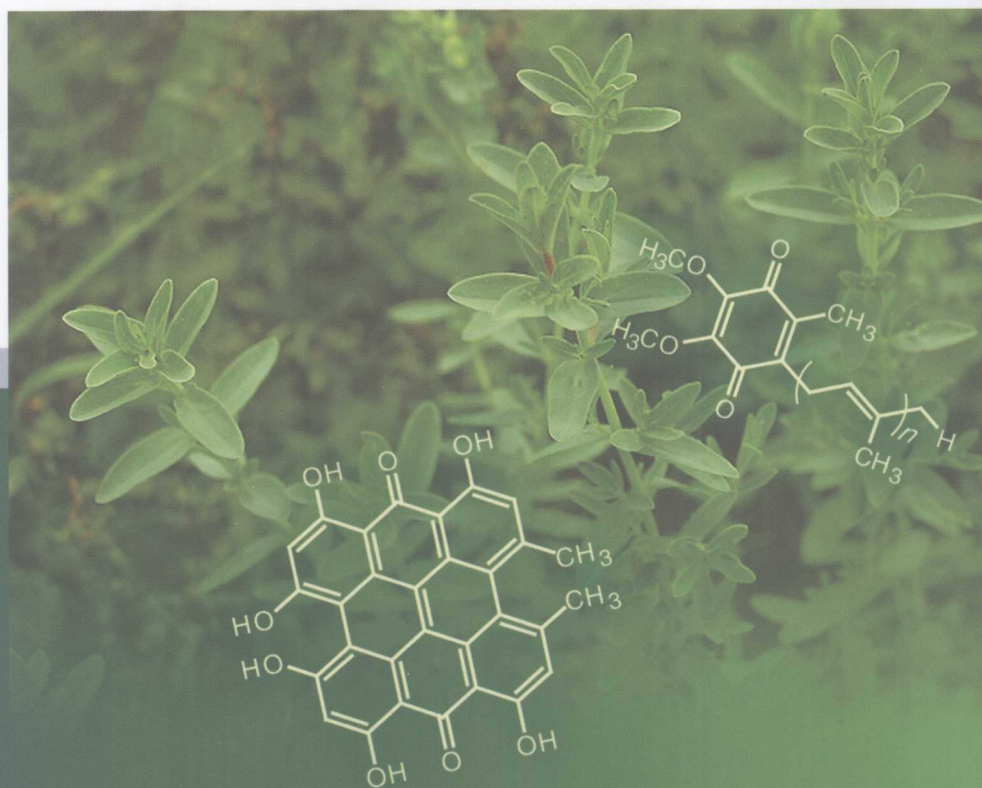


天然产物化学 丛书

醌类化学

陆 阳 主编



化学工业出版社

天然产物化学 丛书

醌类化学



陆 阳 主编

图 书 在 版 编 目 (CIP) 数 据

陆 阳 主 编
化学工业出版社
ISBN 7-132-0784-9
I 718.4-5-132-0784-9

Ⅰ. 陆… Ⅱ. 陆… Ⅲ. 醌… Ⅳ. 陆…

中国版本图书馆 CIP 数据核

责任编辑：李淑红、李 华
责任印制：顾 敏

出版发行：化学工业出版社（北京市东城区黄根大街 26 号 邮政编码 100011）

印 刷：北京北三环印刷厂

号 址：北京市东城区黄根大街 26 号

72mm×100mm 1/32 开本 16 页 382 千字 2008 年 1 月北京第 1 版第 1 次印刷

邮 政 发 行：010-64318687（发 行）010-64318686（经 销）

网 址：http://www.cip.com.cn



化学工业出版社

定价：30.00 元

· 北 京 ·

元 00.00 价 30

醌类化合物为天然产物中的重要一员,在药学和医学领域具有广泛的应用。本书系统阐述了醌类化合物的主要研究内容及其研究概况。内容包括:醌类化合物的结构类型;生源关系及其分布;基本理化性质和提取分离,并列举了大量的醌类化合物提取分离的实例;结构测定与波谱特征;醌类化合物的结构修饰与构效关系;通过典型合成实例介绍各类醌类化合物的合成;最后介绍了各类醌类化合物的生物活性及其应用。

本书作为《天然产物化学丛书》的分册之一,可用作天然产物化学、天然药物化学、有机合成化学等专业的教学参考书,同时又适合化学、医药学、生物学、植物学、食品科学等专业技术人员参考。

天然产物化学丛书

主编 陆阳

图书在版编目(CIP)数据

醌类化学/陆阳主编. —北京:化学工业出版社,
2009.3
(天然产物化学丛书)
ISBN 978-7-122-04505-8

I. 醌… II. 陆… III. 醌 IV. 0625.46

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 211936 号

责任编辑:李晓红 梁虹
责任校对:顾淑云

文字编辑:陈雨
装帧设计:关飞

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)

印刷:北京永鑫印刷有限责任公司

装订:三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张16½ 字数382千字 2009年4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:50.00 元

版权所有 违者必究

序

过去半个多世纪,天然产物化学快速发展,取得了举世瞩目的成就,主要体现在以下方面:首先,天然产物化学结构多样性充分展现。发现并拓展了许多具有重要理论意义和应用价值的分子结构骨架体系并衍化成众多复杂天然产物结构,极大丰富了天然产物化学的内容,促进有机化学发展。多发色团吡啶生物碱和异喹啉生物碱,复杂环系萜类化合物,特异取代基的黄酮、香豆素和木脂素衍生物以及植物环肽、聚酮类等天然产物,结构奇异,变化万千,显示了大自然造就结构艺术的无穷魅力。

再者,复杂结构全合成艺术日臻完善并达到了新的高峰。数以百计的复杂结构天然化合物成功地被手性全合成,且反应收率及光学选择性不乏达到实际应用水平。逆合成原理应运而生,开创了合成设计新纪元。多项研究成果获得世界化学最高奖——诺贝尔奖。有机合成伟大艺术独特魅力得到空前完美展现。

第三,生物活性多样性紧伴化学结构多样性。过去半个多世纪,国际上研发成功的不少原创性重量级新药,多源于天然产物或其衍生物。在1982—2002年全球上市的小分子药物中,6%直接来自天然产物,其余55%亦与天然产物紧密关联。在天然产物化学发展中,色谱、波谱等物理学方法的应用起到关键作用。以HPLC为代表的色谱学方法极大提高了分离纯化的效率,使一些往常难以分离的成分达到了高效纯化目的。波谱学方法包括MS, NMR, CD, X-ray等,开创了新的结构测定思维和手段,一个复杂天然产物结构仅需毫克级样品、耗时数日,便可完成结构研究包括立体构型测定。

我国是天然药物资源丰富的国家,药用植物有万余种,且有数千年民间用药经验,为从中发现生物活性物质、研发创新药物提供了广阔研究空间。在过去半个多世纪,我国天然药物化学研究取得了快速发展,成绩显著,研制成功了青蒿素等一系列天然创新药物。我国已形成了一支学科齐全、人员结构组成较合理、仪器设备基本达国际水平、从事天然药物化学研究的科研创新群体,正在为国家创新药物的研发而努力奋斗。

天然产物化学出版物,国内外已有不少版本,有大型系列参考书,亦有专论编著,篇幅有大有小,内容各有侧重与特点。但关于天然产物化学的系列图书,国内尚无版本面世。我国天然产物化学研究虽取得了显著成绩,但与国际先进水平相比,总体看还存在较大差距。为增强我国天然产物化学研究创新能力,提高研究水平,适应我国中草药大国的国际地位,化学工业出版社高瞻远瞩,决定推出这套《天然产物化学丛书》(以下简称《丛书》),以使广大从事天然产物化学研究的科学工作者系统了解掌握这一学科的系统知识和该领域的现状和未来发展,提高我国天然产物化学研究水平和创新能力,适应时代的需求。

《丛书》共有《天然产物研究方法和技术》、《生物碱化学》、《单萜和倍半萜化学》、

《二萜化学》、《三萜化学》、《甾体化学》、《香豆素化学》、《黄酮化学》、《木脂素化学》、《醌类化学》、《酚酸化学》、《天然糖化学》、《蛋白质类化学》13个分册，涵盖了天然产物化学的主要内容，各分册由主编组织国内本领域专家编写，他们大多为正从事教学和科研的中青年学术骨干。《丛书》涉及面广，内容丰富，工作量浩瀚。《丛书》的出版工程浩大，得到各方鼓励与帮助，尤其是化学工业出版社领导和编辑的大力支持方可完成。参与《丛书》编写的各位主编和数以百计的专家、学者，在繁重的教学科研中，耗费大量时间与精力不辞辛苦地完成编著，在此对他们表示衷心感谢。化学工业出版社的编辑同志认真审阅和修改，精心排版，做了大量工作，在此对他们的辛勤努力表示诚挚的谢意。

由于科研教学任务繁重，时间紧迫，书中难免有不当和错误之处，还望读者不吝批评指正。

于德泉，孙汉董

2007年12月

前 言

我国地域辽阔，具有非常丰富的植物、动物、微生物等天然资源，而且中草药应用历史悠久，因而我国天然产物化学研究有着得天独厚的优势。醌类化合物为天然产物中的重要一员，其特殊的醌型结构形成了其特有的性质和用途，醌类化合物在药学和医学领域都具有广泛的应用。对醌类化合物化学、药理学等方面研究的系统总结对于天然产物的研究和教学有重要的参考价值。

国外较为系统地介绍醌类天然产物的专著为 R H Thomson 编著的“Naturally Occurring Quinones”系列专著，该著作分类详细地介绍此类化合物的一般信息，但未进一步对这些信息归纳总结，而国内尚未见系统全面述及该类化合物的专著。为了给国内天然产物工作者学习、研究醌类化合物提供便利，我们结合自己的工作经验，参考国内外大量的参考文献，编著了《醌类化学》。此书是化学工业出版社组织出版的《天然产物化学丛书》的其中一个分册。

《醌类化学》全书共分 8 章。第 1 章扼要说明醌类化合物及其研究概况；第 2 章根据母核分类介绍醌类化合物的结构类型；第 3 章讨论醌类化合物的生源关系及在自然界的分布；第 4 章在介绍醌类化合物基本理化性质的基础上讨论了此类化合物提取分离的一般方法，并列举了大量的醌类化合物提取分离的实例；第 5 章按照结构类型结合实例讨论醌类化合物的结构测定与波谱特征；第 6 章按照结构类型讨论醌类化合物的结构修饰与构效关系；第 7 章通过典型合成实例介绍各类醌类化合物的合成；第 8 章讨论各类醌类化合物的生物活性及其应用。书后附有索引以便读者查找相关信息。根据丛书编委会提出的各分册内容的要求，本书注重内容的系统性、科学性、实用性和前瞻性。本书各章节编写人员均为对本章内容熟悉，掌握资料较多的专家、学者，书中许多内容是他们自己学术成果的总结。由于编写时间仓促，特别是本书中涉及的学科较多、知识面较广，书中难免有欠妥或疏漏之处，热忱欢迎读者和各方面的专家指正，以便再版时修改与补充。

最后谨借此机会向本书的全体作者及本书中引用著述的中外作者表示衷心的感谢，同时也要感谢化学工业出版社相关同志的大力支持和帮助。希望本书的出版能为推动和促进我国天然产物化学的研究和教学发挥积极作用。

编者

2009 年 1 月

目 录

第1章 概论	陈泽乃	1
1.1 基本情况		1
1.1.1 结构类型		1
1.1.2 天然分布		2
1.1.3 理化特性		2
1.2 生物活性		3
1.3 研究新进展		4
1.3.1 新技术和新方法的应用		4
1.3.2 新化合物不断发现		5
1.3.3 化学合成和构效关系研究		5
1.3.4 展望		5
参考文献		6
第2章 醌类化合物的结构类型	孟凌华	8
2.1 苯醌类化合物		8
2.1.1 小分子苯醌类		8
2.1.2 高级直链烃苯醌		9
2.1.3 异戊烯取代苯醌		10
2.1.4 类黄酮苯醌		12
2.1.5 呋喃并苯醌和萆苯醌		12
2.1.6 联苯醌		13
2.1.7 三联苯醌		14
2.1.8 其他苯醌		15
2.2 萆醌类化合物		16
2.2.1 小分子取代萆醌类		16
2.2.2 异戊烯萆醌		19
2.2.3 呋喃并萆醌		20
2.2.4 倍半萆型萆醌		21
2.2.5 苯并异色满醌		21
2.2.6 香豆素萆醌		22
2.2.7 二聚萆醌化合物		22
2.2.8 三聚萆醌化合物		23
2.2.9 其他萆醌		23
2.3 蒽醌类化合物		24
2.3.1 一取代蒽醌		24
2.3.2 二取代蒽醌		25

2.3.3	三取代蒽醌	25
2.3.4	四取代蒽醌	27
2.3.5	五取代蒽醌	28
2.3.6	六取代蒽醌和七取代蒽醌	28
2.3.7	四氢蒽醌	28
2.3.8	吡喃并蒽醌	29
2.3.9	蒽酚或蒽酮	29
2.3.10	二蒽酮	30
2.3.11	二蒽醌	31
2.3.12	其他蒽醌二聚化合物	31
2.4	其他多环醌类化合物	32
2.4.1	菲醌	32
2.4.2	萘并萘醌	33
2.4.3	蒽环酮	34
2.4.4	角蒽环酮	35
2.4.5	苯并[<i>a</i>]萘并萘醌类	35
2.5	二萜醌类化合物	35
2.5.1	丹参酮类	35
2.5.2	异丹参酮类	36
2.5.3	线状三环酮类	37
2.5.4	其他二萜醌类	37
	参考文献	37

第3章 醌类化合物的生源关系及分布 王梦月 39

3.1	醌类化合物的生源关系	39
3.1.1	苯醌类	39
3.1.2	萘醌类	40
3.1.3	蒽醌类	42
3.1.4	其他多环醌类	42
3.1.5	二萜醌类	44
3.1.6	<i>N</i> -杂环醌类	44
3.1.7	其他醌类	45
3.1.8	醌类生源途径的分类学意义	45
3.2	天然醌类化合物的分布	46
3.2.1	概况	46
3.2.2	苯醌类	49
3.2.3	萘醌类	53
3.2.4	蒽醌类	58
3.2.5	其他多环醌类	63
3.2.6	二萜醌类	65
3.2.7	<i>N</i> -杂环醌类	66

3.2.8 杂合醌类	66
参考文献	67
第4章 理化性质和提取分离	俞轶群 陆阳 70
4.1 理化性质	70
4.1.1 物理性质	70
4.1.2 化学性质	70
4.2 提取和分离	73
4.2.1 提取	74
4.2.2 分离	76
4.2.3 提取分离实例	78
参考文献	89
第5章 醌类化合物的结构测定与波谱特征	赵爱华 92
5.1 苯醌类化合物	92
5.1.1 紫外吸收光谱	92
5.1.2 红外吸收光谱	92
5.1.3 核磁共振波谱	92
5.1.4 质谱	93
5.1.5 实例解析	93
5.2 萘醌类化合物	101
5.2.1 紫外吸收光谱	101
5.2.2 红外吸收光谱	101
5.2.3 核磁共振波谱	101
5.2.4 实例解析	102
5.3 蒽醌类化合物	113
5.3.1 紫外吸收光谱	113
5.3.2 红外吸收光谱	114
5.3.3 核磁共振波谱	114
5.3.4 实例分析	116
5.4 二萘醌类化合物	123
5.4.1 核磁共振波谱	124
5.4.2 实例分析	124
5.5 多环醌类化合物	132
5.5.1 概述	132
5.5.2 实例分析	132
参考文献	138
第6章 醌类化合物的结构修饰与构效关系	杨若林 140
6.1 苯醌和萘醌类化合物	140
6.1.1 苯醌类化合物	140

6.1.2	萘醌类化合物	141
6.2	蒽醌类化合物	150
6.3	其他多环醌类化合物	160
6.4	二萜醌类化合物	161
6.5	结语	165
	参考文献	165

第7章 醌类化合物的合成 李绍顺 饶镇 徐德锋 周文 168

7.1	苯醌类化合物	168
7.1.1	简单苯醌	168
7.1.2	异戊烯苯醌	171
7.1.3	呋喃苯醌	177
7.1.4	联苯醌	178
7.2	萘醌类化合物	180
7.2.1	简单萘醌	180
7.2.2	联萘醌	187
7.2.3	呋喃萘醌及吡喃萘醌	189
7.2.4	二萜萘醌	192
7.3	蒽醌类化合物	193
7.3.1	蒽醌的合成通法	194
7.3.2	fridamycin E	200
7.3.3	vineomycinone B2	201
7.4	菲醌类化合物	204
7.4.1	合成通法	204
7.4.2	丹参酮类化合物	207
7.4.3	雷公藤对醌 A	210
	参考文献	211

第8章 醌类化合物的生物活性及其应用 马珂 陆阳 216

8.1	泻下作用	216
8.2	抗肿瘤作用	217
8.2.1	苯醌类	217
8.2.2	萘醌类	217
8.2.3	蒽醌类	220
8.2.4	其他多环醌	222
8.3	抗突变与致突变作用	223
8.4	抗炎作用	224
8.4.1	萘醌类	224
8.4.2	蒽醌类	224
8.4.3	其他多环醌	224
8.5	抗病毒与抗真菌活性	225

118.6	抗菌活性	226
118.7	抗原虫活性	227
118.8	抗氧化活性	228
118.9	其他活性	229
119	参考文献	230
120		231
121	化合物名称中英文对照表	237
122	生物体名称对照表	241
123	索引	244
124		1.1.1
125		1.1.2
126		1.1.3
127		1.1.4
128		1.1.5
129		1.1.6
130		1.1.7
131		1.1.8
132		1.1.9
133		1.1.10
134		1.1.11
135		1.1.12
136		1.1.13
137		1.1.14
138		1.1.15
139		1.1.16
140		1.1.17
141		1.1.18
142		1.1.19
143		1.1.20
144		1.1.21
145		1.1.22
146		1.1.23
147		1.1.24
148		1.1.25
149		1.1.26
150		1.1.27
151		1.1.28
152		1.1.29
153		1.1.30
154		1.1.31
155		1.1.32
156		1.1.33
157		1.1.34
158		1.1.35
159		1.1.36
160		1.1.37
161		1.1.38
162		1.1.39
163		1.1.40
164		1.1.41
165		1.1.42
166		1.1.43
167		1.1.44
168		1.1.45
169		1.1.46
170		1.1.47
171		1.1.48
172		1.1.49
173		1.1.50
174		1.1.51
175		1.1.52
176		1.1.53
177		1.1.54
178		1.1.55
179		1.1.56
180		1.1.57
181		1.1.58
182		1.1.59
183		1.1.60
184		1.1.61
185		1.1.62
186		1.1.63
187		1.1.64
188		1.1.65
189		1.1.66
190		1.1.67
191		1.1.68
192		1.1.69
193		1.1.70
194		1.1.71
195		1.1.72
196		1.1.73
197		1.1.74
198		1.1.75
199		1.1.76
200		1.1.77
201		1.1.78
202		1.1.79
203		1.1.80
204		1.1.81
205		1.1.82
206		1.1.83
207		1.1.84
208		1.1.85
209		1.1.86
210		1.1.87
211		1.1.88
212		1.1.89
213		1.1.90
214		1.1.91
215		1.1.92
216		1.1.93
217		1.1.94
218		1.1.95
219		1.1.96
220		1.1.97
221		1.1.98
222		1.1.99
223		1.2
224		1.2.1
225		1.2.2
226		1.2.3
227		1.2.4
228		1.2.5
229		1.2.6
230		1.2.7
231		1.2.8
232		1.2.9
233		1.2.10
234		1.2.11
235		1.2.12
236		1.2.13
237		1.2.14
238		1.2.15
239		1.2.16
240		1.2.17
241		1.2.18
242		1.2.19
243		1.2.20
244		1.2.21
245		1.2.22
246		1.2.23
247		1.2.24
248		1.2.25
249		1.2.26
250		1.2.27
251		1.2.28
252		1.2.29
253		1.2.30
254		1.2.31
255		1.2.32
256		1.2.33
257		1.2.34
258		1.2.35
259		1.2.36
260		1.2.37
261		1.2.38
262		1.2.39
263		1.2.40
264		1.2.41
265		1.2.42
266		1.2.43
267		1.2.44
268		1.2.45
269		1.2.46
270		1.2.47
271		1.2.48
272		1.2.49
273		1.2.50
274		1.2.51
275		1.2.52
276		1.2.53
277		1.2.54
278		1.2.55
279		1.2.56
280		1.2.57
281		1.2.58
282		1.2.59
283		1.2.60
284		1.2.61
285		1.2.62
286		1.2.63
287		1.2.64
288		1.2.65
289		1.2.66
290		1.2.67
291		1.2.68
292		1.2.69
293		1.2.70
294		1.2.71
295		1.2.72
296		1.2.73
297		1.2.74
298		1.2.75
299		1.2.76
300		1.2.77
301		1.2.78
302		1.2.79
303		1.2.80
304		1.2.81
305		1.2.82
306		1.2.83
307		1.2.84
308		1.2.85
309		1.2.86
310		1.2.87
311		1.2.88
312		1.2.89
313		1.2.90
314		1.2.91
315		1.2.92
316		1.2.93
317		1.2.94
318		1.2.95
319		1.2.96
320		1.2.97
321		1.2.98
322		1.2.99
323		1.3
324		1.3.1
325		1.3.2
326		1.3.3
327		1.3.4
328		1.3.5
329		1.3.6
330		1.3.7
331		1.3.8
332		1.3.9
333		1.3.10
334		1.3.11
335		1.3.12
336		1.3.13
337		1.3.14
338		1.3.15
339		1.3.16
340		1.3.17
341		1.3.18
342		1.3.19
343		1.3.20
344		1.3.21
345		1.3.22
346		1.3.23
347		1.3.24
348		1.3.25
349		1.3.26
350		1.3.27
351		1.3.28
352		1.3.29
353		1.3.30
354		1.3.31
355		1.3.32
356		1.3.33
357		1.3.34
358		1.3.35
359		1.3.36
360		1.3.37
361		1.3.38
362		1.3.39
363		1.3.40
364		1.3.41
365		1.3.42
366		1.3.43
367		1.3.44
368		1.3.45
369		1.3.46
370		1.3.47
371		1.3.48
372		1.3.49
373		1.3.50
374		1.3.51
375		1.3.52
376		1.3.53
377		1.3.54
378		1.3.55
379		1.3.56
380		1.3.57
381		1.3.58
382		1.3.59
383		1.3.60
384		1.3.61
385		1.3.62
386		1.3.63
387		1.3.64
388		1.3.65
389		1.3.66
390		1.3.67
391		1.3.68
392		1.3.69
393		1.3.70
394		1.3.71
395		1.3.72
396		1.3.73
397		1.3.74
398		1.3.75
399		1.3.76
400		1.3.77
401		1.3.78
402		1.3.79
403		1.3.80
404		1.3.81
405		1.3.82
406		1.3.83
407		1.3.84
408		1.3.85
409		1.3.86
410		1.3.87
411		1.3.88
412		1.3.89
413		1.3.90
414		1.3.91
415		1.3.92
416		1.3.93
417		1.3.94
418		1.3.95
419		1.3.96
420		1.3.97
421		1.3.98
422		1.3.99
423		1.4
424		1.4.1
425		1.4.2
426		1.4.3
427		1.4.4
428		1.4.5
429		1.4.6
430		1.4.7
431		1.4.8
432		1.4.9
433		1.4.10
434		1.4.11
435		1.4.12
436		1.4.13
437		1.4.14
438		1.4.15
439		1.4.16
440		1.4.17
441		1.4.18
442		1.4.19
443		1.4.20
444		1.4.21
445		1.4.22
446		1.4.23
447		1.4.24
448		1.4.25
449		1.4.26
450		1.4.27
451		1.4.28
452		1.4.29
453		1.4.30
454		1.4.31
455		1.4.32
456		1.4.33
457		1.4.34
458		1.4.35
459		1.4.36
460		1.4.37
461		1.4.38
462		1.4.39
463		1.4.40
464		1.4.41
465		1.4.42
466		1.4.43
467		1.4.44
468		1.4.45
469		1.4.46
470		1.4.47
471		1.4.48
472		1.4.49
473		1.4.50
474		1.4.51
475		1.4.52
476		1.4.53
477		1.4.54
478		1.4.55
479		1.4.56
480		1.4.57
481		1.4.58
482		1.4.59
483		1.4.60
484		1.4.61
485		1.4.62
486		1.4.63
487		1.4.64
488		1.4.65
489		1.4.66
490		1.4.67
491		1.4.68
492		1.4.69
493		1.4.70
494		1.4.71
495		1.4.72
496		1.4.73
497		1.4.74
498		1.4.75
499		1.4.76
500		1.4.77
501		1.4.78
502		1.4.79
503		1.4.80
504		1.4.81
505		1.4.82
506		1.4.83
507		1.4.84
508		1.4.85
509		1.4.86
510		1.4.87
511		1.

第1章 概论

醌类化合物(quinones)是一类广泛存在于自然界的天然有机化合物。事实上,在认识它们很早之前人们就已经在使用含有这类成分的动植物,例如茜草(madder)、胭脂虫红(cochineal)、指甲花(henna)等用于染色;大黄(rhubarb)、芦荟(aloe)等用于通便。随着科学的发展,揭示这类有色的活性成分都是具有一个共同的不饱和环二酮的醌型结构或易于转变成这种结构的天然产物,并把它们通称为醌类化合物。本章概述天然醌类化合物的概况、活性、进展等。

1.1 基本情况

天然醌类化合物为天然产物中的重要一员,特殊的醌型结构形成了其特有的性质和用途。醌类化合物除可用于染料工业外,其生物活性在药学和医学领域都具有广泛的应用。以下就其类别、分布、性质作简要介绍。

1.1.1 结构类型

化学结构的多样性是醌类化合物的一个主要特点。常见的醌类基本骨架可分为苯醌(benzoquinone)、萘醌(naphthoquinone)、蒽醌(anthraquinone)和菲醌(phenanthraquinone)等大类,所含的醌型结构尚可有邻位(ortho-)和对位(para-)或 α 和 β 之分(图1-1)。

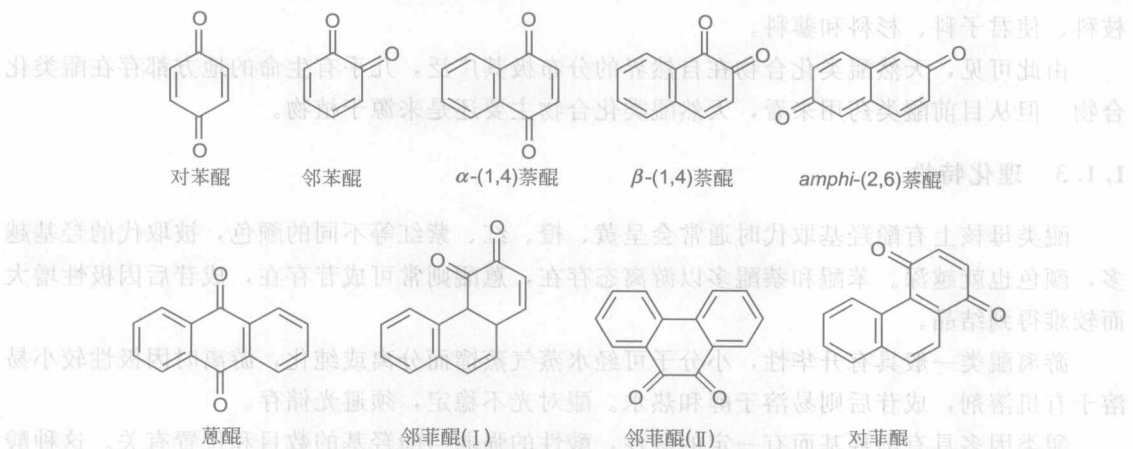


图1-1 醌类化合物的基本骨架

邻苯醌结构不稳定,天然苯醌大多为对苯醌的衍生物。例如能参与机体内的氧化还原反应的泛醌(ubiquinone)即辅酶Q类(coenzyme Q)就属于对苯醌类,其中辅酶Q₁₀可用于治疗心脏病、高血压等。又如叶绿醌(phyllloquinone)即维生素K类则属于 α -萘醌类,维生素K₁为临床常用的抗凝剂。上述化合物均以初级代谢物存在于生物体内,通常被称为生

物醌类 (bioquinones)。

蒽醌是天然醌类中最重要也是数量最多的一类, 有关研究近年已有论著报道^[1,2]。蒽醌及其不同程度的还原产物如氧化蒽酚 (oxanthranol)、蒽酚 (anthranol)、蒽酮 (anthrone)、二蒽酮 (dianthrone) 等均常见于中草药中。例如存在于掌叶大黄 (*Rheum palmatum*) 中具有抗菌活性的大黄素 (emodin)、芦荟大黄素 (aloe-emodin)、大黄酸 (rhein) 等均属于蒽醌衍生物, 番泻 (*Cassia senna*) 叶中能致泻的番泻苷类 (sennosides) 则属于二蒽酮衍生物。又如用于治疗冠心病的中药丹参 (*Salvia miltiorrhiza*), 其活性成分丹参醌类 (tanshinones) 在结构上就属于邻菲醌 (I) 类, 但从生物合成上也可归于二萜类。

天然醌类除上述常见的四大类基本结构外, 尚有结构较少见的多环醌类 (polycyclicquinones) 和萜醌类 (terpenoidquinones) 等。每类由于取代基的种类和数目不同, 以及与其他结构单位结合的差别, 又可进一步分类。因此天然醌类化合物不仅类型多, 而且数量也多。根据 R H Thomson 的专著 “Naturally Occurring Quinones” III 版和 IV 版的报道, 天然醌类在 1995 年已累计超过 2400 个, 仅在 1987-1995 年间就发现了新天然醌类化合物近 900 个^[3]。进展至今, 其数量应远不止此数。

1.1.2 天然分布

天然醌类化合物以次级代谢物广泛分布于自然界。在植物界, 主要存在于被子植物 (含醌 > 600 种)、菌类和地衣中 (含醌 > 300 种); 也存在于原核生物界的细菌中 (含醌 > 400 种); 在动物界, 则主要存在于海洋动物如海绵、海胆、毛头星等以及某些昆虫中^[4]。

在高等植物中, 不同类别的醌类则分别广泛分布于以下各科。蒽醌常见于茜草科、豆科、鼠李科、蓼科、百合科和玄参科。萘醌则大多存在于紫葳科、马鞭草科、胡桃科、白花丹科、紫草科、千屈菜科、凤仙花科、槭树科和茅膏菜科。苯醌较集中存在于竹芋科和紫草科, 也发现于菊科、莎草科、百合科和豆科。菲醌则主要分布于唇形科、兰科、豆科、番荔枝科、使君子科、杉科和蓼科。

由此可见, 天然醌类化合物在自然界的分布极其广泛, 几乎有生命的地方都存在醌类化合物。但从目前醌类药用来看, 天然醌类化合物主要还是来源于植物。

1.1.3 理化特性

醌类母核上有酚羟基取代时通常会呈黄、橙、红、紫红等不同的颜色, 被取代的羟基越多, 颜色也就越深。苯醌和萘醌多以游离态存在, 蒽醌则常可成苷存在, 成苷后因极性增大而较难得到结晶。

游离醌类一般具有升华性, 小分子可经水蒸气蒸馏而分离或纯化, 游离时因极性较小易溶于有机溶剂, 成苷后则易溶于醇和热水。醌对光不稳定, 须避光储存。

醌类因多具有酚羟基而有一定的酸性, 酸性的强弱与酚羟基的数目和位置有关。这种酸性的差别, 可被利用于碱梯度萃取法来分离不同结构的醌类。

醌类遇碱后因所含酚羟基解离, 可使共轭体系向长波移动而被检出。已有多种颜色反应专用于醌类的鉴别, 例如 Feigl 颜色反应就是利用醌的氧化还原反应能传递电子的媒介作用来加快紫色的生成, 又如活性次甲基反应 (Kesting-Craven 法) 可用于鉴别醌环上有无未被取代的位置等。由此可见, 醌类的理化性质也都与其特有的醌型结构有关。

1.2 生物活性

生物活性的多样化是天然醌类化合物的又一特点。醌类的活性曾归纳为以下多种：致泻，抗肿瘤，抗炎，抗氧化，抗病毒，抗细菌，抗真菌，抗银屑病，杀原虫，灭螺，抗抑郁病，诱变等。

醌类的致泻作用是临床常用的手段之一。含有蒽醌、蒽酮、二蒽酮等成分的中药如大黄、番泻叶、芦荟等常被称为植物通便剂。其致泻活性成分番泻苷类系在体内经代谢转化为大黄酸蒽酮(rhein-anthrone)而起作用，近年研究表明番泻苷类的另一活性代谢物芦荟大黄素蒽酮(aloe-emodin-anthrone)则可起催泻的协同作用。

抗肿瘤是醌类的一个主要生物活性。民间用以抗肿瘤的植物药有些就因含有醌类成分而起作用。研究表明，某些蒽醌、萘醌、苯醌等衍生物可抑制培养的卵巢、乳房、前列腺、黑色素瘤、肺、结肠、胰腺等多种癌细胞。例如：大黄素能诱导人肺鳞癌和结肠癌细胞的凋亡；芦荟大黄素可抗神经外胚层肿瘤；天然萘醌 β -拉帕醌(β -lapachone)为DNA拓扑异构酶I的新抑制剂，具有治疗前列腺癌的潜在活性；属于萘二蒽酮的金丝桃素则是一种光动力的抗肿瘤药，其作用机理涉及信号通路和血管损伤。

抗炎是不少含醌类化合物植物药的用途之一。例如掌叶大黄、狭叶番泻(*Cassia angustifolia*)的提取物可抑制由TPA诱导的水肿。有的醌类化合物能作用于炎性介质，如蛋白激酶C、白三烯 B_4 和磷脂酶 A_2 ，而具有活性。构效关系的研究表明：蒽醌的3位亲水基和苯醌的甲基则是抗炎活性所必需的。

醌类的抗氧化机理可能是基于对自由基的清除。例如天然萘醌紫草宁(skikoinin)可直接作用于不同类型的ROS，如单线态氧、超氧阴离子自由基、羟自由基和叔丁基过氧自由基等，而显示高度有效的抗氧化活性。辅酶Q因能保护细胞免于脂类的过氧化作用而可作为脂溶性的抗氧化剂。

筛选含有醌类的植物提取物是寻找新的抗病毒药的有效途径之一。例如：从苏丹的71种植物的152个不同部位的提取物中就筛选出34个提取物对丙型肝炎病毒蛋白酶具有抑制活性，并从中发现了两个苯醌类的强抑制剂。又如：从31种中草药中筛选出的药用大黄(*Rheum officinale*)的乙醇提取物可成为抗单纯疱疹病毒I(HSV-I)的潜在药源。此外，具有三聚醌型骨架的化合物也有可能成为新一类的HIV-I蛋白酶的抑制剂。

大多蒽醌类化合物都具有抗菌活性，通常苷元的抗菌活性大于苷。某些萘醌二聚体也显示广谱的抗菌活性。醌类的抗真菌活性一般与其醌性功能有关，例如羟基蒽酚类的柯桉素(chrysarobin)即为治疗疥癣的外用药。某些萘醌则可抗白色念珠菌和镰刀菌属。蒽酮类因能对抗角化细胞的生成，目前常用于治疗银屑病(即牛皮癣)，其机理可能与其在生理条件下可自动氧化产生活性氧有关。

天然萘醌是研发新一类杀虫剂的物质基础。已知疟疾每年可导致200万人的死亡，从钟花树(*Tabebuia*)植物中分离得到的萘醌拉帕醇(lapachol)即是一种能对抗恶性疟原虫的抗疟剂。某些来自吊灯树(*kigelia*)植物的萘醌衍生物则具有显著的抗锥虫活性。此外，上述黄钟花醌及其同类物尚显示强大的灭螺活性，来自掌叶大黄和羊蹄大黄的蒽醌也显示出杀灭血吸虫的载体钉螺属和扁卷螺属的活性。

用于抗抑郁病的贯叶金丝桃曾是近年研究的一个热点，其活性成分萘二蒽酮的金丝桃素

能改变病理脑区中神经递质的水平。近年研究认为该植物中的其他成分可能在精神治疗上更为重要。

醌类的诱变性是近年来被普遍关注的一个问题。例如,长期滥服蒽醌类的致泻药有致癌的危险性,这种风险对于长期服药的患者尤其值得关注^[5]。研究表明某些羟基蒽醌具有一定的基因毒性,其途径可能是经非共价的 DNA-键合介导,或是抑制拓扑异构酶 II 的催化活性而成为此类蒽醌诱变性的原因之一。此外,有人认为 1,3-二羟基是蒽醌基因毒性的必需基团,西洋茜草 (*Rubia tinctorum*) 根提取物的潜在基因毒性就可能由于含有 1,3-二羟基蒽醌衍生物光泽汀 (lucidin) 所致。可见,醌类化合物虽具有众多活性,但在不合理用药下,它们也可能带来尚无法预见的不良反应。对此,即使像番泻叶这样常用的植物药,在长期超剂量服用下,同样也会有中毒的危险。

1.3 研究新进展

1.3.1 新技术和新方法的应用

天然醌类化合物的研究近年取得不断进展,首先应归因于一些新技术和新方法的应用。最近, B Hazra 综述了来自植物、细胞培养和生物体液的醌类的各种分离和分析的方法,并对各类醌的主要成分的分离方法作了归纳^[6]。在醌类的萃取上,除了传统的 pH 梯度萃取和碱-酸沉淀法外,近年已成功地应用超声萃取叶绿醌、萘二蒽酮以及大黄、番泻等植物中的蒽醌成分;利用微波从丹参中分离丹参醌;使用液体二氧化碳于鼠尾草和金丝桃属的超临界流体萃取 (SFE),并对醌类的 SFE 研究进行了综述^[7]。

在分离上,除了传统的 TLC、PTLC 和 CC 外, HPLC 是从复杂的生物样品中分离天然醌类最有用的方法之一。特别是 HPLC 连接不同检出器 (UV, PDA, MS, NMR) 的在线分析取得了广泛应用。例如利用 HPLC-DAD-ESI-MSⁿ 对治疗心血管病的丹参复方制剂进行成分分析,从中分离和鉴定了 28 个成分,其中 6 个为二萜醌类^[8];又如对南非产的 *Aloe littoralis* 用反相 HPLC-NMR 分离了两个主要代谢产物,根据收集到的 1D-¹H NMR、2D-COSY 和 TOCSY 以及 HMQC 和 HMBC 数据鉴定为 10-羟基芦荟素 B (10-hydroxyaloin B) 和 deacetylaloin^[9]。

最近不少新方法也应用于醌类的分离。例如:使用 Flash Master Personal (+) 色谱系统,从唐古特大黄 (*Rheum tanguticum*) 中制备性地快速分离纯化多个羟基蒽醌,纯度均超过 90%^[10];利用 D301 大孔树脂分离纯化大黄根茎中的蒽醌^[11],并研究了大孔树脂对中药复方中蒽醌等成分的吸附和分离的特性和技术^[12]。又如:加压液体萃取 (PLC) 结合毛细管区带电泳 (CZE) 可用于大黄制剂中蒽醌成分的质量监控^[13];加压毛细管电色谱 (PCEC) 则可快速分离大黄中结构相近的蒽醌^[14];建立了从决明 (*Cassia obtusifolia*) 中分离鉴定蒽醌类的胶束电动毛细管 (MEKC) 电泳法,分析仅需 14min^[15]。

高速逆流色谱 (HSCCC) 作为一种快速有效的技术,近年也成功地用于醌类的分离。如对中药大黄^[16]、虎杖^[17]、何首乌^[18]等中的蒽醌成分,紫草 (*Lithospermum erythrorhizon*) 中的萘醌成分紫草宁^[19]以及辅酶 Q₁₀^[20]的分离和纯化,产物的纯度有的可高达 99% 以上。又如使用离心逆流色谱 (CCCC) 或称离心分配色谱 (CPC),从蓝花丹 (*Plumbago*

auriculata) 中分得活性的萘醌成分: 蓝雪醌 (plumbagin) 和 epi-isoshinanolone^[21]。

1.3.2 新化合物不断发现

20 世纪 90 年代, 从我国云南民间治肝炎的草药毛线柱苣苔 (*Rhynchoetechum vestitum*) 中先后分离得到蒽醌及其苷 10 个, 其中 3 个为新化合物^[22~24], 并总结了¹³C NMR 在鉴定天然蒽醌化合物中的应用^[25]。随着对醌类各种波谱 (UV, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, 2D-NMR, MS) 特征和数据的归属^[26], 近年来, 新的天然醌类化合物不断被发现。

例如: 从我国民间用于治疗咽炎、腮腺炎、淋巴结炎的唐菖蒲的球茎中, 先后分离得到 15 个蒽醌成分, 其中 8 个为新化合物 gandavensins A~H^[27]; 从印度植物 *Saprosma fragrans* 中则发现了含有醛基的具有抗真菌性能的新蒽醌^[28]; 从我国草药羊蹄甲中分离得到一新的菲醌 bauhinione^[29]; 从具有抗菌活性的中药大百部 (*Stemona tuberosa*) 根中则分离得到一新的菲醌 stemanthraquinone^[30]; 此外, 也分离得到一些新的二聚体成分, 如从多花勾儿茶 (*Berchemia floribunda*) 根中分离并光谱鉴定了一新的萘醌-蒽醌二聚体^[31]; 从非洲民间用于抗痢疾的 *Newbouldia laevis* 植物中也分离得到一个新的萘醌-蒽醌色素, 初步研究显示具有抗革兰阳性细菌的活性^[32]。可见分离和鉴定手段的进展, 既促进了新化合物的发现, 也进一步为先导物的产生和新药的开发奠定了物质基础。

1.3.3 化学合成和构效关系研究

对醌类化合物的合成, 近年除一些简便而有效的合成路线见于报道外, 主要是对具有活性的先导物进行结构修饰或全合成。例如: 对天然萘醌类的人工衍生物抗肿瘤的研究^[33]; 具有生物活性醌类衍生物全反式合成方法的概述^[34]; 通过季铵盐的介入, 合成了具有高度抗微生物活性的新的阳离子型蒽醌衍生物, 在光、热、酸、碱下均显示极好的稳定性和很低的抑制浓度^[35]; 对一些结构独特的海洋天然醌类进行高效的全合成, 并对其细胞毒强度进行构效关系研究^[36]; 合成了具有生物还原反应和 DNA-烷基化“双重功能”的经增环吡咯后的苯醌抗癌衍生物, 并对多种癌细胞株进行活性筛选^[37]。又如用 MTT 法比较了天然的羟基蒽醌和羟基萘醌对 HCT116 和 Hep G2 两种癌细胞的抑制活性, 表明后者明显强于前者, 两者的 IC₅₀ 相差在 20 倍以上^[38]。

近年通过对醌类活性机理的进一步研究, 对原有活性的认识也不断深入。例如: 最近研究表明大黄素为蛋白-酪氨酸激酶 P651 CK 的专属抑制剂, 能诱导细胞的凋亡, 并能对血管源和转移灶调节过程起抑制作用, 其醌型结构可干扰电子转移, 改变细胞的氧化还原状态, 使大黄素的作用从原有的致泻成分转变为一个抗肿瘤剂, 将来有望成为抗癌治疗的一员^[39]。又如: 芦荟大黄素的前体芦荟素原是芦荟的致泻成分, 最近报道此成分可依赖线粒体途径导致 Jurkat T 细胞的凋亡, 故不含芦荟素的制剂将更为安全, 并应对其含量进行检测^[40]。

1.3.4 展望

不久前, 我国学者陈竺、陈赛娟等报道了对由丹参醌参与的治疗白血病中医复方黄黛片的多成分多靶点作用机理研究。丹参醌作为其中的“臣”药, 可使促进细胞分化基因明显增高, 抑制细胞分化基因显著降低, 同时又作为“使”药之一, 可促进“君”药硫化砷进入白血病细胞增多。通过这一利用现代研究手段在分子水平上研究中医复方的范例, 可以预见醌类化合物以其特有的结构、丰富的自然资源、多样的生物活性, 必将在中药走向世界的舞台

上存在着巨大的研究和发展空间,有待于我们去开拓和应用。

参 考 文 献

- [1] 陆阳. 蒽醌化合物//徐任生等主编. 天然产物化学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2004: 573-588.
- [2] 陆阳. 蒽醌化合物//徐任生等主编. 天然产物化学导论. 北京: 科学出版社, 2006: 270-285.
- [3] Thomson R H. Naturally Occurring Quinones IV. Recent Advances. London: Chapman and Hall, 1996.
- [4] Thomson R H. Distribution of naturally occurring quinones. Pharmaceutisch Weekblad-Scientific Edition, 1991, 13 (2): 70-73.
- [5] Vanderperren B, Rizzo M, Angenoot L, et al. Acute liver failure with renal impairment related to the abuse of senna anthraquinone glycosides. The Annals of Pharmacotherapy, 2005, 39 (7-8): 1353-1357.
- [6] Hazra B, Das Sarma M, Sanyal U. Separation method of quinonoid constituents of plants used in oriental traditional medicines. J Chromatogr B, Analst Technol Biomed Life Sci, 2004, 812 (1-2): 259-275.
- [7] 徐飞海, 黄晓楠, 王士斌. 醌类化合物的超临界流体萃取研究进展. 广州化学, 2005, 30 (4): 44-47.
- [8] He Q, Hu X J, Cheng Y Y. Analysis of 'SHUANGDAN' granules by high-performance liquid chromatography-diode array detection-electrospray ionization tandem mass spectrometry. J Pharm Biomed Anal, 2006, 41 (2): 485-492.
- [9] Karagianis G, Viljaen A, Waterman P G. Identification of major metabolites on *Aloe littoralis* by high-performance liquid chromatography-nuclear magnetic resonance spectroscopy. Phytochem Anal, 2003, 14 (5): 275-280.
- [10] Zhang Y Z, Lu Y H, Wei D Z, et al. Preparative isolation and purification of hydroxyanthraquinones from *Rheum tanguticum* Maxim. on normal phase silica gel: using a Flash Master Personal System. Prep Biochem Biotech, 2007, 37 (3): 185-193.
- [11] 许汉林, 陈军, 邵继征等. 大孔树脂分离纯化大黄总蒽醌的研究. 中国中药杂志, 2006, 31 (14): 1163-1165.
- [12] 王高森, 候世祥, 朱浩等. 大孔树脂吸附纯化中药复方特性研究. 中国中药杂志, 2006, 31 (15): 1237-1240.
- [13] Gong Y X, Li S P, Wang Y T, et al. Simultaneous determination of anthraquinones in Rhubarb by pressurized liquid extraction and capillary zone electrophoresis. Electrophoresis, 2005, 26 (9): 1778-1782.
- [14] Lu H, Wang J, Wang X, et al. Rapid separation and determination of structurally related anthraquinones in Rhubarb by pressurized capillary electrochromatography. J Pharm Biomed Anal, 2007, 43 (1): 352-357.
- [15] Jiang T F, Lu Z H, Wang Y H. Separation and determination of anthraquinones in *Cassia obtusifolia* (Leguminosae) by micellar electrokinetic capillary electrophoresis. J Sep Sci, 2005, 28 (16): 2225-2229.
- [16] Liu R, Li A, Sun A. Preparative isolation and purification of hydroxyanthraquinones and cinnamic acid from the Chinese medicinal herb *Rheum officinale* Baill. By high-speed counter-current chromatography. J Chromatogr A, 2004, 1052 (1-2): 217-221.
- [17] Chu X, Sun A, Liu R. Preparative isolation and purification of five compounds from the Chinese medicinal herb *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc by high-speed counter-current chromatography. J Chromatogr A, 2005, 1079 (1-2): 33-39.
- [18] Yao S, Li Y, Kong L. Preparative isolation and purification of chemical constituents from the root of *Polygonum multiflorum* by high-speed counter-current chromatography. J Chromatogr A, 2006, 1115 (1-2): 64-71.
- [19] Lu H T, Jiang Y, Chen F. Preparative high-speed counter-current chromatography for purification of shikonin from the Chinese medicinal plant *Lithospermum erythrorhizon*. J Chromatogr A, 2004, 1023 (1): 159-163.
- [20] Cao X L, Xu Y T, Zhang G M, et al. Purification of coenzyme Q₁₀ from fermentation extract: high-speed counter-current chromatography versus silica gel column chromatography. J Chromatogr A, 2006, 1127 (1-2): 92-96.
- [21] Paiva S R de, Figueiredo M R, Kaplan M A. Isolation of secondary metabolites from roots of *Plumbago auriculata* Lam. By counter current chromatography. Phytochem Anal, 2005, 16 (4): 278-281.
- [22] 刘光明, 陈泽乃, 姚天荣等. 毛线柱苣苔化学成分的研究. 药学报, 1990, 25 (9): 699-704.
- [23] Lu Y, Xu P J, Chen Z N, et al. The anthraquinones of *Rhynchotechum vestitum*. Phytochemistry, 1998, 47 (2): 315-317.
- [24] Lu Y, Xu P J, Chen Z N, et al. Anthraquinone glycosides from *Rhynchotechum vestitum*. Phytochemistry, 1998, 49 (4): 1135-1137.