



高等学校教材

# 天然药物化学

● 宋晓凯 主编  
吴立军 主审



化学工业出版社  
教材出版中心

高等学校教材

# 天然药物化学

宋晓凯 主编

吴立军 主审



化学工业出版社  
教材出版中心

·北京·

(京) 新登字 039 号

**图书在版编目 (CIP) 数据**

天然药物化学/宋晓凯主编. —北京: 化学工业出版社, 2004. 7  
高等学校教材  
ISBN 7-5025-5775-X

I. 天… II. 宋… III. 药物化学-高等学校-教材 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 077430 号

---

高等学校教材  
**天然药物化学**

宋晓凯 主编  
吴立军 主审

责任编辑: 何 丽 徐雅妮

责任校对: 郑 捷

封面设计: 于 兵

\*

化学工业出版社 出版发行  
教材出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

\*

新华书店北京发行所经销  
北京市兴顺印刷厂印装

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 17 $\frac{3}{4}$  字数 433 千字

2004 年 8 月第 1 版 2004 年 8 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-5775-X/G · 1545

定 价: 29.00 元

---

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

## 序

近些年来，由于科学技术的迅猛发展，在医药化工领域诞生了一门新兴学科，即制药工程学，许多院校陆续增设了制药工程专业。为了适应这个新形势的要求，化学工业出版社组织国内在天然药物化学领域取得一定成就的中青年专家学者，编写一本供全国制药工程专业学生使用的《天然药物化学》教材。

此前，国内出版的《天然药物化学》教材面对的读者主要是各高校药学专业本科学生，内容针对学生毕业后从事药物生产、新药研究开发等特点。因此，要求学生要具备较雄厚的药学理论知识，尤其要求应具备一定的“四谱”知识——核磁共振 ( $^1\text{H}$  及  $^{13}\text{C}$ )、质谱、红外和紫外。

起草本教材编写大纲时，编者考虑到由于所面对的读者是制药工程专业的学生，他们对工程方面的课程学习较多，而对药学方面所学知识偏少，对“四谱”基础知识的掌握不够。因此，对各章内容中介绍有关利用“四谱”知识解决结构测定问题时，不做更深入的讨论。

此外，编者对近些年来国内外在中药生产中采用的较先进的提取分离技术也进行了介绍。在某些章节中，编者还将一些新技术的应用实例介绍给读者。

因此，本教材非常适合各高校制药工程专业使用，也适合制药工程技术人员作为参考书使用。



2004年6月

# 前 言

中国加入 WTO 后，医药行业面临前所未有的挑战和机遇。挑战来自于国外对化学合成药知识产权的保护，使中国今后继续走仿制国外化学合成药的道路上受阻；机遇来自于中国是传统中医药大国，拥有悠久的中医药发展历史，对天然药物的应用积累了丰富的经验，从而为创制拥有中国自主知识产权的中药新药提供了难得的有利时机。从事中药研制开发、生产需要具备一定的天然药物化学知识，然而，目前尚缺乏适合制药工程专业学生使用的《天然药物化学》教材，因此我们编写了这本教材。

近些年来，天然药物化学研究进展很快，许多提取、分离、鉴定的新技术、新方法不断涌现，为天然药物化学增添了新的内容。本教材与其他版本教材相比，兼顾制药工程专业学生的特点，在保持天然药物化学课程体系的基础上，酌情增加了一些对天然药物相对成熟的工业化提取、分离的理论和技術。

为保证本教材编写质量，编委会先后召开多次工作会议，制订教材编写提纲，确定教材编写内容，多次征求国内天然药物化学领域著名专家吴立军教授的意见。力求编写内容符合制药工程专业学生知识结构，循序渐进、深入浅出，使全书内容形成有机整体。本书也可作为相关专业和成人教育教材，以及生产、科研人员的参考书。

本教材由宋晓凯教授担任主编，吴立军教授担任主审。参加编写工作的还有陈虹教授、周晶教授、凌宁生教授级高工、潘勤博士。此外，天津医科大学药学院张瑶舒副教授参加了第 3、8、9 章的部分编写及修改工作。各章编写人员分别是：第 1、9 章宋晓凯；第 2、5 章潘勤；第 3、8 章周晶；第 6、7 章陈虹；第 4、10 章凌宁生。

限于编者水平和能力，书中不当之处敬请读者指正。

编者

2004 年 5 月

# 目 录

<b>第 1 章 总论</b> .....	1
1.1 绪论 .....	1
1.1.1 天然药物化学研究的内容及其意义 .....	1
1.1.2 国内外天然药物化学研究概况 .....	2
1.1.3 生物多样性、化学结构与活性多样性 .....	6
1.2 生物合成途径与生物转化 .....	8
1.2.1 主要的生物合成途径 .....	9
1.2.2 生物转化研究的进展 .....	13
1.3 天然药物提取分离方法 .....	14
1.3.1 天然产物有效成分的传统提取、分离与精制方法 .....	14
1.3.2 提取及分离技术的发展 .....	18
1.4 结构研究方法 .....	26
1.4.1 化合物的纯度测定 .....	26
1.4.2 结构研究的主要程序 .....	26
1.4.3 结构测定常用的波谱分析 .....	27
<b>第 2 章 糖和苷</b> .....	37
2.1 糖和糖苷类结构类型与分类 .....	37
2.1.1 单糖及其立体化学 .....	37
2.1.2 低聚糖 .....	41
2.1.3 多聚糖类 .....	42
2.1.4 苷类 .....	43
2.2 糖链和糖苷键的降解 .....	45
2.2.1 酸催化水解 .....	45
2.2.2 酸催化甲醇解 .....	45
2.2.3 碱催化水解 .....	45
2.2.4 酶催化水解 .....	45
2.2.5 氧化开裂法 .....	46
2.3 糖和苷的提取分离 .....	46
2.3.1 糖的提取分离 .....	46
2.3.2 苷的提取分离 .....	47
2.3.3 多糖提取分离实例 .....	47
2.4 多糖的纯度鉴定与结构测定 .....	48
2.4.1 多糖的纯度鉴定 .....	48

2.4.2	多糖的相对分子质量测定	48
2.4.3	多糖的结构鉴定	49
2.4.4	多糖的纯度鉴定与结构测定研究实例	49
2.5	多糖的生物活性	49
	参考文献	50
<b>第3章</b>	<b>醌类化合物</b>	51
3.1	醌类化合物的结构与分类	51
3.1.1	苯醌类	51
3.1.2	萘醌类	52
3.1.3	菲醌类	53
3.1.4	蒽醌类	54
3.2	醌类化合物的理化性质与呈色反应	57
3.2.1	理化性质	57
3.2.2	呈色反应	59
3.3	醌类化合物的提取与分离	61
3.3.1	醌类化合物的提取	61
3.3.2	醌类化合物的分离	63
3.4	醌类化合物的色谱鉴定	65
3.4.1	薄层色谱	65
3.4.2	纸色谱	66
3.4.3	高效液相色谱	66
3.5	醌类化合物的结构测定	66
3.5.1	紫外光谱	66
3.5.2	红外光谱	67
3.5.3	核磁共振谱	68
3.5.4	质谱	69
3.5.5	结构鉴定实例	69
	参考文献	71
<b>第4章</b>	<b>黄酮类化合物</b>	72
4.1	黄酮类化合物的结构分类与生物活性	72
4.1.1	黄酮类化合物生物合成的基本途径	72
4.1.2	结构分类及其结构类别间的生物合成关系	73
4.1.3	黄酮类化合物的生物活性	74
4.2	黄酮类化合物的理化性质及显色反应	77
4.2.1	性状	77
4.2.2	溶解性	78
4.2.3	酸性与碱性	78
4.2.4	显色反应	78
4.3	黄酮类化合物的提取与分离	81
4.3.1	提取	81

4.3.2	分离	84
4.4	黄酮类化合物的检识与结构鉴定	90
4.4.1	色谱法在黄酮类化合物鉴定中的应用	90
4.4.2	紫外及可见光谱在黄酮类化合物鉴定中的应用	91
4.4.3	核磁共振在黄酮类化合物结构鉴定中的应用	96
4.4.4	质谱在黄酮类结构测定中的应用	105
4.4.5	黄酮类化合物在结构研究中的注意事项	110
4.5	结构研究实例	112
<b>第5章</b>	<b>苯丙素类</b>	<b>114</b>
5.1	苯丙酸类	114
5.2	香豆素类	116
5.2.1	香豆素的结构类型	116
5.2.2	香豆素的化学性质	117
5.2.3	香豆素的提取分离	120
5.2.4	香豆素的波谱学性质	121
5.2.5	香豆素的生理活性	122
5.3	木脂素	123
5.3.1	木脂素的结构类型	124
5.3.2	木脂素的理化性质	127
5.3.3	木脂素的波谱学性质	127
5.3.4	木脂素的提取分离	128
5.3.5	木脂素的生理活性	130
	参考文献	131
<b>第6章</b>	<b>萜类和挥发油</b>	<b>132</b>
6.1	萜类的生源学说	132
6.1.1	经验的异戊二烯法则	133
6.1.2	生源的异戊二烯法则	133
6.2	萜类的结构类型及重要化合物	134
6.2.1	单萜	134
6.2.2	环烯醚萜	140
6.2.3	倍半萜	143
6.2.4	二萜	148
6.2.5	二倍半萜	151
6.2.6	四萜类	152
6.3	萜类化合物的理化性质	152
6.3.1	萜类化合物的物理性质	152
6.3.2	萜类化合物的化学性质	153
6.4	萜类化合物的提取分离	156
6.4.1	萜类的提取	156
6.4.2	萜类的分离	157



6.4.3	提取分离实例	157
6.5	萜类化合物的结构测定	161
6.5.1	紫外光谱	161
6.5.2	红外光谱	161
6.5.3	质谱	161
6.5.4	核磁共振谱	162
6.6	挥发油	162
6.6.1	挥发油的组成和分类	163
6.6.2	挥发油的性质	164
6.6.3	挥发油的提取	164
6.6.4	挥发油的分离	165
6.6.5	挥发油成分的鉴定	168
<b>第7章</b>	<b>三萜及其苷</b>	<b>170</b>
7.1	三萜类化合物的生物合成	170
7.2	四环三萜	173
7.2.1	达玛烷型	173
7.2.2	羊毛脂烷型	175
7.2.3	甘遂烷	177
7.2.4	环阿屯烷	177
7.2.5	葫芦烷	178
7.2.6	楝烷型	179
7.3	五环三萜的结构类型	180
7.3.1	齐墩果烷型	180
7.3.2	乌苏烷型	185
7.3.3	羽扇豆烷型	186
7.3.4	木栓烷型	187
7.4	理化性质	188
7.4.1	状态	188
7.4.2	溶解度	188
7.4.3	颜色反应	188
7.4.4	溶血作用	188
7.4.5	沉淀反应	189
7.5	提取分离	189
7.5.1	三萜化合物的提取与分离	189
7.5.2	三萜皂苷的提取与分离	189
7.5.3	提取分离三萜皂苷实例	191
7.6	结构测定	196
7.6.1	紫外光谱	196
7.6.2	质谱	196
7.6.3	核磁共振谱	197

7.7 生物活性 .....	198
7.7.1 肝损伤的保护作用 .....	198
7.7.2 抗炎活性 .....	199
7.7.3 抗肿瘤活性 .....	199
7.7.4 免疫调节作用 .....	199
7.7.5 对心血管系统的作用 .....	199
7.7.6 抗菌和抗病毒活性 .....	200
7.7.7 杀软体动物活性 .....	200
7.7.8 抗生育作用 .....	200
<b>第8章 甾体及其苷类</b> .....	<b>201</b>
8.1 C <sub>21</sub> 甾类化合物 .....	202
8.1.1 C <sub>21</sub> 甾类结构特点及类型 .....	202
8.1.2 C <sub>21</sub> 甾类性质与检识 .....	205
8.1.3 C <sub>21</sub> 甾类的提取与分离 .....	206
8.2 强心苷 .....	206
8.2.1 强心苷的结构与分类 .....	207
8.2.2 强心苷的理化性质 .....	211
8.2.3 强心苷的波谱性质 .....	215
8.2.4 强心苷的提取与分离 .....	217
8.2.5 强心苷的检识 .....	220
8.3 甾体皂苷 .....	221
8.3.1 甾体皂苷的结构与分类 .....	222
8.3.2 皂苷的理化性质 .....	225
8.3.3 甾体皂苷元的波谱性质 .....	226
8.3.4 甾体皂苷的提取与分离 .....	227
8.3.5 皂苷的鉴定 .....	231
参考文献 .....	232
<b>第9章 生物碱</b> .....	<b>234</b>
9.1 生物碱的生物合成 .....	235
9.1.1 希夫碱形成反应 .....	235
9.1.2 Mannich 碱形成反应 .....	235
9.1.3 酚的氧化偶合反应 .....	236
9.2 生物碱的分类 .....	236
9.2.1 有机胺类 .....	236
9.2.2 吡咯衍生物 .....	236
9.2.3 吡啶衍生物 .....	237
9.2.4 莨菪烷衍生物 .....	237
9.2.5 喹啉衍生物 .....	238
9.2.6 异喹啉衍生物 .....	238
9.2.7 菲啶衍生物 .....	240

9.2.8	吡啶酮衍生物 .....	241
9.2.9	吲哚衍生物 .....	241
9.2.10	咪唑衍生物 .....	241
9.2.11	噻唑酮衍生物 .....	242
9.2.12	嘌呤衍生物 .....	242
9.2.13	甾体生物碱 .....	242
9.2.14	<del>萜生物碱</del> .....	242
9.2.15	大环生物碱 .....	243
9.2.16	其他类型生物碱 .....	243
9.3	理化性质 .....	243
9.3.1	一般性质 .....	243
9.3.2	碱性 .....	245
9.3.3	沉淀反应 .....	248
9.3.4	显色反应 .....	249
9.4	生物碱的提取与分离 .....	249
9.4.1	生物碱的提取 .....	249
9.4.2	生物碱的分离 .....	251
9.5	生物碱的结构测定 .....	252
9.5.1	光谱法在生物碱结构测定中的应用 .....	252
9.5.2	生物碱结构测定的实例——紫乌定的结构测定 .....	256
<b>第 10 章</b>	<b>天然药物的开发设计</b> .....	<b>260</b>
10.1	天然药物开发的一般程序 .....	261
10.2	天然活性化合物的分离研究方法 .....	263
10.2.1	两种不同的方法与思路 .....	263
10.2.2	从中药或天然药物中追踪分离活性化合物的两个实例 .....	263
10.2.3	追踪分离天然活性化合物时的注意事项 .....	265
10.3	天然化合物的化学修饰或结构改造 .....	267
	参考文献 .....	270

# 第 1 章 总 论

## 1.1 绪论

### 1.1.1 天然药物化学研究的内容及其意义

天然药物化学是运用现代科学理论与技术研究天然产物中生物活性物质的一门学科，主要研究其生物活性物质的化学结构、理化性质、提取分离、结构鉴定、生理活性、药物开发等方面的基本理论和实验技术。

天然药物是从植物、动物、矿物、微生物、海洋生物等天然资源中开发出来的药物，是药物的一个重要的组成部分，是我国新药研究和开发的重点。自古以来，人类为了维护身体的健康和生存繁衍，在获取食物和与疾病作斗争的同时，发现了治疗疾病的植物（草药）和一些动物、矿物，因而有“药食同源”或“医食同源”之公论。远古时代，人类在寻找食物时意外地发现服用某些植物和动物后会引起不同的生理反应，人类在以身试药、日积月累大量的实践经验后，开始利用这些天然物质来治疗疾病，经过无数次的试验和失败，终于发现了药物。在我国，天然药物又称为中草药，更具有自己的特色，与中医一起构成了中华民族文化的瑰宝，是中华民族五千年来得以繁衍昌盛的一个重要原因，也为人类的繁衍昌盛做出了巨大贡献，因此，中草药是全人类的宝贵文化遗产。

早在数千年前，我国就有神农氏尝百草的传说，汉代的《神农本草经》记载了 365 种药物，其中主要是植物药，也有动物药和矿物药；明代李时珍编写的《本草纲目》共 52 卷，记载天然药物达 1892 种，处方 12000 多条；清代赵学敏编写的《本草纲目拾遗》又补充了 1021 种。

天然药物一直是人类获得药物的主要途径，天然药物之所以能防病治病，其物质基础在于所含的有效成分。然而，一种天然药物往往含有结构、性质不相同的多种成分。动、植物药及微生物药的主要类型有生物大分子、初级代谢物、次级代谢物、最终代谢物、动植物体及部分真菌体。植物药是从植物的根、茎、花、皮、叶或果实中制取的药物。例如，从银杏叶中分离银杏黄酮，从麻黄草中分离麻黄碱，从卡瓦胡椒根中分离卡瓦内酯，从马钱子中分离土的宁及从金鸡纳树皮中分离奎尼丁等。

大多数动、植物药针对性强，毒副作用小，是临床药品的主要来源之一。例如，中药麻黄 (*ephedra sinica* 的地上全草) 中就含有左旋麻黄素 (*l*-ephedrine) 等多种生物碱类物质，以及挥发油、淀粉、树脂、叶绿素、纤维素、草酸钙等其他成分；中药甘草 (*glycyrrhiza uralensis* 的根及茎) 中则含有甘草酸 (*glycyrrhizin*) 等多种皂苷以及黄酮类、淀粉、纤维素、草酸钙等成分。以上两例中，左旋麻黄素具有平喘、解痉作用，甘草酸则具有消炎、抗过敏、治疗胃溃疡的作用，分别被认为是麻黄及甘草中的代表性有效成分。

天然药物来源途径甚多，全世界有近 25 万种植物，其中仅有不到 10% 被测过某种生物活性，而被高通量筛选过的更是微乎其微。以我国为例，我国的天然资源极其丰富，迄今已

发现 3 万多种高等植物，其数量仅次于巴西和哥伦比亚，居世界第 3 位，其中 50% 以上是特有品种。我国药用植物及中药材种类繁多，新版《中药大辞典》收载 12807 种中药材，其中药用植物 11146 种（分布在 383 科、2309 属中），动物药 1581 种，矿物药 12 类 80 种。此外，其他民族地区尚有藏药 2294 种，蒙药 1342 种，傣药 1200 种，苗药 1000 种，维药 600 种，彝药及羌药各百余种。

我国利用海洋药物有悠久的历史，目前已有 700 多个中成药组方中有海洋生物。在全球现有的 3 百万至 5 百万种物种当中，海洋物种占据近一半。海洋生物作为天然药物的巨大资源，基本未被开发（关于海洋天然产物的文献报道多以细胞毒性为主，其目的在于用简单的细胞毒检测作为抗肿瘤活性的模型）。海洋药物的研究越来越受到国家有关部门和科研人员的重视，在目前陆地植物发现新骨架化合物几率急剧下降的形势下，海洋生物成为作用机制新颖、化学结构多样化的新药和先导化合物的来源。近年来，由于超微量物质的分离及结构测定技术有了突飞猛进的发展，占地球表面积 2/3 的海洋中所含生物资源正在得到逐步的开发，在对海洋动植物的研究中发现了许多结构新颖并具有较强生物活性的化合物。比如在海洋生物中已发现有多肽类、大环内酯类、萜类、聚醚类等 2000 多种生物活性物质，从中发现了一批重要的抗癌、抗病毒活性物质，显示出海洋药物研究利用具有十分广阔的前景。

随着社会的进步、人类生活水平的不断提高，对于新药的需求正在不断增长。首先是因为传染病的有效控制使人类的疾病谱发生明显变化。近年来，一些引起人类死亡或者严重地影响患者生活质量的主要病种疾病，诸如微循环系统疾病、糖尿病及其并发症、恶性肿瘤、肝炎、老年性痴呆、心血管疾病和神经精神疾病等难于找到有效药物。其次，近年来由于世界各国之间的交往不断增加，一些原先在偏僻落后的地区内局部流行的病毒性疾病开始向外扩散。其中以艾滋病（HIV）最为严重，已在全世界范围内肆虐猖獗。这些病毒性疾病由于缺乏有效防治手段，对人类的危害极大。天然产物由于其结构的多样性，被认为是寻找有效抗 HIV 药的重要资源。新近的研究证明，从药用植物中分离出的萜烯类、酚类及一些稀有多糖类可以有效抑制 HIV 的复制。天然药物的研究和开发对于疑难杂症的防治具有重要的意义，因此许多国家都越来越多地从天然药物、民族药物和传统药物中寻找出路。

### 1.1.2 国内外天然药物化学研究概况

50 多年来，我国以中草药为原料开发出了 40 多种特有新药，如黄连素、四氢巴马汀、东莨菪碱、莨菪碱、樟柳碱、石杉碱甲、芫花酯甲、靛玉红、天麻素、草乌甲素、蒿甲醚及丹参酮 II A 等。尤其是近 10 多年来，国内外天然药物研究与开发取得了长足进展。2001 年版美国药典已正式收载银杏、月见草油、卡瓦内酯、金丝桃素、人参、 $\beta$ -七叶皂苷等 20 多种畅销的药材及其制剂的质量标准，表明药用植物及天然药物已开始被美国官方认可，揭开了天然药物发展史上新篇章。近年来，具有防治肿瘤作用的番荔枝内酯及白藜芦醇的研究引起了国内外医药界的关注。

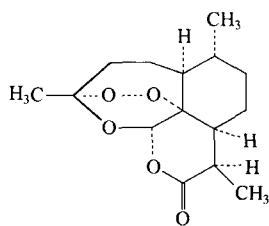
发达国家在研制化学合成药物方面保持领先的同时，同时对中草药和各国的传统医药、民间医药正在加紧研究。美国国立癌症研究所（NCI）在 1986 年开始了一项世界范围的植物药研究计划，寻找有效的抗癌新药和抗 HIV 药。到 1992 年，NCI 已从收集到的 23000 多种样品中发现 3 种在体外试验中具有抗 HIV 病毒作用的化合物。此外，美国科学家还从非洲真菌“伪黑团壳”中分离出一种五环化合物，口服有胰岛素作用。此外正在研制的卡麦角林（cabegoline）是麦角生物碱的类似物，为多巴胺 D<sub>2</sub> 的受体激动药，选择性强，药效持

久，有望成为治疗帕金森病的有效药物。英国近年来从雪莲花属植物中获得的加兰他敏正在进行临床试验，有可能成为治疗早老性痴呆症的有效药物。仅从不完整的资料统计，在美国出售的药品中，有近 1/4 的药品至少含有一种来自植物的活性成分。据美国《Annual Reports of Medicinal Chemistry》报道，1984~1995 年 FDA 批准的 64 种抗菌新药中，61% 来源于天然产物或是以天然产物为先导物的合成产物。1989~1995 年 FDA 批准临床观察的 299 种抗癌药中，61% 是天然产物。1994 年供临床使用的 87 种抗癌药中，62% 为天然产物。镇痛药河豚毒素及贝类毒素等海洋药物取得了良好的进展。另外，可直接杀伤肿瘤细胞和具有免疫调节作用的苦马豆素也进入临床试验阶段。目前世界各国新药创制工作者仍在继续积极开展研究。继紫杉醇 (taxol) 之后，又将掀起新类型有效成分的研究热潮，研究水平不断提高，多由化学基础研究向应用研究发展，其特点是化学与活性紧密结合、加大筛选力度、以数量保质量，主要寻找一些治疗重要疾病，(如肿瘤、艾滋病、心脑血管病、神经系统疾病和免疫性疾病等) 的有效成分。

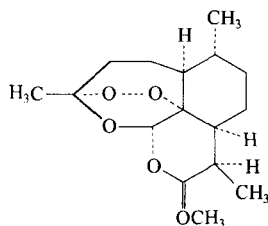
海洋、地区、民间及其天然资源的研究与开发扩大了新药的来源。为了得到结构新颖的化合物，已有越来越多的人将注意力转向以前较少研究的领域。①中国海域辽阔，生物物种丰富。海洋生物中发现了多种结构新颖的化合物，其中不少有很好的生物活性。②各地区均有特产药材或植物，立足于本地资源的开发研究，补充了新化合物和部分活性化合物的来源。③民间药用资源是中药的宝库之一，各少数民族积累了不少天然药物用药经验。深入研究其活性成分，极有可能发现治疗疑难病症的新药。④苔藓植物是高等植物中最低级的类群，全世界约有 2300 种，我国约有 2100 种。近年来对苔藓的研究发现，其具有大量的高活性抗霉菌、抑制肿瘤生长等活性的结构新颖的化合物。

随着科学技术的发展，一些过去未知的植物微量成分被不断发现，其中不乏具有较强生物活性的成分，如人参和三七中的环肽，可能是一类新型活性成分；大蒜水溶性成分的研究，可为动脉粥样硬化疾病的新药研究提供先导化合物。天然活性化合物由于来源问题和本身存在的副作用而很难直接成为药物，需要以其为先导化合物进行修饰乃至全合成。因而小分子化合物在快速成药方面具有明显的优势。对于某些资源有限的天然药物，结构简单的已可用全合成的方式来生产，较为复杂的则能通过结构改造变成比较容易合成的衍生物。一些植物含有高活性的化合物，但含量极微，若开发利用，天然资源很快就会枯竭。其合成、半合成及生物合成技术的研究是解决供需矛盾的途径之一，如抗癌药物紫杉醇、长春新碱、高效乙酰胆碱酯。对有效成分进行化学结构的改造，从而改变药物的性质 (理化特性、生物利用度、治疗指数等)，产生高效低毒的新药，这对于天然药物的化学研究具有十分重要的意义。

例如，20 世纪 70 年代我国从中草药黄花蒿中发现的新抗疟疾药青蒿素 (artemisinin) 为蒿属植物的生物活性成分，是公认的抗疟物质，青蒿素的独特结构于 1972 年通过 X 射线衍射分析证明，并于 1983 年被合成。它对于抗氯喹的疟原虫株有特效，但是在水、油中都不溶解，无法用于临床。但我国科研人员以其为先导物通过结构改造合成了 300 多种衍生物，其中合成了蒿甲醚和蒿乙醚，发现蒿甲醚和蒿乙醚这两种化合物不仅溶于油，抗疟效果还分别提高 14 倍和 3 倍。目前蒿甲醚已开发成为可以肌肉注射的针剂，并作为一类新药上市，它尤其适用于恶性脑性疟疾的抢救。青蒿粗提取物中还含有许多其他诸如黄酮类化合物等成分，一些黄酮类化合物可提高青蒿素的体外抗疟活性。



青蒿素



蒿甲醚

有些天然药物结构十分复杂，含量低、毒副作用大，但以其为先导物可合成结构简单、毒副作用小的产物。例如以 *d*-筒箭毒碱为先导物合成的十烃双胍就是一个成功的实例，后者与 *d*-筒箭毒碱一样，具有肌肉松弛作用。有些天然材料中有效成分含量极低，需采用化学合成或现代生物技术制备。如要获得 1mg 人脑激素需要 10 万只羊脑垂体为原料，而采用基因重组技术，1L 培养液即可获得 1mg 人脑激素。此外，某些植物作为药用已有较长的历史，经研究发现了其化学成分的新活性，为这些植物增加了新的用途。另外有些天然成分活性低，或者抗菌谱窄、耐药性强、稳定性差，或者副作用大，需采用相应技术进行结构修饰，克服其缺陷。

天然药物化学的发展为新药开发提供了化学多样性基础，并充实和扩大了组合化学样品库，新的天然药物的开发也取得了许多卓越的成就。在科学技术飞速发展、化学药物占主导地位的今天，天然药物仍是活性成分或先导化合物发现的重要途径，也是新药发现的重要途径之一。新药研究出现回归自然趋向的主要原因是由于人们对药物安全性的重视，使开发高效低毒的新药的难度越来越大，研究成本急剧上升。而且我国在化学药物研究、开发上与发达国家存在明显差距，化学合成物开发新药的成功率极低。相比之下，从来自植物的天然产物中开发新药的成功率要高得多，开发时间也大为缩短，财力及人力投入也相应减少，并且可以解决一些环保问题。目前临床使用的药物 50% 以上直接或间接来源于天然产物。

现代科学给天然药物的开发利用带来了巨大的变化，天然活性化合物的结构修饰、合成、半合成及生物合成技术研究提供了不依赖自然资源的新药。首先，由于化学的发展，许多天然药物的有效成分被提纯和鉴定，以有效单体为原料的制剂逐步取代了把药材经过初步加工制成的丸丹膏散。这样不仅克服了生药含量不稳的问题，而且使药效明显提高，还减小了副作用。根据部分药用植物有效成分的化学结构可以设计和构建新的化合物，并采用相应技术获得毒副作用低而疗效好的新药。实际上，目前临床上应用的抗癌、抗感染及抗病毒的药物中，约 60% 是天然产物或以天然物为先导物合成的产物，如雷帕霉素、紫杉醇衍生物等。有价值的、来自植物前体的药物可以通过化学合成、生物催化或生物转化得到。其中著名的例子就是来自罂粟属植物的吗啡、可待因；来自金鸡纳树皮的奎宁；来自颠茄属植物的阿托品等。从加利福尼亚紫杉树 (*taxusbrevifolia*) 中分离获得的紫杉醇 (taxol) 可通过增加微管聚集降低微管的降解速率而影响肿瘤细胞的有丝分裂，被用于治疗乳腺癌和卵巢癌。紫杉醇及其前体也可通过细胞培养的方式获得。在发现紫杉醇后的几年内，有许多植物来源的抗癌药物相继开发研究出来。

目前，天然药物化学研究依其目的不同可分为三个方面。①以阐明药用生物有效成分，获得具有新结构的化合物或具有生物活性的单体为目的，进行提取分离条件、结构鉴定、一般活性研究。②对于自然资源有限的活性化合物及其前体，以解决来源为目的进行半合成及

生物转化研究。③以获得高效低毒的创新药为目的，以天然活性化合物为先导物，合成一系列结构类似物，进行构效关系研究。

天然药物化学研究所提供的活性物质结构新颖、疗效高、不良反应少。从天然产物中寻找生物活性成分和先导物，以研究创制新药，是世界各国新药研究科学工作者公认的有效途径之一，已取得许多重要成果。国内外研究经验表明，来自于天然产物的先导化合物很有希望成为治疗疑难病症的新药，而且天然产物药理筛选的命中率比合成化合物高。天然先导化合物的发现为新药的目标化合物提供了结构模式，从天然结构活性成分出发，经结构修饰、类似物的合成及系统的活性研究，总结结构与活性（毒性）的相关性，并作为设计新药目标化合物的基础，是国际上研究天然活性成分的主要思路和方法。目前，国际上采用高通量筛选的先进技术，目标就是寻找有效成分或先导物进而创制新药。

高通量筛选是发现新化合物的重要途径，而通过组合化学技术则可以天然产物为前体合成大量化合物，建立用于筛选的有机化合物库，可加快先导化合物的发现进程。在多数情况下，有活性的化合物先在最初的随机筛选过程中被偶然发现，经进一步的研究判断其是否可以产生先导化合物，再采用早已建立的药物设计工具来确证这一先导物的结构与活性的关系，从而最终发现具有活性的药物。

组合化学（combinatorial chemistry）是近年来在国际化学和药物基础研究领域兴起的一门新研究分支，被化学家认为是合成大量供生物活性筛选化合物最有效的新技术。组合化学最大的优点是它比经典有机合成能更快速、有效地合成大量化合物和众多同系物。同时，组合化学和快速活性筛选技术（high-throughput screening）的结合也加速了药物化学的发展。可以说组合化学是现代化学技术与生物学技术有机结合在发展现代药物研究中的范例。目前流行的组合化学方法是以固相有机化学为基础，其优点是能同时合成大量的化合物，形成较大的化合物库（compounds library），供活性筛选用。

近年来，在成分分离方面，现代分离分析技术和基于结构鉴定的光谱技术及活性检测技术取得了飞速发展，许多结构复杂、微量的成分可以获得纯品并确定其化学结构，极大地丰富了天然药物的来源。人们从植物中发现新单体、新活性成分的速度大大提高。已从民间草药中发现多种疗效优异、结构新颖的新成分。各种现代新技术的应用，不仅使非极性的、小分子的化合物分离速度和分离质量有了大幅度提高，而且使那些长期以来分离纯化难度较大（如苷类等）的水溶性化合物也得到较好的分离。在结构鉴定方面，UV、IR、MS、NMR（包括近年发展起来的质谱、核磁共振各种新技术）、X射线晶体衍射及 SDS-PAGE 等技术的应用，为结构和纯度鉴定提供了有力的技术手段。

随着现代药理学、分子生物学等理论及相关技术的发展，天然药物的开发途径和手段也在不断现代化。随着分子生物学、遗传学及信息处理技术等的发展，分子途径已逐渐成为开发新药的主要途径。随着生命科学的进步、人体自身机能调节系统的不断阐明，许多内源性生理活性物质也在不断地被揭露出来。在此基础上，人们运用在分子水平上建立起来的新的生物活性测试体系进行广泛的筛选，还将会发现更多、更新的天然药物。

研究中草药化学成分，从中寻找有效化合物或先导物，必须强调生物活性研究的重要性。活性测定工作是寻找新药的基础。在进行有效成分研究中，最好采用生物活性跟踪法。我国学者在进行抗疟药有效成分研究中，就是采用生物活性跟踪法，否则无法想像是否能找到青蒿素。生物活性模型（方法）的建立对寻找新药是非常关键的。从中草药中发现有效成分或先导物必须采用化学成分与生物活性研究融为一体的方法，要以活性为导向，化学与活



性密切结合。在制备活性测定样品时要仔细考虑提取流程和条件，选用恰当的溶剂，以免漏掉活性成分。因此面对植物样品的提取加工，必须慎重考虑用何种溶剂、何种提取流程以及选择哪些部分、以何种剂型提供进行活性测定。

天然药物化学与药物分析、药物化学、生药学、分子生物学、生物工程、微生物学、药理学、毒理学均有密切的关系，其发展必须充分利用相关学科的理论、方法与技术进行综合研究。天然活性产物构效关系的研究需要药理学和毒理学的配合，以了解化合物的活性、毒性及作用机制，为活性分子的设计提供依据。在活性分子的设计方面，利用分子图形学及各种软件包、图形工作站系统等可以寻找分子活性部位、优化结构、优势构象、活性强弱不同的化合物间立体结构的同一性与差异及活性结构的拓扑特性、药效基团和活性规律；利用计算机辅助设计高活性分子，研究分子的三维结构和活性的关系，并提出相应的活性分子的结构模型，使得结构改造、化合物的合成更具有方向性。

天然药物化学今后的深入研究将以定量构效关系和三维构效关系理论为指导，在先导化合物分子结构的优化方面下工夫，即根据疾病的病因、发病机制、细胞生物学特点、受体的结构等寻找活性尤其是有特殊作用机制的先导化合物，利用适当的药理模型研究分子的活性和毒性作用机制，在此基础上进行分子的结构改造，研究分析不同活性分子的结构和构象的差异，总结其活性所必需的结构及其与某种药理（毒理）作用之间的规律。据此进行结构优化，为设计合成高效、低毒的新药奠定基础。

### 1.1.3 生物多样性、化学结构与活性多样性

天然药物研究中重要的一点是发现有效的化合物，因而材料的多样性显得特别重要。

地球上有植物 20 余万种，而动物特别是节肢动物门的昆虫目前已知道约 110 万种，已描述的达 78 万种之多。无论如何，昆虫作为药物研究的材料其多样性比植物丰富得多。从昆虫获得的比较典型的活性物质为抗菌肽，然而对于昆虫的药用成分研究远不及对植物成分研究得详细。这固然与昆虫成分研究中样品采集的难度有关，也与人类利用动物的经验多寡有直接联系。许多昆虫很常见，然而被忽略了。

微藻是一类分布范围较广的能进行光合作用的有机体，大约超过 4 万种。就次生代谢产物来讲，它们还没有得到广泛研究。其中一些产生的毒素（包括海藻毒素、大田酸和微囊藻素）已广为人知。它们中的一些新颖结构有可能被开发为抗肿瘤和抗真菌类新药。从此类天然资源中寻找新的天然药物也是亟待开展的工作。

来源于陆地或海洋中的细菌、真菌、植物、无脊椎动物的低相对分子质量天然产物，表现出了独特的结构多样性。植物和微生物代谢物一直是药物研究的重点。近 30 年来，从两栖动物中发现了许多活性成分。居竹伪角蚜（*Pseudoregmabambusicola* T.）在《本草纲目》中记载有治疗偏瘫的作用，民间用于治疗各种原因引起的咳喘，近年来经活性跟踪发现了 6 个具有抗组胺作用的新颖化合物。

从天然产物中寻找活性物质和开发药物可以利用生物的复杂性带来的多样性。生物多样性、生态环境的复杂性以及生物体内代谢过程的多样性和复杂性，导致了天然产物化学结构的多样性。资源的多样性是活性物质发现的前提，近年发展起来的组合化学和组合生物合成都是快速获得多样性的手段。

每一种生物所含的化学成分都非常复杂。现有的研究表明每一种生物的化学成分一般都在数十种至上百种。生物多样性为我们提供了食物、药物、燃料等生产、生活资料，为天然药物的研究和开发提供了条件。生物种类多样性、同种天然产物中结构及活性的多样性、化