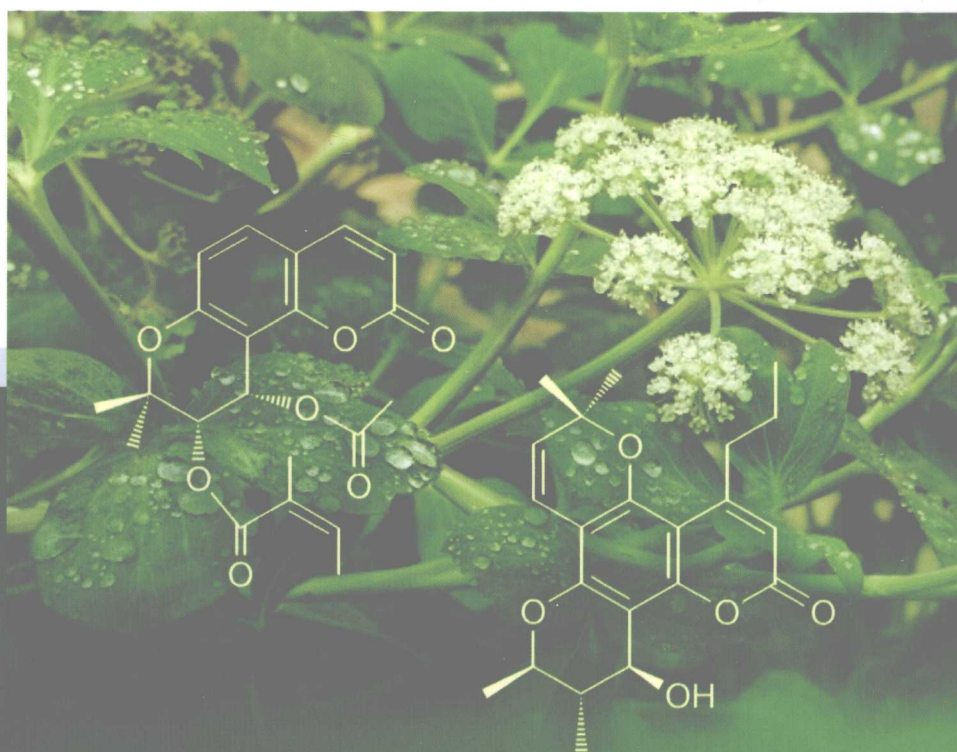


天然产物化学 丛书

香豆素化学

孔令义 主编



化学工业出版社

《天然产物化学丛书》编委会

主 任 于德泉

副主任 孙汉董

委 员 (按姓氏汉语拼音排列)

孔令义 林瑞超 陆 阳 师彦平 石建功 孙汉董

谭仁祥 屠鹏飞 王锋鹏 于德泉 庾石山 张东明

张培成 再帕尔·阿不力孜

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。多发色团吲哚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

香豆素是天然产物中一类重要化合物, 1820 年 Vogel 从黄香草木犀中分离得到第一个香豆素至今已有 180 多年的时间。香豆素类化合物由于具有多种生物活性而引起了天然药物化学家的极大兴趣, 已从自然界中分离得到大量的香豆素类化合物, 并在此基础上通过结构修饰和全合成方法得到很多活性香豆素类化合物, 其中一些作为药物已在临床上使用多年。如治疗急性胆道感染的亮菌甲素, 治疗各种关节炎、血栓闭塞性脉管炎和心绞痛等的瑞香素, 治疗银屑病的 8-甲氧基补骨脂素等都是成功的例子。

香豆素作为一类重要的天然产物也是许多传统中药和天然药物的有效成分。富含香豆素的中药材, 如前胡、蛇床子、花椒、祖师麻、秦皮等, 一直以来都是传统中药中的常用药。长期以来, 这些中药和相关的制剂已广泛运用于多种疾病的临床治疗。对常用中药中活性香豆素成分的阐明, 有利于有药用价值的香豆素化合物的发现, 并为相关中药科学完善的质量标准的制定奠定基础。

近年来发现的胡桐内酯类香豆素 (calanolide), 因具有显著抑制 HIV-1 逆转录酶的活性而备受国内外学者的重视, 活性最强的 (+) - calanolide A 可能成为一类非核苷的 HIV-RT 抑制剂, 而在不久的将来应用于临床, 这加深了人们对香豆素类化合物的生物活性的认识, 并希望通过深入研究, 发现更多具有显著生物活性的香豆素类化合物。

本书编者主要参考近 20 年国内外的文献, 并结合自己的研究工作, 对香豆素类化合物的提取分离、结构测定、结构修饰、生物合成、全合成和生物活性作了系统的介绍, 另外对异香豆素类的相关内容也作了简明扼要的阐述。本书作为《天然产物化学丛书》的组成部分, 可供天然产物化学相关专业的教师和科研人员以及研究生、本科生参考使用。

在本书编写过程中, 我的研究生罗俊、李迺娜、华淑贞、刘有强、陈庆、刘志芳、朱小璐、张维威、陈玉琪等同学在紧张的学习之余做了大量的文献查阅和总结工作。他们的辛勤劳动为本书的完成做出了重要贡献。在此我谨向他们表示诚挚的谢意!

本书编写过程中始终得到于德泉和孙汉董两位院士的热情关怀和具体指导, 谨向他们表示诚挚的谢意! 化学工业出版社和责任编辑为本书的出版做了大量的工作, 在此也一并表示感谢!

由于编者水平有限, 加之时间仓促, 本书内容可能有不妥之处, 恳请读者批评指正!

孔令义

2007 年 11 月

目 录

第1章 总论	1
1.1 概述	1
1.1.1 香豆素的基本结构特征	1
1.1.2 香豆素在植物界的分布及存在形式	1
1.1.3 香豆素的研究进展	2
1.2 香豆素类化合物的药用现状及前景	3
1.2.1 药用香豆素类化合物	3
1.2.2 香豆素类化合物活性成分研究开发前景	5
参考文献	6
第2章 香豆素类化合物的结构类型及其来源	9
2.1 香豆素类化合物的生源途径	9
2.2 香豆素类化合物的结构类型及其来源	9
2.2.1 简单香豆素类	9
2.2.2 呋喃香豆素类	12
2.2.3 吡喃香豆素类	14
2.2.4 其他香豆素类	16
2.3 香豆素类化合物的物理化学性质	19
2.3.1 性状及溶解性质	19
2.3.2 荧光性质	19
2.3.3 内酯性质	20
2.3.4 取代基的反应	21
2.3.5 氧化反应	22
2.4 近十年分离鉴定的香豆素类化合物	23
参考文献	66
第3章 香豆素类化合物的提取与分离	72
3.1 提取方法	72
3.1.1 溶剂提取法	72
3.1.2 水蒸气蒸馏法	72
3.1.3 升华法	73
3.1.4 超临界流体萃取技术	73
3.2 分离方法	74
3.2.1 酸碱分离法	74
3.2.2 各种色谱方法	75

3.2.3 用于分离香豆素类化合物的新方法	78
参考文献	87
第4章 香豆素类化合物的结构测定及波谱学特征	88
4.1 化学方法	88
4.1.1 平面结构的测定	88
4.1.2 立体结构的测定	89
4.2 波谱学方法	90
4.2.1 紫外吸收光谱	90
4.2.2 红外吸收光谱	91
4.2.3 核磁共振波谱	92
4.2.4 质谱	96
4.2.5 CD 谱和 ORD 谱	99
4.3 香豆素类化合物结构测定方法的新进展	100
4.3.1 二维核磁共振技术	100
4.3.2 各种离子源质谱技术	104
4.3.3 X 射线单晶衍射测定相对构型	107
4.4 香豆素类化合物结构测定实例	110
4.4.1 吡喃香豆素	110
4.4.2 具有多取代基的复杂香豆素类化合物	113
参考文献	117
第5章 香豆素类化合物的结构修饰与全合成	118
5.1 香豆素类化合物的结构修饰	118
5.1.1 简单香豆素的结构修饰	120
5.1.2 呋喃香豆素的结构修饰	122
5.1.3 吡喃香豆素的结构修饰	124
5.1.4 其他香豆素的结构修饰	127
5.2 香豆素类化合物的全合成	134
5.2.1 简单香豆素的合成	135
5.2.2 呋喃香豆素的合成	137
5.2.3 吡喃香豆素的合成	139
5.2.4 其他香豆素的合成	141
5.3 香豆素的生物合成	147
参考文献	152
第6章 香豆素类化合物的生物活性	154
6.1 抗病毒及抗 HIV 活性	154
6.1.1 简单香豆素类	154
6.1.2 呋喃香豆素类	155

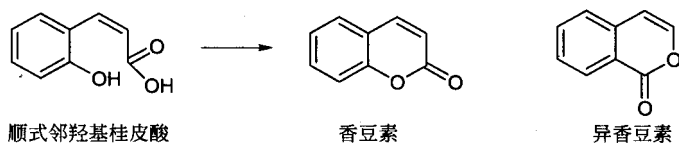
6.1.3 吡喃香豆素类	156
6.1.4 其他香豆素类	159
6.2 其他活性	159
6.2.1 抗真菌作用	159
6.2.2 抗菌和抗寄生虫作用	161
6.2.3 细胞毒性和抗癌作用	166
6.2.4 抗炎和自由基清除作用	172
参考文献	176
第7章 异香豆素类化合物	178
7.1 概述	178
7.2 结构类型和来源	178
7.2.1 生物合成途径	179
7.2.2 结构类型和来源	181
7.3 提取分离方法	185
7.3.1 岩白菜内酯	185
7.3.2 芫荽中的异香豆素	185
7.4 结构测定	186
7.4.1 波谱方法	186
7.4.2 质谱法	189
7.4.3 结构测定实例	189
7.5 化学反应和全合成	191
7.5.1 化学反应	191
7.5.2 异香豆素的全合成	191
7.5.3 二氢异香豆素的立体选择性合成	193
7.6 生物活性	194
参考文献	196
植物名称对照表	198
化合物名称中英文对照表	199
索引	201

第1章 总论

1.1 概述

1.1.1 香豆素的基本结构特征

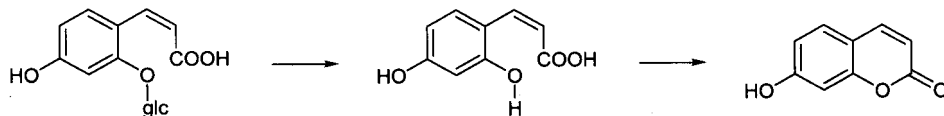
香豆素类化合物是一类具有芳香气味的天然产物，是重要的药用天然活性化合物。本类化合物具有苯并 α -吡喃酮母核，可视为顺式邻羟基桂皮酸脱水形成的内酯；从广义上讲，香豆素类亦可看做是具有 C_6-C_3 结构的苯丙素类化合物。根据其生物合成途径不难发现，绝大部分的香豆素 C-7 位存在羟基或醚基取代^[1]。此外，异香豆素作为香豆素的异构体则以苯并吡喃-1-酮作为其母核，该类化合物将作为独立部分在第 7 章加以介绍。



1.1.2 香豆素在植物界的分布及存在形式

香豆素类化合物是广泛存在于高等植物的次生代谢产物，苔藓植物和蕨类植物鲜见香豆素的存在，裸子植物只有在少数种中存在。根据周荣汉^[2]等人的统计，有 100 多科属植物含有香豆素成分，主要集中分布于伞形科、芸香科、豆科、菊科、瑞香科、木犀科等植物类群。如由 240 ~ 300 个属的 3000 多种植物组成的伞形科植物中，有 80 多个属的 410 多种植物均发现有香豆素存在^[3]。在裸子植物柏科的刺柏属、罗汉柏属及松科的松属等少数种中也发现香豆素的存在。香豆素的双分子聚合物则多存在于芸香科的石椒草属、芸香属，豆科的小冠花属，瑞香科的瑞香属、结香属、堇花属等植物中。香豆素的三聚体在堇花属中也有发现。常用中药材如前胡、蛇床子、花椒、祖师麻、秦皮、枳实等均富含香豆素类成分。香豆素类化合物的详细分布类群可参见周荣汉^[2]主编的《植物化学分类学》。

香豆素类化合物在植物体内的存在形式多样，大部分以单香豆素形式存在，少部分以双分子或三分子的聚合物形式存在。香豆素也可以和其他结构单元结合，形成香豆素复合物。例如，与糖结合形成香豆素苷；与苯丙素结合形成香豆素-木脂素复合物；与倍半萜结合形成倍半萜香豆素等。香豆素在植物体的各个部位均有存在，往往是一族化合物共存，同一科属植物中的香豆素常有相同的结构特征。在生物体内，一部分香豆素成分的原型是以邻羟基桂皮酸苷的形式存在，遇到外源性刺激时，体内的水解酶被激活，酶解后的邻羟基桂皮酸（苷元）立即内酯化而成香豆素。



1.1.3 香豆素的研究进展

第一个天然香豆素是由 Vogel 在 1820 年从圭亚那的零陵香豆, 即黄香草木犀中获得的, 香豆素的英文名 (coumarin) 就来源于零陵香豆的加勒比语名称 “coumarou”^[4]。从此以后, 香豆素类化合物引起了植物化学家极大的兴趣, 多种有生理活性的香豆素类化合物被发现。到 1999 年, 共发现了 1785 种单香豆素、77 种双香豆素、4 种三香豆素^[5]。

现代分离和结构鉴定技术的运用和发展, 为香豆素的快速发现提供了强有力的手段。超临界流体技术^[6-8]的运用大大提高了香豆素的提取效率; 制备型高效液相色谱^[9,10]和高速逆流色谱 (HSCCC) 的运用^[11-14], 大大提高了香豆素的分离效率; 各种 2D-NMR 技术和 X 射线单晶衍射技术的进步, 使香豆素的结构鉴定越来越方便。根据文献的统计数据^[4], 1812—1980 年的 170 年间, 共发现了 786 种香豆素化合物, 而 1981—1999 年短短 20 年之间, 就有超过 1000 种的香豆素被发现。一系列结构新颖的香豆素, 如倍半萜香豆素, 甾牛儿基香豆素, 异戊烯基呋喃香豆素, 香豆素-木脂素复合物等也多有发现。香豆素的二聚体、三聚体, 香豆素的硫酸酯、含氯衍生物以及与其他结构单元的聚合物也有较多发现。以传统中药前胡为例, 白花前胡和紫花前胡是现代中药前胡的主流品种, 对其化学成分的研究受到特别重视。从 20 世纪初日本学者有马纯三对日本产紫花前胡进行化学成分研究以来, 对白花前胡^[15-28]、紫花前胡^[29-36]中的香豆素类成分进行了深入、仔细、系统的研究, 并从中分离得到了 70 多个香豆素类化合物, 其中 50 余个是新化合物^[37]。饶高雄、孙汉董等人对西南地区应用的主要前胡品种, 如云南的旱前胡^[38]、云前胡^[39]、毛前胡^[40]、丽江前胡^[41]、长前胡^[42]等 12 种植物来源的 14 种中草药中的化学成分进行了研究, 分离得到了 46 个香豆素类化合物^[37]。此外, 一些地方品种的前胡, 如武龙前胡^[43]、南川前胡^[44]、泰山前胡^[45]中的香豆素成分也有研究报道。

生物学活性研究表明, 香豆素类化合物具有抗病毒、抗肿瘤 (抗癌)、抗微生物、抗炎等多方面的生物活性。近年来, 香豆素抗 HIV 活性的研究是一个热点, 胡桐内酯类香豆素显著抑制 HIV-1 逆转录酶活性已得到广泛认识; 另外 Shikishima 等^[46]研究发现补骨脂素能抑制 H9 淋巴细胞中 HIV-1 的复制, EC_{50} 为 $0.1 \mu\text{g/mL}$, 治疗指数 TI 为 191 (通常, $TI > 5$ 则认为药物有明显的活性)。关于香豆素的抗癌活性研究也越来越多, 越来越深入。例如, 补骨脂中的补骨脂素、8-甲氧基补骨脂素和异补骨脂素有很好的抗癌活性, 经研究已经从分子水平、基因水平上阐明了其作用机制^[47]。Appendino^[48]等的研究显示, 尽管前胡内酯和独活素结构类似, 但是独活素能够使细胞停留于细胞周期中的 G_2/M 期, 通过下调细胞周期进程, 使细胞停留于有丝分裂期, 致 DNA 片段化和凋亡, 其作用机制与紫杉醇和鬼臼毒素的抗癌机制相同; 而前胡内酯高剂量时 ($25 \mu\text{g/mL}$) 才表现出强细胞凋亡活性, 双染色法进一步证明了前胡内酯作用于细胞周期中的 G_1/S 转化期, 并且前胡内酯和独活素仅对生长细胞有细胞凋亡作用。Madari、Hamta^[49]等研究发现, 双香豆素具有稳定微管活性, 能够协同紫杉

醇发挥抗癌作用。香豆素的抗菌活性研究方面,某些香豆素型抗生素能靶向作用于细菌 DNA 回旋酶,键合到回旋酶的 β 亚基,通过抑制三磷酸腺苷酶的活性来发挥抗菌杀虫作用。香豆素类化合物的构效关系也有深入的研究,比如能通过钙离子拮抗作用而发挥显著的冠状动脉扩张作用的凯林内酯类香豆素,只有 C-3、C-4 为顺式结构的时候才具有显著的药理活性^[50]。Hiroshi 等的研究发现^[51], glaupalol 对 KB 细胞有丝分裂具有明显的抑制作用,与紫杉醇合用具有协同作用,其 IC_{50} 为 $1.5\mu\text{mol/L}$, C-15 的取代可以增强细胞毒活性; C-10 和 C-11 处于顺式构型时活性比处于反式构型时强,这表明双羟基呋喃环是活性基团。

香豆素类化合物的化学合成途径多种多样。从反应物来看,多以水杨醛及间苯二酚为起始合成原料,如 Perkin、Knoevenagel 等人均通过水杨醛及其衍生物成功地完成了香豆素的全合成。而 Pechmann 等人则选取了间苯二酚的合成路线,该设计可以避免使用水杨醛作起始原料,也获得了成功。此外, Ponndorf 反应、Wittig 反应以及基于丙炔酸衍生物的反应也被认为是合成香豆素的有效方法。香豆素的合成在近年来获得了长足的进步,出现了许多步骤少、收率高的新的合成路线。固态合成、无溶剂合成等新合成方法在香豆素类化合物方面的应用也越来越广泛。超声、微波等手段的创新丰富了香豆素合成的方法途径,而各种有机金属催化剂的改良也促进了合成方法及线路的迅速发展。一些立体选择性合成试剂的运用,大大提高了香豆素不对称合成的效率。孙视等人选择 AD-mix- β 作为不对称双羟基化试剂,立体选择性地合成了具有乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制活性的 *cis*-3'*R*,4'*R*-二取代线型二氢吡喃香豆素^[52]和角型二氢吡喃香豆素^[53]。对天然香豆素结构的适当修饰可改善其性能,是探索开发新药的有效途径之一。近年来,在扩展、增强香豆素活性,改变作用部位,改善溶解度,提高生物利用度,降低毒副反应等方面也有许多成功修饰的例子。吴献礼^[54]等人通过对白花前胡丙素的结构修饰,发现其中有 14 个为新化合物,这些新化合物均有不同程度的钙离子拮抗活性。

关于香豆素的综述主要有以下几篇,可以供广大读者参考。Braun 和 Gonzalae 对 1995—1996 两年来发现的香豆素进行了综述,重点介绍了香豆素的分离方法、结构特点、合成和药理活性^[55]; Malikov 等人对 1995—1997 年来有关香豆素的文献进行了综述,介绍了香豆素的植物来源、化学结构及性质^[56~58], R. D. H. Murray^[5]对所有 1999 年以前发现的香豆素的结构、植物来源进行了归纳,并对 1997—1999 年间香豆素的合成、药理研究的进展进行了介绍。

1.2 香豆素类化合物的药用现状及前景

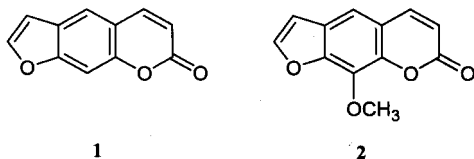
1.2.1 药用香豆素类化合物

现代研究显示,香豆素是许多药用植物与中草药的有效成分。富含香豆素的中药材,如前胡、蛇床子、花椒、祖师麻、秦皮等,一直以来都是传统中药中的常用药。近年来,以香豆素为主要有效成分的中药和香豆素单体研制成的制剂已广泛运用于多种疾病的临床治疗。

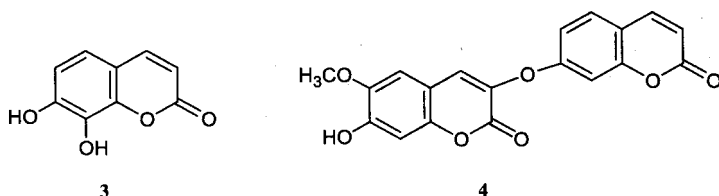
1.2.1.1 以香豆素为主要有效成分的中药

补骨脂,豆科植物补骨脂的果实,主要成分为补骨脂素 (1)、8-甲氧基补骨脂素 (2)

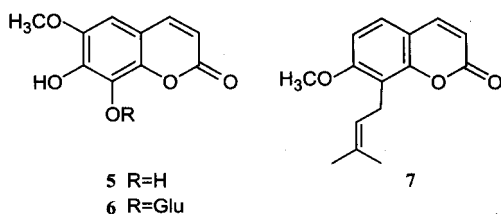
等一系列呋喃香豆素，对白癜风、牛皮癣、银屑病有一定的治疗作用，已有补骨脂注射液供临床运用。李红文^[59]等人用补骨脂注射液治疗寻常型银屑病取得了很好的效果，补骨脂的提取物补骨脂素加长波紫外线形成的光化学疗法，治疗银屑病已经在临床上使用 30 余年，是目前治疗寻常型银屑病的标准方法之一。



祖师麻，瑞香科植物黄瑞香的根皮或茎皮，主要活性成分为瑞香素（3）、西瑞香素（4）等一系列香豆素，作为镇痛药疗效显著^[60]。临床上已有祖师麻注射液、祖师麻片、复方祖师麻止痛膏等多种制剂用于治疗关节炎、肩周炎等疾病。

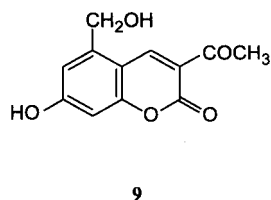
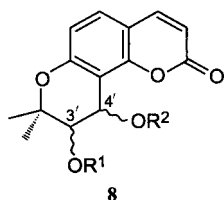


秦皮，木犀科植物白蜡树的干燥枝皮或树干皮，主要成分为秦皮素（5）、秦皮苷（6）等香豆素类化合物。秦皮具有清热燥湿的功效，善治湿热泄泻及痢疾。研究显示，秦皮治疗痢疾的有效成分就是其中的香豆素类化合物。



蛇床子，伞形科蛇床属植物蛇床的干燥成熟果实，主要成分就是以蛇床子素（7）为代表的一系列香豆素。蛇床子性温，味辛苦，有小毒。外用燥湿杀虫止痒，内服温肾壮阳，祛风燥湿。用于治疗阳痿、宫冷、寒痹腰痛，外治滴虫性阴道炎，手、足癣感染等。近代研究^[61]显示，蛇床子的有效成分亦为其中的香豆素成分。

前胡，伞形科植物白花前胡或紫花前胡的根，主要有效成分是一系列二氢吡喃香豆素类化合物。具有降气化痰的功效，主要用于风热咳嗽痰多等症。现代研究显示^[50]，前胡中存在的一系列角型二氢吡喃香豆素——凯林内酯类香豆素（8）的酰化物，能通过钙离子拮抗作用而发挥显著的冠状动脉扩张作用，可用于治疗心绞痛等症，已经成为研究的热点。凯林内酯有多种立体构型，但是具有血管扩张作用的酰化物的共同特点是 C-3、C-4 为顺式结构，常见的酰基有乙酰基、当归酰基、惕各酰基等。



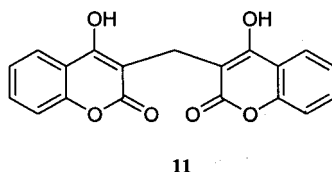
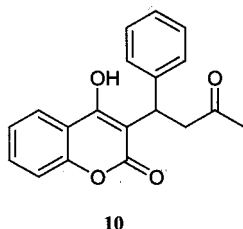
1.2.1.2 香豆素单体化合物

8-甲氧基补骨脂素 (2), 又名甲氧沙林, 是中药补骨脂的有效成分之一, 现已实现人工合成^[62]。目前有片剂、胶囊剂等多种剂型供临床运用, 是治疗银屑病、白癜风的有效药物。

亮菌甲素, 又名假蜜环菌素 A(9), 是环菌属假蜜环菌的一个香豆素类代谢产物, 亦可人工合成。有促进胆汁分泌的作用, 对胆道口括约肌有明显的解痉作用。目前, 亮菌甲素注射液、亮菌甲素片等制剂已在临床用于治疗急性胆道感染, 亦可用于黄胆性肝炎、病毒性肝炎的治疗。

瑞香素 (3), 又名祖师麻甲素, 7,8-二羟基香豆素, 为中药祖师麻抗炎镇痛等的有效成分之一。现已人工合成, 是我国自主研发的新药, 其药理作用也很广泛。临床上有瑞香素胶囊等制剂, 用于治疗各种关节炎、血栓闭塞性脉管炎和心绞痛等^[63]。

华法林 (10), 3-(α -丙酮基苄基)-4-羟基香豆素, 是 20 世纪 40 年代美国 Wisconsin 大学合成的香豆素类口服抗凝血药。临床主要运用于下肢深静脉血栓和肺栓塞的抗凝治疗, 外周动脉血栓的抗凝治疗, 房颤患者的抗凝治疗, 人工心脏瓣膜置换术后抗凝治疗等一系列和凝血有关的血栓栓塞疾病^[64,65]。



双香豆素 (11), 是人工合成的抗凝血药物。其抗凝血作用与肝素不同, 主要与维生素 K 发生可逆性竞争, 抑制依赖维生素 K 的 II、VII、IX、X 凝血因子在肝细胞中的合成, 使凝血酶原含量降低, 防止血栓的形成, 临床运用与华法林相同。

1.2.2 香豆素类化合物活性成分研究开发前景

香豆素类化合物不仅种类繁多, 而且药理活性多样。随着研究的深入, 香豆素类化合物在某些疾病的预防与治疗方面具有很好的开发前景。

(1) 血栓形成疾病

研究报告显示: 全世界血栓形成疾病治疗药物市场 (包括抗凝、抗血小板和溶栓药物)

十分广阔。华法林作为主要的抗血栓形成药,有很大的发展空间。但华法林具有出血、皮肤坏死、过敏、药物性肝炎等一系列不良反应,所以开发不良反应较少的香豆素类抗凝药物具有很广阔的前景。

(2) 心血管疾病

心血管疾病是严重危害人类健康的一类病症,现为常见病和多发病,在人类死亡原因中位居首位,寻找有效的治疗心血管疾病的药物是国内外医药学界一直关注的重要课题。据报道,美国约有 720 万人患有心肌梗死,并且以每年 35 万人的速度递增,因患心肌梗死而死亡的人数高达 50 余万,占死亡人口总数的 $(1/3) \sim (1/2)$,占心脏病死亡总数的 50% ~ 75%。随着人民生活水平的提高、生活方式的改变及生活节奏的加快,中国心肌梗死的发病率逐年增高。以发病率居全国首位的北京为例,20 世纪 70 年代心肌梗死的病死率为 2.17/10000,80 年代为 6.2/10000,目前仍呈上升趋势,已接近欧美国家水平。心肌梗死的发作是由于心肌急剧的暂时性缺血和缺氧所引起,是冠心病的常见症状。研究发现,凯林内酯类香豆素能通过钙离子拮抗作用而发挥显著的冠状动脉扩张作用。钙离子在许多生理过程中,如酶或受体的激活,细胞的兴奋-分泌偶联及肌肉的兴奋-收缩偶联中均起重要作用。凯林内酯类香豆素作为一类新型的钙离子拮抗剂在治疗心血管疾病方面有广阔的应用前景。

(3) 艾滋病

艾滋病为人类获得性免疫缺陷综合征(AIDS)疾病,自首例艾滋病病例由美国 1981 年报道之后,艾滋病迅速在世界各地传播,成为严重威胁人类健康的重要疾病之一。由于 HIV 的易变性和缺乏适当的动物模型,以致其疫苗研究面临很大困难。当前临床治疗艾滋病的药物有齐多夫定(AZT)、去羟肌苷(DDI)、扎西他滨(DDC)、司他夫定(D4T)和拉米夫定(3TC)等,其毒副作用大和长期用药产生的耐药性在很大程度上限制了其应用,只能有限地延长患者的生命,而不能根治艾滋病。因此,寻找高效、低毒、价格便宜的新型抗艾滋病药物已成为当前的重要研究课题。胡桐内酯类香豆素(calanolide)具有显著抑制 HIV-1 逆转录酶活性已经得到了广泛的认同,活性最强的是 (+)-calanolide A。胡桐内酯类香豆素可能成为新的具有潜在药用价值的一类非核苷的 HIV-RT 抑制剂。

(4) 肿瘤疾病

肿瘤是威胁人类健康的另一类疾病,很多香豆素都具有抗肿瘤作用。研究显示,很多香豆素具有与紫杉醇相似的抗癌作用机理,这为香豆素开发成为新一代的抗肿瘤药提供了理论基础。研究显示,独活素能够使细胞停留于细胞周期中的 G_2/M 期,是通过下调细胞周期进程,使细胞停留于有丝分裂期,致 DNA 片段化和凋亡,其作用机制同紫杉醇和鬼臼毒素的抗癌机制相同;前胡内酯高剂量时($25\mu\text{g/mL}$)表现出强细胞凋亡活性,双染色法进一步证明了前胡内酯作用于细胞周期中的 G_1/S 转化期,并且前胡内酯和独活素仅对生长细胞有细胞凋亡作用。这两个香豆素化合物有潜力开发成为对癌症细胞具有选择性毒性的药物。研究发现,双香豆素也具有相似的药理作用,能够协同紫杉醇发挥作用。这一系列的研究结果显示,香豆素类化合物有望发展成为新一代的抗肿瘤药^[48,49]。

参 考 文 献

[1] 吴立军. 天然药物化学. 第四版. 北京:人民卫生出版社,2003:110.

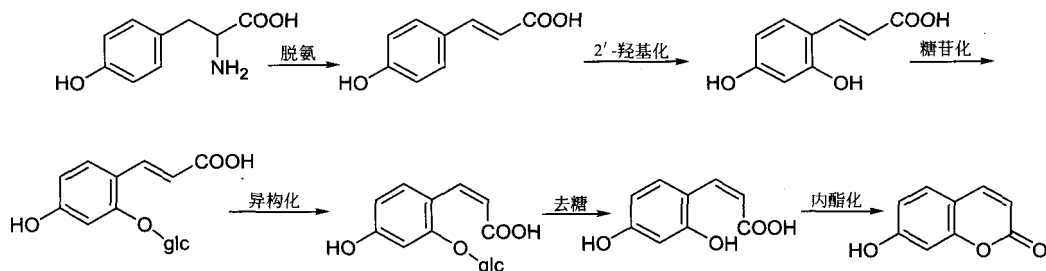
- [2] 周荣汉,段金廪. 植物化学分类学. 上海:上海科学技术出版社,2005:114-115.
- [3] Murray R D H. Progress in the chemistry of organic natural products,1991,58:83-343.
- [4] 徐任生. 天然产物化学. 第二版. 北京:科学出版社,2004:590.
- [5] Murray R D H. Progress in the chemistry of organic natural products,1999,83:1-673.
- [6] 刘红梅,张明贤. 中国中药杂志,2004,29(3):241-244.
- [7] 弥宏,曲莉莉,任玉林. 中国中药杂志,2005,30(14):1080-1082.
- [8] 郭晏华,沙明,孟宪生等. 中国中药杂志,2002,27(5):384-385.
- [9] Widelski J, Melliou E, Fokialakis N, et al. J Nat Prod, 2005, 68(11):1637-1641.
- [10] Lee K H, Chai H B, Tamez P A. Phytochem, 2003, 64(2):535-541.
- [11] Liu R M, Feng L, Kong L Y, et al. J Chromatogr A, 2004, 1055(1-2):71-76.
- [12] Liu R M, Feng L, Kong L Y, et al. J Chromatogr A, 2004, 1057(1-2):89-94.
- [13] Liu R M, Feng L, Kong L Y, et al. J Chromatogr A, 2004, 1057(1-2):225-228.
- [14] Liu R M, Sun Q H, Kong L Y, et al. J Chromatogr A, 2005, 1076(1-2):127-132.
- [15] Chen Z X, Huang B S, She Q L, et al. Yao Xue Xue Bao, 1979, 14(8):486-496.
- [16] Okuyama T, Shibata S. Planta Medica, 1981, 42(5):89-96.
- [17] Okuyama T, Takata M, Shibata S. Planta Medica, 1989, 55(1):64-67.
- [18] Ye J S, Zhang H Q, Yuan C Q. Yao Xue Xue Bao, 1982, 17(6):431-434.
- [19] Takata M, Shibata S, Okuyama T. Planta Medica, 1990, 56(3):307-311.
- [20] 孔令义, 裴月湖, 李锐, 等. 药学报, 1993, 28(6):432-436.
- [21] 孔令义, 裴月湖, 李锐, 等. 药学报, 1993, 28(10):772-776.
- [22] 孔令义, 李锐, 裴月湖, 等. 药学报, 1994, 29(1):49-54.
- [23] Kong L Y, Pei Y H, Li X, et al. Chin Chem Lett, 1993, 4(1):35-36.
- [24] Kong L Y, Pei Y H, Li X, et al. Chin Chem Lett, 1993, 4(1):37-38.
- [25] 孔令义, 李锐, 裴月湖, 等. 药学报, 1994, 29(4):276-280.
- [26] Kong L Y, Li Y, Min Z D, et al. Phytochem, 1996, 42(6):1689-1691.
- [27] Kong L Y, Min Z D, Li Y, et al. Phytochem, 1996, 41(5):1423-1426.
- [28] Kong L Y, Li Y, Niwa M. Heterocycles, 2003, 60(8):1915-1919.
- [29] Sakakibara I, Okuyama T, Shibata S. Planta Medica, 1984, 50(2):117-120.
- [30] Asahara T, Sakakibara I, Okuyama T, et al. Planta Medica, 1984, 50(6):488-492.
- [31] Matano Y, Okuyama T, Shibata S, et al. Planta Medica, 1986, 52(2):135-138.
- [32] Yao N H, Kong L Y. Chin Chem Lett, 1999, 10(6):477-480.
- [33] Kong L Y, Yao N H. Chin Chem Lett, 2000, 11(4):315-318.
- [34] Kong L Y, Yao N H, Niwa M. Heterocycles, 2000, 53(9):2019-2025.
- [35] 姚念环, 孔令义. 药学报, 2001, 36(5):351-355.
- [36] Yao N H, Kong L Y, Niwa M. J Asian Nat Prod Res, 2001, 3(1):1-7.
- [37] 梁晓天. 常用中药基础研究. 北京:科学出版社,2004:358-382.
- [38] 饶高雄, 戴云化, 孙汉董, 等. 云南植物研究, 1991, 13(2):209-215.
- [39] 饶高雄, 孙汉董, 林中文, 等. 药学报, 1991, 26(1):30-36.
- [40] 饶高雄, 吴燕, 孙汉董, 等. 中国中药杂志, 1996, 21(7):426-427, 448.
- [41] 饶高雄, 戴万生, 孙汉董, 等. 中国中药杂志, 1995, 20(12):740-742, 763.
- [42] 孙汉董. 云南植物研究, 1981, 3(2):173-180.
- [43] Kong L Y, Zhi F. J Asian Nat Prod Res, 2003, 5(3):183-187.
- [44] Wu X L, Li Y, Kong L Y, et al. J Asian Nat Prod Res, 2004, 6(4):301-305.
- [45] Kong L Y, Wu X L, Niwa M. Heterocycles, 2003, 60(3):599-606.
- [46] Shikishima Y, Takaishi Y, Honda G, et al. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2001, 49(7):877-880.
- [47] 韩建勋. 实用口腔医学杂志, 1999, 15(6):457-458.
- [48] Appendino G, Bianchi F, Bader A, et al. J Nat Prod, 2004, 67(4):532-536.
- [49] Madari H, Panda D, Wilson L, et al. Cancer Res, 2003, 63(6):1214-1220.
- [50] 孔令义, 裴月湖, 李锐, 等. 天然产物研究与开发. 1994, 6(1):50-65.
- [51] Morita H, Dota T, Kobayashi J. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004, 14(14):3665-3668.
- [52] Sun S, Kong L Y, Zhang H Q, et al. Heterocycles, 2004, 63(2):271-282.
- [53] 孙视, 孔令义, 张涵庆, 等. 中国药科大学学报, 2005, 36(3):205-209.
- [54] 吴献礼, 孔令义, 闵知大. 药学报, 2002, 37(7):527-534.

-
- [55] Braun A E, Gonzale A G. *Nat Prod Rep*, 1997, 14(5):465-475.
- [56] Malikov V M, Saidhodzhaev A I. *Chem Nat Comp*, 1998, 34(2):202-264.
- [57] Malikov V M, Saidhodzhaev A I. *Chem Nat Comp*, 1998, 34(3):345-409.
- [58] Malikov V M, Saidhodzhaev A I. *Chem Nat Comp*, 1998, 34(4):517-548.
- [59] 李红文, 张江安. *中国皮肤性病学杂志*, 2006, 20(10):640-641.
- [60] 李书慧, 吴立军, 殷红英. *中国中药杂志*, 2002, 27(6):401-403.
- [61] 陈艳, 张国刚, 余仲平. *沈阳药科大学学报*, 2006, 23(4):256-260.
- [62] 孔令义, 裴月湖, 李铤, 等. *中国药物化学杂志*, 1992, 2(3):48-51.
- [63] 徐静, 傅颖媛. *广东医学*, 2006, 27(1):131-133.
- [64] 陈德, 王骏, 王鸣和. *世界临床药物*, 2005, 26(6):375-378.
- [65] 何咏梅. *中国药师*, 2005, 8(2):160-162.

第2章 香豆素类化合物的结构类型及其来源

2.1 香豆素类化合物的生源途径

香豆素母体（伞形花内酯）在植物体内来自苯丙氨酸或酪氨酸，可能的生源途径表示如下：



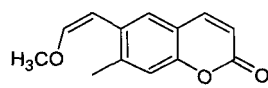
2.2 香豆素类化合物的结构类型及其来源

香豆素母核为苯并 α -吡喃酮。环上常有羟基、烷氧基、苯基、异戊烯基等取代基。

目前关于香豆素的分类方法主要有两种：一种是根据香豆素中含氧取代基的数量和位置进行分类；另一种是按生源途径所形成的基本骨架进行分类。采用后一种方法，可将香豆素分为四大类：简单香豆素，呋喃香豆素，吡喃香豆素和其他香豆素。

2.2.1 简单香豆素类

简单香豆素是指只在苯环上有取代基的香豆素。例如来自于植物 *Ficus carica* L 的

 (见文献 [1])。然而绝大部分已知香豆素在 C-7 位都有含氧官能团存在，因此可认为 7-羟基香豆素即伞形花内酯是香豆素类化合物的母体。另外，从生物合成途径来看，C-6 和 C-8 位电负性较高，易于烷基化，所以含氧取代也较多出现在 C-6 和 C-8 位上。

