



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、医药营销等专业使用

案例版™

天然药物化学

第2版

主 编 杨世林 严春艳



科学出版社

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

案例版TM

供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、医药营销等专业使用

天然药物化学

第2版

主 编 杨世林 严春艳
副主编 李云秋 史清文 罗永明 封士兰
编 委 (按姓氏笔画排序)

马忠俊 浙江大学
王冬梅 中山大学
史清文 河北医科大学
冯育林 江西中医药大学
许琼明 苏州大学
严春艳 广东药科大学
李 宁 沈阳药科大学
李 进 中国食品药品检定
研究院
李云秋 桂林医学院
李劲平 中南大学
杨世林 苏州大学、江西中医药大学



张 超 广州医科大学
陈广通 南通大学
林 生 北京协和医学院
明 新 成都医学院
罗永明 江西中医药大学
封士兰 兰州大学
姚 舜 四川大学
都述虎 南京医科大学
郭增军 西安交通大学
董 玉 内蒙古医科大学
舒晓宏 大连医科大学

科 学 出 版 社

北 京

郑 重 声 明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教育质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,组织编写了国内首套引领医学教育发展趋势的案例版教材。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型和实用型医学人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

天然药物化学 / 杨世林, 严春艳主编. —2 版. —北京: 科学出版社, 2017

中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材
ISBN 978-7-03-048776-6

I. ①天… II. ①杨… ②严… III. ①生物药-药物化学-医学院校-教材 IV. ①R284

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 131936 号

责任编辑: 王 超 胡治国 / 责任校对: 邹慧卿

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 陈 敬

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京市文林印务有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010 年 6 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2017 年 1 月第 二 版 印张: 32

2017 年 1 月第六次印刷 字数: 935 000

定价: 79.80 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

前 言

天然药物是我国劳动人民长期以来抵御疾病、提高生存质量的重要武器，同时也是现代药物开发的重要来源。天然药物化学是天然药物研究领域最重要的分支之一，在天然药物质量控制、合理利用、临床疗效、新药发现等诸多方面都发挥着重要作用。《天然药物化学》（案例版）自 2010 年出版以来，因丰富灵活的视窗、案例等内容受到了广大师生的好评。近年来，天然药物化学相关领域的研究有了更新更快的发展，许多结构新颖的活性化合物被发现。因此，出版社决定在第 1 版的基础上，进行修改再版。

第 2 版教材编写体例及精神主旨与第 1 版一致。分为上中下三篇：上篇为总论，介绍天然药物化学研究的概述及各种理论和实验方法。中篇为各论，依据生物合成来源进行结构类型分类，分别介绍各类天然药物化学成分的基本骨架类型、理化性质、提取分离、结构鉴定等内容及最新的研究实例。下篇为新药研发，着重介绍天然药物来源的新药的开发程序、策略、临床应用及实例等。本版在编写过程中首先对第 1 版教材中的错误等进行了修改完善。另外，对第 1 版的部分内容也做了适当修改，例如：第二章生物合成部分，增加了三个视窗、两个案例及部分图；第三章天然药物的提取分离方法部分，减少了多个分离方法的原理介绍，同时增加了比较重要的分离技术，如中压色谱技术、分子蒸馏技术、分子印迹技术、电泳法等。第五章糖和苷部分将实例改为编者多年研究并发表的内容—红芪多糖分离纯化和结构研究；第九章黄酮类化合物部分，鉴于 CD 法已成为确定黄酮类化合物绝对构型最常用的方法，总结列出了几类代表性黄酮类化合物 CD 光谱的 Cotton 效应与绝对构型的对应关系数据；第十章萜类和挥发油部分，将环烯醚萜相关内容调整至单萜结构类型中讲述，便于学生理解环烯醚萜的分类和结构特殊性；对化学性质的相关内容进行了适当缩减；挥发油应用实例均按照 2015 版药典中最新的收录信息重新进行了完善和补充；第十七章临床应用的天然药物部分，增加了近年来市场上新开发应用的有效成分和有效部位的药物，反映了天然药物开发的发展前景等。其他修改在此不一一详细列出。同时，考虑到实际情况，本版教材删除了第 1 版教材中肽及氨基酸衍生物的相关内容。

参加本版教材编写的有杨世林（苏州大学药学院、江西中医药大学药学院，第一章）、李云秋（桂林医学院药学院，第一章、第三章）、史清文（河北医科大学药学院，第二、十四章）、张超（广州医科大学药学院，第二章）、冯育林（江西中医药大学药学院，第三章）、林生（中国医学科学院北京协和医学院药物研究所，第四章）、封士兰（兰州大学药学院，

第五章)、明新(成都医学院药学院,第五章)、马忠俊(浙江大学海洋学院,第六章)、姚舜(四川大学化学工程学院,第七章)、舒晓宏(大连医科大学药学院,第八章)、罗永明(江西中医药大学药学院,第九章)、王冬梅(中山大学药学院,第九章)、李宁(沈阳药科大学中药学院,第十章)、严春艳(广东药科大学药学院,第十章)、郭增军(西安交通大学药学院,第十一章)、许琼明(苏州大学药学院,第二战无不胜章)、陈广通(南通大学药学院,第十二章)、董玉(内蒙古医科大学药学院,第十三章)、都述虎(南京医科大学药学院,第十五、十六章)、李劲平(中南大学药学院,第十七章)。杨世林、严春艳担任主编。李云秋、史清文、罗永明、封士兰、郭增军担任副主编。李云秋兼任秘书。

由于编写时间仓促,编者水平有限,难免存在错误。敬请广大读者予以批评指正。

编 者
2016年7月

目 录

前言

上篇 总 论

第一章 绪论	1
第一节 天然药物化学的概念和 主要研究内容	1
第二节 天然药物化学发展概况	4
第三节 天然药物化学研究的发展 趋势	6
参考文献	7
进一步阅读文献	7
第二章 生物合成	8
第一节 生物合成概述	9
第二节 主要的生物合成途径	21
第三节 生物合成实例	34
参考文献	40
进一步阅读文献	40
第三章 天然药物的提取分离方法	41
第一节 天然药物的提取分离程序	42

第二节 天然药物的提取方法	43
第三节 经典的分离纯化方法	48
第四节 色谱分离方法	53
第五节 天然药物分离策略	70
参考文献	72
进一步阅读文献	73
第四章 天然药物的结构研究	74
第一节 结构研究的主要方法和 基本程序	74
第二节 质谱法	81
第三节 核磁共振谱	88
第四节 紫外光谱和红外光谱	99
第五节 旋光光谱和圆二色谱	103
参考文献	107
进一步阅读文献	107

中篇 各 论

第五章 糖和苷	108
第一节 糖和苷的分类	108
第二节 糖的化学性质	115
第三节 糖和苷的提取分离	119
第四节 苷键的裂解	123
第五节 糖的鉴定和波谱特征	128
第六节 糖链结构的测定	136
参考文献	148
进一步阅读及书籍	148
第六章 脂肪酸与聚酮	149
第一节 脂肪酸类化合物	149
第二节 聚酮类化合物	157
参考文献	160
进一步阅读文献	161
第七章 苯丙素类	162

第一节 苯丙酸类	163
第二节 香豆素类	166
第三节 木脂素	175
参考文献	185
进一步阅读文献	185
第八章 醌类化合物	186
第一节 醌类化合物的结构类型	186
第二节 醌类化合物的理化性质	195
第三节 醌类化合物的提取分离	198
第四节 醌类化合物的结构测定	200
第五节 醌类化合物的生物活性	210
参考文献	211
进一步阅读文献	211
第九章 黄酮类化合物	212
第一节 概述	212

第二节 黄酮类化合物的结构与分类	214	第八节 三萜皂苷的研究进展	320
第三节 黄酮类化合物的理化性质	220	参考文献	324
第四节 黄酮类化合物的提取与分离	224	进一步阅读文献	324
第五节 黄酮类化合物的检识与结构鉴定	227	第十二章 甾体及其苷类	325
参考文献	248	第一节 概述	325
进一步阅读文献	250	第二节 甾体化合物	328
第十章 萜类和挥发油	251	第三节 强心苷类	329
第一节 概述	251	第四节 甾体皂苷	347
第二节 萜类的结构类型及重要代表化合物	254	参考文献	358
第三节 萜类化合物的理化性质	271	进一步阅读文献	359
第四节 萜类化合物的提取分离	274	第十三章 生碱类化合物	360
第五节 萜类化合物的检识与结构测定	275	第一节 概述	360
第六节 挥发油	276	第二节 生物碱的化学结构及分类	364
参考文献	287	第三节 生物碱的理化性质	377
进一步阅读文献	287	第四节 生物碱的提取分离	385
第十一章 三萜及其苷类	288	第五节 生物碱的结构测定	389
第一节 概述	288	参考文献	395
第二节 三萜类化合物的生物合成	289	进一步阅读文献	395
第三节 三萜的结构分类	291	第十四章 海洋天然产物	397
第四节 三萜类化合物的理化性质	302	第一节 概述	397
第五节 三萜及其皂苷的提取分离	304	第二节 大环内酯类化合物	403
第六节 三萜及其皂苷的结构解析	308	第三节 聚醚类化合物	406
第七节 三萜及其皂苷的生物活性	315	第四节 肽化合物	416
		第五节 前列腺素类化合物	421
		第六节 C_{15} 乙酸原类化合物	423
		第七节 生物碱及其他类化合物	426
		第八节 海洋天然产物研究实例	438
		参考文献	443
		进一步阅读文献	443

下篇 新药研发

第十五章 天然药物研究开发的程序	444	第十七章 临床应用的天然药物	470
第一节 天然药物研究开发概述	444	第一节 萜类药物	470
第二节 天然药物研究开发程序	449	第二节 生物碱类药物	478
参考文献	452	第三节 黄酮类药物	489
进一步阅读文献	452	第四节 木脂素类药物	492
第十六章 天然药物研究开发的策略	453	第五节 蒽醌类	493
第一节 概述	453	第六节 有效部位药物	494
第二节 天然药物研究开发策略	454	参考文献	506
参考文献	468	进一步阅读文献	506
进一步阅读文献	469		

上篇 总论

第一章 绪论



学习目标

1. 掌握 天然药物化学学科特点、研究内容及在药学中的作用和地位。
2. 熟悉 天然药物化学学习的目的和意义。
3. 了解 天然药物化学的发展概况、主要研究方法和研究方向。

第一节 天然药物化学的概念和主要研究内容

一、天然药物与天然药物化学

天然药物是指来源于天然资源的药物，主要包括植物、动物、矿物和微生物，其中以植物来源为主。天然药物包括这些生物体、药用部位、提取物与榨出物及从中分离得到的单一化学成分，即天然化学药物。天然药物是药物的重要组成部分，也是创新药物和先导化合物的重要来源。天然药物化学（medicinal chemistry of natural products）是运用现代科学理论、方法和技术研究天然药物中化学成分、寻找药效成分的一门学科。其研究内容主要包括各类天然药物化学成分（主要是生理活性成分或药效成分）的结构特征、理化性质、提取分离和纯化方法、结构鉴定、生物合成途径、生理活性、全合成、结构修饰和构效关系等。在现代药物研究发现的进程中，许多影响重大的药物都包含着天然药物化学家的研究成果。

天然药物能够防病治病的药效物质基础是其中所含的有效成分。然而，除天然化学药物外，一种天然药物往往含有结构、性质不同的多种成分。但是，并不是所有这些成分都具有生理活性。天然药物中所含有的化学成分通常分为有效成分、有效部位和无效成分、杂质。有效成分（effective constituent）是指天然药物中对于某种疾病具有明确治疗或预防作用的单一化学成分，它们通常具有确定的分子组成和结构并具有一定的理化常数。有效部位（effective fractions）是指天然药物中具有治疗作用的一类化学成分的总称，如总黄酮或总生物碱等某一大类成分。无效成分（noneffective constituents）是指与有效成分共存的通常不具有药效作用或其他毒副作用的化学成分。有些天然药物除有效成分和无效成分外还含有某些能够产生不良反应的成分，称为毒副作用成分。无效成分和毒副作用成分均属于杂质，需要尽可能地去。此外，天然药物化学中经常使用生物活性成分（bioactive constituents）的概念，它是指针对某种生物活性评价方法具有活性的单一成分。天然药物中的生物活性成分既包括有效成分，也包括与治疗目的无关但能够影响机体功能的无效成分及毒副作用成分。

视窗

中药鸦片（opium）是罂粟（*Papaver somniferum*）未成熟蒴果切开后的流出物经风干得到的乳状物。从古代起鸦片就被药用，具有止痛、催眠（麻醉）和镇咳作用，也曾用于治疗

重症腹泻和痢疾。鸦片中总生物碱含量约为 25%，种类超过 40 种。其中吗啡(morphine, 4%~21%)、可待因(codeine, 0.8%~2.5%)、罂粟碱(papaverine, 0.5%~2.5%)、蒂巴因、那可丁、那碎因等六种生物碱成分几乎占了总生物碱的全部。吗啡具有强效镇痛作用和麻醉作用，是鸦片镇痛和催眠的主要有效成分。可待因具有显著的镇咳作用，其镇痛效果是吗啡的 1/10，因此可待因是鸦片镇咳的主要有效成分，是镇痛作用的次要有效成分。罂粟碱几乎没有镇痛或催眠作用，但它具有解痉和扩张血管活性，可用于治疗胃痉挛和支气管痉挛。这三种不同作用的有效成分，分别代表了鸦片的主要治疗作用。特别需要指出的是将鸦片用作止泻药原本是利用了吗啡致便秘的副作用；然而，对于止泻而言，原本的副作用变成了主要作用。

有效成分和无效成分的划分是相对的。首先，“有效”的概念是针对特定疾病的治疗预防。其次，同类成分对于不同中药而言情况可能完全不同，如鞣质在中药中通常被认为是无效成分，在生产中应尽量除去。但地榆、五倍子等中药中的鞣质又是具有收敛、止血和抗菌消炎作用的有效成分。再次，随着研究水平的不断提高和研究的不断深入，又发现了一些无效成分新的药理作用，它们就变成有效成分。对于中药复方而言，有些成分虽然没有特定的疗效，但是可能起到增效减毒的作用，或者有助于药效成分的溶出或稳定。

二、天然药物化学成分的分类

天然药物化学成分结构复杂，种类极为繁多。其结构类别几乎涵盖了所有种类的有机化合物。天然药物化学成分的分类方法有多种，可根据其化学结构、生理活性、来源、生源关系或生源结合化学等进行分类。

化学结构分类法主要依据分子的骨架结构(skeletal structure)特征进行分类，是最为常见的分类方法。包括直链脂肪族类化合物、脂环类化合物、芳环类化合物、杂环类化合物。这种分类方法只关注化合物的结构，不能反映天然化合物间的内在联系。

生理活性分类法依据化合物所具有的生理活性进行分类，也是一种常用的分类方法。典型的例子包括激素、维生素、强心苷等。显然，这样划分的每类化合物中结构种类繁多、生源关系复杂。

来源分类法依据植物自然分类法将化合物按其植物来源进行分类。不同类别的植物化学成分常存在于特定的植物种、属、科中，反之，每种植物中也常含有许多结构类似的成分。例如，鸦片含有的 40 多种生物碱几乎来源于同一前体化合物，因此该类化合物被视为罂粟属植物的特征成分，被统称为鸦片生物碱。来源分类法对化合物的分类描述简洁，但这仅是粗略分类，不能确切反映植物成分之间的内在本质，即生源和化学上的关联。

按生物合成来源(生源)进行分类。植物体经光合作用产生的糖类是所有植物成分的生物合成的根本，由此可直接产生核酸、多糖、苷类糖基部分等。由桂皮酸和乙酸-丙二酸途径产生黄酮、鞣质等酚类，由氨基酸途径产生肽类、蛋白质和生物碱等，由乙酸-丙二酸途径产生脂肪酸和聚酮类，由甲戊二羟酸途径产生萜类和甾体成分等。基于生源的分类不仅简便实用，而且成功地简化了对复杂结构的理解。

生源结合化学分类法是将生源分类法和化学结构分类法相结合的分类方法。与上述四种分类法相比，这种方法能够更好地反映天然化合物的生源和化学本质及其相互关系，因此被广泛采用。这也是本书采用的分类方法。本书分为 17 章，分别介绍糖和苷、脂肪酸和聚酮、苯丙素类、醌类化合物、黄酮类化合物、萜类和挥发油、三萜及其苷、甾体及其苷、生物碱、肽与氨基酸衍生物。海洋天然产物单列一章进行介绍。

三、天然药物化学在药学中的作用与地位

(一) 新药研究开发

从药物发展的历史来看,天然药物及其化学成分始终占有非常重要的地位。据统计,目前天然药物占全部药物的30%,21世纪的前十年美国食品药品监督管理局(FDA)批准的新药天然药物及其半合成或类似物占全部获批药物的比例近40%。1826年,德国默克(Merck)公司开始生产第一个商业化生产的天然化学药物吗啡;而阿司匹林(aspirin)作为第一个半合成天然化学药物由德国拜耳(Bayer)公司于1899年上市。另外,还有奎宁、利血平、阿托品、青霉素、长春碱、紫杉醇等。创新药物的研制过程中,天然药物以四种方式发挥作用:①有效成分直接开发成新药;②有效成分作为先导化合物(leading compound),经过结构修饰得到一系列衍生物,从中发现新药;③根据生物活性成分的结构进行全合成;④根据先导化合物中的活性基团进行全新药物的设计。

天然化合物特有的化学结构复杂性和生物活性多样性,决定了从天然化合物中发现活性先导化合物进而研发创新药物的成功概率,并为合成药物研究提供了借鉴。同时,天然化合物常具有独特的生理活性和作用机制,这些新作用机制的研究能大大促进药理学和分子生物学等分支学科的发展进而加快新药的开发进程。

除天然化学药物外,从天然药物中开发有效部位创造新药越来越受到重视。从本质上讲,有效部位仍属于提取物,是从一味药材或复方中提取的一类或几类化学成分组成的混合物,而且这一类或几类化学成分应该是该药材或复方治疗相应疾病的有效成分。有效部位新药不仅能体现中药多成分、多靶点、多途径发挥药效的特点,也使药物的主要有效成分相对清楚且含量占主导地位、药理作用和临床疗效增强,同时有利于质量控制水平提高。因此,近年来成为中药、天然药物新药开发的重要方向之一。例如,银杏叶提取物由德国施瓦伯公司(Dr. Williar Schwabe AG)于1965年首次注册上市。2006年10月,FDA批准绿茶有效部位Kunecatechins新药Veregen™软膏用于治疗外生殖器和肛周疣(尖锐湿疣)。

随着我国医药行业与国际接轨,世界各国对知识产权的严格保护使我国新药的研究与开发已由过去的药物仿制转向新药创新。我国已把从中药、天然药物中创制新药作为一项基本国策,这是医药科技工作者一项艰巨而光荣的任务。

视窗

青蒿素(artemisinin)是我国科学家从黄花蒿(*Artemisia annua* L)中分离出并开发成功的抗恶性疟疾药物,后经结构修饰,相继开发成功双氢青蒿素(dihydroartemisinin)、蒿甲醚(artemether)和青蒿琥酯(artesunate),现已有多种制剂用于临床,为人类健康作出了重要贡献。我国天然药物化学家屠呦呦教授也因为在青蒿素研究方面的卓越贡献获得了2015年诺贝尔生理学或医学奖。

(二) 探索中医药预防和治疗疾病的物质基础及作用机理

中医药有着悠久的历史,有其存在的客观必然性及科学性。天然药物化学通过对中药化学成分结构、理化性质、生理活性、作用机理及构效关系等的研究可以阐明中医药预防和治疗疾病的物质基础。这不仅对探索中医药学理论具有重要意义,而且会推动具有自主知识产权新药的开发。

中药复方是中医药防病治病的主要手段,在临床上以中医理论指导配位而成,其物质基础和作用机理非常复杂。运用天然药物化学的知识进行深入研究,对中药复方不同化学层次的配伍规律、药效和作用机理进行不断探索,使我们可以在现代科学的层次上阐释中药复方的药效成分及

作用机理,并使其应用达到安全、有效和质量可控。

(三) 解决中药现代化的关键问题

我国虽然是中药大国,但目前主要以原药材出口为主,高附加值的制剂在国际医药市场上占有率不高。中药所含化学成分复杂,影响因素众多,由于对其药效成分及其影响因素一时难以认清,如何以现有研究确定的有效成分或特征成分为指标来实现对中药质量的真正控制成为制约中药走向世界的瓶颈。天然药物化学研究对于中药药效物质的阐明对于解决这些问题具有举足轻重的作用,是中药现代化的关键,并已经在中药资源开发及其品质评价、中药炮制、加工工艺、中药质量控制及中药标准的制定以及开发中药或植物药新资源等方面得到广泛应用。

第二节 天然药物化学发展概况

人类发展和进化的历史也是一部人类与疾病斗争的历史。在人类与疾病的长期斗争中,不断尝试使用从自然界得到的各种天然产物(主要是植物)来治疗疾病,经过世代的探索积累了丰富的经验,逐渐形成具有各民族或区域特色的医药学理论。世界四大文明古国(中国、古埃及、古巴比伦、古印度)都对天然药物的发展作出了重要贡献。

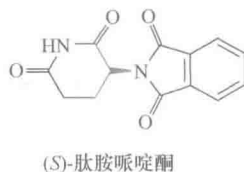
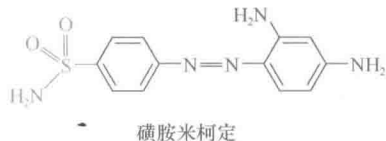
一、天然药物化学的产生和发展

天然药物化学的产生和发展经历了传统医药学发展的萌芽期、与有机化学相伴的形成和发展期及现代方法学和研究体系的建立和高速发展期。传统医药学的产生和发展对天然药物化学的产生起到了关键作用。人类对植物的认识和应用形成了已存在几千年的传统医药学体系的基础。传统药物的发展和壮大促成了天然药物化学的萌芽。

随着化学的产生和发展,对植物开展化学研究成为药物学家、临床医生和化学家早期研究的热点之一。18世纪后期,瑞典化学家舍勒(Scheele)运用酸碱化学反应从多种植物中分离得到酒石酸等多种有机酸,促成了天然有机化学的形成。19世纪初,德国药师 Sertürner 从鸦片浸液中分离得到强镇痛成分吗啡(morphine),激发起人们从各种植物中获取生物碱的热情,形成了生物碱研究的一个辉煌时期。因此,吗啡的发现被认为是天然药物化学研究的开端。随后,吐根碱(emetine)、土的宁(strychnine)、奎宁(quinine)、咖啡因(caffine)、小檗碱(berberine)、莨菪碱(hyoscyamine)等重要生物碱及瑞香苷(daphnin)、苦杏仁苷(amygdalin)、甘草甜素(glycyrrhizin)和洋地黄毒苷(digitoxin)等重要苷类化合物逐渐被发现,并积累了一定的物理化学性质及活性数据。当时的欧洲科学界流行“生命力学说”,认为有机化合物只能依靠具有生命力的动植物来制造。1828年,德国化学家弗里德里希·维勒(Friedrich Wöhler)采用无机物成功合成了有机化合物尿素(脲),动摇了“生命力学说”的基础,标志着有机合成化学的开始。随后,合成的有机化合物不断出现,彻底推翻了“生命力学说”。生物碱类成分的提取分离、结构鉴定及其合成研究为有机化学和天然药物化学创立了许多新的研究方法和技术,而萜类、黄酮、香豆素、皂苷、甾醇等类成分相继被发现,极大地促进了天然药物化学的发展。

1933~1935年,德国科学家合成了磺胺米柯定(sulfamidochrysoidine),即轰动一时的红色“百浪多息”(prontosil),Domagk 证明它具有治疗葡萄球菌和链球菌病的惊人效力并因此荣获1939年诺贝尔生理学或医学奖。随后,人们合成了上千种磺胺类化合物并开发成大量磺胺类药物,其他的合成药物也相继上市,开启了合成化学药物的黄金时代,而天然药物化学研究进入低潮。然而,在此类合成药物上市高潮中,一些较严重的药源性药害不断涌现,如氨基比林、甘二醇、非那西汀、己烯雌酚等均造成严重后果。特别是1959~1962年发生的震惊世界的“反应停”事件,在欧洲造成了60年代初数以万计的短肢畸胎儿(“海豹婴”)。当年的反应停是胺胺哌啶酮

(thalidomide) 的外消旋化合物, 用于治疗妊娠呕吐; 随后的研究发现其 *R* 异构体具有良好的镇静和止吐作用, 而 *S* 异构体则具有强烈的致畸作用。

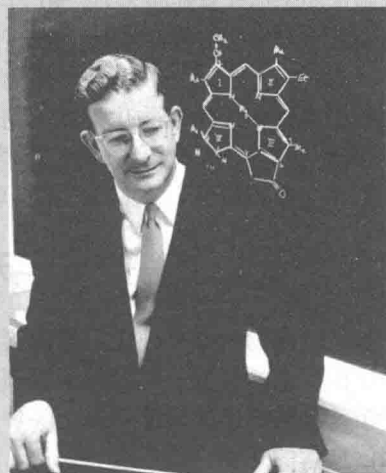


由于这些不良反应事件, 世界各国纷纷加强了对药物研发和上市的监管, 特别加强了新药研究中药物毒性 (包括致畸、致癌、致突变) 的实验要求, 使得新药上市数量急剧下降。同时, 人们重新重视具有千百年临床实践的天然药物, 促使天然药物化学研究迅速发展。

1952 年从印度民间草药蛇根木 (*Rauwolfia serpentina*) 的根中发现利血平 (reserpine) 并将其开发成为具有较好疗效的镇静、降压药。其结构于 1954 年阐明, 1956 年完成全合成, 标志着现代天然药物化学研究和兴盛的开始。1958 年加拿大科学家 Robert Noble 从长春花 (*Catharanthus roseus*) 中分离出具有抑制肿瘤细胞微管聚合活性的长春碱 (vinblastine), 1961 年又分得长春新碱 (vincristine)。两者分别于 1960 年和 1963 年作为抗肿瘤新药上市并于 1964 年确定结构。1966 年从喜树 (*Camptotheca acuminata*) 中发现具有抗肿瘤活性的喜树碱 (camptothecin) 并确定其结构。1969 年又发现 10-羟基喜树碱 (10-hydroxycamptothecin), 利用 10-羟基喜树碱分别于 1985 年和 1989 年半合成了伊立替康 (irinotecan) 和托泊替康 (topotecan) 并先后作为新药上市。1972 年从卵叶美登木 (*Maytenus ovatus*) 果实中发现含量仅千万分之一的微量成分美登木碱 (maytansine), 其抗癌活性强、毒性低, 曾轰动全球。20 世纪 90 年代最引人瞩目的抗癌药物紫杉醇 (paclitaxel, Taxol®) 于 1969 年从短叶红豆杉 (*Taxus brevifolia*) 的树皮中分离得到并于 1971 年确定其化学结构。1992 年 FDA 批准其用于临床治疗对常规化疗无效的卵巢癌和乳腺癌, 1996 年半合成的多烯紫杉醇 (docetaxel, Taxotere®) 获批上市, 其毒性小于紫杉醇。

视窗

天然有机化学家伍德沃德 伍德沃德 (R Woodward) 是 20 世纪杰出的有机化学家。在波谱学、合成、结构测定、生源理论以及有机化学理论方面都取得了里程碑式的成就。其最重要的贡献包括: Woodward 规则 (1940~1942), 即估测共轭烯和烯酮最大紫外吸收的经验规律, 将紫外光谱应用于结构分析, 证实了利用物理方法比化学方法更有利于揭示物质结构; 解决了许多重要天然有机化合物的结构问题, 如青霉素 (1945)、番木鳖碱 (1948)、棒曲霉素 (1949)、土霉素和金霉素 (1952)、碳霉素 (1956)、胶霉素 (1958)、竹桃霉素 (1960)、链黑霉素 (1963)、河豚毒素 (1964) 等; 合成了胆固醇和可的松 (1951)、羊毛甾醇、土的宁和麦角酸 (1954)、利血平 (1956)、叶绿素 (1960)、四环素 (1962)、秋水仙碱 (1963)、头孢菌素 (1965)、维生素 B₁₂ (1972) 等 20 余种复杂有机化合物并应用于生产, 具有现代合成化学的最高水平; 总结出甾体类 (1953) 和大环内酯类 (1956) 的生源途径; 总结了环化反应与分子对称性间的规律, 提出分子轨道对称性守恒原理, 即伍德沃德-霍夫曼 (Woodward-Hoffmann) 规则。1965 年由于他在天然有机化合物结构和合成方面的卓越成就, 获得 1965 年诺贝尔化学奖。



近代分离、分析和结构鉴定技术的发展以及化学与生物学、医学的密切结合,使天然药物化学研究得到迅猛发展。微量、痕量及某些类别的难分离成分的分离得以实现,复杂化学成分的结构鉴定技术已取得突破性进展。

二、我国天然药物化学研究概况

我国关于有机化合物的制备,在 10 世纪时就有记载,《圣惠方》(932~992 年)就有“百草煎”制革的记载,即由五倍子发酵制备没食子酸。《集验方》(1176 年)有关于樟脑的记载。因此可以说在古代我国的医药技术一直处于世界的最高水平。在近代,由于欧洲工业革命及科学技术的进步,同时我国处于半封建半殖民地社会的现实,我国的医药水平落后于西方发达国家。我国现代天然药物化学研究始于 20 世纪 20 年代。当时,日本天然药物化学先驱长井长义(Nagajosi)等从麻黄(*Ephedra sinica*)中分离得到麻黄碱结晶,1929 年,我国药理学奠基人陈克恢先生研究证实了其平喘作用。麻黄碱作为第一个治疗哮喘病的药物不仅首开一大类 β 阻滞剂药物的先河,而且奠定了我国天然麻黄素制药工业的基础。20 世纪 30 年代,赵承嘏、朱子清等先后对延胡索、防己、贝母等 30 多种中草药进行研究,分离出多种生物碱,开发出我国第一个镇静药延胡索乙素并沿用至今。20 世纪 40 年代,我国学者主要研究了常山抗疟的活性成分,另外,对远志、前胡、丹参等也进行了研究,但新成分发现较少。

新中国成立后,各项事业都取得了蓬勃的发展。50~80 年代,全国范围内进行的大规模“中草药运动”和“中药现代化”进程使我国天然药物化学研究领域出现空前的繁荣,先后研制出青蒿素、山莨菪碱、樟柳碱、联苯双酯等一批重要的天然创新药物,对我国创新药物的发展具有重要意义。朱子清、汪猷、黄鸣龙、朱任宏、曾广方、许植方、邢其毅、龙康候、高怡生、黄量、梁晓天等一批新中国成立前后留学归国的学者成为我国天然药物化学的奠基者和开拓者。而这一时期的研究成就都是运用经典方法与技术完成的。20 世纪 80 年代,我国天然药物化学进入较快的发展时期。这一时期研究力量和研究水平与国外基本相当,而海洋天然药物化学及天然药物的合成研究方面比较落后。1982 年,刘嘉森等从千层塔(*Huperzia serrata*)中得到石杉碱甲(huperzine A)被批准临床用于治疗重症肌无力,90 年代开发成功用于治疗早老性痴呆症。石杉碱甲的研发成功是这一时期天然创新药物研究成就的突出代表。但这一时期创新药物的数量较 70~80 年代少,值得深思。

近二三十年来,我国天然药物化学的研究达到了日新月异蓬勃发展的阶段,各种新技术新仪器的出现,使天然药物化学成分的分离制备水平和效率得到空前的提高,如高效液相色谱法、高速逆流色谱法、大孔树脂材料、超临界流体色谱法等。二维核磁共振技术、单晶 X 射线衍射技术、电喷雾电离质谱法、液体二次离子质谱法等的应用也使天然复杂成分的结构鉴定变得简单而准确。

第三节 天然药物化学研究的发展趋势

天然药物的分离纯化、结构鉴定、结构修饰改造和构效关系研究促进了活性天然化合物活性与作用机制的研究;同时作用机制和生物学意义的阐明对天然药物化学研究本身起着导向作用。对于传统医药学的高度重视,各种生物学评价方法的出现,计算机与网络的广泛普及和多方位数据信息库的开发,加上组合化学、高通量筛选和计算机辅助药物设计的配套,使天然药物化学研究达到了前所未有的高度。

今后,天然药物化学主要的发展趋势有:第一,有效成分的研究内容和范围不断扩大,研究对象不但包括传统的植物、动物和矿物,还将包括微生物及海洋生物,而全合成、作用机制、生物合成中酶的研究及克隆、资源开发等将成为主要内容;第二,生物活性追踪分离将逐渐取代传统的系统分离成为主要方向。以多指标活性筛选体系为指导对天然药物化学成分进行快速、智能

化追踪,并充分考虑化学成分的体内代谢过程,促进天然药物正确、合理的开发;第三,以天然药物作为新药开发的来源将更加引起重视,因为合成有机化合物作为新药先导化合物越来越受到限制,而天然药物能提供结构复杂且具有临床应用保证的活性成分,其成功概率更高;第四,研究热点逐渐由主成分研究向微量、痕量成分研究发展,由小分子化合物向多糖、多肽等大分子化合物研究发展,水溶性成分研究也将越来越受到重视。

参 考 文 献

- 罗永明,彭国平,何立威,等.2011.天然药物化学.武汉:华中科技大学出版社
- 王峰鹏.2009.现代天然产物化学.北京:科学出版社
- 吴春福.2007.药学概论.2版.北京:中国医药科技出版社
- 吴继洲,孔令义.2008.天然药物化学.北京:中国医药科技出版社
- 吴立军.2013.天然药物化学.6版.北京:人民卫生出版社
- 杨世林,杨学东,刘江云.2009.天然产物化学研究.北京:科学出版社
- Cragg G M, Newman D J. 2008. Anticancer Drug Discovery and Development from Natural Products. In: Colegate S M, Molyneux R J. Bioactive Natural Products, Detection, Isolation, and Structural Determination. 2 ed. Boca Raton: CRC Press
- Ikan R. 2008. Selected Topics in the Chemistry of Natural Products. Singapore: World Scientific
- Liang X T, Fang W S. 2006. Medicinal Chemistry of Bioactive Natural Products. Hoboken: Wiley
- Sarker S D, Latif Z, Gray A I. 2006. Natural Products Isolation. 2 ed. Totowa: Humana Press

进一步阅读文献

- 方起程.2006.天然药物化学研究.北京:中国协和医科大学出版社
- 徐任生. 2004.天然产物化学.北京:科学出版社
- Cragg G M, Newman D J. 2008. Anticancer Drug Discovery and Development from Natural Products. In: Colegate S M, Molyneux R J. Bioactive Natural Products, Detection, Isolation, and Structural Determination. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press
- Nicolaou K C. 2008. Tamsyn Montagnon. Molecules that Changed the World. Weinheim: Wiley-VCH

第二章 生物合成

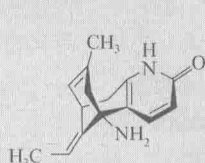


学习目标

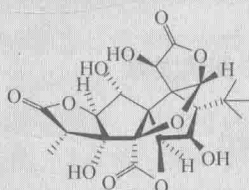
1. 掌握 一次代谢、二次代谢、一次代谢产物和二次代谢产物等生物合成基本概念。
2. 掌握 乙酸-丙二酸、甲戊二羟酸、桂皮酸莽草酸、氨基酸等主要生物合成途径。
3. 了解 主要生物合成反应类型和生物合成的基本原理以及生物合成的意义。

视窗

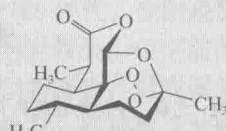
大自然是真正的化学合成大师——用极其简单的、有限的原料在温和条件下合成了自然界中形形色色的天然产物，不但推动了有机化学的发展，也为新药研发提供了源泉。那么，构成这些复杂天然产物的基本“构件”是什么？这些基本“构件”又是如何组成这些具有复杂结构和生物活性的天然产物的？



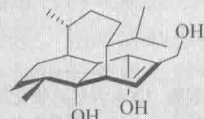
huperzine A
石杉碱甲



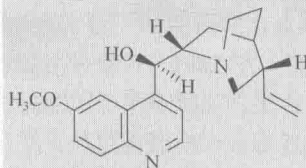
ginkgolide C
银杏叶内酯C



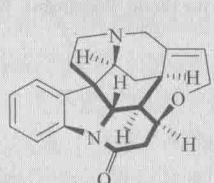
qinghaosu
青蒿素



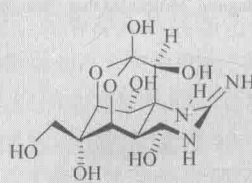
vinigrol



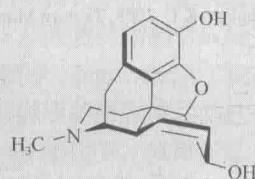
quinine 奎宁



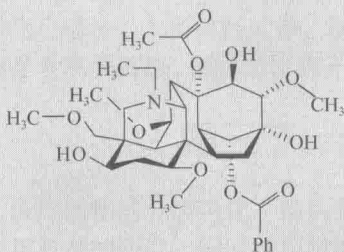
strychnine
马钱子碱



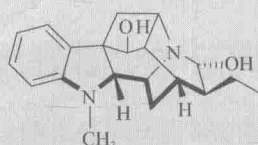
tetrodotoxin
河豚毒素



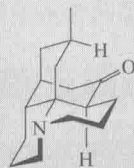
morphine 吗啡



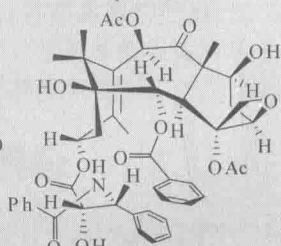
aconitine
乌头碱



ajmaline
萝芙木碱



lycopodine
石松碱



taxol
紫杉醇

所有天然化学成分都是通过生物体内酶的催化反应而生物合成的。通常用生物合成 (biosynthesis) 或生源合成 (biogenesis) 来表述这一生物化学过程。两者并无严格的区别，前者多强调推测和假设，后者多强调实验性。

生物合成通常泛指生物体内进行的同化反应的总称。生物合成具有如下几种不同的生理意义。

- ①合成生长增殖所必需的物质；②在稳定状态时，合成用于补充消耗掉的物质成分；③为长期和短期的储藏，进行必要的合成。一般来说，生物合成是吸能反应，多数以使分子结构复杂化的方

向进行。生物合成可分为由主要原料进行的全合成（从头合成，如光合作用）和由部分分解产物进行可逆性的废物利用途径。生物体内的各种生物合成途径互相受到复杂的控制。本章主要讨论天然产物的生物合成。

天然产物是如何产生的？即如何从前体小分子经过顺序协作的酶催化反应形成不同的化学结构的天然产物，是一个相当复杂的过程，不但包括多步骤的生物合成途径，还需要对代谢网络进行协调控制。天然产物的生物合成（biosynthesis）就是研究天然产物形成规律的科学，是从分子遗传学和生物化学水平对这一天然过程的理论揭示。在生物体内、通过对次生代谢途径的阐明，将回答生物学家、化学家和药学家共同关注的基本问题：自然界中存在着哪些生物化学反应；这些生化反应的酶学机制是什么；这些酶催化反应如何联系在一起，通过顺序协作的方式共同负责具有复杂化学结构的天然产物形成；在生物体内，这一连续的酶催化反应过程是如何调控的；最终将如何控制这一代谢途径，以达到提高天然产物的产量或发现和发展更具有临床应用价值的天然产物的目的。生物合成中的一些基本的概念和规律，在药物化学、有机化学和药物代谢等其他学科领域得到了广泛的应用，如仿生合成和生物合成药物学等。因此，它不仅是天然药物化学学科的基础，也是药学、化学、生物科学和医学的基础。本章重点介绍生物合成中的基本概念、生物合成假说的提出和主要的生物合成途径等相关知识。

研究天然药物生物合成的目的是探讨生物体次生代谢产物的生源途径及形成规律，研究从前体经中间体至产物的形成历程、涉及的反应机制等，为新药研发中先导化合物的发现和天然药物资源的可持续发展提供理论依据和新思路。

回顾药物发展的历史，天然药物中以植物提取的药物和以微生物发酵产生的醇类、酸类、维生素类和抗生素类药物一直占有重要的位置。自从 1806 年从鸦片中分离出吗啡碱以后，天然药物化学的发展更加迅速。20 世纪 50 年代后，随着生物学科的快速发展，一些重要的抗生素如青霉素、链霉素、四环素和大环内酯等的发现和应用，加深了人们对天然药物的认识。半合成生物药物、生物转化、生物合成药物学等学科的相继诞生加快了天然药物生物合成学科的发展。20 世纪 80 年代，随着生物技术水平的提高，开辟了以基因工程为主导的生物合成新纪元，在生物工程、细胞工程和酶工程领域中，突变生物合成技术（technology of mutasynthesis）和选择性生物催化合成（selective biocatalytic synthesis）等生物技术为生物合成药物的飞跃式发展奠定了基础。

天然药物主要来源于植物、动物和矿物（微生物也是属于植物门），尤其植物种类繁多，结构复杂，即使是同一植物中所含有的化学成分有几十至数百种之多，并且结构各异，形成机制复杂。因此，进行科学分类对认识结构多样性的天然药物意义重大。

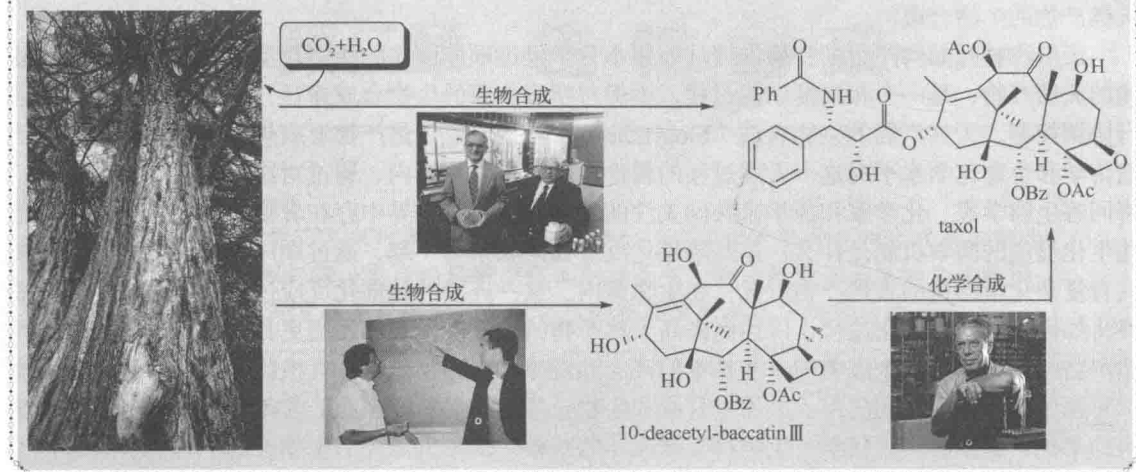
很难想象自然界结构多样的天然化合物仅仅来源于几个基本反应和原料。从乙酸、苯丙氨酸、络氨酸和鸟氨酸等原料经过一系列反应可以得到成千上万个天然产物，让我们领略到生命体系形成及作用规律的神奇，也提出一些问题：这些天然产物是如何形成的；结构之间是否存在关联；原料（前体）是否相同；反应机理是否相似。下面初步介绍生物合成的基本概念，简要分析天然药物的形成规律。

第一节 生物合成概述

案例 2-1

红豆杉是通过什么生物合成途径合成抗癌药物紫杉醇（taxol）？除了合成紫杉醇外，还合成了哪些紫杉醇的前体物？世界上有 7 个实验室完成了紫杉醇的全合成，为什么还不能在

工业上应用？目前生产紫杉醇的方法是什么？有无可能实现人工的生物合成？



新陈代谢简称代谢 (metabolism, 希腊语的意思是 change) 是指细胞内发生的并由复杂的酶促反应网络催化的生物化学物质的改变。植物有机体就是以代谢的方式不断与外界进行物质交换和能量交换, 并通过该过程来维持生命, 建立起其特有的形态、旺盛的生命并繁殖后代。生物合成途径 (biosynthesis pathway) 是指生物代谢产物的生源 (biogenesis) 和合成途径 (synthesis pathway), 研究植物的代谢产物在植物体内形成的前体 (precursor) 及中间体 (chemical intermediates) 的变化过程, 以及末端产物 (end products) 的形成。

一、一次代谢与一次代谢产物

一次代谢 (primary metabolism) 也称初级代谢或初生代谢或一级代谢, 是维持生命活动必不可少的过程, 几乎存在于所有的绿色植物中。我们以植物中糖、蛋白质、脂质和核酸这些物质的形成为例说明一次代谢与一次代谢产物 (primary metabolites)。

图 2-1 是植物体内存在的物质代谢过程示意图, 是光合作用和糖代谢等产生一次代谢产物的全过程。在绿色植物一次代谢产物的形成过程中, 叶绿素发挥着重要作用, 它通过光合作用将二氧化碳和水合成为糖类。光合作用产生的糖进一步通过糖代谢产生丙酮酸 (pyruvic acid)、磷酸烯醇丙酮酸 (PEP)、赤藓糖-4-磷酸 (erytrose -4- phosphate, E. 4. P)、核糖 (ribose)、腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 和辅酶 I (NADPH) 等物质, 进一步合成核酸、肽及蛋白质等一次代谢产物。例如, 丙酮酸经过氧化、脱羧后生成乙酰辅酶 A (Acetyl CoA), 再进入三羧酸 (TCA) 循环体系中, 生成一系列的有机酸及丙二酸单酰辅酶 A (Malonyl CoA), 并通过固氮反应得到一系列的氨基酸。

上述过程几乎存在于所有的绿色植物中, 对于所有生物来说基本是相同的, 它是维持植物生命活动的基础, 称之为一次代谢过程。糖、蛋白质、脂质、核酸等这些对植物机体生命活动来说不可缺少的物质, 则称为一次代谢产物, 广泛分布于生物体内。