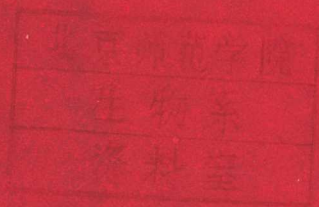


生育调节剂合成化学新进展

RECENT ADVANCES IN SYNTHETIC CHEMISTRY FOR FERTILITY REGULATING AGENTS



Editorial Department of the Journal of Reproduction
& Contraception

序 言

生育调节药物的合成化学研究是计划生育科研的重要领域之一，因为人们首先是向药物化学家们索取药。随着世界各国对人口控制问题的日益深切关注，药物化学家的任务也更为紧迫和艰巨了，近年来，该领域的研究已取得了不少新进展。为了交流新的信息及讨论今后的发展方向，中华人民共和国卫生部与世界卫生组织联合举办了“生育调节剂合成化学学术讨论会”，会议由上海市科学技术委员会组织筹备，于1981年11月2-4日在上海召开。来自中、美、瑞典、瑞士等国的70名学者和专家出席了这次学术讨论会，不少与会的著名药物化学家在会上报告了论文。本书系该次会议论文的汇编。

本文集刊载了11篇论文，内容广泛涉及甾体激素、前列腺素和植物抗生育剂等的合成化学进展。其中关于海产甾醇、A环失碳酯抗生育活性与雌激素活性的分化、具有抗着床与抗早孕活性的甾体酮肟的合成与筛选、以海产柳珊瑚为原料的前列腺素合成路线，以及改进与创新的前列腺素全合成路线等的论述都是这一领域的研究前沿。论文中令人感兴趣的还有天花粉、芫花萜、土槿皮乙酸、梔子花、巴拉圭菊等植物抗生育剂的研究成果。中国首创的男用避孕剂棉酚的衍生物及类似物的合成与筛选工作也是引人瞩目的。

诚然，上述许多研究成果还只是处于实验研究阶段，而从实验室发展到临床应用还有一段很长的路程要走。但我们相信，通过不懈的努力，不断地攀登，新的、更理想的生育调节药物一定能早日贡献给人类。

高怡生

目 次

调节生育植物的化学成分研究.....	高怡生 朱元龙(1)
天然产物的化学及其在控制生育方面的最新进展.....	Ch. 达姆(12)
海产甾醇的结构测定、可能的生物功能及其应用于计划生育的可能性(摘要)	C. 杰拉西(19)
我国甾族避孕药的化学研究.....	黄 量(22)
11-氧化 19 失碳甾族化合物研究的进展.....	G. 斯道克(35)
A-Nor 甾体化合物的合成.....	李瑞麟 马如鸿(38)
甾体酮肟化合物的研究——合成、筛选和内分泌研究	湖北医药工业研究所 武汉医学院计划生育研究所(44)
天然和改良的前列腺素合成.....	P. 克莱伯(50)
前列腺素合成研究在中国的进展.....	何煦昌(61)
合成和筛选棉酚衍生物及类似物的初步报告——简化棉酚分子的尝试	吴国沛 王文华等(71)
从化学家到消费者——药物发展.....	E. 迪克法鲁西(78)

CONTENTS

- Studies on the Chemical Constituents from Plants for Fertility Regulation
..... *Gao Yi-sheng, et al.* (1)
- Recent Progress of Natural Product Chemistry and Potential Application in Fertility Control *Christoph Tamm* (12)
- Marine Sterols: Structure Determination, Possible Biological Function and Potential Application to Fertility Control (*Abstract*) *Carl Djerassi* (19)
- The Chemical Studies of Steroid Contraceptives in China *Huang Liang* (22)
- A Flexible General Approach to 11-Oxygenated 19-Norsteroids (*Abstract*)
..... *Gilbert Stork* (35)
- The Synthesis of A-Nor Steroids *Li Rui-ling, Ma Ru-hong* (38)
- Research on Steroid Oximes—Their Synthesis, Biological Evaluation and Endocrinology *Hubei Pharmaceutical Industrial Research Institute, et al.* (44)
- Synthesis of Natural and Modified Prostaglandins *Pierre Crabbe* (50)
- Progress of Prostaglandins Synthesis in China *He Xu-chang* (61)
- A Preliminary Report on the Synthesis and Screening of Gossypol Derivatives and Analogues—an Attempt to Simplify the Gossypol Molecule
..... *Wu Gou-pei, Wang Wen-hua, et al.* (71)
- From Chemist to Consumer—Drug Development *Egon Diczfalusy* (78)

调节生育植物的化学成分研究

高怡生 朱元龙

(中国科学院上海药物研究所)

按目前人口增长率,到20世纪末,世界人口将突破60亿。因此对人类生育的控制已成为全球关注的一个重要问题,迫切需要有效、安全和乐于被人们所接受的避孕药、具问世。过去,就世界范围而言,所有寻找口服避孕药的研究几乎都是合成药类型的,特别是制备甾体化合物,并已证明一些甾体化合物是有效的避孕药。七十年代,前列腺素在调节生育上的应用,开辟了另一个有前途的领域,但是它们都存在着某些副作用,因此,从植物界中寻找理想的调节生育物质,已越来越受到国内外有关方面的重视。1979年,世界范围内的有关科学家成立了植物抗生育剂的专题研究组。同年,世界卫生组织人类生殖处与我国在计划生育方面建立了协作关系,因此,在植物抗生育剂的研究中,我们将和世界有关科研人员有着广泛的协作内容。在美国芝加哥大学设立的计算机贮存的避孕植物药文献库,对我们开展研究工作是一个有利的条件。根据我们过去实践的体会,深信在全世界共同努力下,再经过十年,有可能从植物中找出理想的生育调节剂。

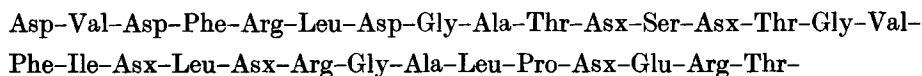
中国的人口占全世界的四分之一,计划生育受到我国政府的高度重视。在科研人员及广大群众努力配合下,为降低人口出生率已作出了一定贡献,其中我国的传统医药及民间草药作为抗生育剂发挥了一定的作用,因此,从传统医药及民间药物中寻找调节生育的植物成分,其潜在力量不应低估。这是由于(1)古代中国已经注意到抗生育的植物成分。早在公元前16世纪《山海经》一书中就记载“蓍蓂食之使人无子,黄棘服之不孕”,指出了植物的抗生育作用。几千年来,中国传统医学对抗生育有其自己的理论,认为宫寒、痰湿、宿疾是不孕的基本原因;而辛热、峻攻、逐瘀、破气、滑利等的方药是堕胎的基本方法。根据这些理论和方法,从中草药中寻找抗生育物质是国内不少计划生育研究单位所遵循的途径。(2)中药文献,即各种本草现存的约有三、四百种。从这些文献资料中可以提供寻找抗生育物质的线索。试以本草纲目而言^[1],其间载有1892种药物(包括植物、动物与矿物),其中作为妊娠禁忌的有85种(植物占41种),作为堕胎的有72种(植物有42种),由此可见其他。

我们常优先予以考虑在这些植物中寻找抗生育物质。至于民间流传秘方更是众多,但需要加以仔细研究,并要经近代临床科学验证。即使如此,民间秘方仍是一个寻找调节生育物质的丰富源泉。下面所介绍的一些抗生育化学成分,其中有些即是从这些途径中发掘出来的。

近年来,我国研究得比较系统的抗生育植物化学成分有:

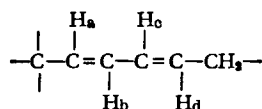
1. 天花粉蛋白(Trichosanthin)

天花粉(Trichosanthes kirilowii)是从中国民间引产药——“天皂合剂”中筛选出来的。经研究,发现天花粉蛋白(trichosanthin)为引产的有效成分。天花粉蛋白为白色结晶,分子量为24,000(用SDS聚酰胺法及沉降速率法测定),它由丙、精、天冬、天冬酰、谷、谷酰、甘、组、异亮、亮、赖、甲硫、苯丙、脯、丝、苏、色、酪及缬氨酸等19种氨基酸所组成。由于没有能形成二硫键的氨基酸,因此可以推测天花粉蛋白为一条多肽链所构成的,其等电点为9.4,系碱性蛋白。N末端及C末端均为天冬氨酸。我国学者已搞清了N末端起的30个氨基酸的顺序^[2]即:



2. 芫花酯甲及其同系物

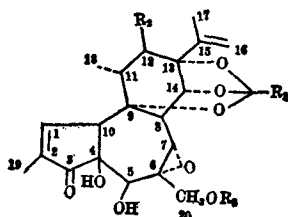
据本草纲目中记载,芫花根(Daphne genkwa)可用作引产。现已获得一种二萜类的有效成分,称之为芫花酯甲,并已应用于临床。芫花酯甲(Yuanhuacine)的熔点为204—206℃,分子式为C₃₇H₄₄O₁₀,按常法可制得二乙酰化物(I)C₁₄H₄₈O₁₂,六氢化物(II)C₃₇H₅₀O₁₀及丙酮缩合物(acetonide)(IV)C₄₀H₄₈O₁₀。芫花酯甲的NMR除δ7-8区域外均与已知物huratoxin^[9]类似,且其乙酰化物(I)、六氢化物(II)与其huratoxin相应衍生物的NMR亦十分相似,说明它们可能有相同类型结构。酯甲的质谱除m/e 648(M⁺)以外,还有630(M-18)、617(M-31)、599(M-18-31)、538、527等峰,其裂解方式亦与huratoxin基本一致,而m/e 538符合二萜母核的离子峰。因此,推测酯甲可能具有与huratoxin相同母核的二萜原酸酯。将酯甲(I)以碱水解得苯甲酸,知分子中有苯甲酸酯结构;又酯甲氢化物(II)以盐酸-甲醇水解可得正癸酸甲酯,后者与已知品在GC-MS中测定核对证实。酯甲(I)在250兆周的NMR上,δ5.4-6.7的各烯质子信号相互分开,根据它们的偶合常数(J_{ab} 15.6, J_{bc} 10.2, J_{cd}15, J_{de} 7赫)显然具有反式共轭双烯部分结构:



由于上述水解条件不同,知苯甲酸系以一般酯的形式与二萜母核相连,而十碳共轭双烯应以原酸酯形式与母核相连。同时,由于酯甲能形成丙酮缩合物,从而证明苯甲酸酯应连接在12位上。

综上所述,酯甲的结构推定如表[1, 2]的(1)所示^[3]。其后Kupchan氏^[4]从Gnidia latifolia及G. glaucus植物中分得gnidilatidin,此为油状物,结构证明与芫花酯甲相同。我国作者现又从芫花中分得另外二个新的引产有效的二萜原酸酯,称为芫花酯乙(yuanhuadine)[表1, 2]的(2)及芫花酯丙(yuanhuafine)[表1, 2]的(3),它们与酯甲结构的差别仅为酯基团不同而已。二者均证明有引产效果。

基于这一类二萜化合物的抗生育作用，因此从同科属的其他植物(生源角度)研究了酯甲的同系列成分。现已从中草药黄芫花(*Wikstroemia chamaedaphne*)、唐古拉瑞香(*Daphne langutica*)及黄瑞香(*Daphne giraldii*)分得一些二萜原酸酯化合物，均具有相同母核[表 1, 2]。这些研究的目的在于寻求更好的类似物，同时将对这类化合物进行结构改造，以制备毒性较低而有更好生物活性的衍生物。

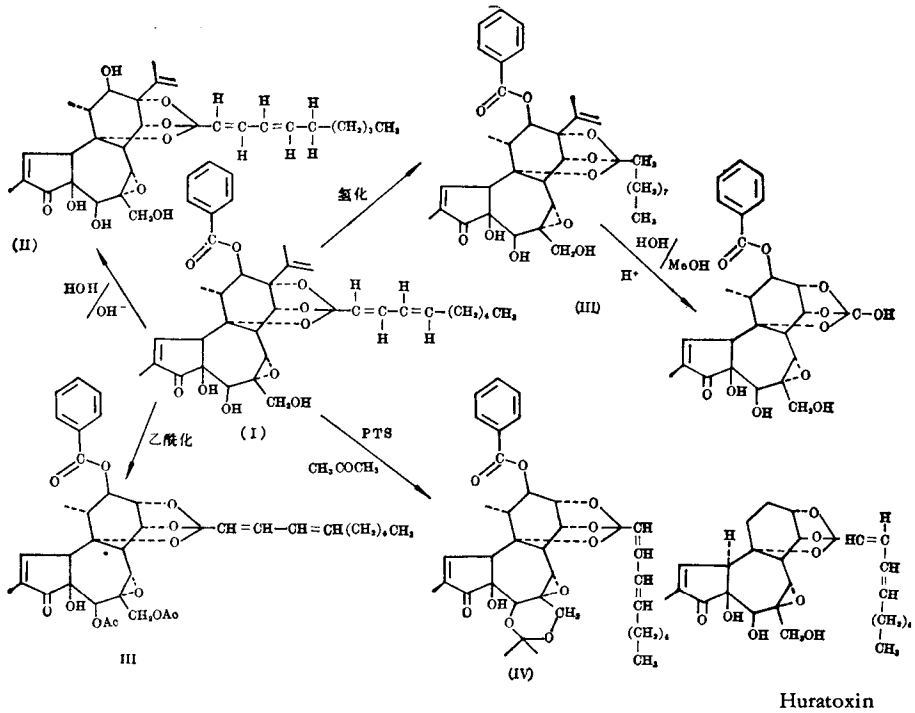


〔表 1〕

	R ₁	R ₂	R ₃
(1)	$\begin{array}{c} \text{H} & & \text{H} \\ & \diagdown & / \\ & \text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C} \\ & / & \diagdown \\ \text{H} & & \text{H} \end{array} \text{CCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	C ₆ H ₅ COO-	H-
(2)	$\begin{array}{c} -\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array} \text{CCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	CH ₃ COO-	H-
(3)	-C ₆ H ₅	CH ₃ COO-	H-
(4)	-C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ COO-	H-
(5)	-C ₆ H ₅	H-	H-
(6)	-C ₆ H ₅	OH-	H-
(7)	-C ₆ H ₅	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}=\text{CCOO}-$	H-
(8)	-C ₆ H ₅	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}(\text{CH}=\text{CH})_3\text{COO}-$	C ₁₅ H ₃₁ COO-
(9)	-CH ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃	H-	H-

〔表 2〕

植 物	化 学 成 分
芫花 <i>Daphne genkwa</i>	芫花酯甲(yuanhuacine) (1) 芫花酯乙(yuanhuadine) (2) 芫花酯丙(yuanhuafine) (3)
黄瑞香 <i>Daphne giraldii</i>	瑞香毒素(daphnetoxin) (4) 12-苯氧代瑞香毒素(12-benzoyldaphnetoxin) (5) 黄瑞香甲素(giralitin) (6)
唐古拉瑞香 <i>D. tangutica</i>	griditrin (7) griditrin-20palmitate (8)
黄芫花 <i>Wikstroemia chamaedaphne</i>	simplexin (9)



3. 土槿皮酸 (Pseudolaric acid)

从中国特有植物金钱松 (*Pseudolarix kampfieri*) 的树皮中分得三种有机酸, 称为土槿皮甲、乙及丙酸 (Pseudolaric acid A, B, C)。经药理试验表明, 土槿皮乙酸对大白鼠、家兔、狗等动物有明显的抗早孕效果。研究证明其化学结构为一类新型的二萜类化合物。

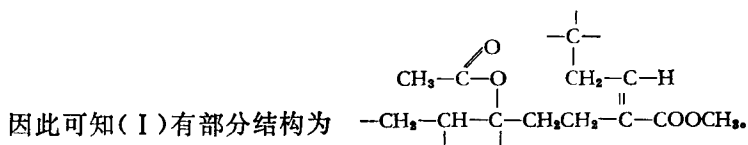
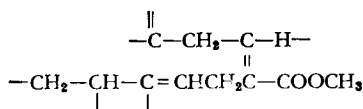
土槿皮乙酸 (I) 分子式为 $C_{23}H_{28}O_8$ (m/e 414.1678), 从 ^{13}C NMR 测知有四个羰基及三个双键, 并结合分子式、不饱和数计算, 知土槿皮乙酸为具有三个环的酸。土槿皮乙酸 (I) 以 3% KOH 处理, 在室温下放置 15 分钟后可得一个二酸化合物 (II) $C_{22}H_{26}O_8$, 若放置过夜则得去乙酰二酸化合物 (III) $C_{20}H_{24}O_7$ 。比较 (I)、(II)、(III) 的 ^{13}C NMR 及 1H NMR, 得知 (I) 结构中有甲酯基、乙酰基及内酯。对 (II) 的 NMR 测定, 结果可见三个反式烯质子信号 (δ 5.84, $J=14$; 6.48, dd, $J=14$; 7.16, d, $J=10$)。当照射 δ 1.97 (甲基) 时, δ 6.48 信号增益 36%, 表明其旁 (C-17) 有甲基; 当将 (I) 臭氧化, 可得丙酮酸。

因此可知 (I) 中有 $\begin{array}{ccccccc} & & CH_3 & & H & & | \\ & & | & & | & & | \\ HO-C & -C & =C & -C & =C & -C- \\ & || & H & & H & | \\ & O & & & & \end{array}$ 的部分结构。又在 (I) 的 NMR 中可

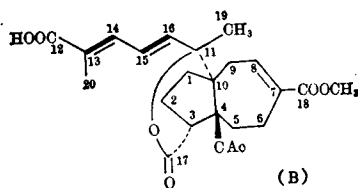
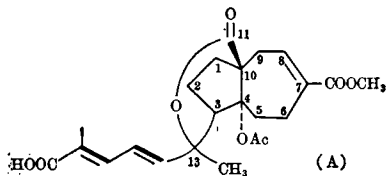
见另一个烯质子信号 (δ 7.20) 与两个丙烯 CH_2 峰, 这表明具有 $\begin{array}{c} -CH_2-C=C-COOR \\ | \\ -CH_2-H \end{array}$

部分结构。由双照射实验进一步证明此质子与丙烯基质子 (δ 2.16, 2.88) 偶合。若将 (II) 甲酯化后再以亚硫酸氯-吡啶脱水得脱水物 (V), 从 NMR 中可看到 5 个丙烯质子信号, 其所生成的新的烯质子 (δ 5.63, dd, $J_{AM}=8$) 与其他两个丙烯基偶合 (δ 3.27,

2.87), 用双照射实验进一步证明(V)的分子中有如下部分结构:

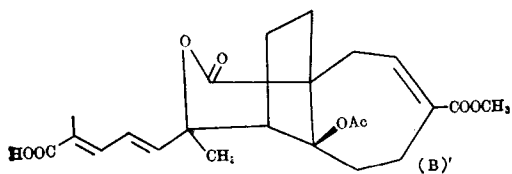
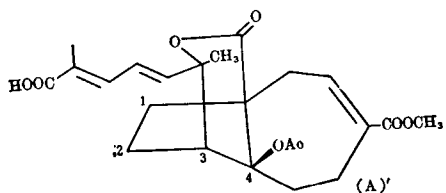


(I)的¹³C-NMR在δ 90.2及83.7有两个信号表示有二个带有氧原子的季碳。其中一个碳原子连接乙酰基氧原子,而另一个连接内酯氧原子。同时在(V)、(I)的NMR中可见有季碳甲基(δ 1.57,5),表明此甲基连接于带有内酯氧原子的那一个季碳原子上。因此,土槿皮乙酸的结构,可定为下列两种可能式:



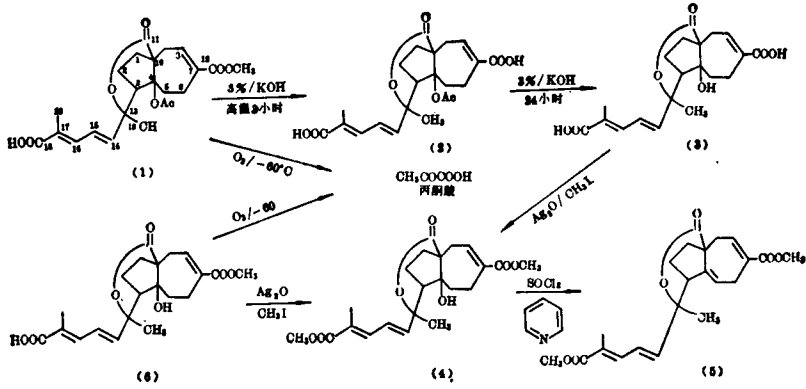
若乙酸为(B)式,则19-CH₃必受到Δ^{7,8}双键的屏蔽效应,但在(I)及六氢土槿皮乙酸的NMR中均未见此影响。因此确定土槿皮乙酸的平面结构为(A)式所示。

从乙酸的分子模型来看C₃-C₁₃及内酯环C₁₀-C₁₁必须是横键,又基于(I)在MS中极易失去乙酸及(IV),亦易脱水产生(V)的事实,表明乙酰基亦为横键。在(I)、(II)、(III)的NMR中看到19-CH₃信号在δ 1.5-1.6,而(V)中此甲基信号却在δ 1.31,这是由于受到了Δ^{4,5}双键的屏蔽效应,故19-CH₃必须与七元环同在一边,所以C-3、C-4、C-10及C-13是SSRS(A')或RRSR(B')式:



由土槿皮甲酸的X-衍射分析结果来看^[5], (I)的立体结构应为(B')式所示。

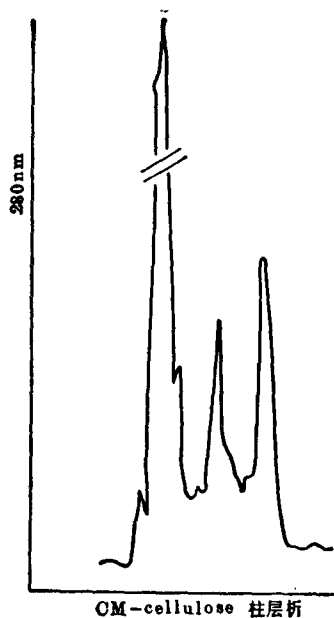
土槿皮丙酸C₂₁H₂₆O₇与乙酸两者的光谱极为相似。丙酸的甲酯化合物与(III)的二甲酯化合物(IV),经IR及混合熔点试验证明同为一物。因此,证明丙酸即为去乙酰土槿皮乙酸,其间的反应变化见下图所示。



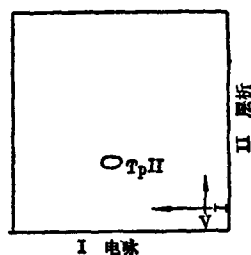
4. 天花粉多肽

天花粉蛋白(Trichosanthin)的引产作用早已确定, 并知其对绒膜细胞有专一性的破坏作用; 而天花粉鲜汁不但对绒膜而且对蜕膜细胞也有损伤作用, 因此推测天花粉抗生育成分不但是天花粉蛋白, 而且还有其他对蜕膜有作用的成分, 而对蜕膜有作用的物质就有成为抗早孕剂的可能性。经探索分离, 经中国科学院上海细胞生物研究所人体早孕蜕膜细胞体外培养试验, 今已发现天花粉中的肽类是对蜕膜有作用的有效成分, 中国科学院上海药物研究所从中分出了一个具有活性的七肽, 称之为括肽 I。关于多肽的抗生育研究很少见有报道。1973 年 Gran^[6] 氏报告从非洲产的白花蛇舌草(*Oldenlandia affinis*)中分出分子量为 4,000 的多肽, 在体外对人的受孕子宫有收缩作用, 但其后未见进一步报告。

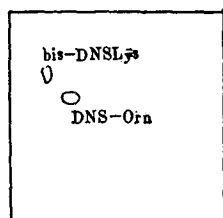
括肽- I 是从天花粉鲜汁中除去蛋白, 再通过 Sephadex G 25 及 CM-32 离子交换纤维粉层析梯度洗脱, 然后收集其中一个峰, 冰冻干燥而得[见图 1]。括肽 I 用纤维素板双向层析呈单一斑点[图 2]。按常法水解后进行氨基酸分析(日立 835), 发现该肽由鸟氨酸(7.36 毫微克分子)及赖氨酸(1.96 毫微克分子)所组成。按相对于赖氨酸残基为 1, 两者残基数应为 6:1。括肽- I 水解物的丹磺酸化样品聚酰胺薄膜分析结果表明括肽- I 的 N 末端为鸟氨酸[见图 3]。利用最近几年在蛋白质研究中采用的 DABITC/PITC 双偶合法, 测定了括肽- I 的 N 末端部分顺序, 结果得知其 N 端相联的两个氨基酸, 均为鸟氨酸, 其他五个氨基酸的顺序测定尚在进行中。括肽 I 的分子量由凝胶过滤法测定其值约为 1,100。



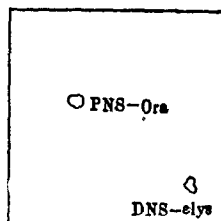
〔图 1〕



〔图 2〕



全水解后 丹磺酰化物
聚酰胺薄膜分析



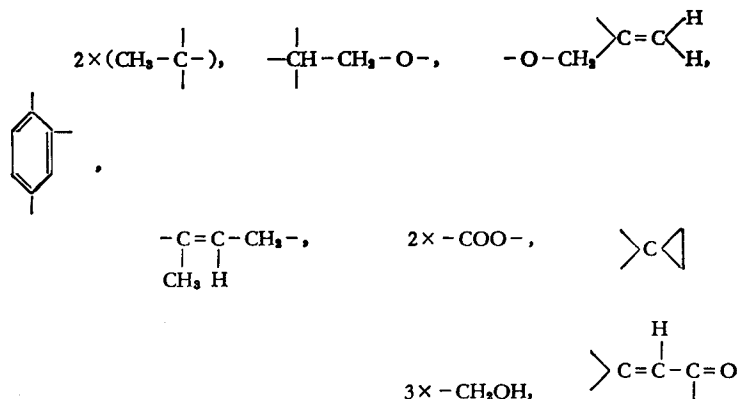
N-末端 丹磺酰化物
聚酰胺薄膜分析

〔图 3〕

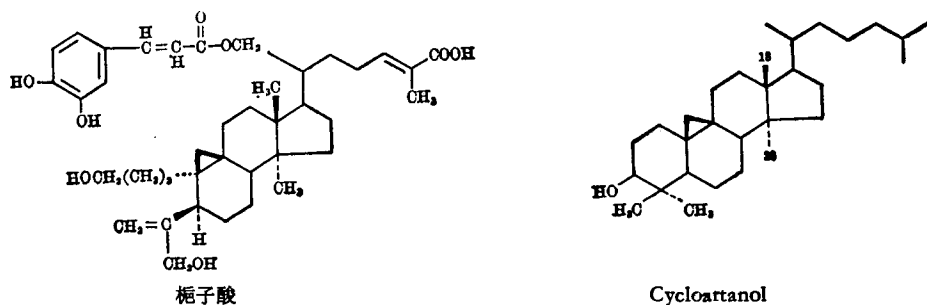
5. 梔子酸 (Gardenic acid)

梔子花 (*Gardenia jasaminoides*) 是中国云南省民间发掘的一个抗生育植物，经研究获得一个酸性化合物的部位 (简称 E-97)，它对大白鼠、狗等动物均有明显的抗早孕作用^[7]。现经进一步分离、纯化，从此部位中分得一个结晶性酸性成分。暂称梔子酸 (简称 AF 103)。此成分在大白鼠上初步试验，表明有一定抗早孕作用，其化学结构可能为一个新的天然化合物。

梔子酸 (I) 熔点为 94℃，白色微柱状结晶，分子式为 $C_{39}H_{54}O_8 (M^+ 650)$ ，从其 1H NMR 及 ^{13}C NMR 中的信号分析，可知 (I) 中有如下结构：



按不饱和数计算，(I)应为三环化合物(除去环丙烷基)。将(I)以常法乙酰化得四乙酰化物；重氮甲烷甲酯化得二甲酯化物。此均由400兆周的NMR谱核实，因此可知(I)中存有2个醇羟基，2个酚羟基及一个羧酸基，另一个羰基应为酯基团。若将(I)用碱水解，证实酸部分为咖啡酸；当用酸性甲醇水解时，则可获得咖啡酸甲酯，因而证明(I)中具有咖啡酸基团的部分结构。从分子式来计算，除去咖啡酸基团(9个碳)剩下为 C_{30} ，因此其余部分可能为三萜结构，并具有三个环。在自然界中带有环丙烷基的三萜只有Cycloartanol类， C_{30} 部分很可能为3,4开环化合物(3,4Seco-)，因此推测梔子酸的结构可能为：



从(I)中，连在C-18及C-28上的2个 $-\text{CH}_3$ 的 δ 值与Cycloartanol相应 $-\text{CH}_3$ 的 δ 值是一致的，这对所推测的结构又提供了一个有力的证据。咖啡酸基团连结的位置也没有问题，因为在NMR上 $\text{OCH}_2-\text{CH}-$ 是很明确的。

关于梔子酸结构的进一步证明，目前正在继续工作中。由于培养合格晶体尚未成功，X-衍射分析尚有待进行。

6. 棉酚(Gossypol)

棉酚作为男用抗生育剂，我国于1972年即试用于临床。棉酚的化学成分已有另文详细报告，此不赘述。在这里，仅简要介绍从植物中分出右旋棉酚及与棉花相同科属植物的筛选工作。

目前的棉酚均为消旋体，将其左、右旋光学体拆分能否提高抗生育作用并减少副作用值得探索。为此，从中国海南野生的锦葵科植物杨叶肖槿(*Thespesia populnea*)

中分离得到右旋棉酚 $[\alpha]_D^{20} + 420 \pm 0.03$ ，以相当于消旋棉酚 3 或 6 毫克剂量的右旋棉酚进行了试验，均未显示对动物附睾各段的精子活力有抑制作用，与此同时，大鼠的生长稍有阻滞。据此，提示消旋棉酚的抗生育活性及其毒性可能仅与左旋体有关^[8]。

棉花属于锦葵科 (Malvaceae) 植物。根据生源，其同科属植物中亦可能存在类似于棉酚的化合物，那么这些化合物抗生育作用又是如何呢？为此，根据植物分类学家意见，选择了一些与棉花亲缘关系较密切的锦葵科植物进行研究，分出了其中的酚性成分进行男用抗生育筛选。初步发现，其中吊灯花 (*Hibiscus schizopalates*) 的酚性物质有一定抗生育作用，值得进一步探讨^[9]。

以上是对我国近年来调节生育的植物化学研究作一简要的综述。虽然，我们在植物抗生育化学成分研究上获得了一些结果，发现了一些新的苗头，但是，作为寻找一个理想的抗生育剂的要求来讲，还有很大距离。不过，我们深信植物作为人类生育调节剂的潜在力量是很大的，这个领域的前景是光明的。

参 考 文 献

- [1] 李时珍(1975) 本草纲目 117页 人民卫生出版社
- [2] Shanghai Institute of Organic Chemistry (1979) In: "PRC—FRG Joint Symposium on Nucleia Acid and Protein" (abstract) 52 Shanghai
- [3] 应百平(1977) 化学学报 35(2):103
- [4] Kupchan, S. M., et al. (1976) *Journal of Organic Chemistry* 41: 3850
- [5] Li Zhu-lian, et al. (1980) In: "American Symposium on Chemistry of Natural Product" (abstract):63
- [6] Gran, L. (1973) *Liyodia* 36: 174
- [7] 陆荣发等(1981) 生殖与避孕 1(2):16-18
- [8] 姚晓瑜(1981) 生殖与避孕 1(2):51
- [9] Ksakata, K., et al. (1971) *Agricultural & Biological Chemistry* 35: 1084,2113

Studies on the Chemical Constituents from Plants for Fertility Regulation

Gao Yi-sheng Zhu Yuan-long

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences,
Shanghai, The People's Republic of China)

Abstract

Using plants for fertility regulation has had a long history and wide clinical practices in Chinese traditional and folk medicines. This report is to introduce some Chinese plants which are described in "Pen-Tsao-Kan-Mu" as emmenagogues, abortifacients or contraindications to pregnancy for selection in priority to the screening test.

The chemical work done on antifertility plants in recent years is reviewed too.

Trichosanthin has been obtained from the juice of *Trichosanthes kirilowii* and proved to be an active protein principle for inducing abortion during mid-gestation. The partial N-terminal thirty amino acids sequence of trichosanthin was determined by automatic Edman degradation.

Yuanhuacine (I), an active principle of Chinese herb Yuan-Hua, has been isolated and its structure proved to be a kind of diterpene ortho-ester. Six other analogues of yuanhuacine were also isolated from *Wiskstroemia chamaedaphne*, *Daphne giraldii*, and *D. langutica*.

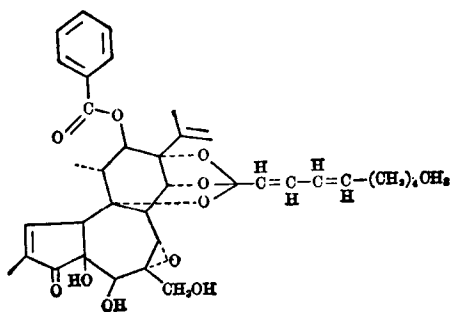
Recently, the novel diterpenoid, pseudolaric acid B isolated from the root bark of *Pseudolarix kaempferi*, was found to possess the effect of terminating early pregnancy in animals. The structure of pseudolaric acid B was assigned as (II) by spectral and chemical evidences. In another Chinese folk medicine, *Gardenia jasminoides*, a phenolic acid, named gardenic acid possessing some antifertility effect in preliminary animal tests, has been isolated. Its structure was suggested as (III) by spectral analysis and chemical degradation.

It is interesting that a plant peptide TPII has been proved to inhibit human decidual cell in vitro. The amino acids composition and partial N-terminal sequence of peptide TPII were determined. Its N-terminal residue is ornithine.

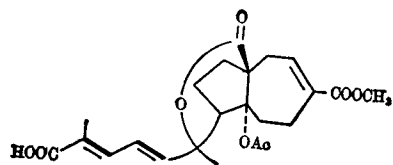
dl-Gossypol was first found as a male's antifertility agent in China. The d-gossypol has been obtained from *Thespesia populnea* but has not shown any antifertility activity in rats.

Through the screening tests of some other plants, e.g. *Malvaceae* family, for male antifertility effect, the phenolic part of *Hibiscus schizopelates* showed some significant effect.

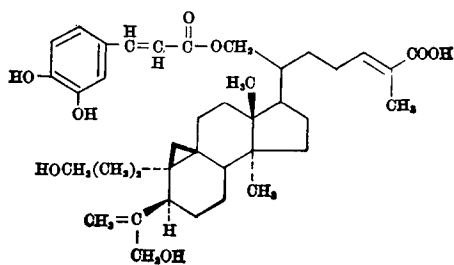
So, we believe that the prospect of discovery of active principles from plants for fertility regulation is sure to be bright.



I



I



I

Recent Progress of Natural Product Chemistry and Potential Application in Fertility Control

Christoph Tamm

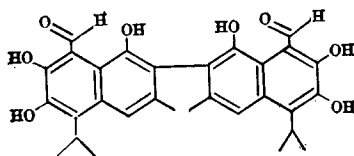
(Institute of Organic Chemistry of the University, St. Johanns Ring 19,
CH-4056 Basel, Switzerland)

Abstract

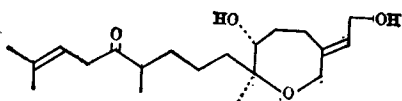
The present work at first deals with gossypol, a male contraceptive from cotton seed oil, and the antifertility agent zoapatanol which has been isolated from a Mexican plant, and then discusses two types of natural products of microbial origin. They exhibit remarkable biological activities. The first group is the trichothecene family (e.g. verrucarins, roridins, baccharins), which show antibiotic, antifungal, antiviral, insecticidal and cytostatic (antileukemic) activity. The second class of compounds are the cytochalasans (e.g. cytochalasins A, B and D, chaetoglobosins). They inhibit cytoplasmic cleavage in mammalian cell cultures and cell movement. Some cytochalasans are characterized by other interesting biological activities. Tests for antifertility have not been carried out yet. The biogenesis and approaches to the total synthesis of both classes of natural products are outlined.

1. Introduction

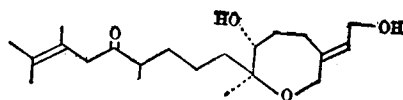
After the discussion of the chemistry and pharmacology of natural and modified prostaglandins and steroids it is the purpose of my lecture to draw your attention to further classes of natural products which might be used for fertility control. Clearly, gossypol and zoapatanol should be mentioned in the first place. Since gossypol, a male contraceptive from cotton seed oil, will be discussed by chinese scientists I shall limit myself to zoapatanol, a diterpene which has been isolated from the zoapatle plant, *Montanoa tomentosa* [1].



Gossypol



Zoapatanol



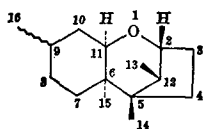
Montanol

The leaves of the plant have been used for centuries in Mexico in the form of a tea to induce menses and labor, and terminate early pregnancy. The biological properties of the compound have been studied widely [2]. It exhibits potent contractile effects on certain tissues with a profile of activity that appears to set it apart from prostaglandins and other vasoactive hormones. Several stereocontrolled total synthesis of (\pm)-zoapatanol, which contains an oxepane ring, have been published [3-6]. Montanol is a second substance which has been isolated from the same plant.

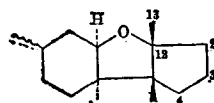
We ourselves have not contributed to this work. I therefore prefer to discuss two further types of natural products which we have studied in our laboratory in the past years. They are of microbial origin and exhibit remarkable biological activity. The first group is the family of the trichothecene mycotoxins and the second the class of the cytochalasans.

2 Trichothecenes

The trichothecenes are closely related secondary metabolites produced by various species of *Fungi imperfecti* [7] [8]. They are normally esters of sesquiterpene alcohols possessing the tricyclic trichothecane skeleton. All naturally occurring compounds contain an olefinic double bond at C(9), an 12, 13-epoxy group and various other oxygen functions. A rearrangement of the trichothecane skeleton to the apotrichothecane ring system takes place readily under suitable conditions.



Trichothecane



Apotrichothecane

Many of the natural 12,13-epoxy-trichothecanes show biological effects, such as antibiotic, antifungal, antiviral, insecticidal and cytostatic (antileukemic) activity, but they are also highly toxic. The metabolites may be divided into two groups, namely the alcohols and simple esters, and the more complex macrocyclic di- and triesters. The first macrocyclic compounds, the verrucarins and roridins, have been isolated in Basel from cultures of *Myrothecium verrucaria* and *Myrothecium roridum*. Their structures have also been elucidated in our laboratory. The metabolites yield the same sesquiterpene alcohol verrucarol upon base catalysed hydrolysis. However, they differ from each other by the nature of the acidic hydrolysis products. A large number of additional compounds have become known since. Representative examples are verrucarin A, roridin A, verrucarin J and baccharin. The latter compound has been isolated from *Baccharis megapotamica* (Asteraceae), an obscure Brazilian shrub growing in a swamp a 1000 miles south of Rio de Janeiro [9]. It is the first case of a trichothecene derivative occurring in higher plants. The chemical reactivity and the biosynthesis of the 12,13-epoxy-trichothecene system have been studied thoroughly in our laboratory using mainly verrucarol.