



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

天然产物化学

第二版 ▶

刘湘 汪秋安 编著

Natural Products
Chemistry



化学工业出版社

02

0629
L692.02



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

天然产物化学

Natural Products Chemistry

(第二版)



0629
L692.02



化学工业出版社

·北京·

图书在版编目 (CIP) 数据

天然产物化学/刘湘,汪秋安编著. —2版. —北京:
化学工业出版社, 2010.1

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

ISBN 978-7-122-07008-1

I. 天… II. ①刘…②汪… III. 天然有机化合物-
高等学校-教材 IV. O629

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 200032 号

责任编辑: 赵玉清 宋林肯

文字编辑: 刘 畅

责任校对: 洪雅姝

装帧设计: 史利平

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京市振南印刷有限责任公司

装 订: 三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张 14 字数 361 千字 2010 年 4 月北京第 2 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 25.00 元

版权所有 违者必究

前 言

天然产物是指从动物、植物、海洋生物及微生物中分离出来的生物二次代谢产物，自从发现来自天然界的有机化合物具有特殊的生理活性后，已经开发出许多具有治疗和保健作用的药物。有的天然产物能作为先导化合物，通过适当的结构改造，成为新一代药物。一些天然产物还具有重要的经济价值，如可作为农药、食品添加剂、日化原料和其他精细化工产品等。

天然产物化学是以各类生物为研究对象，以有机化学为基础，以化学和物理方法为手段，研究生物二次代谢产物（如生物碱、黄酮类、萜类和挥发油、强心苷、甾体类、皂苷、醌类、香豆素、木脂素、糖类、氨基酸和蛋白质、动植物激素、海洋天然有机物等）的提取、分离、结构、功能、生物合成、化学合成和用途的一门科学，是生物资源开发利用的基础。天然产物化学的研究对整个有机化学的发展起着重要的推动作用，并可导致从分子水平认识并揭示生命的奥秘，同时也为生物化学、药物化学和有机合成提供日益深化的研究内容。

天然产物化学是化学、应用化学、化学工程与工艺、生物技术、生物工程、食品科学与工程、制药工程和药学等专业高年级本科生和研究生的一门重要课程。通过本课程的学习，要求学生掌握天然有机化合物主要类型成分的结构特征、理化性质，提取、分离、精制、鉴定的基本理论和技能，初步掌握天然有机化合物结构测定的谱学方法，了解天然有机化合物的合成和生物转化的一般方法，熟悉具有代表性的天然有机化合物的生物活性。

《天然产物化学》（第二版）是在第一版的基础上编写的，第二版全书共分12章，其中：第1章、第2章、第3章、第9章、第10章和第12章由汪秋安编写；第4章、第5章、第6章、第7章、第8章和第11章由刘湘编写。各章均附有习题，书后附有测试题和习题参考答案。

本书第一版出版以来，得到了兄弟院校同行的关心与支持。在第二版编写过程中，根据我们在教学中的体会和各兄弟院校使用本教材中提出的宝贵意见和建议，我们对第一版进行了修订：一方面从取材的深度和广度上，继承了第一版的长处，对某些章节进行了调整，每章新增了习题并附有参考答案；另一方面通过参考国内外最新的教材及有关文献资料，编入了一些新的研究内容和成果。尽管我们做了种种努力，但因编者水平有限，欠缺和不妥之处在所难免，恳请广大师生和读者不吝指正。

编者

2009年8月

第一版前言

天然产物是指从动物、植物及微生物中分离出来的生物二次代谢产物，自从发现来自天然界的有机化合物具有特殊的生理活性后，已经开发出许多具有治疗和保健作用的药物。有的天然产物能作为先导化合物，通过适当的结构改造，成为新一代药物。一些天然产物还具有重要的经济价值，如可作为食品添加剂、日化原料和其他精细化工产品等。

天然产物化学是以各类生物为研究对象，以有机化学为基础，以化学和物理方法为手段，研究生物二次代谢产物（生物碱、醌类和萜衍生物、黄酮、萜类和挥发油、强心苷、甾体、皂苷、香豆素、木脂素、糖类、氨基酸和蛋白质、动植物激素、海洋天然有机物等）的提取、分离、结构、功能、生物合成，化学合成和用途的一门科学，是生物资源开发利用的基础。天然产物化学的研究对整个有机化学的发展起着重要的推动作用，同时也为生物化学、药物化学和有机合成提供日益深化的研究内容。

天然产物化学是化学、化工、生物技术、食品工程和药学等专业高年级本科生和研究生的一门重要课程。通过本课程的学习，要求学生掌握天然有机化合物主要类型成分的结构特征、理化性质，提取、分离、精制、鉴定的基本理论和技能，初步掌握天然有机化合物结构测定的波谱学方法，了解天然有机化合物的合成和生物转化的一般方法，熟悉具有代表性的天然有机化合物的生物活性。

全书共分12章，其中：第1章、第2章、第3章、第8章、第10章和第12章由汪秋安编写；第4章、第5章、第6章、第7章、第9章和第11章由刘湘编写。书后附有习题和测试题。

在本书编写过程中，一方面要考虑到取材的深度和广度；另一方面要避免篇幅上过于冗长，为此作了大量的选编工作，通过参考国内外最新的教材及有关文献资料，尽可能将一些新的内容和例子写入书中。因为天然产物化学是一门集基础与应用于一体的课程，在使学生既获得足够的基本知识，又能不断获得扩展和运用这些知识的能力方面，我们还缺少更多的经验，再加上编者水平有限，欠缺和不妥之处在所难免，恳请读者指正。

编者

2004年8月

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 天然产物化学的研究内容	1
1.2 天然产物的生物合成	1
1.3 天然产物化学与药物开发	3
1.4 天然产物化学发展动向	5
习题	9
第 2 章 天然产物的提取分离和结构鉴定	10
2.1 天然产物化学成分的预试验与提取	10
2.2 色谱分离分析方法	26
2.3 结晶和重结晶	32
2.4 天然产物化学成分的结构鉴定	34
习题	43
第 3 章 糖和糖苷	45
3.1 单糖的立体化学	45
3.2 糖苷的分类	47
3.3 糖苷的性质	49
3.4 糖苷的提取与分离	51
3.5 糖苷的结构测定	52
习题	56
第 4 章 生物碱	58
4.1 概述	58
4.2 生物碱的分类	59
4.3 生物碱的性质	61
4.4 生物碱的提取与分离	62
4.5 生物碱的鉴定和结构测定	64
4.6 有代表性的生物碱	65
习题	70
第 5 章 黄酮类化合物	71
5.1 概述	71
5.2 黄酮类化合物的性质	74
5.3 黄酮类化合物的提取与分离	76
5.4 黄酮类化合物的结构分析	78
5.5 黄酮类化合物的应用	81
习题	84
第 6 章 萜类化合物	85
6.1 概述	85
6.2 萜类化合物的提取与分离	85
6.3 萜类化合物的结构测定	87
6.4 单萜化合物	89
6.5 倍半萜、二萜和二倍半萜化合物	94
6.6 三萜化合物	97
6.7 四萜化合物	101

习题	105
第 7 章 甾体类化合物	106
7.1 概述	106
7.2 甾体化合物的性质	107
7.3 甾醇、甾体激素和胆汁酸	112
7.4 甾体皂苷	118
7.5 强心苷	122
习题	125
第 8 章 醌类化合物	126
8.1 概述	126
8.2 醌类化合物的性质	129
8.3 醌类化合物的提取分离	130
8.4 醌类化合物的结构测定	131
8.5 代表性含醌类天然产物	134
习题	136
第 9 章 香豆素和木脂素	138
9.1 香豆素	138
9.2 木脂素	145
习题	149
第 10 章 其他类型天然产物	151
10.1 有机酸	151
10.2 鞣质	154
10.3 氨基酸、蛋白质和酶	157
10.4 植物激素、昆虫信息素和农用天然产物	159
10.5 海洋天然产物	163
习题	166
第 11 章 生物转化在天然产物研究中的应用	167
11.1 概述	167
11.2 生物转化应用于甾体药物合成	168
11.3 生物催化不对称合成	173
习题	179
第 12 章 天然产物的化学合成	180
12.1 托品酮的合成	183
12.2 喜树碱的合成	184
12.3 利血平的合成	186
12.4 维生素 A ₁ 的合成	187
12.5 石竹烯的合成	188
12.6 紫杉醇的合成	190
习题	193
附录	195
各章习题参考答案	195
天然产物化学基础测试题 (一)	201
参考答案	203
天然产物化学基础测试题 (二)	205
参考答案	207
天然产物化学基础测试题 (三)	210
参考答案	212
参考文献	215

第 1 章 绪 论

1.1 天然产物化学的研究内容

广义地讲，自然界的所有物质都应称为天然产物。但在化学学科内，天然产物专指由动物、植物及海洋生物和微生物体内分离出来的生物二次代谢产物及生物体内源性生理活性化合物，这些物质也许只在一个或几个生物物种中存在，也可能分布极为广泛。

天然产物化学是以各类生物为研究对象，以有机化学为基础，以化学和物理方法为手段，研究生物二次代谢产物的提取、分离、结构、功能、生物合成、化学合成与修饰及其用途的一门科学，是生物资源开发利用的基础研究。目的是希望从中获得医治严重危害人类健康疾病的防治药物、医用及农用抗菌素、开发高效低毒农药以及植物生长激素和其他具有经济价值的物质。

有机化学是从研究天然产物开始的，发展至今，天然产物化学仍是这门学科中非常重要和富有活力的研究领域，天然产物化学的研究为有机化合物新的分离分析方法、新的专一性和立体选择性合成方法、立体化学等方面做出了重要贡献。近年来已全合成了不少复杂结构的天然产物，这些全合成方法大大丰富了有机合成化学理论和方法；对内源性生理活性物质的发现及其生理活性研究，又开辟了天然产物化学研究的新领域。

天然产物化学是植物化学、药物化学、生物化学、农业化学的基础，它与生物学、药理学、农艺学等学科密切相关。它的成果可广泛应用于医药、食品、轻工、化工等领域。中国自然资源丰富，又有几千年传统防止疾病的经验积累，在中国大力发展天然产物化学的研究有着重要的现实意义。充分利用开发中国动植物资源包括海洋生物资源和微生物资源，努力发展新的生理活性物质，为国民经济和人类健康服务是天然产物化学的重要任务。

1.2 天然产物的生物合成

1.2.1 一次代谢与二次代谢

一次代谢 (primary metabolism) 指在植物、昆虫或微生物体内的生物细胞通过光合作用、碳水化合物代谢和柠檬酸代谢，生成生物体生存繁殖所必需的化合物，如糖类、氨基酸、脂肪酸、核酸及其聚合衍生物 (多糖类、蛋白质、酯类、RNA、DNA)、乙酰辅酶 A 等的代谢过程，这些化合物称为一次代谢产物。一次代谢过程对于各种生物来说，基本上是不同的，其代谢产物广泛分布于生物体内；而二次代谢是从某些一次代谢产物作为起始原料，通过一系列特殊生物化学反应生成表面上看来似乎对生物本身无用的化合物，如萜类、甾体、生物碱、多酚类等，这些二次代谢产物就是人们熟知的天然产物。二次代谢及其产物对于不同族、种的生物来说，常具有不同的特征，而且二次代谢产物的体内分布具有局限性，不像一次代谢产物那样分布广泛。目前对于一次代谢及其产物的研究归属于生物化学的领域，而对二次代谢及其产物的研究已扩展到天然产物化学、化学生态学、植物分类学等学科。事实上，对一次代谢产物和二次代谢产物的区分，有时也不很明显，如已被生物化学家广

泛研究的葡萄糖、果糖和甘露糖是一次代谢产物，而结构上与其密切相关的其他糖类如 D-查尔糖 (D-chalchose)、L-链霉糖 (L-streptose) 和 D-麦氨糖 (D-mycaminose) 都被划为二次代谢产物，又如 L-脯氨酸 (L-proline) 是一次代谢产物，而同样广泛分布的六元环类似物哌啶酸 (L-pipecolic acid) 却被认为是一个二次代谢产物。

绝大多数二次代谢产物对生成它们的生物有哪些影响或直接作用，尚有待于进行深入探讨。近十年来的研究表明，二次代谢产物的生成与生物所处的外界环境 (生长期、植物开花期、季节、温度、产地、光照等) 密切相关。如幼嫩的栎树叶含很少的鞣酸，随着栎树的迅速生长，树叶中鞣酸量增加，到秋季栎树叶含鞣酸的量达最高。鞣酸具有收敛和难以消化等性质，是幼虫生长的抑制剂。因此，坚韧成熟的叶子中的高含量的鞣酸，可保护植物的生长。为此，二次代谢产物可成为非滋养性化学物质，它能控制周围环境中其他生物的生态学，在生物群的共同生存、演变过程中发挥着重要作用。

1.2.2 二次代谢产物的生物合成途径

二次代谢产物是一次代谢的继续，二者又是互相联系的。一次代谢生成的乙酸、甲羟戊酸、莽草酸是二次代谢的原料，成为二次代谢产物的前体，通常又是某些一次代谢的前体，如，芳香氨基酸同为多肽、蛋白质和生物碱的前体，多酮同为脂肪酸和黄酮类的前体。二次代谢的主要途径，根据不同的起始原料，可分为以下五类。

- ① 莽草酸 (shkimic acid) 途径 生成芳香化合物 (aromatics)，如酚、氨基酸等。
- ② β -多酮 (polyketides) 途径 生成多炔类 (polyalkynes)、多元酚 (polyphenol)、前列腺素 (prostaglandins, PGs)、四环素 (tetracyclins)、大环抗生素 (macrolide)。
- ③ 甲羟戊酸 (mevolonic acid) 途径 生成萜类 (terpenoids)、甾体 (steroids)。
- ④ 氨基酸 (amonoacid) 途径 生成青霉素 (peniciline)、头孢菌素 (cephloxine)、生物碱 (alkaloids)。
- ⑤ 混合途径 如由氨基酸和甲羟戊酸生成吲哚生物碱 (indole alkaloids)，由 β -多酮和莽草酸生成黄酮类 (flavonoids)。

上述二次代谢途径，可归纳如图 1-1 所示：

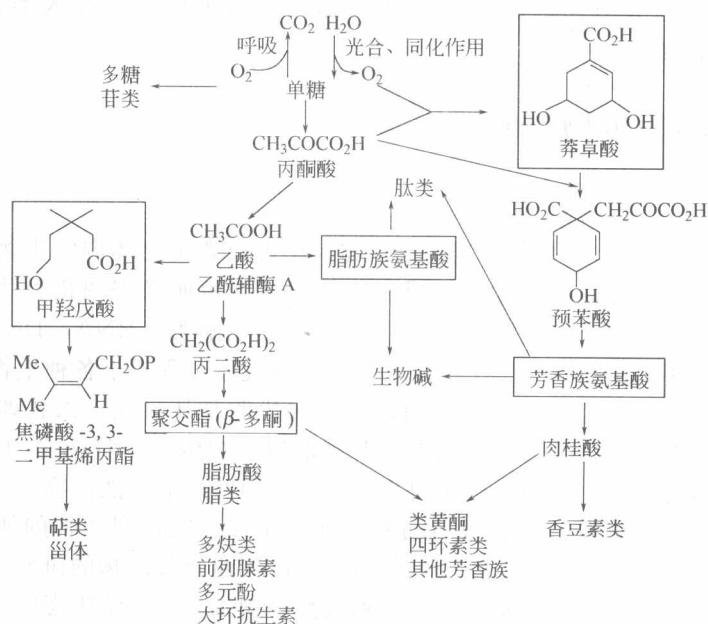


图 1-1 二次代谢的主要途径

1.3 天然产物化学与药物开发

天然产物自古以来就为人类健康服务，人类在与疾病作斗争的过程中，通过以身试药，日积月累，对天然药物的应用积累了丰富的经验，早在东汉时期，我们的祖先就汇编了第一本有关天然药物的著作《神农本草经》。到公元 1596 年，医药学家李时珍编著了规模宏大的天然药物专著《本草纲目》，它记载了 1892 种天然药物，其中 57.8% 来自植物，23.6% 属于动物，14.5% 则为矿物；清代赵敏学编著的《本草纲目拾遗》，又补充了 1021 种。在中国，天然药物又称为中草药，它与中医一起构成了中华民族文化的瑰宝，也是全人类的宝贵遗产。

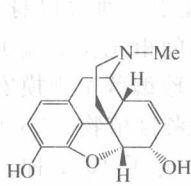
天然药物之所以能够防病治病，其物质基础在于所含的有效成分。研究中草药的有效成分，目的在于研究有效成分的化学结构、理化性质与生物活性之间的关系，逐步阐明其防病治病的原理；寻找新药物、新药源或开发利用对国民经济有价值的资源；同时，对探索中草药加工工艺，改进药物剂型，控制中药及其制剂的质量，提高临床疗效，都有重要的意义。

由于天然药物往往含有结构、性质不同的多种成分，且有效成分的含量一般较低。为了研究和开发天然药物，必须从复杂的中草药组成成分中提取、分离和鉴定出有活性的单体纯成分。有时，为了增强疗效，克服毒副作用，通过改变有效成分的结构，如制备其类似物或衍生物，以创制出更好更新的药物。以中草药或动、植物，微生物和海洋生物等天然产物为主要研究目标的工作，已经成为中国寻找新药的重要研究途径。

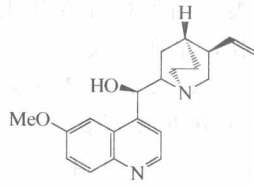
许多有效药剂或其母体的发现基本上源于天然产物，天然药物（包括它们的衍生物和类似物）占临床使用药物的 50% 以上，而来源于高等植物的约占 25%。由于天然产物研究所提供的活性物质结构新颖，疗效高，副作用小，所以它们始终是医药行业中新药的主要来源之一。在现代药物研究中，每一次具有轰动效应的药物的出现都伴随着一种或一类新型天然产物的发现，倾注着天然产物化学家的研究成果。如鸦片中镇痛活性成分和金鸡纳树皮中抗疟活性成分的研究分别发现了吗啡（Morphine, 1）和奎宁（Quinine, 2），青霉菌中抗菌活性成分的研究得到了青霉素（Penicillin G, 3），解热镇痛药阿司匹林（Aspirin, 4）首先发现于一种杨树，降压药利血平（Reserpine, 5）首先来自萝芙木，对牛胰腺分泌物中化学成分的研究获得了胰岛素，美登木素（Maytansine, 6）、长春碱（Vinblastine, 7）、喜树碱（Camptothecin, 8）、三尖杉酯碱（Harringtonine, 9）、鬼臼毒素（Podophyllotoxin, 10）、紫杉醇（Taxol, 11）和博来霉素（Bleomycin, 12）等天然产物化学的研究，导致了一系列抗癌药物的出现，许多已用于临床的天然产物的相关研究仍然十分活跃。另外，天然产物化学的研究为分子药理学的发展做出了巨大贡献，许多药理学的分子机制是在对强活性天然产物作用机理的研究中建立的；同时不少强活性天然产物作为分子药理学的生物探针被广泛应用。

在天然产物中寻找有生理活性的化合物，从中筛选生理活性强的、有典型结构的化合物作为模型，并依此模型通过结构改造合成出具有更好效果的药物或农药，这是医药研究和农药开发的常规思路之一，商业上已取得很大成功：如以古柯碱为先导化合物的麻醉药普鲁卡因（Procaine），以水杨苷为先导化合物的解热镇痛药阿司匹林（Aspirin），以青蒿素为先导化合物的抗疟疾药蒿甲醚（Methylarteannuin），以鬼臼毒素为先导化合物的抗肿瘤药依托泊苷（Etoposide）等；在农药方面，如以天然菊酯为模型的除虫菊酯类化合物，以海洋沙蚕毒素为先导化合物的农药巴丹（Padan）等，都是这方面的例子。所谓先导化

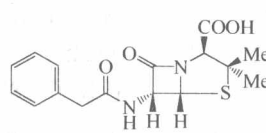
合物 (Lead compound), 是指具有特征结构和生理活性并可通过结构改造优化其生理活性的化合物。



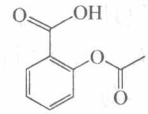
1 Morphine



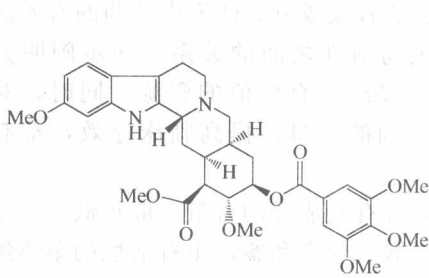
2 Quinine



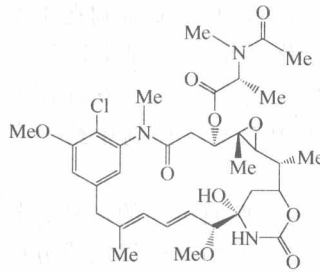
3 Penicillin G



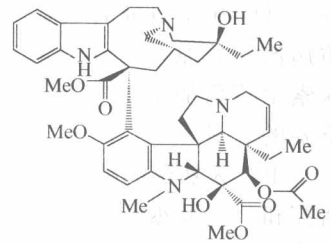
4 Asparin



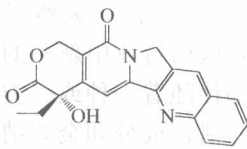
5 Reserpine



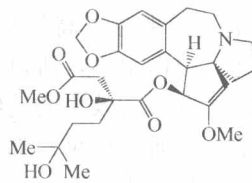
6 Maytansine



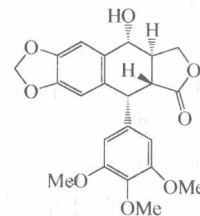
7 Vinblastine



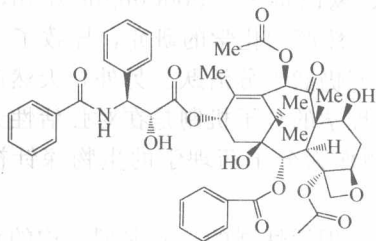
8 Camptothecin



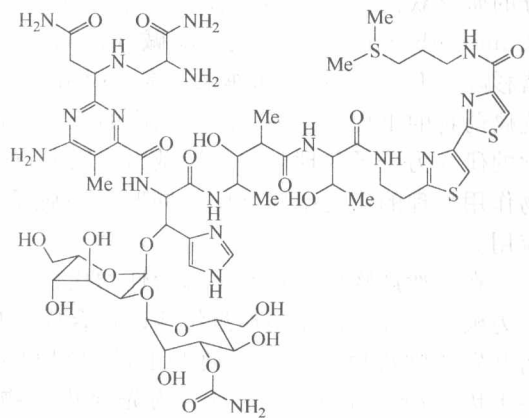
9 Harringtonine



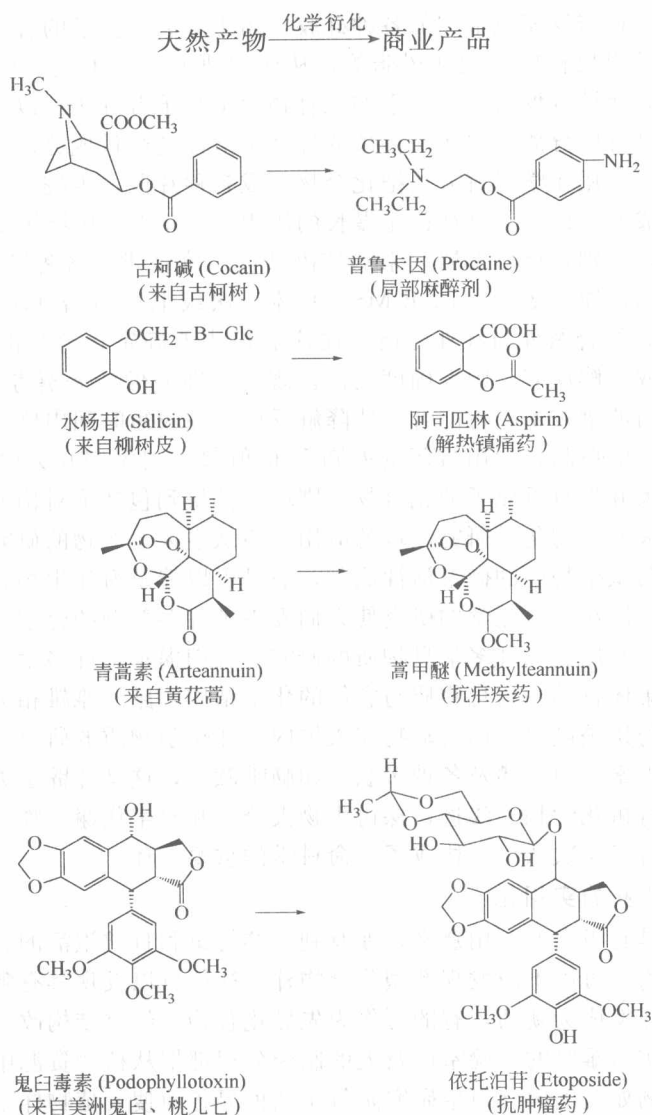
10 Podophyllotoxin



11 Paclitaxel (Taxol)



12 Bleomycin



1.4 天然产物化学发展动向

1.4.1 研究方法和手段向高、新方向发展

天然产物往往含量甚微，例如新一代植物生长激素油菜素内酯 (brassinolide) 在油菜花中的含量仅为 10^{-12} 左右，这就使得新的分离技术的不断产生和发展。天然产物往往结构复杂，例如沙海葵毒素 (palytoxin, $C_{130}H_{229}N_3O_{53}$ ，相对分子质量为 2679)，分子内共有 64 个手性中心，这就推动了结构测定方法的不断革新。结构复杂的天然产物合成困难，用经典方法难以成功，这就促进了有机合成方法学上的不断创新，天然产物往往具有独特的生理活性，这就为药物化学以及生物科学提供了广泛的研究基础。

随着科学的发展，新技术的应用促使科学家们发明了许多精密、准确的分离方法，各种色谱分离方法先后应用于天然产物的分离研究，由常规的柱色谱发展到应用低压的快速色谱、逆流液滴分溶色谱 (DCCC)、高效液相色谱 (HPLC)、离心色谱、气相色谱等，应用

的载体有氧化铝、正相与反相色谱用的各种硅胶,用于分离大分子的各种凝胶,用于分离水溶性成分的各种离子交换树脂、大孔树脂等,从而使研究人员不仅可以分离含量极微的成分,如美登木中的高活性抗癌成分美登素类化合物含量在千万分之二以下,昆虫中的昆虫激素含量则更微,而且可以分离过去无法分离的许多水溶性的微量成分。

经典的结构研究是用化学降解方法把化合物切成各种片段,再按照化学原理逻辑地推断其结构,最后经合成方法证明,这往往是漫长的历程。20世纪70年代以来,质谱与核磁共振技术的推广应用,特别是近年发展起来的核磁共振二维技术,各种 ^1H - ^1H 与 ^1H - ^{13}C 相关谱等,以及质谱中的快原子轰击(FAB-MS)技术,次级电离质谱(SIMS)技术,场解吸质谱(FD-MS)等,结合紫外与红外光谱,往往能很快地确定化合物的结构,如能配合一些必要的化学转化或降解反应,则准确度更高。现在,即使像沙海葵毒素那样的复杂结构,也能运用上述光谱与波谱技术,再配合一些降解反应,在较短时间内确定其结构,其全合成也已完成。而一个好的单晶,运用最新的四圆X衍射仪,则仅用几天时间就可得到准确的结构,如分子量较大并带有重原子的化合物,则可直接得到包括绝对构型在内的结构信息。

上述新技术在天然产物化学研究领域的应用,使从事天然产物的研究人员的研究领域不仅可以涉及动植物与微生物中的微量活性成分,而且可以涉及海洋生物、昆虫及其他各种生物的微量成分化学。海洋生物化学的研究使人们发现了许多新型的化学物结构,其中不少有着特殊的生物活性。对昆虫和许多信息物质的研究使人们揭示了许多生物奥秘,人们开始了解到使蚂蚁群居与集体行动的信息物质与它们的化学结构,昆虫雌雄相吸引的性信息素,从而可用于虫情预测与诱杀昆虫。而对动物与人体内源性化学物质的研究,导致发现大量的各种甾体激素、前列腺素、白三烯及各种多肽,如脑啡肽等,这又开辟了天然产物化学新的研究领域。它和生物有机化学相互渗透,探讨生物大分子和次生代谢产物之间的关系,对生命现象和生命过程进行深层次认识,构成了生命科学的重要一环。

1.4.2 偏重资源开发的实用化

天然产物化学具有极大的实用意义,涉及到人类健康和日常生活的各个方面。天然产物来源广泛,除在结构上可以不断发现新型化合物外,往往可以发现具有独特生理活性的化合物,有的可以直接开发成为新药,有的可作为先导化合物,经过结构改造,发展为新一类的药物。目前,一些实力雄厚的实验室以及大的制药公司都把从植物资源中筛选新药作为新药的主要来源之一。例如美国国立卫生研究院每年从世界各地搜集植物样本达几千种,进行抗癌活性筛选;许多世界知名制药公司也都进行类似工作,而且活性筛选的指标更多,从中筛选出有希望的品种,再作进一步的分离、合成以及结构改造工作。此外,天然产物化学的研究成果已在农业和工业生产中得到运用,如除虫菊酯类系列化合物乃是公害较少的较满意的农药,昆虫保幼激素已用于蚕业增产。鉴于对化学物质致癌因素的考虑,食品工业已转向应用天然色素与香料,甜叶菊中的甜叶菊苷及其他天然甜味剂已开始逐步替代糖精,瓜豆中的一种瓜胶多糖已用于石油工业作压裂液等。

中国地域辽阔,天然产物资源丰富,仅植物就有四万多种,祖国医药学为中草药的应用积累了丰富的经验,因此中国天然产物的研究有着得天独厚的基础。我国有机化学家赵承嘏早在20世纪30年代即从事麻黄、钩吻、延胡索等常用中药有效成分的化学研究;老一辈科学家黄鸣龙、汪猷、邢其毅、梁晓天、黄量、陈耀祖等都为中国天然产物化学的研究与发展做出了卓越的贡献。多年来,中国科学家独立完成的新结构研究至少在1000个以上,并发现了一批有生物活性的新型结构。有些已投入实用阶段或显示很好的应用前景,如莲心碱、芫花酯、利血平、一叶秋碱、羟基喜树碱、三尖杉酯碱、青蒿素、包公藤素、丹参酮、四氢巴马汀、长春新碱、结晶天花粉蛋白、银杏素、黄皮酰胺、番荔枝内酯等。结晶牛胰岛素等

天然产物的全合成，为保障我国人民的生命健康做出了巨大的贡献。

全世界约有高等植物 25 万种，仅有 5%~10% 进行过化学活性物质研究，况且大多只进行过单一生物活性检测。中国的中草药品种有 5000 多种，常用的也有 700~800 种，目前绝大多数尚未进行过充分的研究，只是应用其原材料及其水煎剂、丸剂、散剂、片剂，少数是注射液。现在生产的中药及其制剂（药品）均无标明其中的化学成分或有效成分的种类和含量，无法推向国际市场，只能在国内推销。因此，结合中医药理论和现代科学技术方法，继续从药用植物中提取、分离和测定有效成分，进行多方面的生物活性筛选，特别是寻找治疗威胁人类最大的心血管疾病、癌症、艾滋病等药物的有效成分，并用现代有机合成结合分子生物学方法创制新药、发掘新药源、改善药剂型，是摆在科学工作者面前的重要任务。

目前，人类“回归大自然”的呼声高涨，不少中草药除了可以防病治病，调整人体机能，还可以药食兼用，保健护肤。国际上正在形成一个与中草药有密切联系的庞大市场，总容量超过 400 亿美元，其中包括天然药物（植物、动物、微生物、海洋生物药物），功能食品（或保健食品、健康食品）及保健饮料和药茶、天然香料、天然甜味剂、酸味剂、天然色素、天然化妆品、沐浴剂、天然杀虫剂、植物生长调节剂等。中草药的研究与开发面临着国际竞争，也面对着新的挑战与机遇。因此，除了继续注重对中草药有效成分和药理活性的研究外，多途径开发我国丰富的天然药物资源，具有巨大的市场潜力和广阔的应用前景。

1.4.3 基于生物技术的天然产物化学研究

当人类走向 21 世纪之际，世界高新技术发展突飞猛进，基于迅速发展起来的生物技术（或相关技术）来生产新的天然化合物的方法应运而生，对于天然产物研究（提取、分离、鉴定、合成），尽管目前可以运用现代高效分离和分析手段（HPLC、毛细管气相色谱、FT-NMR 等）来分离和确定一个天然化合物的结构，并且可以全合成它，有机化学家们也可以毫不夸张地说能够合成任意复杂结构的化合物；但是，目前尚不能以一种非常有效、真正低成本的方式大量制备人们最需要的有效成分。而基于生物技术的分子天然化合物研究，却能提供产生天然化合物更加成熟的方法和策略。因此，这是天然产物概念上和实际研究内容上的一场革命，其实际价值将表现在于以有效、实用、简便的方法生产某些十分有价值的重要天然产物（如药物、农药）以及与生命活动过程十分密切的化合物。

(1) 植物细胞组织培养生产天然产物

具有生理活性的天然产物，许多是以微量形式存在，加之不同生物的特殊生态环境，这些来自于生物的天然产物易受生物种类、产地、季节、气候等因素影响。利用植物细胞组织培养方式来大量生产天然产物，这是一种可靠、有效、并值得研究开发的方法。

植物细胞组织培养是指从植物体取下部分的组织或细胞，在无菌条件下利用人工培养基维持其生长，以达到大量繁殖或生产某些天然产物。其一般常用的方法是先选择适当的培植体 (explant)，例如一段叶、茎、根、花、果实或叶柄，经过消毒，切取其无菌部分放置于固体营养培养基中，这个培养基即长出一团新的细胞，称之为愈伤组织 (callus)，这些愈伤组织经由一连串转移，至新的培养基，直到长成一个较大宽松的细胞团块，再将这些松散的愈伤组织移至液体的培养基中，再经振荡成较小的细胞集团，即一般所谓的悬浮培养 (suspension cultures)，这种悬浮培养的细胞可很快的大量繁殖，如果将它置于合适的环境中，可促进其产生人们想要的物质，但如果要进一步提升到生物反应器 (bioreactor) 的阶段，则需找到培养环境等因素的最适合条件。

世界各国对于植物细胞组织培养的研究很活跃，美国夏威夷大学已进行了多年的海洋藻类培养制取生物活性物质的工作。日本的海洋生物研究公司，以单细胞杜氏盐生藻生产 β 胡萝卜素，以海洋菌生产二十碳五烯酸 (DHA)，还有人研究了植物细胞组织培养生产黄连

素、穿心莲内酯、黄酮类和醌类化合物。利用这种技术，第一个商品化成功的例子是由日本三井石化公司利用紫草细胞生产红色萘醌类的染料 shikonin，后者可用作口红原料和治疗痔疮。

(2) 天然产物的基因工程合成

随着分子生物学的发展，基因分析、基因克隆和基因表达的方法和技术已经建立。近年来，天然产物在生物体内形成过程中，各步骤催化酶（功能大分子）的分离，功能鉴定以及酶编码基因的克隆、测序和表达等研究取得了较大进展，尤其是微生物体内聚酮类抗生素化合物和动物体内与多种疾病相关的甾体类化合物（胆固醇、甾体激素、胆酸、维生素 D₃ 等）的生物合成研究进展显著。微生物代谢产物生物合成研究中，在掌握微生物中聚酮类化合物生物合成途径的基础上，通过对微生物体内控制聚酮类化合物生物合成的酶基因进行的克隆和表达；同时，通过改变聚酮类化合物合成酶的基因编码和再表达，合成了一系列“非天然的自然产物”，为快速筛选非耐药和抗药性新型聚酮类抗生素奠定了基础。同时，对紫杉醇生物合成过程中相关的基因和酶也有了一定认识。动物代谢产物生物合成研究中，对乙酰辅酶 A-异戊烯焦磷酸酯-角鲨烯环氧化物-羊毛甾醇-胆固醇-甾体激素，这一生物合成链不同环节的多种催化酶和相关基因已有了较系统的认识，完成了大部分酶的分离、功能研究和相关基因的克隆与表达。在阐明甾体化合物在生物体中的作用和功能的同时，也为与其相关的人类疾病治疗提供了理论基础。同时，有关真菌、霉菌、昆虫和海洋生物中，与酶和基因相关的甾体和三萜类化合物生物合成和结构转化研究已有了一定的积累。通过生物工程的方法进行天然生物转化、调控及其生物合成途径的研究，为天然产物化学的生物研究方法注入了新的活力，开辟了更广阔的前景。

天然产物基因工程合成途径如下。

底物 A → 中间体 B → C → D → 靶分子 T

底物 A 在生物合成酶的作用下经过中间体 B、C、D 等合成出靶分子 T，其程序如下：

- ① 首先要分离纯化出活性酶；
- ② 建立检测该活性酶的方法；
- ③ 决定该酶的氨基酸序列；
- ④ 由此得到的氨基酸序列信息用来设计并合成出相应的寡核苷酸；
- ⑤ 该寡核苷酸用作探针来筛选 cDNA 库，鉴定出该酶的 cDNA 克隆并决定其核酸序列；
- ⑥ 将 cDNA 克隆与质粒 DNA 组合杂交，然后转移到其他微生物（如酵母、大肠杆菌）中进行表达，产生大量的活性酶。

以上技术可以解决复杂天然产物的合成，现今引人注目的抗癌药物紫杉醇和喜树碱都可以用此法合成出来，此法不仅可行，而且作为一个新的方向弥补了现行合成化学的不足。

(3) 微生物发酵和酶法生产天然产物

微生物及酶作为生物催化剂具有很高的催化功能、底物特异性和反应特异性。近十多年来，随着生物技术的发展，微生物及酶催化反应越来越多地被有机化学家作为一种手段用于有机合成，特别是催化不对称合成反应，进行光活性化合物（包括天然产物）的合成，目前，超过 2000 种以上的酶已被人们认识，其中约 200 多种在市场上有出售，尤以脂肪酶和蛋白酶在合成上常用。

从葡萄糖经酵母发酵与化学转化制备 D(-) 麻黄碱是酶法与化学法结合的第一个成功例子，利用生物酶催化反应进行活性天然产物结构选择性修饰、改造、转化、全合成，以及有机化合物合成的研究已有很多成功的实例，尤其在核酸、核苷酸和碳水化合物的酶催化领域，近年来取得了显著进展。该研究领域的主要发展方向是在组合化学和分子生物学推动下

诞生的组合生物催化（或生物催化组合合成）。组合生物催化是利用酶的组合进行大量有机衍生物的合成，是分子生物学研究成果在组合化学中的应用，其特点是在衍生物合成过程中应用了生物合成步骤的组合而不是化学反应试剂的组合，体现了生物体中化学反应的特性（化学、位点和立体选择性）。天然产物是活性先导化合物的主要来源之一，天然先导化合物通常不但具有比较复杂的结构，而且含有多个官能团。在天然先导化合物结构优化方面，组合生物催化可减少官能团的保护和去保护步骤，具有潜在的优势；通过组合生物催化已成功地建立了一些活性天然产物的组合化学库，如基于黄酮类化合物岩白菜素（bergenin）和紫杉醇的组合生物合成库。总之，分子生物学和生物工程技术的快速发展对天然产物生物合成及相关研究产生了巨大的推动作用，天然产物研究与分子生物学和生物工程技术研究的结合将越来越紧密，如具有抗癌活性的天然产物大环内酯，环肽类等等都可以用此法生产。

（4）天然产物的仿生合成

生物在自然界中长期进化，发展成为一个能十分有效地进行化学反应、能量转化和物质输送的完整体系，生物体内的这些过程都是在温和条件下、高效、专一地进行，这就吸引了人们从分子水平上模拟生物的这些功能。仿生有机合成就是模拟生物体内的反应来进行有机合成，以制取人们需要的物质。例如，虎皮楠（*Daphuiphyllum mauopodum*）的树皮和树叶在东方国家一直用作民间药物来治疗哮喘，日本有机化学家 Yagi 1909 年从中分离到一种生物碱，直到 1960 年才测定了它的结构，其后相继从中分离鉴定出 30 余种生物碱，其中有一含量大的生物碱——methyl homodaphniphyllate，该化合物含有 5 个环、8 个手性碳，全合成相当复杂，要用很多步化学反应且收率很低。美国加州大学的 Heathcock 教授运用仿生合成的观点去分析，他看到该化合物的结构骨架与角鲨烯（squalene）的骨架存在着某种相似性，他选择并试验成功一个非常有趣的反应，该反应一步形成 5 个环、7 个键，并且是高度立体选择性的，反应条件温和，只需使用普通的试剂，产率达 65%。

人们曾经幻想在一个试管中通过一系列酶的作用合成出天然产物或它们的中间体，这个梦想正在变成现实，采用分子生物学技术生产天然有机化合物的基本框架和方法已经形成，存在的应用前景和商业价值也不言而喻，然而，该技术还有许多环节和内容有待成熟，有大量的研究工作需要去做。

习 题

1. 什么是天然产物？什么是天然产物化学？
2. 二次代谢产物的生物合成途径主要有哪些？
3. 什么是“先导化合物”？举例说明“先导化合物”在药物研究开发中的重要作用。

第2章 天然产物的提取分离和结构鉴定

2.1 天然产物化学成分的预试验与提取

中国幅员辽阔,天然资源不仅为人类提供治疗疾病的药物,还为很多领域提供着有价值的材料。但要充分开发利用天然资源,首先必须从复杂的天然资源组成成分中提取分离出具有价值的单纯成分,才能更好地加以研究和利用。所以,提取分离是天然产物化学研究的起点,亦是这一学科的重要任务。

植物体内的成分是由复杂的化学成分所组成,主要有生物碱、黄酮类、萜类、甾体、苷类、蒽醌、香豆素、有机酸、氨基酸、单糖、低聚糖、多糖、蛋白质、酶及鞣质等,一般认为这类物质具有药用价值;而纤维素、叶绿素、蜡、油脂、树脂和树胶等,被认为是具有经济价值的成分。本章将重点讨论具有药用价值的天然产物的提取分离。

2.1.1 天然产物化学成分的预试验

天然产物化学成分十分复杂,当这些成分混合在一起时,要想对它们进行比较全面的分析和正确了解是有一定困难的,特别是在无资料可循的情况下。一般应先进行预试验以初步了解所含成分情况,然后再进行有计划有针对性的提取和分离。

天然产物成分预试验方法的基本原理是根据各成分极性的不同,先系统地分成几个不同部分,然后利用显色反应或沉淀反应,或结合纸色谱、薄板色谱,定性判断各部分中可能含有的化合物类型。各类化合物特征的显色反应或沉淀反应,将在后面各章中介绍。

根据相似相溶的原理,极性大的成分在极性溶剂中溶解度大,极性小的成分则易溶于非极性溶剂。选择适当的溶剂,极性由小到大,或由大到小,可顺次将极性比较相近的成分分开。常用溶剂的极性次序为(从小到大):

石油醚<环己烷<苯<氯仿(二氯甲烷)~乙醚<乙酸乙酯<正丁醇<丙醇、乙醇<甲醇<水<含盐水溶剂和有效成分极性相似对照可见表2-1。

表 2-1 溶剂和有效成分极性相似对照

极性强弱	溶剂名称	有效成分类型
非极性(亲脂性)溶剂	石油醚、环己烷、汽油、苯、甲苯等	油脂、挥发油、植物甾醇(游离态)、某些生物碱、亲脂性强的香豆素等
弱极性溶剂	乙醚	树脂、内酯、黄酮类化合物的苷元、醌类、游离生物碱及醚溶性有机酸等
弱极性溶剂	氯仿	游离生物碱等
中等极性溶剂	乙酸乙酯	极性较小的苷类(单糖苷)
中等极性溶剂	正丁醇	极性较大的苷类(二糖和三糖苷)等
极性溶剂	丙酮、甲醇、乙醇	生物碱及其盐、有机酸及其盐、苷类、氨基酸、鞣质和某些单糖等
强极性溶剂	水	氨基酸、蛋白质、糖类、水溶性生物碱、胺类、鞣质、苷类、无机盐等

表 2-1 仅适用于极性从小到大的预试验,实际工作中,根据水可提取极性物质,石油醚