值的数。50 年代,气相色谱在脂肪酸酯混合物的应用方面成了一种强有力的工具。

2. 蛋白质和氨基酸

由于氮化合物在生命活动中的重要性,对它们的研究一直很活跃。蛋白质已受到特殊的注意,而在激素、维生素、酵素、核酸和麻醉剂中遇到了许多其它类型的氮化合物。

1900 年以来,没有发现什么其它氨基酸。艾米尔·费歇尔在把乙醚分馏方法发展成一项分离技术以后,从蛋白质水解物里分离出了缬氨酸、脯氨酸和羟基脯氨酸。伊利诺伊的 W·C·罗塞(Rose 生于 1887 年)获得了酵素中存在苏氨酸的重要发现,因为他未能使吃一种不含蛋白质的合成食物的老鼠健全地成长。1915 年,梅奥学院的 E·C·肯德尔(Kendall 生于 1886 年)从甲状腺中分离出了含有甲状腺素的碘。曼彻斯特的 C·R·哈灵顿(Harington)和 G·巴杰(Barger)提出了它的结构。

除了非蛋白质中存在的几种氨基酸外,所有的氨基酸在 α -碳原子上都具有一个氨基,并在这个非对称中心上具有同样的光学构型。海德贝格的 K·弗劳登贝格(Freudenberg 生于 1886 年)证实:天然丙氨酸与 L—(+)-乳酸相对应。因此,所有的天然氨基酸都具有 L—构型(尽管其中大多数都是右旋光的)。氨基酸的酸—碱性似乎与两性离子式(Zwitterion)是一致的,两性离子式一词来自雌雄同体这一德语词。



氨基酸的两性使分析工作变得复杂化了,尽管 L·J·哈里斯(Harris)、J·B·科南特(Conant)、N·E·霍尔(Hall)和索伦森(Sorensen)已设计出了几种滴定方法,而且索伦森滴定法包括了用甲醛来保护氨基。1911 年, D·D·范斯莱克介绍了一种广泛被采用的分析操作法。它是使亚硝酸钠与氨基酸发生作用,然后测定放出的氮气体积(或压力)的方法。

第二次世界大战以后,层析分离技术的采用,提高了各个氨基酸的测定工作。1945 年,马丁和辛格采用了蛋白质水解产物的纸上层析法,它用水合茚三酮去处理氨基,形成了一种有色化合物,从而揭示出个别氨基酸的

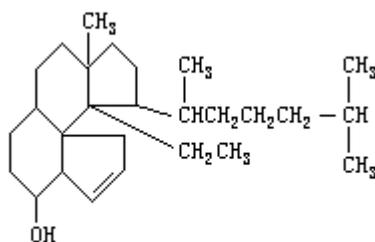
位置。洛克菲勒医学研究所的 S·穆尔和 W·H·斯坦 1948 年利用淀粉柱、1951 年利用离子交换树脂进行了定量分离工作，因此获 1972 年诺贝尔化学奖。

威斯康星的 E·E·斯内尔 (Snell) 1946 年所采用的精氨酸生物检验法已经扩大到其它酸的检验方面。1940 年，美国哥伦比亚的 D·里腾伯格 (Rittenberg) 完成了氨基酸分析的同位素稀释技术。

在蛋白质化学中具有重大意义的是端基分析的发展，利用此法就可研究氨基酸在肽链中的位置。1945 年，桑格提出用 2,4 二硝基氟苯来标记端位的氨基。所标记的酸经水解变成一种黄色的 2,4 二硝基苯衍生物，这种衍生物可以通过纸上层分离法进行鉴定。这种技术使得剑桥大学的 F·桑格 (Sanger 生于 1918 年) 能够图示出胰岛素分子中氨基酸的分布。瑞典的 P·艾德曼 (Edman) 提出用硫代异氰酸苯酯作为除去蛋白质或多肽中端位氨基酸的一种试剂。这些方法，连同层析法和物理化学方法，在像谷胱甘肽，后叶催产素和加血压素那样一些天然多肽和像短杆菌酪素和短杆菌肽那样一些细菌性多肽的研究方面，已证明是极为富有成果的方法。

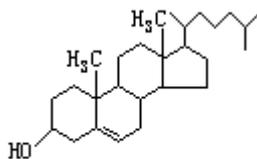
3. 甾族化合物的结构

胆固醇在动物细胞组织中的普遍存在以及胆汁酸的发现，激发了人们对这些化合物结构的兴趣。到了 20 世纪，有机化学已经大为发展，使得像格廷根的 A·文道斯 (Windaus, 1876—1959) 和慕尼黑的 H·O·维兰德 (Wieland) 那样一些著名化学家乐于去解决这样重大的结构问题。直到 1932 年以前，这项工作几乎完全是在胆固醇 (文道斯) 以及易于得到的胆汁酸 (胆酸和脱氧胆酸) (维兰德) 方面。胆固醇被认为是一种带有仲醇和异辛基侧链的复杂核。胆汁酸被认为是胆烷酸的羟基衍生物，这种胆烷酸含有与带 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 侧链的胆固醇相同的核。这些核被证实是由四个高度饱和的稠合环构成的。根据所用的氧化降解反应来测定环之间的关系却很困难。维兰德和文道斯在接受诺贝尔奖金时 (分别在 1927 年和 1928 年)，提出的结构是：



旧的胆固醇结构

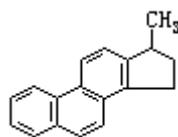
构成乙基的两个碳原子的连接是假定的，不久，维兰德被迫作出结论：它们不属于安置的那个位置。硒脱氢作用和 X 射线数据最终证实了下列环戊并全氢菲核及其如下结构：



胆固醇

30 年代的大部分时间都花在解决有关生成各种降解产物的难题方面。由以上两种化合物通过硒脱氢生成少量的迪尔斯烃，是许多争论的主题。迪尔斯烃

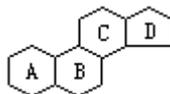
是一个芳构化的碳氢化合物，后来证明它是一个菲的衍生物，是由胆固醇经过硒脱氢转化而来。



迪尔斯烯

根据 X 射线衍射证明它是一细长的分子，以及硒脱氢产物的结构这两个重要线索，才把原式修改为现在的正确的式子。通过这个曲折，可以看出，在解决一个困难问题的过程中，有时也不免失误，即使是获诺贝尔奖的工作也会出漏子。除此之外，其它科学的帮助，也往往起着很重要的作用。今天的 X 线衍射技术远非昔比，结构测定已成为常事，但在当时却是稀罕物。胆固醇结构的测定，对 X 线衍射技术的普及也起了推动作用。

后来发现以胆固醇为代表的甾族化合物代表一大类化合物，广泛存在于动植物体内，很多都是具有重要生理作用的化合物，诸如：维生素、性激素、肾上腺皮质激素等，但他们的结构上都有一个共同的核，就是一个四环体系的氢化环戊基菲（见右图）：



这四个环系分别用 A、B、C、D 代表。中文译名用一个新字“甾”命名这一整类化合物，叫甾族。这个字的田字的四个框，代表四个环。字上面的三个“<”代表在这一类化合物中经常含有两个角甲基和一个烃基。这是一个形象的，但不完善的表示方法。它的发现，其重要意义不亚于苯核的发现。

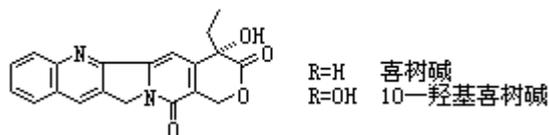
在整个有机化学中，很少有其它的化合物能像胆固醇或胆酸那样，由于对它们的研究，开辟了许多新的研究领域，带动了基本理论的探讨，对人类生活作出很大的贡献，开发了许多重要的药物。基础研究之重要性可见一斑。

（三）近期的研究成果

1. 天然有机化学

(1) 生物碱。这是一类发展较早的化合物，不少具有很高的医疗价值，如吗啡、麻黄素等药物至今仍在临床使用。由于生物碱类化合物的特殊生理活性，至今仍是非常活跃的研究领域，不断发现新的生理活性成分。长春新碱（Vincristin VCR），已成为治疗各种类型白血病的首选药物并已于中国、美国等地投入生产。近年来我国发现的抗拟胆碱酯酶药物—石杉碱，是一种新的天然产物，能用于老年性痴呆症的治疗，目前已全合成成功，并在美、加、日及我国的有关实验室正从事它的衍生物合成，希望能找到一种结构简单，便于合成的生理活性高的化合物。

一般来说用生物工程技术进行有机化学反应，具有选择性高，收率高以及在难以发生反应的部分引入官能团等优点，抗癌药物羟基喜树碱抑制肿瘤的活性比喜树碱强，毒性低。它仅存在于喜树果中，且含量甚微。目前已由喜树碱经霉菌发酵，在 10 位进入羟基，此转化合成已在我国工业生产中应用。



天然产物结构改造方面也取得了进展，如长春胺（+）Vincamine）能扩张脑血管改善脑血流。经脱水转变成阿朴长春胺酸乙酯，（商品名：Vinpocetine 或 Calan）其疗效更优，已在日本及匈牙利生产。

(2) 萜类化合物。某些单萜及部份倍半萜类化合物与香料工业的发展紧密联系，早年已得到了很大的发展。近年来，昆虫驱避剂及昆虫信息激素中部分化合物也属于这类化合物。在医药方面，萜类化合物，如樟脑、薄荷醇、龙脑等也已得到应用。

我国科学家经过多年的努力，从中药青蒿（*Artemisia annua*）及民间药鹰爪（*Artabstrys uninatus*）发现了新型抗疟药物青蒿素及抗疟成分鹰爪素A，都属倍半萜过氧化物，无论从结构的特殊性及其的生理活性，都引起了国内外科学家的关注，此后经结构改造，发现了蒿甲醚、蒿乙醚和双氢青蒿素，抗疟效果优于青蒿素，已在临床应用。

银杏内酯（Ginkgolide）是从银杏中分得的二萜化合物，用于治疗中老年人的血液循环障碍和哮喘病，我国资源相当丰富，也已投产，并已全合成成功。

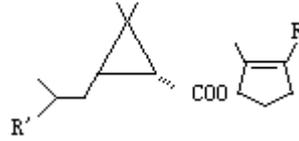
银杏内酯 A	OH	H	H
银杏内酯 B	OH	OH	H
银杏内酯 C	—OH	—OH	—OH
银杏内酯 M	—H	—OH	—OH

斑蝥素（Cantharidin）也是一种单萜化合物，近年来在我国有临床上用于肝癌治疗的报道。

福司可林（Forskolin）是近年来由西德与印度共同开发的新的天然药物，它直接激活腺苷环化酶，由于增加心肌收缩力及高血压病的治疗，受到全世界的注意，现已全合成成功。在我国已发现该植物资源，并已分得福司可林。

在肿瘤治疗剂方面，除了上述斑蝥素以外，紫杉醇（taxol）是从紫杉植物中分得一种抗肿瘤活性成分。其作用机理与临床用抗癌药长春碱，长春新碱及秋水仙碱不同，它不是细胞有丝分裂时的纺垂体毒（spindle poison）而是引起微管蛋白的不正常聚合，而产生极为稳定的非功能性的微管，而导致抑制细胞有丝分裂。由于其独特的抑制癌细胞生长的机理，受到人们的重视。证明它能明显抑制肿瘤细胞生长，毒性较小，已在美国进入第二期临床试用。我国紫杉属植物资源丰富，紫杉醇或它的前体化合物都可加以开发利用，制备有抗癌活性的紫杉醇的衍生物。

除虫菊酯是从除虫菊中分得的有效成分，能有效地杀死昆虫，而对人及哺乳类动物毒性很低，由此开发了一系列除虫菊酯型的新一代农药。

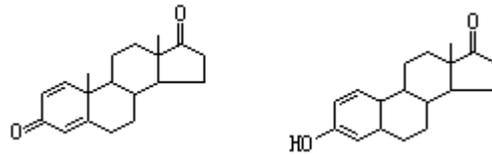


(A) Pyrethrin	(E)—CH ₂ —CH = CH—CH = CH ₂	—CH ₃
(B) Pyrethrin	(E)—CH ₂ —CH = CH—CH = CH ₂	—COOCH ₃
(C) Cinerin	(E)—CH ₂ —CH = CH—CH ₃	—CH ₃
(D) Cinerin	(E)—CH ₂ —CH = CH—CH ₃	—COOCH ₃
(E) Jasmolin	(E)—CH ₂ —CH = CH—CH ₂ —CH ₃	—CH ₃
(F) Jasmolin	(E)—CH ₂ —CH = CH—CH ₂ —CH ₃	—COOCH ₃

(3) 甾体化合物。肾上腺皮质激素及性激素都是生物体内源性天然化合物，具有甾体结构。它们在生物体内含量甚微，但生理作用很强，目前依靠化学合成或半合成的方法获得，供临床应用。

全世界甾体药物年销售额，在医药工业中占较大的比例。由于全合成步骤多，成本高，所以至今大多数国家，都是从薯蓣皂苷元或剑麻皂苷元出发，经过几步反应而制得。约 2/3 薯蓣皂苷元由中国及墨西哥供应。60 年代起在我国曾进行过含薯蓣皂苷元植物资源的调查及高含量植物的发现及栽培研究。并利用我国资源建立了肾上腺皮质激素，性激素及避孕药等甾体药物生产工业。

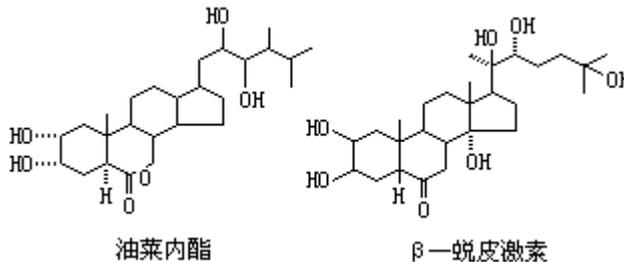
植物中植物甾醇，豆甾醇及胆固醇等资源相当丰富，以化学氧化法切断边链收率很低，无法用来生产甾体药物。近年来，日本及美国等国利用微生物转化方法获得下列化合物。



经进一步反应即可生产相应的甾体药物，具有相当高的实用价值。其中生物氧化进行降解边链的反应机理是通过 一氧化来实现的。

现已知道昆虫变态是由激素调控，并已知道它们的结构，此后，又在植物中发现蜕皮激素及其类似物的存在。与保幼激素协同使用，能增加蚕茧产量。最近，在植物露水草 (*Cyanotis arachnoidea* C BClarke) 中发现高含量的 一蜕皮激素，使我国成为世界上唯一能工业生产蜕皮激素的国家。

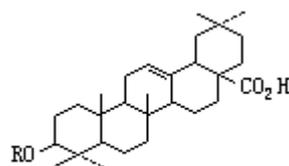
油菜内酯是从油菜花粉中分得的植物生长促进剂，可使多种作物增产，目前已在国内进行大田试验。



(4) 皂苷类化合物。强心苷是甾体糖苷类化合物，如洋地黄，羊角拗、铃兰、黄花夹竹桃、福寿草、杠柳、夹竹桃、牛角瓜、海葱及蟾酥等植物都含

有强心苷成分，结构都已清楚。有些化合物可以用来治疗心力衰竭，但是由于考虑到药物作用时间，体内半衰期及医生用药习惯等原因，至今临床上仍使用西地兰 (Cedelelanid - D) 及地高辛 (Digoxin) 等药物，这些都是天然药物。

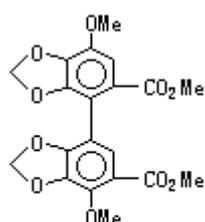
一般认为人参皂苷是人参的活性成分之一。人参皂苷元结构为 20—S—原人参二醇, 20—S—原人参三醇及齐墩果酸。其原人参二醇及原人参三醇均属达玛烷型化合物，其苷比齐墩果苷类化合物有更强的生理活性。



齐墩果果酸

最近研究表明：人参皂苷 Rg - 1 有抗疲劳及中枢神经激活作用；人参皂苷 Rb - 1 能抑制小鼠的应激性溃疡。皂苷部分能促进大白鼠肝细胞的核糖核酸及蛋白质的合成；当腹腔注射 Rb - 2, Rc 及 Rg - 1 能增加 ¹⁴C-亮氨酸掺入到肝脏蛋白，并转为血清蛋白。腹腔注射人参皂甙 Rb - 2, Rc 及 Rg - 1 能加强 ³H-胸腺激素掺入骨髓的核糖核酸。

(5)木酯体。天然木酯体在植物体内由肉桂酸或肉桂醇，丙烯基苯酚或烯丙基苯酚的相应衍生物氧化偶合而成。



联苯双酯

中药北五味子 (Schizandra sinensis) 及华中五味子 (Schisandra sphenanthera) 中的木酯体成分五味子酯甲 (Schizandrin A) 及五味子酯乙素 (Schizandrin B) 均有保护肝脏的作用，均已临床试用。

它们的衍生物联苯双酯合成方法简便，能保护肝脏，恢复正常肝功能，毒性较低，已在我国临床应用。

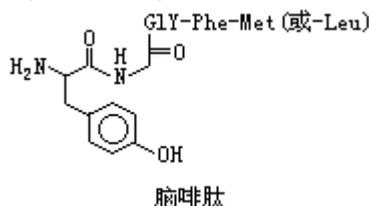
早在 50 年代发现的鬼臼毒素 (Podophyllo-toxin) 有抗癌活性，但由于毒性方面的原因，能临床应用。近年来，从它的衍生物有了 Vm - 26 及 VP - 16，均已作为抗癌药在临床应用。

近年来，发现中草药海风藤 (Piper kadsura) 中的一些木酯体化合物有抑制血小板活化因子的作用，引起人们的兴趣，研究工作正在深入中。

2.天然产物的结构改造与新药的合成

从天然产物中发现具有生理活性的新化合物是认识世界的第一步，希望能找到一些有特殊功效的药物和农药等等。但是人们往往不满足这一点，希望以这些化合物作为模板，进行结构改造，从而能合成一些活性更高的化合物。

自 1804 年分离到吗啡以后，它的类似物的合成，寻找高效、没有成瘾性的结构简单的化合物的研究一直不断。其后又开始了吗啡拮抗剂的研究。主要是改变 C 环和 N 上的取代基团。其中叠氮吗啡及 14-羟基双氢叠氮吗啡的镇痛作用比吗啡强 300 倍，毒性低，且几乎没有成瘾性。



其中羟甲芬太尼的镇痛作用为吗啡的 6000 倍。

近年来研究表明：脑组织中存在的脑啡肽 (Enkephaline) 或内啡素 (Endomorphine) 具有与吗啡同样的作用。X 衍射结构分析证明脑啡肽与吗啡有类似的构造。

同样，从古柯碱 (Cocaine) 的局部麻醉作用的发现，开发了普鲁卡因等局部麻醉剂。从奎宁 (Quinine) 抗疟作用的发现，开发了一系列新的抗疟药物如氯喹等。

因此，生理活性天然产物的发现，可以直接提供医疗用药物，同时提供了生理活性化合物“模板”，为新药研究提供信息及新的研究方向，以求能找到疗效高，毒性低的新药。

3. 内源性生理活性天然产物

有许多化学物质参与人体生命过程，一般认为内源性天然产物是人体固有的，它的毒性不会太大。对它们的研究可为了解生命过程提供有力的证据，同时也能发现新的天然生理活性天然产物。

近年来，人们发现花生四烯酸通过环化氧化酶生成前列腺素、凝血氧烷及前列环素。前列腺素能引起平滑肌收缩，也能引起炎症及疼痛等防卫反应，也是多种生理过程的重要介质；凝血氧烷能使血小板凝集和血管收缩，与前列腺素作用相反；在正常情况下机体通过释放这二种物质使创伤部分止血和防止正常人体血液循环中血栓的形成。这些化合物活性很强，半衰期短，只有当需要时才由膜结合的花生四烯酸应急合成。现在已清楚甾体抗炎药物作用机理是阻断细胞膜上结合的花生四烯酸释放，从而影响前列腺素的形成。阿司匹灵是不可逆地使环化氧化酶失活，从而阻止前列腺素的合成。

近 10 年内，对花生四烯酸的脂氧化酶代谢途径也进行了研究，结合分离、纯化及全合成工作，合成了一系列化合物，通过对比鉴定了一系列白三烯类化合物，发现白三烯 C₄ 及 D₄ 的混合物 SRS—A 是免疫反应中所产生的一类介质，当抗原进入体内与抗体免疫球蛋白结合，促使细胞内钙离子浓度增加，进而再释放出组胺及 SRS—A；而 SRS—A 使支气管持续收缩，引起哮喘。甾体抗炎药能阻止花生四烯酸的释放，从而不能形成 SRS—A；当然它也阻止正常生理所需要的前列腺素和前列环素的释放。

(四) 海洋天然产物化学

1. 发展概况

海洋天然有机化学的发展可分为三个时期：1960 年以前为孕育期；1960—1970 年为形成期；1970 年至今为高速发展期。

与陆地天然产物化学一样，海洋天然产物化学也是从人们对海洋生物的认识与使用开始的。人们使用海洋生物作为食物和药物有悠久的历史。在我国，早在“神农本草经”里就描述了海藻、文蛤和牡蛎的医药用途。明朝李时珍的《本草纲目》里已记载了近百种海洋生物的性质、功能和药用价值。20 世纪 30 年代出现了以海洋生物为基础的制剂，如鱼肝油、海藻胶和藻酸等。对海洋生物化学成分的研究，如 1909 年田原良纯首次分离到河豚毒素的粗毒。但总的说来，在 1960 年以前，关于海洋生物化学成分不是太多，是海洋天然产物有机化学的孕育时期。

60 年代，海洋天然产物有机化学进入了发展阶段，人们越来越多地使用现代手段来研究海洋生物化学的成分，据美国迈阿密大学海洋研究所统计，仅 1967—1970 年间就发表了论文和报告 643 篇。我们不妨把 1960 年由纽约科学院主持的首次海洋生物的生物化学和药物学专题讨论会作为这一时期的开端。主要研究成果有河豚毒素结构测定（1964）和全合成（1972），沙蚕毒素的结构测定（1962）及其类似物巴丹的发现（1967）。

1968—1970 年间，温海默（Weinheimer）等从加勒比海柳珊瑚发现了丰富的前列腺素 PGA_2 —15 差向异构体，含量高达 1.4%。这是一个具有重大意义的发现。前列腺素是具有强烈生理活性和广谱药理效应的物质。它们在自然中存量极微，合成也很困难，限制了对它们深入研究。从柳珊瑚发现丰富前列腺素，改变了被动局面，也掀起了海洋天然产物化学的新高潮。在 1973 年《海洋天然产物化学》出版时，所发现的倍半萜不过 40 个，二萜只有 4 个。到了 1978 年，从海藻中就已发现了 60 多个倍半萜，而新的二萜有 90 多个。海洋异常甾醇的研究进展更快，1983 年从一种海绵中一次就分离到 24 种新的甾醇。1970 年以来也是专著出版最多的时期，影响较大的有 Halstead 的《世界有毒的及有毒腺的海洋毒物》、F.M.Arter 等《海洋生药学》、P.Scheuer 的《海洋天然产物化学和生物学前景》（1—4 卷，1978—1985 年）等。

中国的海洋天然产物化学研究起步较晚，1982 年召开了首次海洋药物学术会议，创办了《海洋药物》杂志，推动了我国海洋药物化学的发展。

2. 研究成果

海洋是一个巨大的资源宝库，由于它们的生态环境与陆地有很大的差别，生物种系有很大的区别。研究表明：从海洋生物中分离出的如海葵毒素（Palytoxin）、河豚毒素（Tetrodotoxin）、石房蛤毒素（saxitoxin、breveroxin）等结构非常特殊、生理活性极强，生理作用特殊的天然产物，引起了人们的极大兴趣。从海洋真菌 *Cephalosporium acremonium* 中发现的头孢菌素是一种新型广谱 G 抗菌素；红藻海人草（*Digenea Simplex*）中分得海人草氨酸（—kainic acid）是一种中枢神经研究用的生物试剂；从巨藻 *Macrocystis* 分离得的褐藻酸等都已在临床中试用。并且还发现了从海鞘中获得的 didemnim B，是很有应用前途的抗癌药物，正在进行临床试用。根据这些生理活性很强的天然海洋产物为“模板”，获得了一批有应用价值的化合物，如从海绵尿核苷（spongouridine）出发治疗白血病药物阿拉伯糖胞苷（D-arabi-nosyl Cytosine）；又如从各种沙蚕毒素类似物中发现了结构

更简单、对杀鳞翅目幼虫有显著效果的新农药巴丹（ padan ），已在日本广泛应用，并大量出口。

如前所述，内源性生理活性物质前列腺素，过去认为只存在陆生哺乳类动物中，且含量甚微、合成方法复杂。1969 年发现柳珊瑚中有含量高达 1.4 % 的前列腺素，其后又从软珊瑚及海藻江蒿中发现了前列腺素，为海洋资源的开发利用开拓了良好的前景。