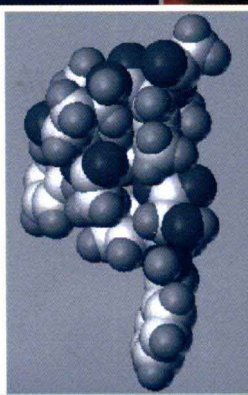
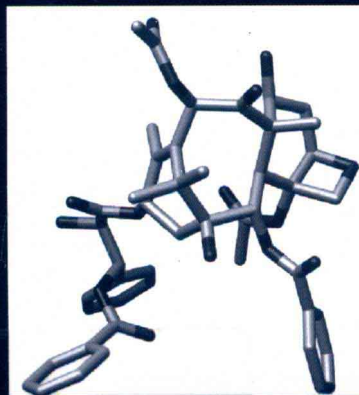
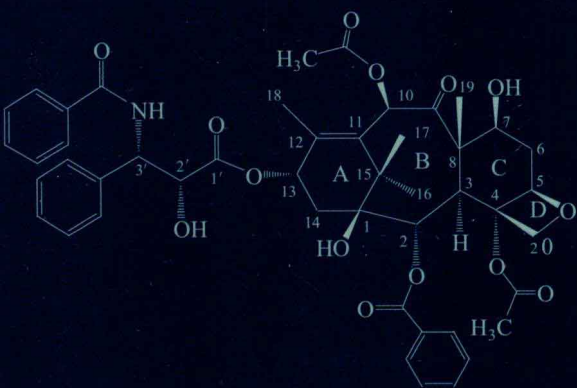


红豆杉属植物的化学研究 ——紫杉烷类化合物的研究

史清文 林强 王于方 葛喜珍 编著

HONGDOUSHAN SHU ZHIWU DE HUAXUE YANJIU
ZISHANWANLEI HUAHEWU DE YANJIU

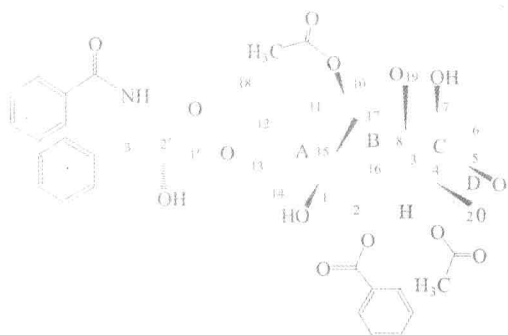


化学工业出版社

红豆杉属植物的化学研究 ——紫杉烷类化合物的研究

史清文 林强 王于方 葛喜珍 编著

HONGDOUSHAN SHU ZHIWU DE HUAXUE YANJIU
ZISHANWANLEI HUAHEWU DE YANJIU



化学工业出版社

· 北京 ·

红豆杉属植物中的紫杉烷类化合物具有重要的药物研究价值。其中,紫杉醇已成为40年来发现的最优秀的天然抗癌药物之一,其不仅在临床上广泛应用于治疗乳腺癌和卵巢癌的治疗,还被广泛用于生命科学的基础研究,并极大地促进了有机合成化学、药物化学和分子生物学的发展。本书详尽阐述了红豆杉属植物化学成分研究进展、紫杉醇研究进展、紫杉烷类化合物研究进展和紫杉烷类化合物的核磁共振氢谱特征,并附有常见紫杉烷类化合物的核磁共振波谱图(100张)和不同类型紫杉烷类化合物(56个)的氢谱和碳谱数据,可为紫杉烷类化合物和紫杉醇的研究提供较为权威和翔实的资料。

本书可供从事天然药物化学和肿瘤药物学的研究人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

红豆杉属植物的化学研究:紫杉烷类化合物的研究/史清文,林强,王于方,葛喜珍编著. —北京:化学工业出版社,2012.7
ISBN 978-7-122-14631-1

I. ①红… II. ①史…②林…③王…④葛… III. ①红豆杉属-植物生物化学-研究 IV. ①Q949.660.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第139772号

责任编辑:李植峰

文字编辑:张春娥

责任校对:宋 玮

装帧设计:王晓宇

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 装:三河市延风印装厂

787mm×1092mm 1/16 印张16 $\frac{3}{4}$ 彩插2 字数437千字 2013年1月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:58.00元

版权所有 违者必究



彩图1 太平洋红豆杉 (*Taxus brevifolia*)



彩图2 欧洲红豆杉 (*Taxus baccata*)



彩图3 加拿大红豆杉 (*Taxus canadensis*)



彩图4 中国云南红豆杉 (*Taxus yunnanensis*)



彩图5 东北红豆杉 (*Taxus cuspidata*)



彩图6 南方红豆杉 (*Taxus mairei*)



彩图7 曼地亚红豆杉(*Taxus x madia*)



彩图8 西藏红豆杉 (*Taxus wallichiana* Zuccarini)

注：以上图片由胡光万博士、安成海博士、梁敬玉教授、顾玉诚教授等提供

| 前言 |

| POREWORD |

植物在其漫长的生物进化过程中合成了许许多多结构各异的次级代谢产物 (secondary metabolites), 这些次级代谢产物结构的多样性使它们不仅具有各种各样的生物活性, 还常常发现它们具有全新的作用机制, 因此使之成为人们探索生命科学和药物药理学不可或缺的工具药和分子探针。紫杉醇 (Taxol[®]) 就是从植物中发现的优秀的天然抗癌药物的一个杰出代表——具有全新的结构和全新的作用机制, 目前它不仅在临床上广泛应用于乳腺癌和卵巢癌的治疗, 还被广泛用于生命科学的基础研究, 并极大地促进了有机合成化学、药物化学和分子生物学的发展。目前, 紫杉醇已成为 40 年来发现的最优秀的天然抗癌药物之一。2011 年是发现紫杉醇结构 40 周年, 我们对紫杉醇发现的曲折历史过程和相关研究进行了一下总结, 希望能为对该领域研究感兴趣的读者提供尽可能完整的参考资料和文献, 以纪念这一伟大发现。并谨以此书纪念著名抗癌药物紫杉醇和抗癌药物先导化合物喜树碱的发现者 Dr. Wall 和 Dr. Wani。

在编写过程中, 承蒙化学工业出版社编辑们的热情支持和帮助, 提出了很多宝贵意见和建议, 在此表示衷心的感谢。

尽管我们做了认真的编写工作, 但由于学术水平和编写能力有限, 加之时间仓促, 不当和遗漏之处在所难免, 敬请广大读者予以指正。最后向所有被引用文献的作者表示衷心的感谢, 如引用文献有遗漏, 则向作者表示由衷的歉意。



紫杉醇的发现者 Dr. Wall 和 Dr. Wani

编著者
2012 年 3 月

第一章 红豆杉属植物研究概述

第一节 红豆杉属植物概述	1
1. 红豆杉属植物	1
2. 红豆杉的分布	2
3. 我国红豆杉的野生资源及现状	3
4. 我国引种的曼地亚红豆杉	4
第二节 红豆杉属植物化学研究概述	5
1. 紫杉烷类化合物研究历史	5
2. 紫杉烷类化合物的结构类型	8
3. 重要的或代表性的紫杉烷类化合物的结构	9
4. 常见的几类主要紫杉烷类化合物的立体构型	9
5. 结束语	10
参考文献	14

第二章 紫杉醇研究进展

第一节 紫杉醇研究概述	21
1. 紫杉醇的研究历史和应用	21
2. 紫杉醇的结构和波谱	25
3. 紫杉醇的抗癌机制	25
4. 紫杉醇在植物中的分布	27
5. 紫杉醇的化学半合成	30
6. 紫杉醇的生物合成途径	32
7. 紫杉醇新剂型的开发与应用	32
第二节 紫杉醇提取、分离、纯化工艺的研究进展	35
1. 紫杉醇的分离工艺概述	35
2. 紫杉醇的粗提工艺	36
3. 紫杉醇的纯化工艺	41
4. 分离纯化紫杉醇的工艺过程	46
第三节 紫杉醇的构效关系研究	47
1. A 环	48

2. B 环	50
3. C 环	52
4. 4 位乙酰基	53
5. D 环	53
6. C-13 侧链	55
7. 进入临床试验的紫杉醇类似物	56
第四节 紫杉醇的全合成	58
1. 全合成总体战略	59
2. 全合成路线分析	59
3. 结语	63
参考文献	64

Page 075

第三章 紫杉烷类化合物研究进展

第一节 紫杉烷类化合物	75
第二节 紫杉烷类化合物常见的化学反应	113
1. 紫杉宁及其衍生物常见的化学反应	113
2. 紫杉醇和巴卡亭Ⅲ常见的化学反应	115
3. 巴卡亭Ⅲ的化学重排反应	115
4. 紫杉烷类化合物的异构化反应	115
第三节 紫杉烷类化合物的生物转化	117
1. 微生物转化	117
2. 微生物转化条件	123
3. 生物转化的影响因素	123
参考文献	124

Page 139

第四章 紫杉烷类化合物的核磁共振氢谱特征

1. 紫杉烷类二萜化合物的基本骨架	139
2. 各类骨架的氢谱	140
3. 紫杉烷类化合物中取代基的氢谱特征	170
参考文献	174

Page 178

附录 1 常见紫杉烷类化合物的核磁共振波谱图

附录 2 不同类型紫杉烷类化合物氢谱和碳谱数据

缩写表

第一章

CHAPTER 1

红豆杉属植物研究概述

第一节

红豆杉属植物概述

1. 红豆杉属植物

红豆杉（俗称紫杉，又称赤柏松，yew）在植物分类学上归属于裸子植物亚门（Gymnospermae），松杉纲（Coniferopsida），红豆杉目（Taxales），红豆杉科（Taxaceae），红豆杉族（Taxeae）下的红豆杉属（*Taxus*）。*Taxus* 可能起源于希腊文字“毒”（toxicon）。红豆杉是远古第四纪冰川后遗留下来的 56 种濒危物种植物中最为珍稀的药用植物，在地球上已有 250 万年的历史，被称为植物王国的“活化石”，素有“植物黄金”之称。1999 年 8 月 4 日，我国将红豆杉列入国家一级珍稀濒危植物保护范围。在几百万年的历史长河中，红豆杉物种是经历高强度阳光照射、空气稀薄、高温干旱、严寒冰冷的地球气候骤变的考验，演化遗留下来的物种。其树体的抗性、免疫能力、存活技能所产生的各种生物碱、黄酮、木脂素、甾醇、糖苷、酚类化合物，既是其本身生存的需要，也是当今被人类认识利用、研究开发的珍稀贵重药物。

红豆杉科植物全球共有 5 属（穗花杉属 *Amentotaxus* Pilger，澳洲红豆杉属 *Austrotaxus* Compton，白豆杉属 *Pseudotaxus* Cheng，红豆杉属 *Taxus* Linnaeus，榧树属 *Torreya* Arn）22 种，除 *Austrotaxus spicata* Compton 1 属 1 种产于南半球外，其他属种均分布于北半球。红豆杉属植物为常绿乔木或灌木，生长缓慢，木材质地坚硬。树皮裂成狭长片状或鳞片脱落；大枝斜展，小枝不规则互生。叶螺旋状排列，条形。雌雄异株，种子卵形或倒卵形，坚果状，种皮坚硬。红豆杉生长着与红豆一样的果实，着生于红色肉质假种皮中，鲜艳诱人，故得名红豆杉，小孩或牲畜误食后会引起中毒。

红豆杉属植物全球约 11 种，它们是太平洋红豆杉又称短叶红豆杉（*Taxus brevifolia* Nutt.）、欧洲红豆杉（又称浆果红豆杉、英国红豆杉，*T. baccata* L.）、墨西哥红豆杉（*T. globosa* Schlechtd）、佛罗里达红豆杉（*T. floridana* Nutt）、加拿大红豆杉（*T. canadensis* Marsh.）、喜马拉雅红豆杉（又称西藏红豆杉，*T. wallichiana* Zucc）、云南红豆杉（又称西

南红豆杉, *T. yunnanensis* Cheng et L. K. Fu)、中国红豆杉 (*T. chinensis* Rehd)、南方红豆杉 (又称美丽红豆杉, *T. chinensis* var. *mairei*)、东北红豆杉 (又称日本红豆杉, *T. cuspidata* Sieb. et Zucc.), 另外还有一种欧洲红豆杉与东北红豆杉的杂交品种曼地亚红豆杉 (*T. madia* Rehd)。其中喜马拉雅红豆杉、云南红豆杉、中国红豆杉、南方红豆杉和东北红豆杉在我国有分布; 云南红豆杉、中国红豆杉、南方红豆杉是我国的特有品种。该属植物木材纹理均匀, 结构致密, 韧性强, 坚硬, 弹性大, 具光泽, 防腐性强, 相对密度约 0.51~0.76, 是著名的上等工业用材; 四季常青的鲜艳绿色, 又是不可多得的绿化树种, 成为一种常见的园林和庭院观赏植物, 在日本和北美地区庭院和公共场所都十分普遍。此种植物很少有病虫害^[1]。

在古埃及, 红豆杉用作房屋建筑和武器; 在古罗马, 红豆杉用于制作长矛、弓和船只。我国医学经典《本草纲目》对红豆杉也有记载, 用于治疗霍乱、伤寒和排毒。《本草推陈》中也记载了“紫杉”可入药, “用皮易引起呕吐, 用木部及叶则不吐。且利尿、通经, 治肾脏病、糖尿病”。《中药大辞典》、《东北药植志》、《吉林中草药》等医药书中有了进一步的记载。传统中医药中以红豆杉属植物的枝叶入药, 中药处方名为紫杉、赤柏松、紫柏松, 叶、枝入药都有通经、利尿、抑制糖尿病及治疗肾脏病之效用。民间用红豆杉属植物的果实和枝叶煎汤用以驱虫、消积、润燥、利尿消肿、通经, 治疗肾脏病、糖尿病、肾炎浮肿、小便不利、淋病, 治疗月经不调、产后瘀血、痛经等并且可以治疗多种肠道寄生虫病。

关于红豆杉属植物化学成分的研究主要集中在欧洲红豆杉、东北红豆杉、加拿大红豆杉、云南红豆杉和南方红豆杉等几种植物上, 对太平洋红豆杉、中国红豆杉和喜马拉雅红豆杉研究相对较少, 对墨西哥红豆杉和佛罗里达红豆杉的研究还未见报道^[2~24]。但文献中有对另外一种红豆杉化学成分的研究: 产于印度尼西亚苏马托岛^[25]和产于我国台湾的 *Taxus sumatrana* Miouel^[26,27], 到目前为止, 大多期刊论著对全球红豆杉种类的表述均为前文所述的 11 种, 少有文献对我国台湾所产的红豆杉的种属进行详尽归属。

2. 红豆杉的分布

红豆杉分布比较分散, 除澳洲红豆杉 (*Austrotaxus spicata*) 产于南半球外, 其余分别分布在北半球的温带至亚热带地区, 广泛分布于亚洲、欧洲及北美洲, 为世界性分布的温带植物。在欧洲, 从英国到伊朗北部; 在亚洲, 包括俄罗斯、朝鲜、韩国、日本、中国、印度、阿富汗、巴基斯坦、缅甸、越南、菲律宾; 在美洲, 从阿拉斯加州东南到加利福尼亚州、从加拿大东南到美国东北、佛罗里达, 直到墨西哥、危地马拉、萨尔瓦多等均有分布。红豆杉的种类几乎都是在某一地区单独生长, 并且大部分分布在北半球的中间纬度线附近, 偶尔有一些种类生长在热带高地上。最北面的生长地区为挪威, 最南面的生长地区为赤道南部的西里伯斯岛的南部。如太平洋红豆杉 (Pacific yew 或 Western yew) 主要分布于美国西部华盛顿州和俄勒冈州, 在加拿大和美国阿拉斯加也有零星分布。墨西哥红豆杉仅分布于墨西哥, 佛罗里达红豆杉仅分布于佛罗里达州。红豆杉多生长在林下叶层或中等潮湿的热带森林中的树冠下。可以从海平面的高度到热带森林的 3000m 和喜马拉雅山脉 3400m 的高度。从全球范围看, 虽然红豆杉在美国、加拿大、法国、意大利、英国、印度、尼泊尔、缅甸、阿富汗及中国、日本、朝鲜、俄罗斯等都有分布, 但亚洲的红豆杉储量最多。全球的 11 个品种中中国就有 5 种。中国的红豆杉储量约是全球储量的一半以上, 以云南红豆杉和南方红豆杉蕴藏量最为丰富。表 1-1 列出了国外紫杉属植物资源分布及其栽培历史。

表 1-1 国外紫杉属植物资源分布及其栽培历史

名 称	学名及异名	分 布	栽培历史
太平洋红豆杉 (短叶红豆杉) (Pacific yew)	<i>T. brevifolia</i> Nutt. Syn. <i>T. baccata</i> var. <i>brevifolia</i> (Nutt.) Koehne	阿拉斯加东部沿海岸至蒙特利海湾、加利福尼亚、落基山脉区域(从加拿大不列颠哥伦比亚省南部至美国蒙大拿、爱达华、华盛顿至俄勒冈州等)	1854 年
欧洲红豆杉 (英国红豆杉) (English yew)	<i>T. baccata</i> L.	欧洲至非洲的阿尔及利亚、伊朗北部和喜马拉雅	长期栽培
加拿大红豆杉 (Canada yew) (American yew) (ground hemlock)	<i>T. canadensis</i> Marsh. Syn. <i>T. minor</i> (Michx.) Britt <i>T. baccata</i> var. <i>canadensis</i> (Marsh.) Gray <i>T. baccata</i> var. <i>minor</i> Michx. <i>T. baccata</i> var. <i>procumbens</i> Loud.	从加拿大纽芬兰省至曼尼托巴省、新斯科舍省南部,从美国新英格兰山地至弗吉尼亚州西部和肯塔基州东北部、印第安纳州中西部、伊利诺斯州北部和艾奥瓦州的东北部。	1800 年
日本红豆杉 (东北红豆杉) (Japanese yew)	<i>T. cuspidata</i> Sieb. et Zucc. Syn. <i>T. baccata</i> var. <i>cuspidata</i> Cary.	日本、朝鲜半岛至中国东北部,在美国蒙大拿州生长于 1828.8m 高的山区	1855 年

注：引自陈毓亨，程克隶．近年来国外紫杉醇资源研究进展．国外医学药学分册，1994，21：36-39。

3. 我国红豆杉的野生资源及现状

我国红豆杉有 4 种 1 变种，资源相对较丰富，华中、华南、华北、西北、华东和东北等地均有分布，主要分布在东北长白山系、西南和东南部山区。其特点是分布广，不均匀分布，生长分散，无纯木林，多为林中散生木。生长在我国的红豆杉，占全世界的一半以上；在我国以云南省分布为最多，占我国的一半以上，中国林业部 1996 年公布为 350 多万株，主要分布在滇西北的林区中。

(1) 东北红豆杉

仅在东北地区存在。多生于红松、鱼鳞云杉、白桦、紫椴和山杨等为主的针阔混交林内，分布海拔 600~1200m，主产于吉林省长白山区，即吉林安图县、汪清县、和龙县、抚松县、白山市浑江区、长白朝鲜族自治县及通化市地区。向南延伸至辽宁省东部山区的宽甸满族自治县、桓仁县、凤城市 and 岫岩县等地。向北延伸至黑龙江省张广才岭东南部、老爷岭山区、小兴安岭南部的宁安市、东宁县、鸡西市、绥棱县等地^[28]。自然分布地域很窄，零星，年净生长量很低。资源储量很有限，估计该区总蕴藏量（鲜重）不足 300t。其枝叶、树皮采量很少，采收量稍多即可造成植株第二年死亡。因此，除可进行少量枝叶采收外，年允收量几乎为零^[28]。

(2) 南方红豆杉

又称美丽红豆杉，为红豆杉属植物在中国分布最广泛的一种。在中国主要分布于长江流域、南岭山脉山区及河南、陕西（秦岭）、甘肃、台湾等地的山地或溪谷。是亚热带常绿阔叶林、常绿阔叶与落叶阔叶混交林的特征种，常与其他阔叶树、竹类以及针叶树混生。分布海拔 800~1600m，在广东阳山县、乳源瑶族自治县、连州海拔 400~500m 的山地也出产，在江西井冈山一带分布着大量高大的南方红豆杉。资源储量相对其他各种较大。由于其材质坚硬，水湿不腐，是水利工程等的优良用材，长期以来都是砍伐对象。加之 20 世纪 60 年代以来原始森林的过度砍伐和利用，该资源锐减。20 世纪 80 年代末 90 年代初以来，盲目性发掘使南方红豆杉现存资源已很少，处于濒危状态，中国林业部 1992 年将其列为一级珍贵

保护树种^[29]。

(3) 中国红豆杉

分布也较为广泛，主要分布于华中地区 1000m 或 1200m 以上的山地上部未干扰环境中以及华东、华南、西南地区 1500~3000m 的山地落叶阔叶林中。相对集中分布于地形较为复杂的横断山区和四川盆地周边山地约 40 余县，现存资源蕴藏量较大，保存相对较好^[30]。

(4) 云南红豆杉

集中分布于云南西北部的五地州 16 个县、西藏东南部和四川西南部的 7 余个县市（木里藏族自治县、盐源县、九龙县、冕宁县、西昌市、德昌县、普格县）等地。在滇东、滇东南、滇西南也有间断分布。常生于海拔 2000~3500m 的针阔叶混交林、沟边阔叶林内。资源蕴藏量大，据调查估计，云南尚有散生在其他林木中的云南红豆杉约 360 万株，仅滇西横断山区的五地州 16 个县约 $9 \times 10^4 \text{ km}^2$ ，就约有 1.35×10^6 株；小枝叶蕴藏量约为 $4050 \times 10^4 \text{ kg}$ ^[31]。丽江的数量最多，约有 124 万株。但近两年，云南省已有数以万计的云南红豆杉被剥皮，砍掉枝叶，仅志奔山一地就损失 9.2 万株，使这一地区的资源濒临枯竭^[31,32]。

(5) 西藏红豆杉

主要分布于西藏南部和西南部吉隆县叶隆村和鲁嘎村一带以及邻近的云南西北部分地区。生于海拔 2500~3400m 的云南铁杉、乔松、高山栎类林中。西藏红豆杉是中国分布区最小，也是资源蕴藏量最小的种类，但基本未遭破坏^[33,34]。阿富汗、巴基斯坦、印度和尼泊尔都有分布，以印度分布较多。

4. 我国引种的曼地亚红豆杉

我国从 20 世纪 90 年代中期开始对红豆杉的人工栽培进行研究，针对国产红豆杉品种生长缓慢、紫杉醇含量低，由此造成人工栽培数量过大、周期过长、推广困难等问题，从国外引种了生长迅速、紫杉醇含量较高的天然杂交品种曼地亚红豆杉 (*Taxus madia*)。曼地亚红豆杉原产北美洲，是一个天然杂交种，其母本为东北红豆杉，父本为欧洲红豆杉，在加拿大已有 80 年的生长历史。曼地亚红豆杉为灌木，四季常青树，主根不明显，侧根发达，枝叶茂盛，萌发力强，耐寒，能耐 -25℃ 的低温。具有容易繁殖、生长快、抗病虫能力强的特点。该品种已经美国食品及药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 认证可专门用于提取紫杉醇。大量引种试验表明，曼地亚红豆杉在我国表现出了优异的生物学特性，适应性强，可在我国南北大部分地区良好生长，特别是在温带和暖温带季风型气候区表现优异。曼地亚红豆杉品种生长旺盛，侧枝萌发力强，3~5 年树龄的曼地亚红豆杉当年新生枝条年生长量最高可达 80~100cm；紫杉醇含量较高，三年生的曼地亚红豆杉嫩枝叶中紫杉醇的含量已接近甚至高于几十年树龄的国产红豆杉树皮中的紫杉醇含量。在曼地亚红豆杉引种驯化过程中，国内科研人员还成功地选育出了一个品质更为卓越的曼地亚红豆杉新品种，命名为“紫科 1 号”。“紫科 1 号”已经获得国家授予的植物新品种权。曼地亚红豆杉枝、叶、根、茎、皮中均含有紫杉醇，根部、枝叶（干品）一般在 0.04%~0.06%，有记录的最高值含量达 0.096%，新鲜枝叶中紫杉醇的含量也普遍超过 0.01%，具备了很高的利用价值；其他品种红豆杉含量最高的树皮中也仅为 0.01%~0.02%，枝叶含量一般为树皮含量的十分之一。曼地亚红豆杉在国内的引种成功，较好地解决了红豆杉人工种植过程中最为关键的经济规模和投资周期问题，具有极为广阔的发展前景。

第二节

红豆杉属植物化学研究概述

1. 紫杉烷类化合物研究历史

早在 1856 年, Lucas^[35] 就从欧洲红豆杉的针叶中提取出碱性粉末状化学成分并称之为“Taxine”, 但并没有确定结构, 后来证实 Taxine 是多种 (至少 11 种) 碱性成分的混合物^[36], 可能因为这类化合物在酸或光的作用下容易分解^[36], 只有其中部分成分的结构得到了鉴定^[37]。Taxine 是红豆杉的主要毒性成分^[38~53]。在随后的一百多年间, 关于红豆杉化学成分的研究进展非常缓慢, 此间比较重要的工作是 1923 年 Winterstein 及其合作者确定了一种 Taxine 的经验式, 并发现当用酸处理 Taxine 时产生一种结晶性产物, 后来被称之为 Winterstein 酸^[54]。一百年后 (1956 年), Graf 从 Taxine 中分离出三种纯的含氮化合物, 分别命名为 Taxine A、Taxine B 和 Taxine C。但它们的化学结构直到 1982 年和 1991 年才鉴定下来^[55]。

20 世纪 60 年代随着核磁共振波谱技术的快速发展, 红豆杉化学成分的研究有了新的突破, Lythgoe 等综述概括了这段时间的研究情况^[56,57]。60 年代至 70 年代, 日本学者中西香尔 (K. Nakanishi) 和英国学者 Halsall 分别从东北红豆杉和欧洲红豆杉中分离鉴定了二十多种紫杉烷类化合物, 主要是紫杉宁 (Taxinine) 和巴卡亭 (Baccatin) 衍生物^[2,55]。由于紫杉宁非常容易结晶, 加之在植物中的含量较大, 成为第一个被确定结构的紫杉烷类化合物^[55]。红豆杉化学成分研究的转折点起因于 20 世纪 50 年代美国开展的从植物中大规模筛选抗癌药物的工程。

20 世纪 50 年代, 在美国从事抗癌药物研究与开发工作的主要是 Sloan-Kettering 研究所, 然而提供的样品远远不能满足研究需求。1955 年, 美国国会指定美国国家癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 对抗癌药物进行筛选研究。1963 年, NCI 在对 35000 多种植物提取物的广泛筛选中发现太平洋红豆杉的树皮提取物对 KB 细胞 (人口腔表皮样癌细胞) 表现出活性, 并把此项工作移交给北卡里罗研究所 (Research Triangle Institute) 的 Wall 博士, 1964 年 Wall 博士进一步证实太平洋红豆杉的树皮提取物对 KB 细胞表现出较强的细胞毒性。1966 年, Wall 博士从 30lb (1lb=0.45359237kg) 树皮提取物中得到了对 KB 细胞显示显著毒活性的化学物质——紫杉醇 (paclitaxel, 其商品名为 Taxol®, 在我国被称为泰素、紫素、特素), 产率为 0.014%。1969 年, NCI 对太平洋红豆杉的各个部位进行了活性检查。1971 年, 通过 X 射线衍射和核磁共振的联合应用将紫杉醇确定为一个带有特殊环氧丙烷和酯侧链的复杂二萜类化合物^[58]。1960~1981 年对由 35000 种植物中得到的 114000 种提取物进行的体内抗癌活性实验中, 主要实验模型为 L₁₂₁₀ 和 P₃₈₈ 白血病小鼠 (L₁₂₁₀, 小鼠淋巴白血病细胞; P₃₈₈, 小鼠白血病细胞), 紫杉醇显示一定活性; 在随后的小鼠 B16 黑色素瘤模型中紫杉醇表现的活性显著。1977 年, NCI 将紫杉醇的抗癌活性进行了全面的临床前研究, 同年 NCI 资助 Horwitz 博士研究紫杉醇对癌细胞的作用机理。1979 年, Horwitz 博士^[59~63] 报道了紫杉醇的作用机制在于促进微管蛋白的不可逆聚合从而阻断有丝分裂。这一独特机制的发现成为紫杉醇研究的一个转折点, 极大地激起了人们对于它的研究兴趣, 随即, 紫杉醇进入临床试验。1992 年 12 月 29 日, 美国 FDA 批准紫杉醇应用于对卵巢癌的晚期治疗, 商品名为 Taxol® (图 1-1)。1994 年 FDA 又批准紫杉醇应用于对乳腺癌的治疗。

关于紫杉烷的化学研究, 法国的 Potier 小组在 20 世纪 80 年代一直处于领先地位, 1982 年他们首次从欧洲红豆杉树叶中分离得到了一个 C-12,17 含氧桥的紫杉宁衍生物 (Taxa-

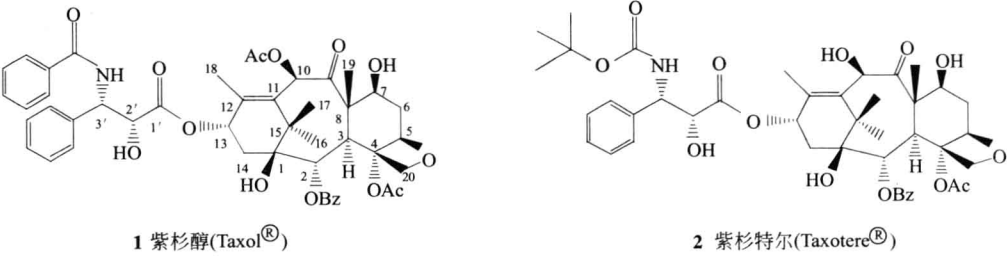


图 1-1 紫杉醇 (Taxol®) 和紫杉特尔 (Taxotere®) 的结构

gifine)^[64], 1984 年又从欧洲红豆杉树皮中首次分离出几个 7-位含有木糖的紫杉醇衍生物^[65]。1988 年, 法国首次由红豆杉枝叶中含量丰富的 10-去乙酰基巴卡亭-Ⅲ (10-deacetyl-baccatin Ⅲ, 10-DAB, 约 0.1%) 半合成了紫杉醇。随后由浆果红豆杉中含量丰富的 10-去乙酰基巴卡亭-Ⅲ为原料半合成得到了紫杉醇的衍生物紫杉特尔 (docetaxel, Taxotere®),

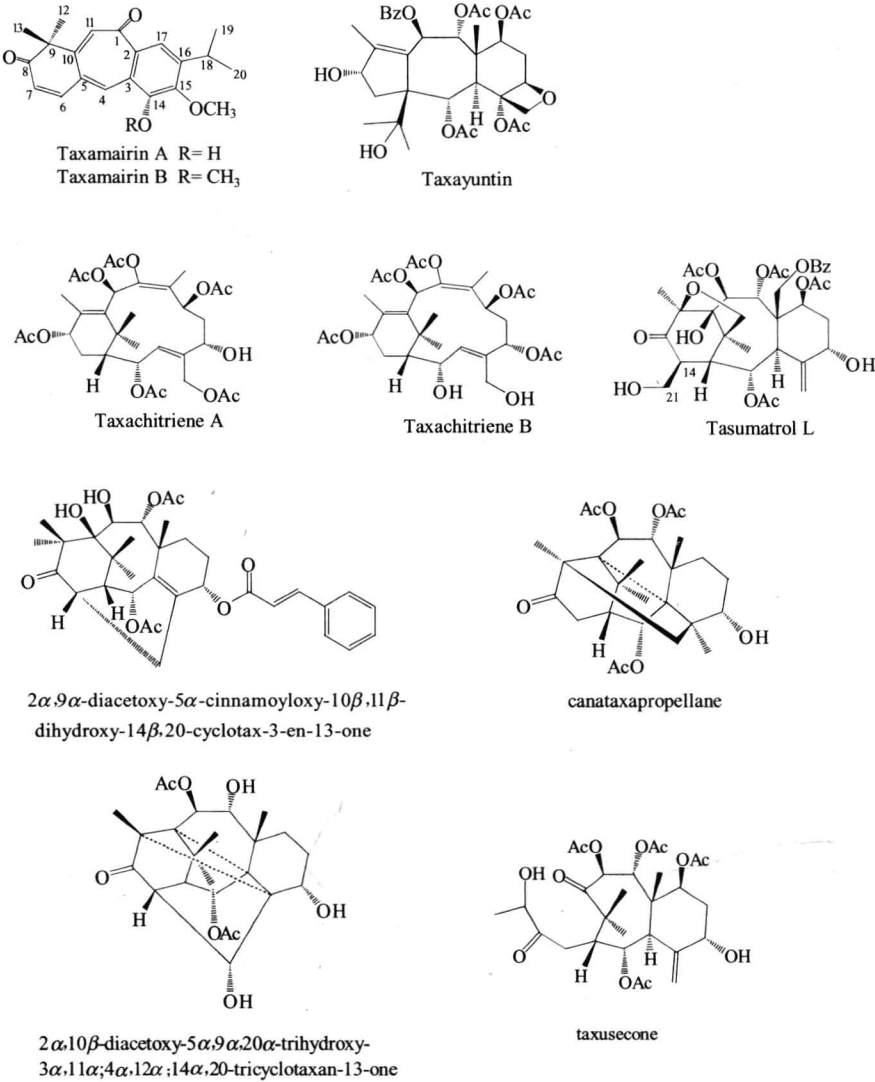


图 1-2 我国化学家从中国产红豆杉中发现的新骨架