

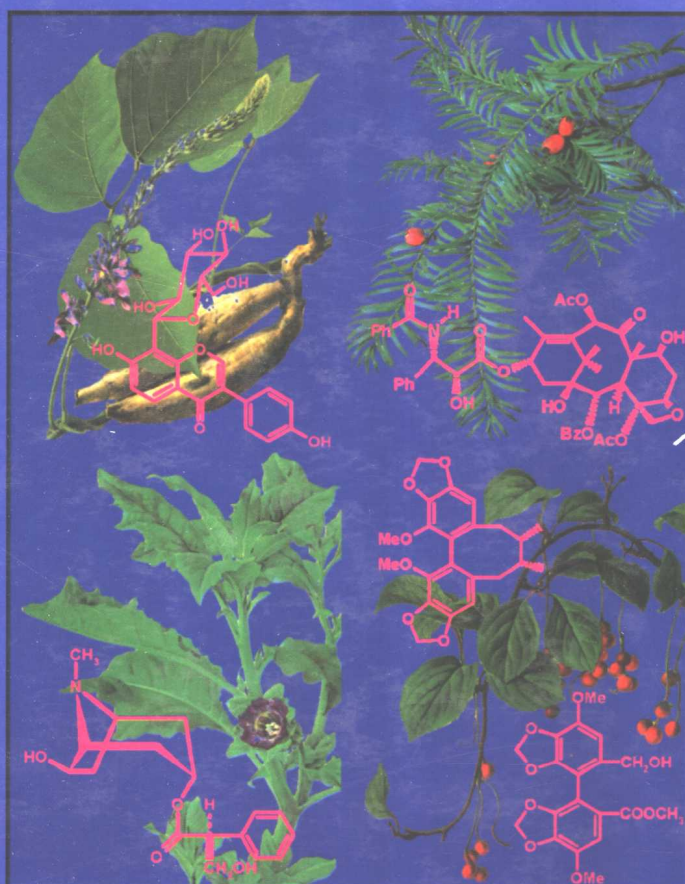


国家科学技术学术著作出版基金资助出版

天然药物化学研究

TIANRAN YAOWU HUAXUE YANJIU

主 编 / 方起程



中国协和医科大学出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

天然药物化学研究

主 编 方起程

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

天然药物化学研究 / 方起程主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2006.6
ISBN 7-81072-790-7

I. 天… II. 方… III. 药物化学-研究 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 048443 号

天然药物化学研究

主 编: 方起程
责任编辑: 李春宇 吴桂梅 吴 磊

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京丽源印刷厂

开 本: 787×1092 毫米 1/16 开
印 张: 56.25
字 数: 1300 千字
版 次: 2006 年 9 月第一版 2006 年 9 月第一次印刷
印 数: 1—3000
定 价: 115.00 元

ISBN 7-81072-790-7/R·783

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

序 言

我国的天然药物化学以及与其关系密不可分的中草药成分化学研究,在我国新药创制方面曾经做出过巨大贡献。在获得国家级奖励的新药中,天然药物中的有效部位、有效成分及其衍生物占有很大的比例。从世界范围内来看,即使是在以合成药物占主导的西方发达国家,天然来源的生物活性成分也在新药研究中起着无法替代的关键作用。

现代天然药物研究重点已在很大程度上从具有生物活性成分的分离与结构鉴定“发现”新药,逐渐向多学科综合研究天然药物、以及采用化学/生物学技术手段改造天然化合物以“创造”新药的阶段发展。为了适应这一发展趋势,天然药物化学研究人员有必要掌握更多的新技术和新方法,充分了解相关学科的进展,并与药理、生化和分析等多个学科的研究人员密切配合,才能保持在这一研究领域的优势,并与世界科技发展同步。

本书由天然药物化学家方起程研究员主编并组织三十余位年富力强、既有扎实的理论基础又有较丰富实践经验的中青年学科带头人和学术骨干共同编写完成。书中充分描绘了天然药物研究这一重要的、既传统而又新颖的研究领域中几乎各个方面的理论、技术以及最新进展的概貌。

我相信本书会有利于天然药物研究领域新知识的传播和学术交流,并将受到有志于从事这一领域研究的青年科技人员和研究生的欢迎。它是一本值得推荐的参考书。

梁晓天
2006年1月

前 言

我国有着丰富的天然药物资源，特别是中医中药，包括我国少数民族的传统药物，是中华民族经历了几千年与自然界和疾病作斗争的实践中总结出来的经验，有自己的理论体系，是祖先留给我们的瑰宝。我国动植物药的总数约为 12000 余种，其中 90% 来源于植物，但目前作过研究的仅占总数的 5% 左右。由于我国地处寒、温、热三带，地域辽阔，气候多变，致使生物具有多样性，也使天然药物中化学成分种类更为丰富多彩。50 年来国内外研制成功的 50 多种天然药物，大多是由天然活性成分直接或以其为先导化合物衍化而来，这些药物治疗疾病范围很广，如心脑血管疾病、肿瘤、神经系统疾病、炎症、免疫系统疾病、消化系统疾病以及杀灭寄生虫如人体内疟原虫等。近年来海洋天然药物的研究又成了许多国家关注的新热点，已有几种进入了临床研究。

“创新”是我们这个时代的需求和特征，为了加快我国具有自主知识产权的创新药物研究，必须解决快速、高效发现活性先导化合物或创新候选药物的关键问题。国际上这些年采用的天然活性成分研究总的模式是活性跟踪、分离鉴定、结构测定、结构修饰、优化先导化合物。近年来，采用组合化学等手段研究天然药物有效物质，得到人们很大的重视。因为天然生物资源多样性，进而构成化学结构分子骨架的多样性。利用最新发展起来的天然产物的高效、快速高通量制备和高通量筛选系统相结合的技术以获得具有开发前景的药物先导化合物，再进行广泛深入的研究，可能是加快天然药物现代化步伐的有效途径。

我国天然生物资源中潜藏着大量药物先导化合物，受到国外很多药物研究机构的重视，我们从事天然药物研究的科学工作者也应该有责任感、紧迫感，在总结自己经验的基础上，不断学习先进国家在这一领域里的新思路、新方法和新技术。加快我们的研究步伐，充分发挥我国中医药民族文化遗产的作用，推陈出新，为人类保健、防病、治病的卫生事业作出贡献。

本书共十七章，重点论述了近十年来天然药物化学研究的新理论、新方法、新思路和新进展。总结了生物碱、黄酮类化合物、木脂素和香豆素、鞣质、皂苷、萜类化合物、氨基酸、多肽和蛋白质等各类天然药物化学成分研究进展及结构特点、物理化学性质、提取分离方法以及化学结构研究中最常使用的波谱技术，特别是核磁共振谱、质谱、X 线衍射分析的新技术和新方法。介绍了药用真菌、海洋生物化学成分的研究近况以及天然药物生物合成及其方法。叙述了最新发展起来的高效、快速、天然产物样品的高通量制备技术；高效液相色谱-串联质谱联用技术；以及这些技术和高通量筛选系统相结合，快速高效发现活性先导化合物或创制候选新药的方法。根据现阶段我国创制新药形势和总体发展的需要，改革开放后二十多年来我们自己研制新药的实践经验以及人才资源的现实和可能，从事天然药物化学研究的高级研究人员应该树立科学发展观，开阔思路，与时俱进，拓展研究领域不仅要熟悉天然产物成分的提取、分离和化学结构解析的专业理论知识和技术，还应努力掌握天然化合物

的结构修饰、类似物合成以及有效成分的半合成和全合成的基本理论知识和技能。因此,在本书中编入了一个章节“天然药物化学结构修饰及其常用有机反应”以供读者参考。采用生物活性导向和追踪来寻找有效成分是行之有效的一种方法,为了帮助读者初步学习相关学科的知识,便于合作研究中相互了解和沟通,本书有一个章节专门介绍了“天然化合物生物活性研究及其方法”。

本书可作为科研人员在药物研究和创制新药工作中的参考书;也可作为天然药物化学、中草药化学等专业的硕士、博士研究生学习的参考书;药品和中药生产企业的中高级技术人员也可从该书中得到启迪和借鉴。

参加本书各章节编写的人员大多为从事天然药物化学、天然药物生物合成、仪器分析、药物筛选的中青年专家和本学科的学术带头人,同时也是为研究生讲授本专业课程的教师,他们掌握丰富的文献资料,对所撰写的章节内容熟悉,为了突出近十年来的研究进展内容,各人的侧重点不可能完全一致,每一章可自成体系,独立成文,因此,本书有些章节在内容上可能有一些重复。

承蒙中国科学院院士梁晓天教授为本书写序言,谨代表全体编写人员表示衷心感谢。本书编写和出版得到了国家科学技术学术著作出版基金委员会的资助。

由于科研和教学任务繁忙,时间紧迫,书中难免存在错误之处,请读者批评、指正。

方起程
2006年1月

目 录

第一章 概论	方起程 (1)
一、天然药物化学在我国的发展经历	(1)
二、多学科综合研究是快速创制新药的根本保证	(4)
三、天然化合物的结构修饰是创制新药的重要途径	(4)
第二章 天然药物化学成分快速研究及其方法	石建功, 王素娟 (13)
一、概述	(13)
二、天然药物高效快速研究方法的技术基础	(14)
三、高效快速的天然药物成分的研究方法	(17)
四、展望	(23)
第三章 现代核磁共振技术在化学结构研究中的应用	赵天增, 秦海林 (25)
第一节 核磁共振一维谱	(25)
第二节 核磁共振二维谱	(28)
一、二维分解谱	(28)
二、二维化学位移相关谱	(31)
三、二维 NOE 谱	(42)
四、二维多量子跃迁谱	(46)
第四章 现代质谱技术在化学结构研究中的应用	再帕尔·阿不力孜 (55)
第一节 概述	(55)
第二节 分子量的确定	(55)
一、EI-MS 及 CI-MS 的应用	(56)
二、FAB-MS 的应用	(57)
三、ESI-MS 的应用	(59)
第三节 MS/MS 及 LC-MS/MS 方法在天然药物结构分析中的应用	(60)
一、菲并吲哚里西丁类生物碱的结构分析	(61)
二、甾体皂苷类天然产物的结构分析	(65)
三、葡萄糖醛酸及其衍生化三萜皂苷类天然产物的结构分析	(68)
四、黄酮醇苷类化合物的结构分析	(81)
五、结束语	(84)
第五章 现代 X 射线衍射技术在化学结构研究中的应用	吕 扬 (87)
第一节 概述	(87)
一、引言	(87)
二、X 射线衍射分析技术的历史与现状	(87)

第二节 基本原理	(89)
一、X 射线衍射原理	(90)
二、晶体几何对称性	(95)
三、单晶 X 射线衍射结构分析	(97)
四、粉末 X 射线衍射分析	(103)
第三节 X 射线衍射技术应用进展	(105)
一、单晶 X 射线衍射分析与化学药物研究	(105)
二、粉末 X 射线衍射分析在药物 (化学药、中药) 及制剂中的研究	(132)
第六章 天然药物化学结构修饰及其常用有机反应	方唯硕 (144)
一、天然产物研究与有机反应	(144)
二、氧化反应	(149)
三、还原反应	(156)
四、卤化	(164)
五、O、N 的烃化与酰化	(165)
六、各种 C - C 键连接的反应	(168)
七、重排反应	(173)
八、复杂分子结构修饰的策略与实例	(174)
第七章 天然药物生物合成及其方法	(183)
第一节 天然药物与次生代谢的关系	程克棣, 王伟 (183)
一、天然药物与植物次生代谢物	(183)
二、次生代谢物生物合成的研究	(185)
第二节 天然药物生物转化研究	戴均贵, 叶敏 (189)
一、生物转化概述	(189)
二、生物转化在天然产物结构修饰中的应用	(193)
三、生物转化研究展望	(212)
第三节 麦角生物碱生物合成的研究	朱平, 胡晨曦 (214)
一、麦角碱的化学	(215)
二、麦角碱生物合成	(219)
第四节 后基因组时代与天然药物化学——紫杉烷类化合物生物合成 研究	程克棣, 王伟, 朱平 (227)
一、紫杉烷化合物生物合成研究	(228)
二、紫杉醇生物合成酶类基因克隆的启示	(243)
三、中药现代化与药用植物基因研究	(244)
第五节 植物黄酮类化合物的生物合成及其代谢工程	袁玮, 程克棣 (245)
一、植物黄酮类化合物生物合成途径中相关酶	(245)
二、植物黄酮类化合物的代谢工程及其应用	(250)
第八章 天然化合物生物活性研究及其方法	杜冠华 (260)
第一节 天然化合物生物活性研究概述	(261)

一、药物	(261)
二、毒物	(261)
三、营养物质和食物	(262)
四、其他天然产物	(262)
五、天然产物药理活性的特点	(263)
第二节 天然产物生物活性研究方法概述	(265)
一、天然化合物药理作用研究的基本特点	(265)
二、药理学研究的基本要求	(266)
三、常用药理作用评价方法	(269)
第三节 新技术新方法的应用	(271)
一、分子生物学技术	(271)
二、细胞生物学技术	(274)
三、生物芯片技术	(277)
四、高通量药物筛选	(277)
五、其他技术	(278)
第四节 中药与天然产物活性的研究	(279)
一、中药有效成分筛选的关键问题	(279)
二、中药有效成分的认识	(280)
三、中药成分的药理学分类	(281)
第五节 天然产物活性研究的发展前景	(282)
第九章 生物碱类化合物	李 帅, 周金云, 林 茂 (284)
第一节 概述	(284)
第二节 生物碱的生物合成	(285)
第三节 生物碱的生源途径与结构分类	(286)
一、来源于鸟氨酸的生物碱	(287)
二、来源于赖氨酸的生物碱	(291)
三、来源于烟酸的生物碱	(294)
四、来源于苯丙氨酸和酪氨酸的生物碱	(295)
五、来源于色氨酸的生物碱	(310)
六、来源于邻氨基苯甲酸的生物碱	(315)
七、来源于组胺酸的生物碱	(316)
八、来源于氨基化反应的生物碱	(317)
九、来源于萜类的生物碱	(318)
十、来源于甾体的生物碱	(319)
十一、嘌呤类生物碱	(320)
第四节 生物碱的理化性质	(321)
一、性状	(321)
二、旋光性	(322)

三、溶解度	(322)
四、碱性	(322)
五、沉淀反应	(323)
第五节 生物碱的提取与分离	(323)
一、总生物碱的提取	(323)
二、生物碱的分离	(324)
第六节 生物碱的结构测定	(325)
一、生物碱结构测定中常用的化学方法	(325)
二、波谱分析在生物碱结构测定中的应用	(325)
第七节 异喹啉类生物碱的研究进展	(343)
一、化学结构	(343)
二、异喹啉类生物碱在植物类群中分布	(366)
三、生理活性	(370)
第十章 黄酮类化合物	张培成 (373)
第一节 概述	(373)
第二节 黄酮化合物的基本结构及其结构多样性	(373)
一、黄酮化合物的基本结构	(373)
二、黄酮结构多样性	(375)
第三节 近年分离得到的新黄酮化合物	(379)
一、黄酮类	(379)
二、异黄酮类	(384)
第四节 黄酮类化合物的性质	(387)
一、性状	(387)
二、酸碱性	(388)
三、溶解度	(389)
四、显色反应	(389)
第五节 黄酮化合物的光谱学特征和结构解析	(391)
一、紫外光谱	(391)
二、质谱在黄酮类结构测定中的应用	(394)
三、NMR 在黄酮类结构分析中的应用	(396)
四、黄酮类化合物的立体化学	(405)
五、黄酮类化合物结构综合解析	(409)
第六节 黄酮类化合物的合成	(413)
一、查尔酮的合成	(413)
二、黄酮的合成	(414)
三、异黄酮的合成	(416)
四、其他黄酮的合成	(418)
第七节 黄酮类化合物的生物活性	(420)

一、对心血管系统的作用	(420)
二、抗菌和抗病毒作用	(421)
三、抑制癌细胞生长作用或抗癌作用	(421)
四、抗肝脏毒作用	(421)
第十一章 木脂素类和香豆素类化合物	(424)
第一节 木脂素类	石建功, 刘明韬, 张艳玲, 甘茂罗, 菅佳辰 (424)
一、概述	(424)
二、结构类型和特点	(426)
三、木脂素类	(428)
四、新木脂素类	(448)
五、氧新木脂素类	(455)
六、倍半木脂素类	(456)
七、双木脂素	(457)
八、寡聚木脂素类	(459)
九、杂合木脂素	(460)
十、活性木脂素类化合物的合成	(461)
十一、结语	(479)
第二节 香豆素	石建功, 林 生 (479)
一、简单香豆素	(480)
二、呋喃香豆素	(492)
三、吡喃香豆素	(497)
四、二聚香豆素	(500)
五、其他香豆素	(503)
六、活性香豆素的合成研究	(504)
七、结语	(517)
第十二章 鞣质类化合物	张东明 (536)
第一节 鞣质的分类及结构特点	(536)
一、水解鞣质	(536)
二、缩合鞣质	(551)
三、复合鞣质	(553)
第二节 鞣质的生物合成途径	(554)
第三节 鞣质的理化性质	(557)
第四节 鞣质的提取分离	(559)
第五节 鞣质的结构测定	(561)
第六节 鞣质的化学反应	(563)
第七节 鞣质化合物的药理活性	(565)
一、抗氧化作用	(565)
二、抗肿瘤作用	(565)

三、抗病毒作用	(566)
四、抑菌作用	(566)
五、抗凝血作用	(566)
六、抗炎活性	(566)
七、其他	(567)
第十三章 皂苷	庾石山, 浮光苗, 刘悦, 再帕尔·阿不力孜, 李斌 (570)
一、前言	(570)
二、皂苷的提取与分离	(570)
三、皂苷的化学反应	(572)
四、皂苷的结构解析	(574)
五、三萜皂苷的研究进展	(581)
六、甾体皂苷的研究进展	(594)
七、结束语	(602)
第十四章 萜类化合物	杨峻山, 吉腾飞, 许旭东, 周亮, 李媛 (608)
第一节 概述	(608)
第二节 单萜类化合物	(611)
一、链状单萜化合物	(611)
二、环状单萜化合物	(612)
三、环烯醚萜及其苷类化合物	(615)
四、天然过氧单萜化合物	(620)
五、不规则单萜化合物	(622)
第三节 倍半萜类化合物研究进展	(623)
一、近年来分离得到的新倍半萜骨架	(624)
二、天然倍半萜过氧化物	(629)
三、聚合倍半萜和结合倍半萜类化合物	(633)
四、倍半萜苷类化合物	(640)
五、倍半萜类化合物的生理作用	(646)
第四节 二萜类化合物	(650)
一、无环二萜	(651)
二、单环二萜	(652)
三、双环二萜	(652)
四、三环二萜	(656)
五、四环二萜	(677)
第五节 三萜类化合物	(679)
一、三萜的主要结构类型	(679)
二、三萜的波谱规律概述	(685)
三、三萜类的生物活性	(687)
第十五章 氨基酸、多肽和蛋白质	柳雪枚, 方唯硕, 赵颖 (705)

第一节 绪论	(705)
第二节 蛋白质的组成单位——氨基酸	(707)
一、氨基酸的分类	(707)
二、氨基酸的理化性质和定性定量分析	(710)
三、氨基酸的制备	(713)
四、氨基酸的生物合成和降解	(715)
五、氨基酸的药用实例	(717)
第三节 蛋白质的分类和重要理化性质	(717)
一、蛋白质的分类	(717)
二、蛋白质的重要理化性质	(719)
第四节 蛋白质的分子结构及结构与生物功能的关系	(722)
一、蛋白质的分子结构	(722)
二、蛋白质结构与生物功能的关系	(727)
第五节 蛋白质和多肽的分离、纯化和分析	(729)
一、利用多肽蛋白质分子量大小不同的分离纯化方法	(730)
二、利用多肽蛋白质溶解度不同的分离纯化方法	(731)
三、根据电荷不同的分离方法	(732)
四、蛋白质的选择吸附分离	(734)
五、用生物功能专一性的分离纯化方法（亲和层析）	(734)
六、蛋白质的纯度鉴定	(735)
七、蛋白质的分子量测定	(736)
八、蛋白质的定量测定	(737)
第六节 蛋白质的一级结构测定	(738)
一、蛋白质一级结构分析步骤	(738)
二、末端测定	(739)
三、拆分有亚基组分的蛋白质	(740)
四、二硫键的断裂	(740)
五、肽链的氨基酸组成分析	(740)
六、多肽链的降解	(741)
七、肽段的分离提纯	(741)
八、肽段的氨基酸顺序测定	(741)
九、用重叠肽法确定肽链的一级结构	(742)
十、肽链间和链内二硫键和酰胺基的确定	(742)
第七节 蛋白质的高级结构测定	(743)
一、紫外光谱（UV）	(743)
二、圆二色谱（CD）	(743)
三、荧光光谱	(744)
四、红外光谱（IR）与拉曼光谱	(745)

五、原子力显微技术 (AFM)	(745)
六、电子自旋共振 (ESR)	(745)
七、X-衍射晶体分析	(746)
八、质谱学方法	(746)
九、多维核磁共振谱	(747)
第八节 多肽蛋白质的化学合成和生物合成	(749)
一、多肽的化学合成	(749)
二、多肽和蛋白质的生物合成	(753)
第十六章 药用真菌化学研究进展 陈若芸	(756)
第一节 概论	(756)
第二节 药用真菌多糖类	(757)
一、药用真菌多糖	(757)
二、糖蛋白和肽多糖	(759)
三、药用真菌多糖活性	(759)
第三节 药用真菌萜类	(759)
一、倍半萜类化合物	(759)
二、二萜类	(761)
三、三萜	(764)
第四节 药用真菌含氮化合物	(769)
一、生物碱	(769)
二、腺苷类	(770)
三、环肽类	(770)
四、鞘脂	(771)
五、药用真菌蛋白质、氨基酸、多肽	(772)
第五节 甾醇类化合物	(773)
第六节 药用真菌的其他类型化合物	(775)
第十七章 海洋生物化学研究进展 陈若芸	(782)
一、海洋天然产物提取分离	(783)
二、萜类化合物	(784)
三、海洋甾醇类化合物	(801)
四、海洋生物中其他类化合物	(813)
五、海洋天然产物研究展望	(816)
附录	(823)
附录一 中文主题索引	(823)
附录二 英文主题索引	(837)
附录三 中文生物学名索引	(865)
附录四 拉丁文生物学名索引	(873)

第一章 概 论

天然药物包括植物药、动物药、生化药物、菌类药物和海洋药物等来源于天然生物资源及其经人工修饰而获得的药物。中药以及我国各少数民族的传统药物和民间草药根据其来源,应归属于天然药物。中医中药是中华民族经历了几千年与自然界和疾病做斗争的实践中总结出来的经验,有自己的理论体系,是祖先留给我们的瑰宝,历代有许多经典著作。其中最著名的是明朝医学家李时珍的《本草纲目》,它是几千年来祖国药物学的总结,记载了1892种药物,分成60类。备受世界各国的瞩目,从17世纪起《本草纲目》陆续被译成日、德、英、法、俄等五国文字,并被誉为“东方药学巨典”。在当今世界回归自然的潮流中各国科学家对中药的研究发生了极大的兴趣,但究竟如何开展中药的现代研究有一个不断实践和认识的过程,有时还受客观条件和各种因素的制约。天然药物之所以能防治疾病,其起作用的应是它的有效成分。根据现阶段我国创制新药形势和总体发展的需要,改革开放后二十多年来我们自己研制新药的实践经验以及人才资源的现实和可能,当今从事天然药物化学研究的高级研究人员应该树立科学发展观,开阔思路,与时俱进,拓展研究领域,不仅要熟悉天然产物成分的提取、分离和化学结构解析的专业理论知识和技术,还应努力掌握天然化合物的结构修饰,类似物合成以及有效成分的半合成和全合成的基本理论知识和技能。为研制出高效低毒并有知识产权的创新药以及天然药物的深层次研究和开发,这无疑是一条很重要的途径。同时各相关学科必须进行综合研究,其中天然药物化学和药效学研究的紧密配合尤为重要。

一、天然药物化学在我国的发展经历

在我国天然药物特别是中药的应用已有几千年的历史,但是真正开展中草药的化学研究却是从20世纪20年代才开始。赵承嘏(1885~1966)先生是中国进行中草药化学研究的先驱者。他于1923年由欧洲返回祖国,1925年赵承嘏到北京协和医学院任药物化学教授,开始了中草药研究工作,1932年他创办北平研究院药物研究所并任研究员兼所长,他毕生致力于中草药化学研究。系统研究了30多种中草药化学成分,得到了许多新生物碱,其中部分推荐临床使用,如延胡索素乙,在临床上作为镇痛镇静剂使用;从中药常山中分离得到常山碱,具有高出奎宁100倍以上的抗疟活性。新中国成立后他在中国科学院上海药物研究所创建了植物化学室。同期北京中央卫生研究院药用植物系也成立了植物化学室,早期主要研究人员是从原南京中央卫生实验院北迁过来的。1958年在中央卫生研究院药物化学系、药用植物系、药理学系以及北京协和医学院药理学系基础上,根据国家十二年科学技术发展规划的要求建立了中国医学科学院药物研究所,植物化学室即成为该研究所的主要研究室之一,以后又改名为天然药物化学研究室。应该说新中国成立后,在相当长时间里,这一北一南的两个药物研究所在天然药物化学和新药研究领域里曾起到了全国的领军作用。

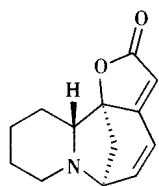
建国初期,我国新药的研制近于空白,基础非常薄弱。若袭用国际上通行的做法,即合成大量化合物进行药效学筛选,这在当时的国力很难实现,也不切实际。因此,从天然药物

和中草药中寻找生物活性成分并开发新药,或以其为先导化合物来合成更有效的药物是一条切实可行的途径,而且我国拥有品种繁多和资源丰富的中草药以及传统的用药经验,这是得天独厚的开发新药的宝库。但是在 20 世纪 50 年代,植物成分的分离主要依靠有机溶剂,因此,只有那些含量较高、容易在有机溶剂中析出结晶的成分,才有可能分离、纯化。而化学结构测定工作仍只能采用经典的化学转化和化学降解为主的方法,不仅样品需要量大,而且所得信息少,有的常常不够准确。50 年代后期,国外已开始将现代波谱技术应用到测定化学结构的研究上,这大大地加快了鉴定化学结构的速度,而且提高了准确度。最常用的波谱技术是紫外、红外、质谱和核磁共振等。其特点是:获得正确的信息比经典的化学方法快,信息量大,直观性强,技术方法多样,样品用量小,一般只需几毫克,而且基本上是“无损”分析;不改变混合体系的组成,对互变异构及构象等的研究比用化学分析法有利。

我国是在 20 世纪 50 年代后期才开始陆续引进波谱技术应用于测定化学结构的知识。1955 年黄量、梁晓天等一批留美爱国科学家冲破各种艰难险阻,先后回到祖国。他们了解国外科学前沿,具有深厚的化学基础知识,针对当时国内情况,他们在中国医学科学院药物研究所为青年科研人员,先后开设了紫外光谱、红外光谱、核磁共振谱、质谱、旋光光谱等一系列学习班。讲解新理论,传授新技术,以提高青年科研人员的科研素质和专业理论水平。同时加紧引进这些新技术,尤其是核磁共振新技术。梁晓天教授为了在国内推广核磁共振技术,阅读了大量资料,着手编译了《核磁共振光谱解析简论》(科学出版社出版,1964 年),接着又编著了《核磁共振高分辨氢谱的解析和应用》(科学出版社出版,1976 年)。1982 年再版,详尽地论述了化学结构与谱线的关系。这两部书是我国在核磁共振方面较早的中文论著,至今仍作为各大专院校师生、研究生和科研人员的主要参考书之一。梁晓天教授为我国创立和发展此项技术起了重要作用,因而获得 1978 年全国科学大会著作奖。为了普及和推广核磁共振技术在天然药物化学结构测定中的应用,他先后赴国内一些大专院校及科研单位讲学、辅导、协助解决分析图谱中的问题,还为全国各地求教者解决了不计其数的化学结构难题。国家科委、卫生部也给予了大力支持。从 1956 年起,在国家外汇很有限的情况下,先后给中国医学科学院药物研究所进口了红外光谱仪、紫外光谱仪、旋光仪、核磁共振仪(60 兆)、质谱仪等,这些在当时都是全国第一台。以后又进口了超导核磁共振仪(500 兆)、单晶 X 射线衍射分析仪等。使波谱技术在测定化学结构中得以推广应用,大大促进新药研究的速度,研究工作基本上达到了国际水平,取得了很多成果,发现了一些化学结构全新的化合物,并使其发展成为新药。

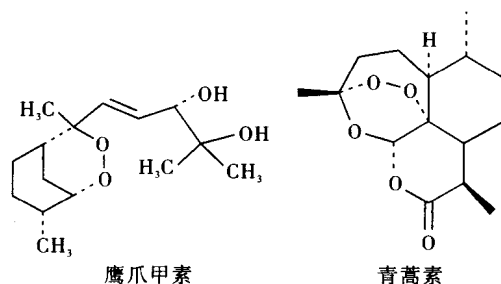
一叶萩碱(securinine)的结构测定:早在 1953 年,前苏联全苏芳香和药用植物研究所的科研人员已在一叶萩植物 [*Securinega suffruticosa* (Pall.) Rehd] 的叶子中分离出一叶萩碱。药效学研究证明一叶萩碱具有土的宁(strychnine)样的作用,但毒性比土的宁小 8~10 倍。在前苏联于 20 世纪 50 年代后期已开发成中枢神经兴奋药,用于治疗急性脊髓灰质炎后遗症、各种运动功能及神经精神障碍性疾病,而它的化学结构当时正在研究。一叶萩属大戟科植物,在我国蕴藏量很丰富。1960 年中国医学科学院药物研究所有关科研人员利用活性炭吸附法从一叶萩叶子中分离出淡黄色一叶萩碱的针状结晶。在梁晓天教授指导下开始研究其化学结构。初期,采用经典的化学降解法取得信息表明,一叶萩碱分子中有共轭双键,处于同一环中。因当时我国还没有核磁共振仪,只好请外国友人做了一张 60 兆¹H NMR,虽然分辨率很不理想,却提供

了双键排布的信息，彻底排除了同环共轭二烯结构的可能；还排除了其他大量可能的结构，把可能结构限制在很小范围内，便于决定取舍。由于没有质谱仪来确定分子量，根据元素组成，既可能是 $C_{13}H_{15}NO_2$ ，又可能是 $C_{13}H_{17}NO_2$ ，很难加以确定，只好用经典的元素分析法做了许多衍生物的分析。这种方法要求细心精制样品及重复实验，才能保证重演性与精确度，费工费时。有了精确的组成，就可以根据生源学说设计定向的化学反应，如一叶萩碱在较温和条件下可以分解成四氢吡啶及邻羟基苯乙酸。根据这一反应，分析一叶萩碱的亚甲基受到邻位氮及氧的活化，从而易于失去质子，继而 C-N 断键以减除桥环张力，亚胺的负电荷通过共轭系统转移到羰基上。可视为逆 Mannich 反应，从而确定了一叶萩碱的化学结构，只用了很短的时间，与日本科学家同时在不同杂志上发表了一叶萩碱的化学结构^[1]。



左旋(-)一叶萩碱

另一个例子是抗疟药鹰爪甲素和青蒿素结构的测定：鹰爪甲素分子内含有过氧基团，在天然化合物中是罕见的，而化学性质又出乎意料地稳定，不显示其含有过氧性能，给结构的测定带来很大困难。通过核磁共振的去偶技术，理顺了试验中的一些矛盾现象，否定了原来推导的缩酮结构，推理为过氧结构，又根据生源学说对许多可能结构进行选择，再经过针对性化学降解以及三苯膦的定量分析，才确定了鹰爪甲素的化学结构^[2]。具有过氧键而且是抗疟活性基团的化合物，这是一个新的发现，引起国内外医药界的重视。无独有偶，青蒿素(qinghaosu, artemisinin)几乎与鹰爪甲素同时发现，其结构中可能也含有过氧键，梁晓天教授结合鹰爪甲素结构的启发，用三苯膦定量分析法，确定了青蒿素结构中的过氧键。这一基团的存在，也在许多方面的化学重排反应试验中有所体现。青蒿素结构的确定，为寻找新型抗疟药提供了一条新的途径。



以上两个例子都是 20 世纪 60 年代的工作，由此说明现代波谱技术在测定天然产物化学结构的重要性，特别是对复杂化学结构的研究，确实是不可或缺，不仅加快了化学结构测定