

高等医药院校教材  
(供药学专业用)

# 天然药物化学

王宪楷 主编

人民卫生出版社

**天然药物化学**

王宪楷 主编

人民卫生出版社出版  
(北京市崇文区天坛西里10号)

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 38印张 4插页 889千字  
1988年5月第1版 1988年5月第1版第1次印刷  
印数：00,001—11,100  
ISBN 7-117-00063-5/R·64 定价：5.50元

## 编写说明

本书是由卫生部、国家医药管理局领导组织编写的全国高等医药院校药学专业的教材。

本教材旨在反映近十多年来天然药物化学 (medicinal chemistry of natural products) 的研究进展, 介绍当前天然药物化学所需的基本理论、基本知识和基本技能。从新近发现的大量多种类型的生物活性成分中, 总结撰写天然药物化学教材, 尚属尝试。书中列出了重要文献来源, 以便在使用本教材的过程中, 根据需要参考扩充取舍, 完善本门学科的教学工作。

本教材由中国药科大学赵守训 (萜类化合物), 上海医科大学潘德济 (糖和甙、苯丙素酚), 北京医科大学张如意 (强心甙类、皂甙类), 沈阳药学院姚新生 (蒽类化合物、黄酮类化合物), 华西医科大学王宪楷 (绪言、总论、生物碱) 等教授任编审, 由王宪楷教授任主编。

参加编写的还有沈阳药学院陈英杰、中国药科大学王明时和上海医科大学胡昌奇等同志。本书的索引编排工作是由华西医科大学赖盛同志承担。同时人民卫生出版社对本书出版给予通力合作和帮助, 在此谨表衷心感谢。

由于我们的能力和水平有限, 加之编写时间仓促, 谬误难免。尚乞读者指正。是幸。

王 宪 楷

1986年12月

# 目 录

绪言 .....	1
一、从药用植物和植物中研究有效成分 .....	1
二、有效成分结构与生物活性的关系和结构改造 .....	3
(一) 抗肿瘤活性的天然产物的研究 .....	4
(二) 降血脂活性的天然产物的研究 .....	8
三、药用植物的组织培养 .....	9
第一章 总论 .....	11
第一节 植物化学成分概述 .....	11
一、细胞壁的组成 .....	11
(一) 纤维素 .....	11
(二) 半乳糖 .....	12
(三) 木质多糖 .....	12
(四) 甘露多糖 .....	12
(五) 地衣多糖 .....	12
(六) 亚拉伯多糖 .....	12
(七) 粘胶质 .....	12
(八) 海藻酸 .....	12
二、细胞内容物 .....	13
(一) 淀粉 .....	13
(二) 菊糖 .....	13
(三) 单糖和低聚糖 .....	13
(四) 树胶和粘液质 .....	14
(五) 树脂 .....	15
(六) 植物色素 .....	16
(七) 氨基酸、蛋白质 .....	19
(八) 有机酸和酚酸类 .....	22
(九) 植物鞣质 .....	26
(十) 脂酸与脂肪油 .....	27
第二节 植物的生长条件和时间与化学成分的关系 .....	32
第三节 探讨天然药用植物中有效成分的一般程序 .....	33
第四节 有效成分的结构与疗效(生理活性)的关系 .....	36

第五节 一般的分离方法和处理条件对植物成分结构的影响 .....	37
第二章 生物碱 .....	49
第一节 概述 .....	49
第二节 历史 .....	49
第三节 生物碱在植物界的分布 .....	50
第四节 生物碱的命名规则 .....	53
第五节 生物碱的分类 .....	53
一、氮原子位于侧链的生物碱 .....	54
二、氮原子位于环上的生物碱 .....	55
(一) 吡咯啉类生物碱 .....	55
(二) 颠茄烷类生物碱 .....	55
(三) 胡椒啉类生物碱 .....	56
(四) 吡啶类生物碱 .....	57
(五) 吡咯联啉类生物碱 .....	57
(六) 喹啉联啉类生物碱 .....	58
(七) 吲哚联啉类生物碱 .....	60
(八) 喹啉类生物碱 .....	60
(九) 吲哚类生物碱 .....	62
(十) 异喹啉类生物碱 .....	68
(十一) 石蒜科生物碱 .....	84
(十二) 二萜类生物碱 .....	84
(十三) 甾(体)类生物碱 .....	85
(十四) 环肽类生物碱 .....	87
(十五) 季铵生物碱 .....	88
第六节 生物碱在植物体中的存在形式 .....	89
一、盐类 .....	89
二、甙类 .....	89
三、酯类 .....	91
四、N-氧化物类 .....	91
五、与其他元素结合存在的生物碱 .....	93
第七节 生物碱在植物体内的分布情况 .....	94

第八节 生物碱在植物体内的形成	96	(四) 脱氢反应	128
第九节 生物碱的生物合成	97	(五) 氧化反应	129
一、Mannich 反应	97	四、功能团的消除、取代和转换反应	130
二、酚化合物的偶合反应	98	(一) O- 去甲基反应	130
三、Schiff 碱形成反应	99	(二) 亚甲二氧基的分解反应	132
第十节 生物碱的一般性质	100	(三) 羟基消除反应	133
一、性状	100	(四) 脱烷基反应	133
二、颜色	100	(五) 脱氢反应	134
三、旋光性	102	(六) 羟基化反应	134
四、溶解度	102	(七) 烷基取代和烯基取代反应	135
(一) 亲脂性生物碱	102	第十四节 生物碱的结构研究	
(二) 亲水性生物碱	104	举例	138
(三) 生物碱 N-氧化物	104	一、简单异喹啉类生物碱	138
五、碱度	105	二、苯甲基异喹啉类生物碱	144
(一) 中性生物碱	105	三、双苯甲基异喹啉类生物碱	152
(二) 单酸度生物碱	106	四、阿扑(非)碱类生物碱	162
(三) 二酸度生物碱	106	第三章 糖和甙	171
(四) 生物碱的碱度	107	第一节 单糖的立体结构	171
第十一节 生物碱的检查	108	一、糖的绝对构型	171
一、常用的生物碱沉淀剂	108	二、糖的端基差向异构体	172
二、常用的生物碱显色剂	110	三、糖的氧环	172
第十二节 生物碱的提取分离	111	四、糖的构象	172
一、各类生物碱的分离	111	第二节 糖和甙的分类	174
二、单体生物碱的分离	114	一、单糖	174
(一) pH 梯度萃取法	114	二、低聚糖	177
(二) 递增极性溶媒萃取法	115	三、多糖	178
(三) 逆流分配法	116	(一) 植物多糖	179
(四) 利用生物碱及其盐的溶解度的差异进行分离	118	(二) 动物多糖	181
(五) 层析法	118	四、甙类	182
第十三节 生物碱的结构研究	119	(一) 氧甙	182
一、分子式的测定	119	(二) 硫甙	186
二、功能团的测定	119	(三) 氮甙	186
(一) 含氧原子的功能团	119	(四) 碳甙	187
(二) 含氮原子的功能团	121	第三节 糖的旋光性质	188
三、基本骨架的测定	122	一、Hudson 规则一	188
(一) Hofmanr 降解反应或彻底甲基化法	122	二、Hudson 规则二	189
(二) Emde 降解反应	125	三、Klyne 法	190
(三) Von Braum 反应	127	第四节 糖的化学性质	191
		一、氧化反应	191
		(一) 过碘酸反应	191

(二) 四醋酸铅反应·····	192
二、糖醛形成反应·····	193
三、羟基反应·····	194
(一) 醚化反应·····	194
(二) 酰化反应·····	195
(三) 缩酮和缩醛化反应·····	196
四、羰基反应·····	197
五、硼酸络合反应·····	198
第五节 甙键的裂解·····	199
一、酸催化水解反应·····	199
二、乙酰解反应·····	201
三、碱催化水解反应·····	203
四、酶催化水解反应·····	204
五、过碘酸裂解反应·····	206
六、糖醛酸甙的选择性水解反应·····	207
第六节 糖和甙的提取分离·····	208
一、铅盐沉淀法·····	208
二、活性炭柱层析·····	209
三、离子交换层析·····	209
四、凝胶过滤法·····	209
五、季铵氢氧化物沉淀法·····	209
六、分级沉淀或分级溶解法·····	210
第七节 糖的鉴定和糖链结构 的测定·····	211
一、糖的鉴定·····	211
(一) 纸层析·····	211
(二) 薄层层析·····	213
(三) 气液层析·····	213
(四) 离子交换层析·····	214
(五) 液相层析·····	215
二、糖链结构的测定·····	216
(一) 纯度鉴定·····	216
(二) 分子量的测定·····	216
(三) 单糖的鉴定·····	217
(四) 单糖之间连接位置的决定·····	217
(五) 糖链连接顺序的决定·····	217
(六) 甙键构型的决定·····	218
(七) $^{13}\text{C}$ NMR 在糖链结构测定 中的应用·····	219
第八节 糖和甙的结构研究实 例·····	221
一、荚膜杆菌属多糖 $K_{82}$ 的结构分析·····	221

(一) 单糖鉴定·····	221
(二) 糖之间连接位置·····	221
(三) 糖之间的连接顺序·····	222
二、连翘酯甙的分离和结构测定·····	223
三、刺五加多糖的分离和结构测定·····	225
第九节 甙的化学合成·····	227
<b>第四章 醌类化合物·····</b>	<b>233</b>
<b>第一节 醌类化合物的结构类         型·····</b>	<b>233</b>
一、苯醌类·····	233
二、萘醌类·····	236
三、菲醌类·····	238
四、蒽醌类·····	239
<b>第二节 醌类化合物的理化性         质与呈色反应·····</b>	<b>246</b>
一、物理性质·····	246
二、化学性质与呈色反应·····	246
(一) 酸性·····	246
(二) 颜色反应·····	246
<b>第三节 醌类化合物的提取分         离·····</b>	<b>249</b>
一、游离醌类的提取方法·····	250
二、游离羟基蒽醌的分离·····	250
三、蒽醌甙类与游离蒽醌衍生物的 分离·····	250
四、蒽醌甙类的分离·····	251
<b>第四节 醌类衍生物的结构测         定·····</b>	<b>253</b>
一、化学试验·····	253
(一) 衍生物的制备·····	253
(二) 降解反应·····	255
二、醌类化合物的 UV 光谱·····	256
(一) 无取代醌类母核的吸收·····	256
(二) 引入助色团后的变化·····	256
(三) 羟基蒽醌类的 UV 吸收特征·····	256
三、醌类化合物的 IR 光谱·····	258
(一) 羟基醌类·····	258
(二) 1,4-萘醌·····	259
四、醌类化合物的 $^1\text{H}$ NMR 谱·····	259
(一) 醌环上的质子·····	259
(二) 芳环质子及其它侧链上的	

质子·····	260
五、醌类化合物的 <sup>13</sup> C-NMR 谱·····	260
(一) 1,4-萘醌类衍生物的 <sup>13</sup> C-NMR 谱·····	260
(二) 9,10-蒽醌类衍生物的 <sup>13</sup> C-NMR 谱·····	263
六、醌类化合物的MS·····	266
(一) P-苯醌的MS·····	266
(二) 1,4-萘醌类衍生物的MS·····	266
(三) 9,10-蒽醌类衍生物的MS·····	267
七、结构鉴定举例·····	268
<b>第五章 黄酮类化合物</b> ·····	272
<b>第一节 概述</b> ·····	272
一、基本结构和分类·····	272
二、黄酮类化合物的生理活性·····	275
<b>第二节 黄酮类化合物的性质与颜色反应</b> ·····	278
一、性状·····	278
二、溶解度·····	279
三、酸碱性·····	280
四、显色反应·····	280
(一) 还原试验·····	281
(二) 金属盐类试剂的络合反应·····	281
(三) 硼酸显色反应·····	283
(四) 碱性试剂显色反应·····	283
<b>第三节 黄酮类化合物的提取与分离</b> ·····	283
一、提取·····	283
(一) 溶剂萃取法·····	284
(二) 碱提取酸沉淀法·····	284
(三) 炭粉吸附法·····	284
(四) 离子交换法·····	285
二、分离·····	285
(一) 柱层析法·····	285
(二) 梯度pH萃取法·····	287
(三) 根据分子中某些特定功能团进行分离·····	287
<b>第四节 黄酮类化合物的鉴定与结构测定</b> ·····	289
一、层析在黄酮类鉴定中的应用·····	290
二、紫外光及可见光谱在黄酮类鉴定中的应用·····	291

(一) 黄酮类化合物在甲醇溶液中的UV光谱·····	291
(二) 加入诊断试剂后引起的位移及在结构测定中的意义·····	294
三、氢核磁共振( <sup>1</sup> H-NMR)在黄酮类结构分析中的应用·····	296
(一) A环质子·····	297
(二) B环质子·····	298
(三) C环质子·····	300
(四) 糖上的质子·····	301
(五) 6-及8-C-CH <sub>3</sub> 质子·····	303
(六) 乙酰氧基上的质子·····	303
(七) 甲氧基质子·····	303
四、 <sup>13</sup> C-NMR在黄酮类化合物结构鉴定中的应用·····	304
(一) 黄酮类化合物骨架类型的判断·····	304
(二) 黄酮类化合物取代图式的确定方法·····	305
(三) 黄酮类化合物O-糖甙中糖的联接位置·····	307
(四) 双糖甙及低聚糖甙中分子内甙键及糖的联接顺序·····	309
(五) 甙化糖的环的大小及C-1构型·····	310
五、质谱(MS)在黄酮类结构测定中的应用·····	311
(一) 黄酮类化合物的电子轰击质谱(EI-MS)·····	311
(二) 黄酮类化合物的FD-MS·····	317
六、其它·····	319
(一) 碱性降解·····	319
(二) Wessely-Moser重排·····	320
(三) 黄酮类-C-糖甙的三氧化铁氧化降解反应·····	321
七、结构鉴定实例·····	321
<b>第六章 苯丙素酚类</b> ·····	325
<b>第一节 概述</b> ·····	325
<b>第二节 香豆素</b> ·····	328
一、香豆素的结构类型·····	328
(一) 简单香豆素类·····	328
(二) 呋喃香豆素类·····	329

(三) 吡喃香豆素类	331
(四) 其他香豆素类	332
二、香豆素的化学性质	335
(一) 内酯性质和碱水解反应	335
(二) 其他酯基的碱水解反应	337
(三) 吡喃酮环的碱降解反应	338
(四) 酸的反应	338
(五) C <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> 双键性质和加成反 应	340
(六) 苯环取代反应	340
(七) 氧化反应	341
(八) 热解	343
三、香豆素的波谱和其他物理性质	343
(一) 荧光性质	343
(二) 紫外光谱	344
(三) 红外光谱	344
(四) 核磁共振谱	345
(五) 质谱	348
四、香豆素的结构研究实例	351
五、香豆素的提取分离	353
(一) 系统溶剂法	353
(二) 酸碱分离法	353
(三) 真空升华或蒸馏法	354
(四) 层析方法	354
六、香豆素的生理活性	355
第二节 木脂素	358
一、木脂素的结构类型及其生源	358
(一) 简单木脂素 (1型)	362
(二) 单环氧木脂素 (1型)	362
(三) 木脂内酯 (1型)	363
(四) 双环氧木脂素 (1型)	363
(五) 环木脂素 (2型)	364
(六) 环木脂素内酯 (2型)	365
(七) 联苯骈环辛烯 (3型)	367
(八) 厚朴酚型 (4型)	368
(九) Eupomatene型 (7型)	368
(十) Burchellin型 (8型)	368
(十一) 碳架 9, 10, 11 型的木脂 素	369
(十二) 双环 [3, 2, 1] 辛烷型 (12 13型)	369
(十三) Futoenonol型 (14型)	370
(十四) 二氧陆环型	370

二、木脂素的理化性质	371
三、木脂素的结构鉴定	374
(一) 氧化反应	374
(二) 紫外光谱	375
(三) 核磁共振谱	377
(四) 木脂素的质谱分析	379
(五) 旋光色散谱和圆二色谱	379
(六) 木脂素结构测定实例	380
四、木脂素的提取分离	382
五、木脂素的生理活性	385
第七章 萜类化合物	391
第一节 概述	391
一、萜的定义和分离	391
二、萜类化合物的异戊二烯规则和 生源	391
三、萜类化合物举例	393
四、半萜	393
第二节 单萜类	394
一、单萜的概述	394
二、单萜的结构类型	395
三、重要的单萜化合物	396
(一) 烃类单萜	396
(二) 醇类单萜	397
(三) 醛类单萜	398
(四) 酮类单萜	399
(五) 单萜氧化物、过氧化物及 单萜酸	400
(六) 萜酚酮类	400
四、环烯醚萜类化合物	401
(一) 环烯醚萜类概述	401
(二) 环烯醚萜甙类	403
(三) 裂环烯醚萜甙类	404
(四) 非甙环烯醚萜	405
第三节 倍半萜类	406
一、倍半萜的概述	406
二、倍半萜的结构类型	407
三、重要的倍半萜化合物	408
(一) 烃类倍半萜	408
(二) 醇类倍半萜	408
(三) 醛类、酮类、酸类倍半萜	409
(四) 过氧化物倍半萜	410
四、倍半萜内酯	410



五、愈创木内酯类及萘类	412
六、倍半萜研究实例——青蒿素	414
第四节 挥发油(精油)	416
一、挥发油的分布	416
二、挥发油的性质	417
三、挥发油的组成	417
(一) 萜类化合物	417
(二) 脂肪族化合物	417
(三) 芳香族化合物	418
四、挥发油的提取	420
(一) 水蒸气蒸馏法	420
(二) 浸取法	420
(三) 吸收法	420
(四) 冷压法	420
五、挥发油成分的分离	420
(一) 冷冻处理	420
(二) 化学方法	421
(三) 分馏法	421
(四) 层析法	422
六、挥发油的生物活性和应用	422
七、挥发油研究实例	422
第五节 二萜类及二倍半萜类	427
一、二萜的概述	427
二、二萜的结构类型	427
三、重要的二萜化合物	428
(一) 链状二萜	428
(二) 单环二萜	428
(三) 双环二萜	429
(四) 三环二萜	432
(五) 四环二萜	435
四、二萜研究实例	437
五、二倍半萜类	439
第六节 三萜类	440
一、三萜的概述	440
二、三萜的结构类型	440
三、重要的三萜化合物	442
(一) 五环三萜类	442
(二) 四环三萜类	446
(三) 其他类型三萜	450
四、三萜的化学反应	451
(一) 水解	451
(二) 酰化	451

(三) 氧化	451
(四) 还原	452
(五) 重排	452
(六) 内酯化	452
(七) 脱羧、脱羟甲基反应	452
五、三萜的光谱特征	453
(一) 红外光谱和紫外光谱	453
(二) 质谱	453
(三) 核磁共振谱	454
六、三萜研究实例	455
第七节 四萜类和多萜类	456
一、四萜类	456
(一) 胡萝卜烯类	457
(二) 叶黄素类	458
(三) 其他胡萝卜烯类	459
二、多萜类	459
第八章 强心甙类	461
第一节 概述	461
第二节 强心甙的化学结构	461
一、五元内酯环型的强心甙类	466
(一) 毛地黄强心甙类	466
(二) 毒毛旋花子强心甙类	467
(三) 铃兰强心甙类	468
(四) 黄花夹竹桃强心甙类	469
(五) 福寿草强心甙类	470
二、六元内酯环型的强心甙类	471
第三节 强心甙的理化性质	472
一、物理性质	472
二、化学性质	473
三、甙键的水解	475
(一) 酸催化水解	475
(二) 酶催化水解	478
(三) 乙酰解反应	478
四、呈色反应	479
(一) 作用于甾体母核的反应	479
(二) 作用于不饱和内酯环的反 应	480
(三) 作用于2-去氧糖的反应	481
第四节 强心甙的波谱特征	482
一、紫外光谱	482
二、红外光谱	482
三、质谱	483

四、核磁共振氢谱·····	487	二、溶解度·····	539
五、核磁共振碳谱·····	487	三、表面活性·····	540
第五节 强心甙的提取分离·····	490	四、溶血作用·····	540
一、提取·····	491	五、与甾醇形成分子复合物·····	541
二、去杂质·····	491	六、与金属盐类反应·····	541
(一) 溶剂法·····	491	七、皂甙的显色反应·····	541
(二) 铅盐法·····	491	第五节 甾体皂甙元的波谱特征·····	541
(三) 吸附法·····	491	一、紫外光谱·····	541
三、分离·····	492	二、红外光谱·····	543
(一) 溶剂萃取法·····	492	三、质谱·····	544
(二) 逆流分配法·····	492	四、 <sup>1</sup> H核磁共振谱·····	545
(三) 层析分离·····	492	五、 <sup>13</sup> C核磁共振谱·····	546
四、提取实例·····	492	六、旋光光谱·····	548
(一) 毛地黄毒甙的提取·····	492	第六节 皂甙的提取与分离·····	549
(二) Hyrcanoside 和 Degluco- hyrcanoside 的提取和分离·····	493	一、提取·····	549
(三) 铃兰毒甙的提取·····	493	二、分离、精制·····	550
第六节 强心甙的结构鉴定·····	493	(一) 溶剂沉淀法·····	550
一、强心甙的纸层和薄层层析·····	494	(二) 重金属盐沉淀法·····	550
二、糖的鉴定·····	495	(三) 吸附法·····	551
三、结构鉴定实例·····	497	(四) 胆甾醇沉淀法·····	551
第七节 强心甙的生理活性及 构效关系·····	502	(五) 透析法·····	551
第九章 皂甙类·····	506	(六) 吉拉尔脲法·····	551
第一节 概述·····	506	(七) 乙酰化精制法·····	551
第二节 甾体皂甙·····	508	三、层析分离法·····	551
一、螺旋甾烷衍生的甙类·····	508	四、提取分离实例·····	553
二、C <sub>21</sub> 甾衍生的甙类·····	516	(一) 薯蓣皂甙元·····	553
第三节 三萜皂甙·····	517	(二) 铃兰皂甙·····	553
一、四环三萜·····	518	(三) 柴胡皂甙·····	554
(一) 羊毛脂甾烷型·····	518	(四) 甘草皂甙·····	555
(二) 达玛甾烷型·····	519	第七节 皂甙甙键的裂解反应·····	556
(三) 葫芦烷型·····	523	一、光分解法·····	556
二、五环三萜·····	524	二、四醋酸铅-醋酐法·····	557
(一) 齐墩果烷型·····	524	三、醋酐-吡啶分解法·····	557
(二) 乌苏烷型·····	535	四、土壤微生物淘汰培养法·····	558
(三) 羽扇豆烷型·····	537	五、化学修饰-水解法·····	558
第四节 皂甙的理化性质·····	539	第八节 皂甙结构的研究·····	558
一、性状·····	539	第九节 皂甙的生物活性·····	562
		索引·····	567

## 绪 言<sup>[1]</sup>

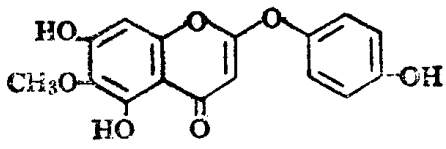
天然药物化学主要是研究药用植物或植物中具有生理活性成分的科学。它是随着分离技术和鉴定方法愈趋于微量、快速而发展的。二十世纪初有机元素微量分析法的问世,对植物化学成分研究的发展,起到了重大的推进作用。特别是近二、三十年中发展的各种层析分离技术和各种光谱分析法,使天然药物成分复杂、含量太少、不易分离和无法进行结构测定的困难,得到很大程度的解决,有力地促进了天然药物化学研究的发展。同时药理技术的发展,对天然药物化学的发展也发挥重要的作用。

### 一、从药用植物和植物中研究有效成分

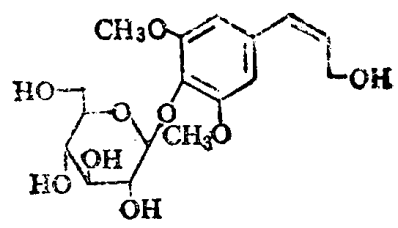
从民间药用植物中发掘有效成分的研究工作,始于十九世纪初从鸦片中分离出吗啡碱,此后的二三十年中发掘了大量的民间药用植物的主要成分。一些往昔沿用至今而目前尚难取代的药物,如阿托品碱、咖啡碱、土的宁碱、毛地黄毒甙系成分、毒毛旋花甙、麦角生物碱、麻黄碱等,都是当时研究民间草药发掘出来的。联合国世界卫生组织专家委员会 1977 年所拟订的“基本药品名单”中,植物药占 10%,除番泻叶为生药,利血平和长春新碱为近代研究产物外,都是在一百年前从民间药用植物中发掘出来的。民间草药是经过长期人们自身筛选沿用下来的有效药物,特别是“中草药”,历代都有文献记载。从中研究有效成分,是一个捷径。自 50 年代初,从印度民间草药萝芙木 *Rauwolfia serpentina* 中发现降低血压活性成分利血平,和 50 年代末期研究民间降低血糖草药长春花 *Vincarosa* 的有效成分导致发现抗癌成分长春花碱以来,从民间草药中研究生理活性成分,再次引起了国际科学界的重视。

近年来从民间草药研究有效成分(包括中草药),发现多种疗效优异、结构特殊的新成分。如从茵陈蒿 *Artemisia capillaris* 中分得的色原酮化合物 *capillarisin*, 具有较强的利胆作用。在旱金莲 *Tropaeolum majus* 精油中分得的硫氰化物 *tropaeolin*, 可使动物冠脉流量增加 70~118%, 心收缩振幅增加 22%, 其血管扩张作用可持续 30~60 分钟, 并且静注 1.5~50 微升/千克, 对动脉血压和脑电无明显影响。刺五加 *Eleutherococcus senticosus* 中分得的苯丙烯醇的甙 *eleutheroside B*, 对雄性小鼠口服 5~7.5 毫克/千克/天×3, 可增加前列腺和精囊重量, 提高 RNA 的含量。麻黄根中的两种大环生物碱 *ephedradine A* 和 *B*, *A* 具有显著的降血压作用。治疗肝病草药水飞蓟 *Silybum marianum* 中获得水飞蓟素 *silymarin*, 能促进胆汁分泌并对多种肝损伤有明显的保护作用。于哥伦比亚蛙 *Dendrobates histrionicus* 皮中分得一种乙炔生物碱 *gephrytoxin* 具有很强的拮抗毒蕈碱的作用。从仙鹤草 *Agrimonia pilosa* 芽中分得一种酚化合物仙鹤草酚, 具有十分优异的驱绦虫效果。从天麻 *Gastrodia elata* 中分得一种新型的安眠镇静成分天麻素 *gastrodin*。于日本乌头 *Aconitum japonica* 中获得的 dl-去甲乌药碱 (dl-demethylcoclaurine), 具有极强的强心作用 (10<sup>-9</sup> 克/毫升)。青蒿 *Artimisia annua* 中获得一种过氧化物青蒿素,

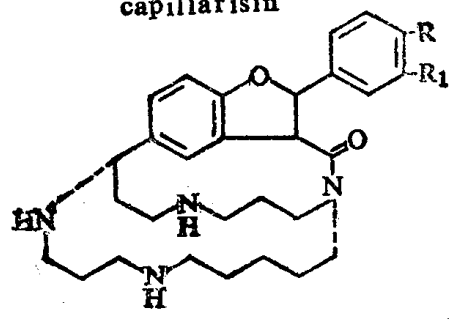
[1] 王宪楷, 天然药物化学的进展, 中药通报, 1983 8(3):40。



capillarisin

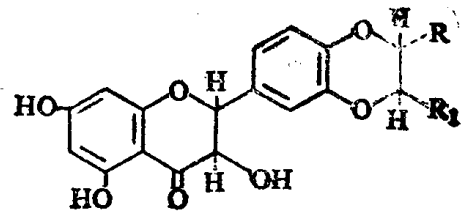


eleutheroid B

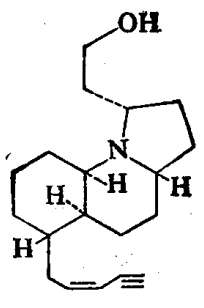
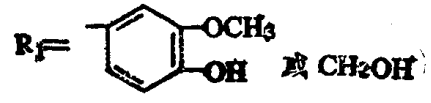
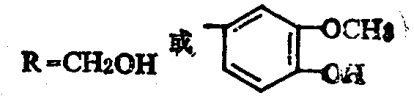


ephedradine A R=R1=H

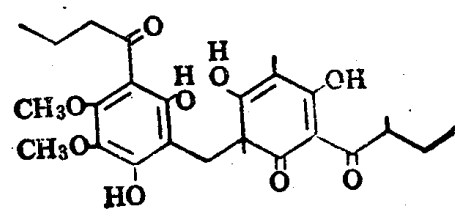
ephedradine B R=OH  
R1=OCH3



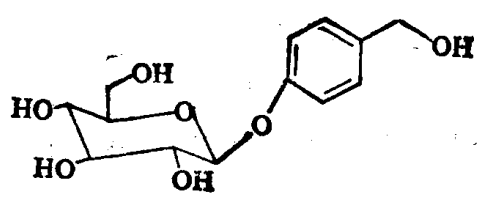
silymarin



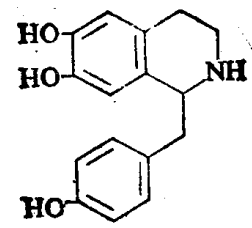
gephyrotoxin



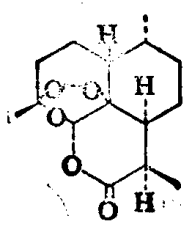
仙鹤草酚



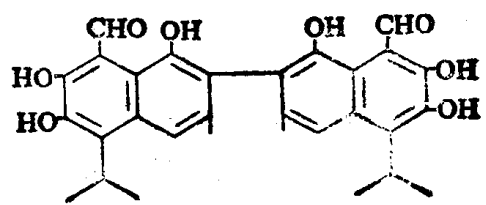
天麻素



dl-去甲基乌药碱



青蒿素



棉酚

具有速效的抗疟效。从棉花籽油中早期获得的棉酚,证明为人类精子代谢的强效抑制剂。这些研究填补和发展了一些治疗领域,对天然药物有效成分的利用,揭示了广阔的前景。

在研究天然药物有效成分的同时,发现有些植物的粗提取物比其中某一种纯品成分的生理活性为好,副作用也小。如佐藤在用人子宫颈癌细胞培养筛选中草药的抗癌活性时,发现有些具抗癌活性的提取物,愈纯化活性愈高,同时毒性也愈大。另一类,其提取物的活性很强,无毒性,但愈纯化其活性则愈低。又如萝芙木根的浸出物长期服用,没有长期单服利血平所引起的抑郁副作用;莨菪浸膏的解痉活性比莨菪碱的作用时间长,毒性低等。这些说明一种生物活性指标,可能是由于不只一种原来无甚活性的成分彼此协同作用而达到的。因而对中药古验方复方和中药炮制品的研究,从中发现各成分协同显效的机理和发掘更为安全有效的成分,具有重要的意义。

在五十年代中于药用植物中先后发现降血压成分利血平和抗癌成分长春花碱以后,国际科学界不但重新重视民间草药的研究,同时进一步研究那些与草药近缘植物中的有效成分,并按植物分类学科属系统进行大规模多药理指标的筛选研究工作,结果大大地发展了生物活性成分的发掘范围,扩大了有机化合物的类型和数量。仅1952~1962年十年中所发现的生物碱,就有一千多种(1107),比1952年以前一百多年所发现的(950)还要多。1962~1972年十年中,则发现约三倍于50年代所发现的生物碱(3443)。据Farnsworth仅对1975年一年所发表的不算完全的文献统计,在高等植物中发现1650个新化合物和3077个已知化合物。其中单子叶植物中发现374种化合物,其中97个为新化合物;双子叶植物中发现4083个,其中150个是新化合物;裸子植物中发现270个,其中49个为新化合物;于低等植物(包括羊齿植物、苔藓植物、地衣、菌类以及海洋植物)中发现1637种,其中749种为新化合物。总共发现6364种化合物,其中具有一种或几种生物活性的成分有325种(不是每种成分都通过多种生物活性指标,因此6364种成分中具一种或一种以上生物活性的成分应远不止此数)。所收集的生物活性指标,包括抗肿瘤、降低胆固醇以及致癌成分等40多种。这325种具生物活性的成分属于生物碱的有73种,其中新结构24种;倍半萜47种,新化合物19种;二萜类26种,新化合物12种;三萜皂甙类22种,新化合物2种;三萜甙元18种,新化合物5种;黄酮类18种,新化合物2种;香豆素15种,新化合物1种;醌类15种,新化合物4种;甾醇17种,新化合物7种;单萜13种,新化合物1种,以及其他17类化合物。

美国肿瘤研究所的国立肿瘤化疗服务中心,于1957年开始从美国、墨西哥、巴基斯坦、朝鲜、西班牙、捷克斯洛伐克、土耳其、乌拉圭、以色列等国家的植物中大量筛选抗癌活性成分,至1976年已筛选了属于317科、4716属,20525种植物的2787个提出物,显示对一种或一种以上的试验动物癌株有抑制活性,并指出了五类最有希望的抗癌活性成分,即大环化合物、生物碱、二萜、木脂体、苦木素类,提出了最有希望的23个科的植物。

## 二、有效成分结构与生物活性的关系和结构改造

从植物中所获得的有效成分,对某一药理指标不都是最理想的药物,需要修改结构以期达到最安全有效。为了达到这一目的,必须首先弄清有效成分的化学结构与生物活性之间的关系。即结构中何部分或何种基团为活性必不可少有效部位。为了弄清这一点,一般是将该植物中所有的与有效成分同基核的化合物一并分离获得,或与从其他植

物获得与该有效成分同基核的化合物，进行某一药理指标筛选对比，以看出显效成分与无效成分之间在结构上的差异，找出其构效关系，进而改变结构中的有效部位加以确证。再在同一药理指标的指导下进行各种衍生物的筛选，以探讨最优的有效化合物。并进而以多种类型的天然产物，进行同一药理指标的构效关系的研究，以探讨构效关系进一步的机理。举例如下：

### (一) 抗肿瘤活性的天然产物的研究

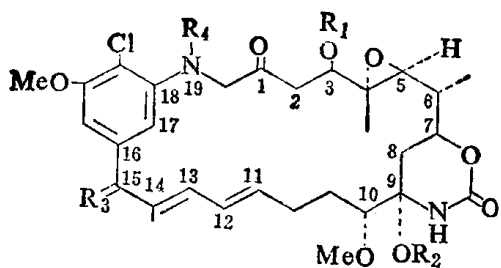
如卫茅科美登木属 *Maytanus* 植物抗癌成分的研究。该属植物约 70 多种，分布较广，1962 年 Kupchan 等发现卵圆美登木 *M. ovatus* 果实、根和茎的乙醇提取物对 KB 细胞有强烈的抑制作用，进而从中获得高效低毒的抗癌成分美登木碱 maytansine(1)，约 0.00002% (0.2 毫克/千克)。并相继于上述植物中获得 maytanprine(2)，maytanbutine(3)，maytanvaline(4)，maysine(9) 和 nor-maysine(10)。于 *M. verrucosa* 中获得 maytansine(1) 和 maytansinol(8)。 *M. buchanaui* 中获得 nor-maytansine(2)，以及(1)，(2)，(3)，(4)，(9)，(10)，maysenine(11) 和 maytanbutacine(18)。从我国云南产 *M. hookeri* 中得到(1)和(2)；广西产 *M. guangsiensis* 中分得(1)。于卫茅科植物 *Putterlickia verrucosa* 中获得美登木碱(12 毫克/公斤)，以及(2)，(3)，(4)，(7)，(8)，(9)，(10)，(11)。于鼠李科蛇藤属 *Colubrina texensis* 植物中获得美登木碱同系物 colubrinol(5) 和 colubrinol acetate(6)。于大戟科红背叶 *Trewia nudiflora* 种子中也获得美登木碱同系物 trewiasine(20)，dehydrotrewiasine(21)，demethyltrewiasine(22)，trenudine 和 treflorine 等。结构式如表 1-

从上述化合物结构可以看出 C<sub>(3)</sub> 上具有酯基的都具有活性，如(1)，(2)，(3)，(4)，(5)，(6)，(7)，(12)，(18)，(20)，(21)，(22)。C<sub>(3)</sub> 上无酯基的如(8)，(9)，(10)，(11)，都无活性。Kupchan 等制备了一系列美登木碱衍生物，证明 C<sub>(3)</sub> 上代上其他酯基的化合物也具有活性，如(13)，(14)，(15)。但若将 C<sub>(9)</sub> 上的羟基作成醚如(16)，(17)，虽 C<sub>(3)</sub> 上有酯基也不具活性。同时 C<sub>(4)</sub> 和 C<sub>(5)</sub> 间的环氧基也是美登木碱的活性必不可少的部位，环氧基具强烈的烷化作用。maysenine(11) 无环氧基，无活性，不过 C<sub>(2)</sub> 与 C<sub>(3)</sub> 具双键，C<sub>(3)</sub> 无酯基。maytanbutine(3) 与 colubrine(5) 及其乙酯(6) 以及(20) 和(21)，这五个化合物只在 C<sub>(15)</sub> 上有差异。后四者 C<sub>(15)</sub> 有取代基，仍未影响其活性。N-去甲基美登木碱(12)，也具活性，N-去甲基对活性无影响。因而可确定 C<sub>(3)</sub> 酯基，C<sub>(9)</sub> 羟基，C<sub>(4)</sub> ~ C<sub>(5)</sub> 环氧基，是美登木碱类活性必不可少的部位。

美登木碱(1) 结晶经 X 射线衍射证实：这个 19 元大环中两条长链相互平行，相距 5.4 Å，大环中央为一空洞，有酯基一侧亲水性较强，其对侧具疏水性。C<sub>(3)</sub> 酯基朝向空间。很可能由于这种立体构型能与控制细胞分裂的酶，以某些弱键如氢键、偶极-偶极、范德华力等键力形成较固定的复合物，构成能使分子中的烷化基如 C<sub>(4)</sub>，(5) 环氧基，C<sub>(9)</sub> 羟基的甲醇酰胺基，与生物高分子中细胞分裂有关的特异部位如巯基和胺基等构成容易结合的距离。一旦结合，高分子化合物即失去活性，细胞分裂被抑制。美登木碱活力为 10<sup>-4</sup> ~ 10<sup>-5</sup> 微克/毫升。

在研究菊科植物的倍半萜内酯化合物与抗癌活性的关系中，对多种倍半萜内酯的生物活性观察的结果，引起对共轭 α-亚甲基内酯基团的注意。如斑鸠菊内酯 vernolepin 是从菊科斑鸠菊 *Vernonia hymenolepis* 中分得的一种倍半萜内酯。若将其分子中

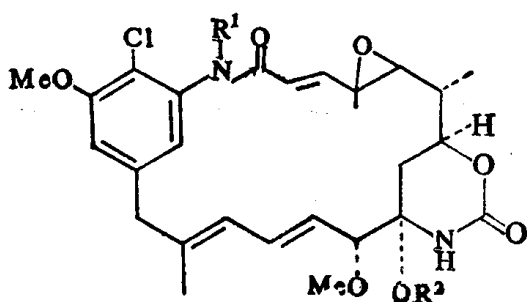
表 1 美登木碱同系物结构



3(S), 4(S), 5(S), 6(R),  
7(S), 9(S), 10(R),

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	小鼠白血病 P-388
maytansine(1)		H	H <sub>2</sub>	Me	高活性
maytanprine(2)		H	H <sub>2</sub>	Me	高活性
maytanbutine (3)		H	H <sub>2</sub>	Me	高活性
maytanvaline(4)		H	H <sub>2</sub>	Me	高活性
maytanacine(7)	COMe	H	H <sub>2</sub>	Me	高活性
colubrinol(5)		H	H, OH	Me	高活性
colubrinol acetate(6)		H	H, OCOMe	Me	高活性
maytansinol(8)	H	H	H <sub>2</sub>	Me	高活性
nor-maytansine(12)		H	H <sub>2</sub>	H	高活性
maytanbutacine (18)		H	H, OCOMe	Me	高活性
trewiasine (20)		H	H, OMe	Me	高活性
dehydrotrewiasine (21)		H	H, OMe	Me	高活性

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	小鼠白血病 p-388
demethyltrewiasine (2)		H	H, OMe	H	高活性
maytansinol propionate ester (3)		H	H <sub>2</sub>	Me	高活性
maytansinol bromoacetate ester (4)		H	H <sub>2</sub>	Me	高活性
maytansinol crotonate ester (5)		H	H <sub>2</sub>	Me	高活性
maytansine ethyl ether (6)		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub>	Me	无活性
maytansine bromopropyl ester (7)			H <sub>2</sub>	Me	无活性

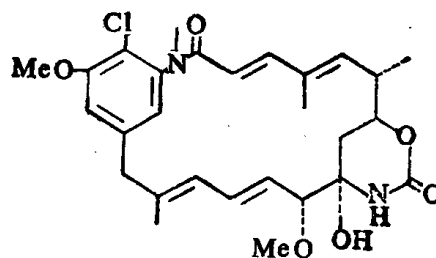


maysine(9): R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, 无活性

nor-maysine(10): R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me, 无活性

maysine methyl ether(11):

R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Me, 无活性



maysenine(11) 无活性

的亚乙基的双键氢化, 其产物的细胞毒作用无影响。但将斑鸠菊内酯转为甲醇加成物或氢化,  $\alpha$ -亚甲基- $\gamma$ -内酯环受到改变时, 则可使细胞毒作用降低 10 倍。若分子中两个亚甲基内酯环都被氢化转为六氢斑鸠菊内酯时, 则变为几无活性的产物。研究了一些共轭  $\alpha$ -亚甲基内酯与模拟生物亲核基试剂的反应, 测定与半胱氨酸的反应速度, 证明共轭  $\alpha$ -亚甲基- $\gamma$ -内酯环为反应最强的基团。不过对体内肿瘤抑制活性, 除具有能与巯基结合的活性基团外, 还需要有另外一个不饱和羰基。此外还需要其他因素, 或称为增效因子的存在。如:

氢键: 如葫芦素 B (cucurbitacin B) 具强细胞毒作用, 其 C<sub>(16)</sub> 上的羟基可与分子中的  $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和酮基形成氢键, 而使生物大分子的亲核进攻易于进行而显活性。因为将 C<sub>(16)</sub> 羟基乙酰化作成 C<sub>(16)</sub>-乙酯时, 活性即告消失。

酯基: 如上述美登木碱 C<sub>(3)</sub> 具酯基的具活性。但是有的抗肿瘤化合物如鸦胆子 Brucea antidysenteria 的抗癌活性成分鸦胆子丁 (bruceantin), 对 KB 细胞的 ED<sub>50</sub>

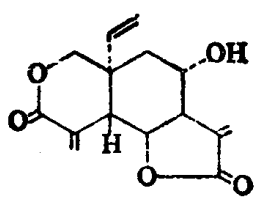


为  $10^{-3}$  微克/毫升，分子中所具的酯基，则有专属性。分子中的  $\alpha, \beta$ -不饱和酯结构，证明是不可缺少的活性基团，若将其酯基换成苯甲酯或醋酸酯，则只有中等活性，换成乙酰酯或不带酯基，则无活性，说明酯基的专属性因化合物而异。

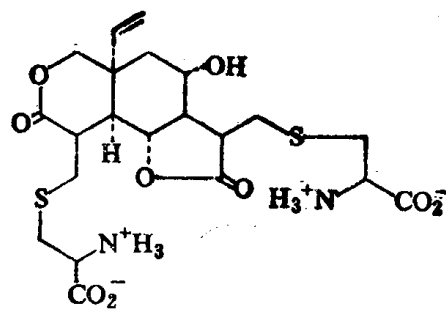
还可能其他增效因子存在。

倍半萜内酯化合物 tenulin，为菊科堆心菊属 Helinum 几种植物的主要成分。tenulin 分子中具环戊烯酮，与半胱氨酸易于形成 Michael 加成物(A)，分子中的双键消失转为环戊烷酮结构，使抗艾氏腹水癌的活性降低 84%，因而提出 tenulin 分子中的环戊烯酮是抗肿瘤活性的重要部位。

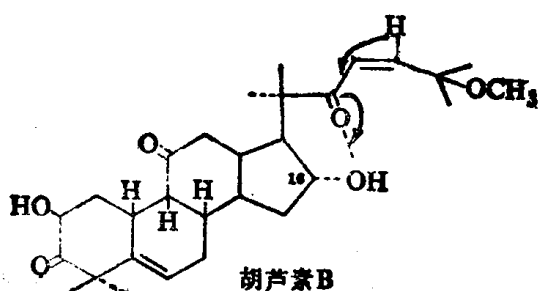
当 tenulin 经接触氢化转为 dihydrotenulin 和 tenulin 于冷碱性  $H_2O_2$  溶液中作用产生 2,3-epoxytenulin 时，tenulin 分子中的环戊烯酮环转为环戊烷酮环的化合物，抗癌活性（大鼠 W-256 腹水细胞癌和小鼠 P 388 淋巴白血病）都相应降低。这说明 tenulin 和 iso-tenulin 分子中的环戊烯酮部位，是高效抗癌活性所必需的。这一结论与 Hall 和 Lee 的推断一致。dihydrotenulin 与 2,3-epoxytenulin 和 dihydroisotenulin 与 2,3-epoxyisotenulin 具有极相同的抗癌活力，虽然这二种 2,3-环氧化合物其环氧基为强烷化剂，其活性仍不及相应的母体。这表明 tenulin-



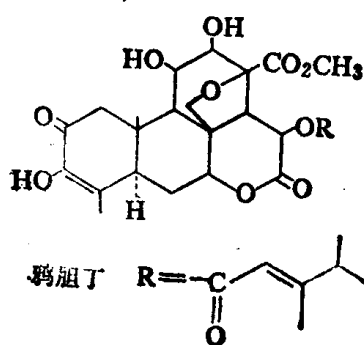
斑鸠菊内酯



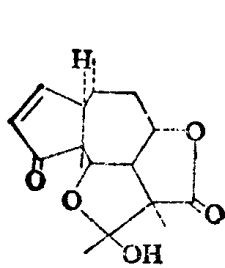
斑鸠菊内酯半胱氨酸加成物



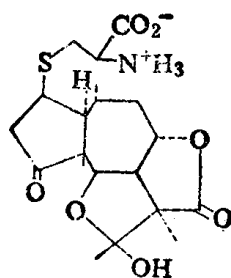
胡芦素B



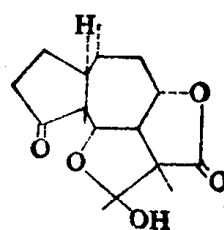
鸢脂丁



tenulin



(A)



dihydro--tenulin