

普通高等院校“十二五”立项教材

· 医学教材系列 ·

天然药物化学

主编◎郝鹏飞 刘富岗

 吉林大学出版社

普通高等院校“十二五”立项教材
· 医学教材系列 ·

天然药物化学

主 编 郝鹏飞 刘富岗

副主编 冯素香 王俊敏

编 委 (按姓氏笔画排序)

王广民(郑州市第一人民医院港区医院)

王俊敏(河南中医学院)

冯素香(河南中医学院)

李梦华(南阳医学高等专科学校)

刘富岗(河南中医学院)

许 闽(河南中医学院)

邱天宝(河南省兽药监察所)

郝鹏飞(南阳理工学院)

胡 锴(河南中医学院)

 吉林大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

天然药物化学 / 郝鹏飞, 刘富岗主编. — 长春 :
吉林大学出版社, 2014.7

ISBN 978-7-5677-1944-6

I. ①天… II. ①郝… ②刘… III. ①生物药—药物
化学—高等学校—教材 IV. ①R284

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 163609 号

书 名:天然药物化学
作 者:郝鹏飞 刘富岗 主编

责任编辑、责任校对:李欣欣
吉林大学出版社出版、发行
印刷开本:787×1092 毫米 1/16
印张:23.5 字数:550千字
ISBN 978-7-5677-1944-6

封面设计:可可工作室
北京明兴印务有限公司 印刷
2014年7月 第1版
2014年7月 第1次印刷
定价:48.00元

版权所有 翻印必究
社址:长春市明德路501号 邮编:130021
发行部电话:0431-89580026/28/29
网址:<http://www.jlup.com.cn>
E-mail:jlup@mail.jlu.edu.cn

前 言

天然药物化学是运用现代科学理论与方法研究天然药物中化学成分的一门学科。其研究内容包括各类天然药物的化学成分(主要是生理活性成分或药效成分)的结构特点、物理化学性质、提取分离方法以及主要类型化学成分的生物合成、结构修饰、生物转化及全合成等方面,是一门时代性非常强的课程,与现代科技发展息息相关。

本课程是药学专业、药剂专业、药物分析等相关专业本科学生必修的专业课,建立于无机化学、有机化学、分析化学、药用植物学等课程的基础之上,其涵盖的专业知识涉及药物的研发生产和质量监管的各个环节,尤其体现在创新药物分子的发现、中药或民族药物的现代化等领域,更是发挥着无可取代的作用。

本教材秉承国内现有诸多同类教材优点之基础,辅以结合当今社会对相关人才培养之需求,特别注重理论联系实际,充分体现教材的应用价值。着重指出的是,教材还跟踪总结了现阶段国内外天然药物化学学科领域的发展趋势,目的是让学生对该学科最前沿的知识有较好的把握,同时也如实体现新世纪学习《天然药物化学》的价值和意义所在。

本书共计十二个章节及一项附录内容,具体编写任务分配如下:郝鹏飞编写第一、四、八章,刘富岗编写第一、三、五章,冯素香编写第二、三章,邱天宝编写第六章,王俊敏编写第七、九章,李梦华编写第十章,胡锴编写第七、十一章,王广民编写第十二章,许闽编写附录实验部分。

本书编写过程中,始终得到辽宁大学出版社和其他兄弟院校有关同行的热情鼓励和支持,提出了许多宝贵的意见和建议,在此一并表示衷心的感谢!

因编者学术水平及编写能力有限,本书的不当之处及纰漏在所难免,敬请各院校师生在使用过程中,通过教学实践并总结经验,向我们提出宝贵意见,以便进一步修订提高。

《天然药物化学》编委会
2014年6月



目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 天然药物化学的研究内容及在现代药物中的地位	(1)
第二节 天然药物有效成分与药效物质基础	(2)
第三节 天然药物的有效成分研究概况与发展趋向	(6)
第二章 糖和苷类化合物	(9)
第一节 糖类化合物	(9)
第二节 苷类化合物	(17)
第三节 糖和苷类的提取分离	(26)
第四节 糖和苷类的检识	(29)
第五节 苷类化合物的结构研究	(31)
第三章 苯丙素类	(40)
第一节 概述	(40)
第二节 简单苯丙素类	(41)
第三节 香豆素	(44)
第三节 木脂素	(57)
第四章 醌类化合物	(70)
第一节 概述	(70)
第二节 醌类化合物的结构与分类	(70)
第三节 醌类化合物的理化性质与检识	(77)
第四节 醌类化合物的提取与分离	(82)
第五节 醌类化合物的结构测定与研究	(85)
第五章 黄酮类化合物	(97)
第一节 概述	(97)
第二节 黄酮类化合物的理化性质	(100)



第三节	黄酮类化合物的提取分离	(102)
第四节	黄酮类化合物的检识	(105)
第五节	含黄酮类化合物的中药研究实例	(128)
第六节	含黄酮类化合物的常用中药	(131)
第六章	生物碱	(134)
第一节	概述	(134)
第二节	生物碱生物合成的基本原理	(136)
第三节	生物碱的分类、生源关系及其分布	(142)
第四节	生物碱的理化性质	(149)
第五节	生物碱的提取与分离	(155)
第六节	生物碱提取分离的实例	(158)
第七节	生物碱的结构鉴定与测定	(162)
第七章	甾体类化合物	(172)
第一节	概述	(172)
第二节	强心苷类化合物	(174)
第三节	甾体皂苷	(195)
第四节	C ₂₁ 甾体化合物	(210)
第五节	植物甾醇	(212)
第六节	胆汁酸类化合物	(213)
第七节	昆虫变态激素	(216)
第八章	萜类和挥发油	(218)
第一节	萜类	(218)
第二节	挥发油	(245)
第九章	三萜及其苷类	(253)
第一节	概述	(253)
第二节	结构与分类	(254)
第三节	理化性质与检识	(267)
第四节	提取与分离	(271)
第五节	提取分离实例	(274)
第六节	结构测定	(277)
第十章	海洋天然产物	(287)

第一节 概述	(287)
第二节 海洋植物中的天然产物	(288)
第三节 海洋动物中的天然产物	(290)
第四节 海洋微生物中的天然产物	(293)
第五节 其他类化合物	(308)
第十一章 药用真菌的化学研究	(311)
第一节 概述	(311)
第二节 药用真菌多糖类	(312)
第三节 药用真菌萜类	(314)
第四节 药用真菌甾醇类	(329)
第五节 药用真菌含氮化合物	(331)
第六节 药用真菌的其他类型化合物	(335)
第十二章 天然药物的研究开发	(338)
第一节 天然药物研究开发概述	(338)
第二节 天然药物研究开发程序	(342)
第三节 天然药物中生物活性成分的研究方法	(344)
附录 天然药物化学实验	(353)



第一章 绪论



知识要点

熟悉天然药物化学的学科性质、研究内容和在本专业中所处的地位。

熟悉学习天然药物化学的目的意义。

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 天然药物化学的研究内容及在现代药物中的地位

天然药物,是指来源于天然资源的有药理活性、可作为药用的天然产物,包括植物、动物、微生物、海洋生物和矿物及从中获取的粗提物、单体化合物等等,天然产物的结构修饰、合成等获得的药物也归于天然药物。

天然药物是药物的一个重要组成部分。自古以来,人类在与疾病作斗争的过程中,通过以自身试药等途径,对天然药物的应用累积了丰富的经验。在中国,天然药物又称为中草药,更具有自己的特色,与中医一起构成了中华民族文化的瑰宝,是中华民族五千年来得以繁衍昌盛的一个重要原因,也是全人类的宝贵遗产。

天然药物来自植物、动物、矿物和微生物,并以植物来源为主,种类繁多。以中草药为例,仅《本草纲目》(明·李时珍)中就记载 1892 种。《本草纲目拾遗》(清·赵学敏)又补充了 1021 种。相信随着科学技术的进步,医疗实践的发展以及国家、地区、民族间文化交流的扩大,这个数字还会不断增加。例如,进来号称“生命摇篮”、占地球表面积 2/3 的海洋中所含的生物资源正在不断得到开发,出现了许多可喜的苗头。又如随着生命科学的进步、人体自身机能调节系统的不断阐明,许多内源性生理活性物质也正在不断地被揭示出来。在此基础上,人们运用细胞、酶、受体等分子水平乃至基因调控建立起来的新的生物活性测试体系进行广泛筛选,还将会发现更多的新的天然药物。

天然药物化学是运用现代科学理论与方法研究天然药物中化学成分的一门学科。其研究内容包括各类天然药物的化学成分(主要是生理活性成分或药效成分)的结构特点、物理化学性质、提取分离方法以及主要类型化学成分的生物合成、结构修饰、生物转化及全合成等方面。

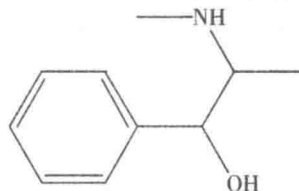
天然药物在药物发展史上占有非常重要的地位,它们或直接来源于天然药物的活性成分,或是活性成分为先导的衍生物、类似物或全合成物。在 1940—2006 年间上市的 155 个小分子抗肿瘤药中,与天然药物相关的占 47%;1981—2006 年的 25 年间,全世界批准或上市的新的化学结构药物 1184 种,与天然药物有关的新药占 52%,其中,原始天然产物占 5%,衍生物占

23%，人工全合成药物占 24%。新的小分子药物中与天然药物有关的新药占 53%；2000—2002 年，全世界处方药销售额前 35 中，天然药物分别占 40%、24%、26%。尤其在抗肿瘤、免疫抑制剂、抗感染、抗高血压等药物方面，天然药物都扮演着中药的角色。

《天然药物化学》是一门时代性非常强的课程，与现代科技发展息息相关。随着时代的发展和科技的飞速进步，天然药物化学的内容会不断地、快速地得到更新和发展。因此，注重对有关中药现代化研究的新思路、新方法的了解，注重国内外本学科的新成果、新技术、新发展以及相关学科新理论与新技术在本学科中的应用，对于学习、掌握天然药物化学的知识与技术，从事天然药物化学研究都是十分重要的。

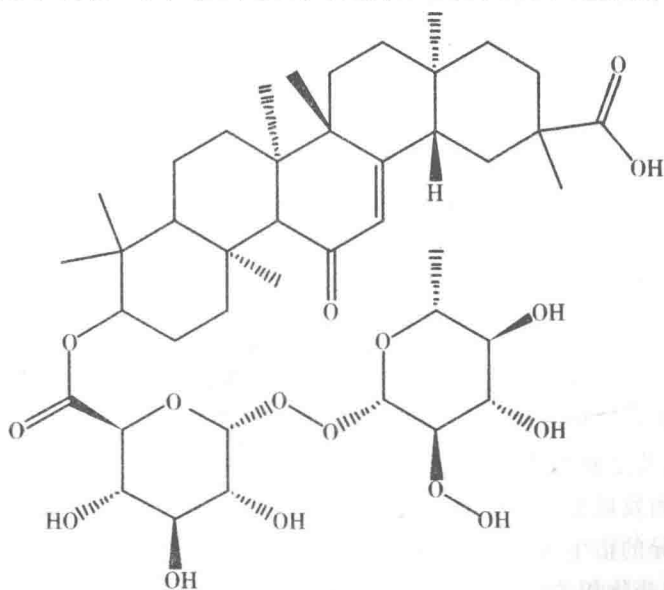
第二节 天然药物有效成分与药效物质基础

天然药物之所以能够防病治病，其物质基础是其中所含的有效成分。然而一种天然药物往往含有结构、性质不尽相同的多种成分。例如，中药麻黄 (*Ephedra* spp. 的地上全草) 中就含有左旋麻黄素 (l-ephedrine) 等多种生物碱类物质以及挥发油、淀粉、树脂、叶绿素、纤维素、草酸钙等其它成分；中药甘草 (*Glycyrrhiza uralensis* 的根及根茎) 中则含有甘草皂苷 (glycyrrhizin)



麻黄素 (2-(methylamino)-1-phenylpropan-1-ol)

等多种皂苷以及黄酮类、淀粉、纤维素、草酸钙等成分。以上两例中，左旋麻黄素具有平喘、解痉



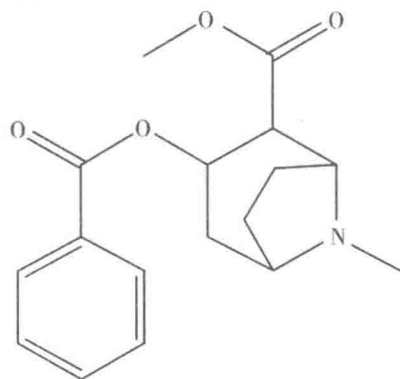
甘草酸结构式

作用,甘草酸则具有抗炎、抗过敏、治疗胃溃疡的作用,分别被认为是麻黄及甘草中的代表性有效成分。但淀粉、树脂、叶绿素等则一般认为是无效成分或者杂质。以麻黄以及甘草为原料制成的浸膏或其他制剂,其质量常分别以左旋麻黄素以及甘草酸的含量为基准进行控制。加工生产过程中应注意设法除去那些杂质,以得到富集有效成分的制剂或直接得到这些有效成分的纯品。麻黄素盐酸盐及甘草酸的钠、钾盐及铵盐目前均已作为正式药品收载在许多国家的药典中。

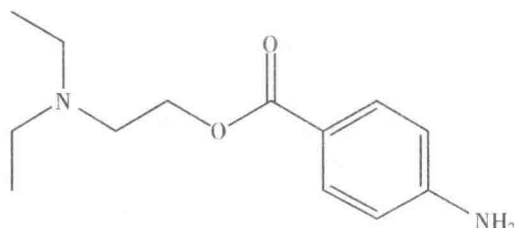
应当强调指出,在中草药及其它天然药物中,真正搞清有效成分的品种是不多的。更多的只是一些生理活性成分,即经过不同程度药效试验或生物活性试验,包括体外(in vitro)及体内(in vivo)试验,证明对机体具有一定生理活性成分。但是,它们并不一定是真正代表天然药物临床疗效的有效成分。另外,所谓的有效成分或生理活性成分与无效成分或非生理活性成分的概念也不能简单而机械地理解。以氨基酸、蛋白质、多糖类成分为例,在多数场合下均视为无效成分,并在加工过程中应尽量设法除去;但在鹌鹑菜、天花粉、猪苓等药物中,却分别被证实是中药驱虫(鹌鹑菜中的氨基酸)、引产(天花粉中的蛋白质)及抗肿瘤(猪苓中的多糖)的有效成分。

据国外文献记载^[1,2],从天然药物中分离其中所含的有机化学成分,始于1769年舍勒(K. W. schelle)将酒石(酒石酸氢钾)转化为钙盐,再用硫酸分解制得酒石酸。后来,舍勒又用类似方法从天然物中得到了苯甲酸(1775)、乳酸(1780)、苹果酸(1785)没食子酸(1786)等有机酸类物质。但古代中国早在这之前就有了明确的记载。由此可见,古代中国的医药文化与其它自然科学一样,在世界上居于领先地位,故有“医药化学源于中国”的高度评价,这是作为后人的我们应当引以为自豪的。

本书附录收录了在《中国药典》及地方标准中收载以及在国外作为药物应用的重要天然化合物,可供学习及工作时参考。其中,许多化合物作为药品一直沿用至今;不少化合物在药理教科书上作为典型的药物加以讨论;有些化合物看来在相当长的一个历史时期内还难以用合成药物代替;有些生物活性天然化合物则是现代合成药物的先导化合物。其中,从古柯叶中得到的可卡因(cocaine)为先导化合物合成了普鲁卡因(procaine)等一系列局麻药可算是这方面工作的一个突出典范。



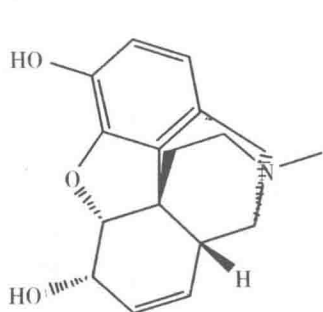
可卡因结构式(古柯树叶中成分)



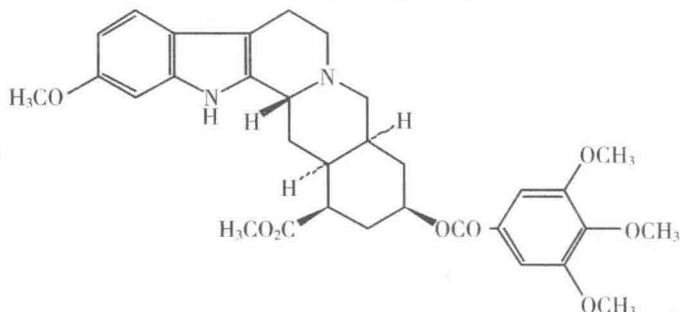
普鲁卡因(合成品,局麻药)

天然药物化学的发展离不开现代科学技术的进步。过去,一个天然化合物从天然药物中分离、纯化,到确定结构、人工合成需要很长的时间。以吗啡(morphine)为例,1804~1806年发现,1925年提出正确结构,1952年人工全合成,总共花了约150年时间。而利血平(reserpine)

从发现、确定结构,到人工全合成,只用了几年时间(1952~1956年)。近30年来,由于各种色谱技术及谱学技术的进步及广泛应用,天然药物化学的发展取得了更为显著的进步,研究工作的速度大大加快,水平大大提高,研究工作的深度与广度也已今非昔比。许多过去令人望而生畏、不敢涉足的领域,如机体内源性生理活性物质,微量、水溶性、不安定的成分以及大分子物质等都已提到了研究日程。仅以生物碱类成分为例,1952~1962年中发现的新生物碱的数目(1107)就已超过了在此之前100年中发现的总数(950),但1962~1972年的10年中发现的新生物碱数(3443)又比前10年超出了三倍之多。目前,生物碱类成分总数已达到1万多个^[3]。

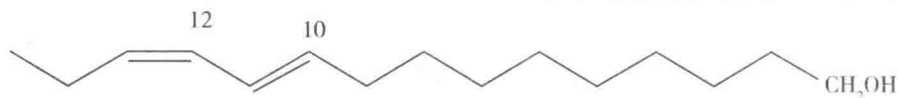


吗啡(鸦片中成分,止痛)

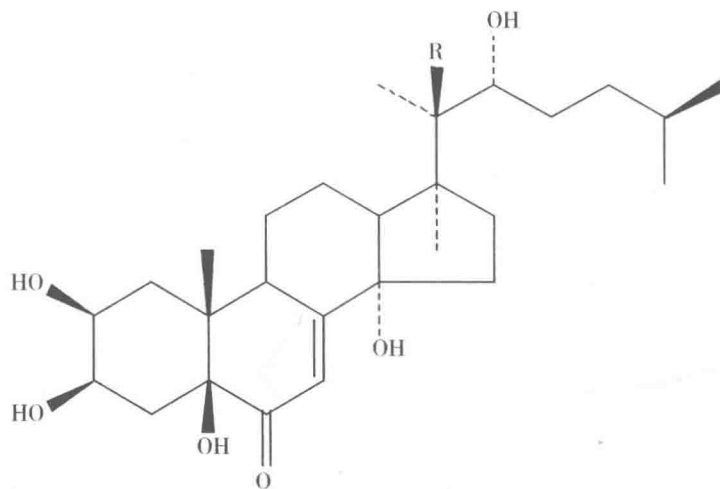


利血平(蛇木中成分,降压)

现在,人们对于那些微量甚至超微量的活性成分,包括水溶性的、不安定的成分以及生物体内源性生理活性物质非常重视,试图从中发现新的化合物或者新的骨架类型。科学技术的进步



蚕蛾醇结构式



α -蜕皮激素(R=H) β -蜕皮激素(R=OH)

使得人们有可能实现这个目标。蚕蛾醇(bombykol,10E,12-Z-hexadien-1-ol)的分离及结



构鉴定即可作为超微量生理活性物质分离、鉴定的一个突出例子^[4]。研究者从 50 万只蚕蛾中才得到 12mg 的蚕蛾醇 NABS 衍生物。这是一种雌性信息素(pheromone),其 10^{-10} $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的超微量浓度即对蚕的雄性成虫有明显的诱引活性。至今从 500kg 蚕蛹中才得到 25mg 结晶的蚕蜕皮激素(ecdyson)(1954 年, butenandt)^[5]可算是超微量物质分离的另一个突出例子。

另外,过去在测定一个化合物结构时,往往需要用化学方法进行降解或制得适当衍生物进行比较才有可能予以确认,因此一般需要至少几百毫克或甚至几克的纯物质,十几毫克乃至几十毫克的物质往往因为无法测定而被束之高阁。现在,由于科学技术的飞速发展,尤其是核磁共振(NMR)、质谱(MS)及 X-射线单晶衍射(X-Ray crystal analysis)在设备、性能及测试技术方面的大幅度改善,以及计算机的广泛运用,结构测定需要的试样量已大幅度降低,十几毫克甚至几毫克就可以完成结构测定工作。分子量在 1000 以下的大多数天然化合物甚至单用 NMR 测试技术就可以决定其结构^[6]。有的微量成分,分子量虽然很大,结构也相当复杂,但只要能得到良好的单晶(每边不少于 0.1mm),则单独采用 X-射线单晶衍射就可以在几天之内确定整个分子的立体结构。1981 年,由 uemura^[7]及 moore^[8]两个研究组几乎同时发表的沙海葵毒素(palytoxin)可算是结构研究中一个最突出的例子。该化合物平均分子量高达 2680,分子式为 $\text{C}_{129}\text{H}_{223}\text{N}_3\text{O}_{54}$,共含有 64 个不对称碳原子(其平面结构如下)。如此庞然大物从 1974 年提出纯品(60kg 原料得到几毫克),到 1981 年发表其平面结构也才用了不到 10 年时间。除了超微量物质的分离及结构测定技术有明显的进步外,天然化合物合成研究也迎来了蓬勃发展的时代。天然化合物合成在 30 年前多为结构测定过程中的一种辅助手段,而且由于缺乏特异性的立体反应,含有多个不对称碳原子的化合物的合成几乎不可能进行。最近,以金属有机化合物为主,先后开发了许多特殊的合成试剂及合成技术,含多个不对称碳原子的天然物的合成也已成为研究的目标,立体选择性合成已经取得了明显的进步^[9,10]。具有复杂结构的植物抗癌药物 taxol^[11,12]以及海洋生物分泌产生的神经毒素 brevetoxin^[13,14]的全合成就是突出的例子。这些都必将天然药物化学的发展带来巨大的影响。

我国有着丰富的天然药物资源,在临床应用等许多方面更有着丰富的经验积累,是一个亟待发掘、整理、提高的巨大宝库。建国前,受到整个国家经济实力及科学技术综合发展水平等条件的限制,天然药物化学研究基本上没有什么突破,更没有建立起天然药物化学制药工业。临床应用的麻黄素等药物只能依赖进口,但富含麻黄素的中药麻黄等药材资源却大量出口。建国以来,尤其近一、二十年来,与其它各项科学事业一样,天然药物化学迎来了蓬勃发展的新时代。麻黄素、芦丁、西地兰等十几种天然药物产品的工业生产已经进行多年,甾体激素类药物的原料—薯蓣皂苷元的工业生产及其资源开发研究更取得了巨大的成就,不仅保证了国内需要,还有大量出口。“中西医结合创造新医学、新药学”的号召及防病治病、开发新药的需要有力地推动着天然药物化学研究工作的深入发展及天然药物产品的新药开发研制工作。据 1981 年的统计资料^[15]表明建国以来共研制新药 104 种,其中来自植物、动物有效成分及成分结构改造的有 61 种,占新药总数的 58.6%。创制的新药 64 种中,有 18 种是中草药中新发现的有效成分。另有些新药是中草药有效成分的衍生物,如青蒿素甲醚、丹参酮 II A 磺酸钠盐、 β -甲基地高辛、溴化异丙东莨菪碱等^[16]。目前,除原有的中国科学院上海药物研究所、昆明植物所、中国医学科学院药物研究所及药用植物资源开发所外,全国各地的医药院校、卫生部门几乎也都普遍设

立了从未有的重要作用并成为医药院校中许多专业的必修课程。近十几年来,随着对外开放政策的贯彻执行,大大地推动了我国科学界与国外同行间的学术交流及人员交往。天然药物化学则是在药学及化学领域中与国外人员交往最为频繁、学术交流最为活跃的一个学科。这对提高我国研究水平,促进研究队伍的成长起到了重要的作用。国家经济实力的增强,HPLC、GC、MS、NMR、X-射线单晶衍射等一批现代分离分析设备、新材料、新试剂、新技术的引进也为天然药物化学研究工作的开展奠定了必要的物质基础。目前,我国天然药物化学研究工作的步伐已经大大加快,研究水平也有很大提高,大体上已经接近于发达国家的水平。加上我国拥有丰富的天然药物资源,相信在 21 世纪一定能对人类的保健事业作出更大的贡献。

第三节 天然药物的有效成分研究概况与发展趋向

天然药物化学萌芽于民族医药学,产生于有机化学及其现代方法学的建立与发展。一般认为,天然药物化学始于 19 世纪初法国药学家 Derosne 和德国助理药剂师 F. W. Sertürner 相继从鸦片中分理出生物碱成分;而 18 世纪后半叶,瑞典化学家舍勒从植物中分离得到多种有机酸,促成有机化学和植物化学的交叉。几个世纪以来,天然药物化学不断的吸收当代科学技术成就,与各学科紧密结合,已发展成为一门多学科综合的科学。

自古以来,人类与疾病做斗争的过程中,对天然药物的应用积累了丰富的经验。在此生活劳动和长期同疾病作斗争中,不断实践、不断发现与发明、不断总结积累起来的。我国古代的先祖们在对中医药的研究实践中,也曾中药的领域内创造出不少领先于同时代的研究方法和成果,使古代中国的医药化学同其他自然科学一样,当时也居世界领先地位。例如,在炼丹的实践中发展了汞、锌等的制剂,开创了无机化学制备药物的先河,有的药物直到现代仍在临床中应用。在中医药学的历史发展长河中,我们甚至能够看到,即使在现代的天然药物化学研究中也属于常用的研究方法和研究手段的应用实例。例如,酶水解、酸水解、碱水解以及其他一些提取、分离制备纯成分药物的方法和实践。在明代李时珍的《医学入门》(公元 1575 年)中就曾经记载过用发酵法从五倍子中获得没食子酸的方法,即“五倍子粗末,并矾、曲和匀,如作酒曲样,入瓷器遮不见风,候生白取出。”李时珍《本草纲目》卷 39 中亦有“看药上长出长霜,药则已成矣”的记载。文献中的“生白”、“长霜”均是指没食子酸结晶,这是世界上最早用发酵法从天然药物中分离得到的有机酸结晶。此后约两百年,瑞典药剂师、化学家舍勒(K. W. Schelle 1742~1786)才于 1769 年将酒石(酒石酸氢钾)先转化为钙盐,再用硫酸法分解制得了酒石酸。又如《本草纲目》卷 34 对用升华法等制备、纯化樟脑的过程进行了详细的记载,而欧洲直到 18 世纪下半叶才制备提纯了樟脑。

但是,令人遗憾的是,到了现代,直至新中国成立前,在西洋医药学急速发展的面前,中医药的发展却处于停滞状态,逐渐失去了一些领域中的优势。19 世纪初,法国药学家 Derosone (1804 年)和德国药学家 F. A. W Sertürner(1806 年)先后从鸦片中提取分离出具有镇痛镇咳作用的有效成分吗啡(morphine),开创了现代从天然药物中提取分离有效成分的历史。此后,有效成分不断地从药用植物中被分离出来,如奎宁(quinine)、阿托品、麻黄碱、芦丁(rutin)、利血平、甘草皂苷、洋地黄毒苷等。在相当长的时期内,整个天然药物研究领域的优势一直倾向于美欧、日本等国家。

20世纪40—80年代,是天然药物化学迅猛发展的时期,随着色谱、波谱及X—射线衍射等现代分离分析技术的广泛应用,天然药物化学成分的研究速度与质量得到了前所未有的提高,仅以生物碱类成分为例,1952—1962年间发现的新生物碱(1107)超过了前100年间发现的总数,1962—1972年间发现的新生物碱又比前10年超出3倍之多,1972—1987年间又发现4500多种新的生物碱。至此,生物碱总数已达到了惊人的10000余种之多。随着生物、信息等高新技术的不断涌现,尤其是以分子生物学、分子药理学、微电子技术为基础的高通量筛选或大规模集群式筛选方法的建立,还有多种色谱—波谱联用技术和去重复、天然产物库及结构解析数据库的建立,极大地提高了分离分析速度及准确率。

已经迈入21世纪的今天,人类生活条件、生存环境的变化,使人类身心疾病增加,正在或已经取代了以往的传染性疾病,人类的医学模式已经由“生物医学”向“生物—心理—社会医学”转变。因此,对医疗模式也出了新的要求,由单纯的疾病治疗转变为预防、保健、治疗、康复相结合的模式,各种替代医学和传统医学发挥着越来越大的作用。另一方面,由于化学药物毒副作用大,容易产生抗药性,对一些世界性的疑难病症疗效不佳且使药源性疾患增多,已难以满足人们日益提高的健康需求,而在人类“回归自然”的浪潮中,天然药物由于毒副作用小,越来越受到人们的青睐。从上世纪50年代起,特别是70年代后期,随着我国中医药事业发展取得显著成绩,中医学更引起了世人的高度重视。天然药物其本身就是人们经过数千年同疾病作斗争的过程中,筛选证实其确有疗效而保留下来的,因而,从天然药物中发现新的有效成分并进而开发成新药的命中率是很高的,这就更使得国内外科学家把期待的目光投射到天然药物上。

当前,就国际而言,天然药物研究主要集中在我国周边国家和地区。位于我国东方的日本是除我国以外研究应用中药历史最久、范围最广、水平较高、研究人员最多的国家。最近几十年,日本对为数众多的常用中药的化学成分进行了较深入的研究,如人参、黄芪、葛根、芍药、柴胡、附子、桔梗、酸枣仁等,不仅基本阐明了它们的主要化学成分,对这些中药的种质资源、栽培加工、质量评价、药理作用及作用机理、临床应用等等也都进行了系统的研究,取得了一大批领先世界的研究成果。

前苏联及东欧国家也很重视对植物药的研究,同时也注意吸收东方医学的经验,并以研究强壮药,如人参、红景天、五味子、刺五加、椴木等为其特点,发现这些药物能提高机体的适应能力和防御能力,已将这些成果应用于运动医学和航天医学方面,并在深入研究的基础上,提出了适应原学说。

印度和巴基斯坦应用植物药的历史也很悠久,即使现在很多人仍以本国的传统医药治疗各种疾病。近几十年,这两个国家对药用植物的研究都很重视,并已成功地从植物药中分离出大量的天然成分,同时对一部分化合物进行了药理活性筛选。

近年来,西方国家一些医药学术机构开始重视中医药的研究。据有关统计,以植物药为例,西方有近40家植物药研究机构,500多个研究项目。1992年美国NIH(国立卫生研究院)设立了替代医学研究办公室,对包括中药在内的传统药物进行了评估,1995年的研究费为560万美元。

我国台港澳地区应用中药的历史与大陆相同,其对中药的基础研究虽在近年才起步,但进展迅速。1986年~1990年间,台湾对56科140种中药的化学成分进行了研究,确定了包括萜类、黄酮类、木脂素类、生物碱类和甾体类等230多种新化合物,并确定了其中不少活性成分。



对人参、山楂、大蓟、桃仁、葛根、菊花、当归、钩藤等 30 种天然药物粗提物进行了安全评价。

我国天然药物化学的近代研究和开发,基本是从上世纪 20 年代研究麻黄碱开始,至 50 年代建立了较大型的天然麻黄素提取工业。30 年代则以研究延胡索的成绩最为突出,分离出延胡索乙素(dl-tetrahydropalmatine)、丁素、戊素(l-,d-tetrahydrocoptisine)等止痛成分。此后,特别是新中国成立后,在中国共产党和人们政府的高度重视和大力支持下,中医药学迎来了科学的春天。新中国成立后,经过 20 余年的努力,为我国天然药物化学的现代研究奠定了一定的基础。自 20 世纪 80 年代以来,伴随着我国通过改革开放使国民经济建设和社会发展取得了令世人瞩目的伟大成就,天然药物化学的研究成果也足以让我们感到自豪和骄傲。据统计,我国医药学和化学科技工作者等在 80 年代从天然药物中共发现 800 余个新化合物,而有关天然药物生物活性方面的研究论文达 2000 余篇。90 年代则每年有百余个新化合物及 400 余篇有关论文递增。新中国成立以来,被制成各种制剂 500 余种用于临床防治疾病。

从最近十几年国内外天然药物研究状况来看,天然药物化学的研究已愈来愈得到世界各国政府和医药科技界的重视,对其在天然药物的开发、利用中的基础性和不可或缺性的认识也越来越高。在研究思路方面,更加注重以活性为指标,追踪有效成分的分离。从具体研究目标上看,对针对或根据临床医疗实际的需要,希冀从天然药物中寻找出对目前严重危害或影响人类健康和生存的疾病如癌症、艾滋病、心脑血管系统疾病、病毒性疾病等的药效物质基础研究都已成为可行或可能。此外,对具有新、奇、特结构骨架的化合物的追求,以及对新的天然药物资源的寻找,对海洋生物体的积极研究也是这个时期引人注目的现象。

【参考文献】

- [1] 吴继洲,孔令义.天然药物化学.北京:中国医药科技出版社,2008.
- [2] 吴立军.天然药物化学.第 5 版.北京:人民卫生出版社,2008.
- [3] 匡海学.中药化学.新世纪(第二版).北京:中国中医药出版社,2012.
- [4] Butler MS. The role of natural product chemistry in drug discovery. *J Nat Prod*, 2004, 67:2141-2153.
- [5] Murata M, Yasumoto T. The structure elucidation and biological activities of high-molecular weight algal toxins: maitotoxin prymnesins and zooxanthellatoxins. *Nat Prod Rep*, 2000, 17(3):293-314.
- [6] Tan RX. Natural products chemistry in China. *Mat Prod Rep*, 2006, 23:667-668.
- [7] 吴立军.实用天然有机产物化学.北京:人民卫生出版社,2007:203.
- [8] 中国医学科学院药物研究所.中草药现代研究.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1999:1-3.
- [9] 徐任生.天然产物化学.北京:科学出版社,2004.
- [10] Floss HG. Combinatorial biosynthesis: potential and problems. *Journal of Biotechnology*, 2006, 124(1):242-257.
- [11] Sticher O. Natural product isolation. *Nat Prod Rep*, 2008, 25:517-554.

第二章 糖和苷类化合物

知识要点

了解糖和苷的含义、分类和分布。

掌握糖和苷的一般理化性质:溶解性、旋光性、化学性质和检识方法。

掌握糖和苷的一般提取、分离方法。

第一节 糖类化合物

一、概述

糖类(Saccharide)是多羟基醛或多羟基酮及其衍生物、聚合物的总称,亦称碳水化合物(carbohydrates),是植物光合作用的初生产物,同时也是绝大多数天然产物生物合成的初始原料。糖的分子中含有碳、氢、氧三种元素,大多数糖分子中氢和氧的比例是2:1,因此,具有 $C_x(H_2O)_y$ 的通式,如葡萄糖(glucose)为 $C_6(H_2O)_6$,蔗糖(sucrose)为 $C_{12}(H_2O)_{11}$,淀粉(starch)为 $[C_6(H_2O)_5]_n$,所以,糖又称为碳水化合物(carbohydrates),但有的糖分子组成并不符合这个通式,如鼠李糖(rhamnose)为 $C_6H_{12}O_5$ 。

在自然界中,糖的分布极广,无论是植物界还是动物界,都有它们的存在,常常占植物干重的80%~90%。由于糖是构成生物机体的重要基础物质之一,所以在所有的生物体中均含糖及其衍生物,如核酸中的糖类物质核糖(ribose)和脱氧核糖(deoxyribose)。它们除了作为植物的贮藏养料和骨架成分外,有些在抗肿瘤、抗肝炎、抗心血管疾病、抗衰老等方面还具有独特的生物活性,在某些天然药物中糖类亦是它们的有效成分,一些具有营养、强壮作用的药物,如人参、灵芝、黄芪、枸杞子、香菇、刺五加等都含有大量的糖类。亦是它们之中的有效成分。由于糖类在生物合成以及在细胞间的识别、受精卵、胚胎形成、神经细胞发育、激素激活、细胞增殖、病毒和细菌的感染、肿瘤细胞转移等许多基本生命过程中的重要作用,对糖类的研究一直十分活跃。

二、糖类的结构与分类

糖类物质可根据其能否水解和分子量的大小分为单糖(monosaccharides)、低聚糖(oligosaccharides)和多糖(polysaccharides)。单糖,如葡萄糖、鼠李糖等,是不能再被简单地水解成更小分子的糖,是糖类物质的最小单位,也是构成其它糖类物质的基本单元。



低聚糖(oligosaccharides)是由 2~9 个单糖通过苷键结合而成的直链或支链聚糖。按含有单糖的个数又可分为二糖、三糖、四糖等。按是否含有游离的醛基或酮基又可分为还原糖和非还原糖。

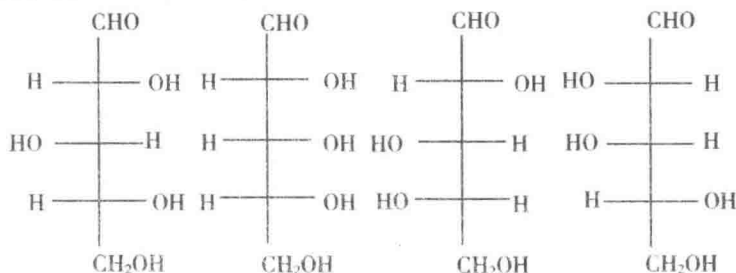
多糖是一类由 10 个以上的单糖通过糖苷键聚合而成的化合物,通常是由几百甚至几千个单糖组成的高分子化合物,如淀粉、纤维素等,能被水解为多个单糖。多糖分子量很大,其性质也大大不同与单糖和低聚糖。

1. 单糖

已经发现的天然单糖有 200 多种,从三碳糖到八碳糖都有,以五碳、六碳糖最多。单糖命名词尾用 -ose, 酮糖则在表示碳数词干的后面加 ul, 糖醛酸的词尾用 uronic acid. 苷则是将词尾 ose 改为 oside。多数单糖在生物体内呈结合状态,只有少数单糖如葡萄糖、果糖等以游离状态存在。

天然药物中常见的单糖及其衍生物有:

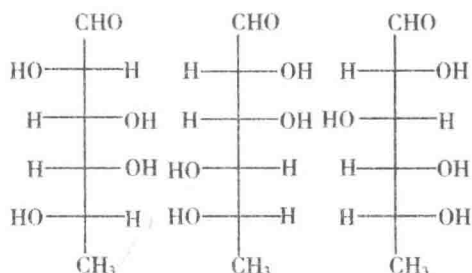
五碳醛糖(aldopentose): D-木糖(D-xylose, xyl)、D-核糖(D-ribose, rib)、L-阿拉伯糖(L-arabinose, ara)。



D-木糖 D-核糖 L-阿拉伯糖 D-来苏糖

(D-xylose, xyl) (D-ribose, rib) (L-arabinose, ara) (D-lyxose, Lyx)

甲基五碳糖: L-夫糖(L-fucose, fuc)、D-鸡纳糖(D-quinovose)、L-鼠李糖(L-rhamnose, rha)。



L-夫糖 D-鸡纳糖 L-鼠李糖

(L-fucose, fuc) (D-quinovose) (L-rhamnose, rha)

六碳醛糖(aldohexoses): D-葡萄糖(D-glucose, glc)、D-甘露糖(D-mannose, man)、D-半乳糖(D-galactose, gal)。