

五味子活性成分 及化学合成

Bioactive Ingredient of Schisandra Chinensis and Their Syntheses



常俊标 著
宋传君

中国科学技术大学出版社

当代科学技术基础理论与前沿问题研究丛书

中国科学技术大学
校友文库

五味子活性成分
及化学合成

Bioactive Ingredient of Schisandra Chinensis and Their Syntheses

常俊标 著
宋传君

中国科学技术大学出版社

内 容 简 介

本书共分5章,第1章对五味子植物中各种活性成分,包括多糖、三萜和木脂素等进行了简单的介绍,对三萜类化合物的结构类型、生物合成途径、木脂素类化合物的结构特点以及与其密切相关的新木脂素、伪木脂素、木质素的概念和它们之间的联系与区别进行了说明,并对五味子化学成分分离方法进行了概括。接下来以其中最主要的成分木脂素作为重点,分4个章节对其分类和命名、生物合成途径、利用波谱进行的结构鉴定以及化学合成进行了详细的论述。

本书尽量做到基础性、概括性和实用性并重,既可作为相关专业高年级本科生以及研究生的教学参考书,又可供天然产物化学、药物化学及有机合成化学等方面的科研人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

五味子活性成分及化学合成/常俊标,宋传君著. —合肥:中国科学技术大学出版社,2012.1

(当代科学技术基础理论与前沿问题研究丛书:中国科学技术大学校友文库)
“十二五”国家重点图书出版规划项目

ISBN 978-7-312-02930-1

I. 五… II. ①常…②宋… III. 五味子—生物活性—中药化学成分—化学合成 IV. R282.71

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 205445 号

出版发行 中国科学技术大学出版社

地址 安徽省合肥市金寨路 96 号,230026

网址 <http://press.ustc.edu.cn>

印 刷 合肥晓星印刷有限责任公司

经 销 全国新华书店

开 本 710 mm×1000 mm 1/16

印 张 17.5

字 数 287 千

版 次 2012 年 1 月第 1 版

印 次 2012 年 1 月第 1 次印刷

定 价 58.00 元

总 序

大学最重要的功能是向社会输送人才,培养高质量人才是高等教育发展的核心任务。大学对于一个国家、民族乃至世界的重要性和贡献度,很大程度上是通过毕业生在社会各领域所取得的成就来体现的。

中国科学技术大学建校只有短短的五十余年,之所以迅速成为享有较高国际声誉的著名大学,主要就是因为她培养出了一大批德才兼备的优秀毕业生。他们志向高远、基础扎实、综合素质高、创新能力强,在国内外科技、经济、教育等领域做出了杰出的贡献,为中国科大赢得了“科技英才的摇篮”的美誉。

2008年9月,胡锦涛总书记为中国科大建校五十周年发来贺信,对我校办学成绩赞誉有加,明确指出:半个世纪以来,中国科学技术大学依托中国科学院,按照全院办校、所系结合的方针,弘扬红专并进、理实交融的校风,努力推进教学和科研工作的改革创新,为党和国家培养了一大批科技人才,取得了一系列具有世界先进水平的原创性科技成果,为推动我国科教事业发展和社会主义现代化建设做出了重要贡献。

为反映中国科大五十年来的人才培养成果,展示我校毕业生在科技前沿的研究中所取得的最新进展,学校在建校五十周年之际,决定编辑出版《中国科学技术大学校友文库》50种。选题及书稿经过多轮严格的评审和论证,入选书稿学术水平高,被列入“十一五”国家重点图书出版规划。

入选作者中,有北京初创时期的第一代学生,也有意气风发的少年班毕业生;有“两院”院士,也有中组部“千人计划”引进人才;有海内外科研院所、大专院校的教授,也有金融、IT行业的英才;有默默奉献、矢志报国的科技将军,也有在国际前沿奋力拼搏的科研将才;有“文革”后留

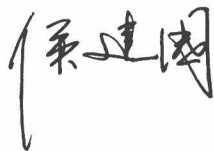
美学者中第一位担任美国大学系主任的青年教授,也有首批获得新中国博士学位的中年学者……在母校五十周年华诞之际,他们通过著书立说的独特方式,向母校献礼,其深情厚谊,令人感佩!

《文库》于2008年9月纪念建校五十周年之际陆续出版,现已出书53部,在学术界产生了很好的反响。其中,《北京谱仪II:正负电子物理》获得中国出版政府奖;中国物理学会每年面向海内外遴选10部“值得推荐的物理学新书”,2009年和2010年,《文库》先后有3部专著入选;新闻出版总署总结“‘十一五’国家重点图书出版规划”科技类出版成果时,重点表彰了《文库》的2部著作;新华书店总店《新华书目报》也以一本书一个整版的篇幅,多期访谈《文库》作者。此外,尚有十数种图书分别获得中国大学出版社协会、安徽省人民政府、华东地区大学出版社研究会等政府和行业协会的奖励。

这套发端于五十周年校庆之际的文库,能在两年的时间内形成现在的规模,并取得这样的成绩,凝聚了广大校友的智慧和母校的感情。学校决定,将《中国科学技术大学校友文库》作为广大校友集中发表创新成果的平台,长期出版。此外,国家新闻出版总署已将该选题继续列为“十二五”国家重点图书出版规划,希望出版社认真做好编辑出版工作,打造我国高水平科技著作的品牌。

成绩属于过去,辉煌仍待新创。中国科大的创办与发展,首要目标就是围绕国家战略需求,培养造就世界一流科学家和科技领军人才。五十年来,我们一直遵循这一目标定位,积极探索科教紧密结合、培养创新拔尖人才的成功之路,取得了令人瞩目的成就,也受到社会各界的肯定。在未来的发展中,我们依然要牢牢把握“育人是大学第一要务”的宗旨,在坚守优良传统的基础上,不断改革创新,进一步提高教育教学质量,努力践行严济慈老校长提出的“创寰宇学府,育天下英才”的使命。

是为序。



中国科学技术大学校长
中国科学院院士
第三世界科学院院士
2010年12月

序 一

郑州大学常俊标教授等写了《五味子活性成分及化学合成》著作，我乐为其作序。

五味子的应用历史。五味子古代称葇，葇就是五味子，此为汉初学者所著《尔雅》对葇的解释。东汉晚期成书的首部药书《神农本草经》谓五味子还有会及和玄及等名。成书于东汉末期张仲景《伤寒杂病论》所用名方“小青龙汤”等方剂则直接称其为五味子。为什么有五味子这一名称呢？唐《新修本草》解释为“皮肉甘酸，核中辛苦，都有咸味”。宋代苏颂所著《图经本草》也称“其味酸、咸、苦、辛、甘，味全者真也”。这样解释五味子较为合理。但2010版《中华人民共和国药典》一部称五味子仅具“酸、甘”二味，原因不明。五味子的药用功能以明代李时珍所编《本草纲目》叙述最为详细，所治病症甚多（可参阅《本草纲目》），但仍以滋补为主。所有药书都说五味子“无毒”，由此我觉得除作药品研究开发外，还可作饮品研究。

五味子的原植物。《图经本草》认为“今有数种，大抵相近”，《图经本草》中的原植物是由政府命令各州县呈送标本，据以绘图，所绘三图中有两图与现用华中五味子相近。五味子原属广义木兰科，现已独立成五味子科（Schisandraceae），此科包括南五味子属和五味子属两属，五味子属（*Schisandra*）有十二种均作药用。五味子作药用中药有两种，即五味子 [*Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill]，统称北五味子，分布于东北及华北；另一种为华中五味子（*Schisandra sphenanthera* Rehd. Et Wils），多

种本草书籍所说五味子似应为本种,分布于河南、陕西、甘肃、安徽、浙江、江西、湖南、湖北、四川、贵州和云南等省。我个人认为此二种均应收载。

五味子活性新发现。20世纪70年代中期民间发现五味子可降低肝炎患者血液转氨酶作用,中国医科院药物所陈延镛等和中科院上海药物所刘嘉森等几乎同时进行了活性成分研究,中国医科院药物研究所谢晶曦教授则将活性成分结构进行简化,成功地合成联苯双酯(Bifendate),活性更好,合成步数不多,并收入药典。这给我们一个重要启示,一个活性成分既可以全合成,也可从研究药物出发进行简化合成,因简化合成的是新化合物,如有较好活性,还可以有专利保护。

近年来昆明植物所孙汉董教授在五味子科三萜等成分研究方面发现了很多新奇骨架,常俊标教授在活性成分合成方面做了大量工作,这是本书的重点。

周俊

中国科学院院士

中国科学院昆明植物研究所研究员

2011年5月

序 二

五味子为五味子科(Schisandraceae)五味子属多年生缠绕性藤本植物,唐代的《新修本草》(又名《唐本草》)载“五味皮肉甘酸,核中辛苦,都有咸味”,辛甘酸苦咸五味皆备,故而得名。古医书又称五味子为山花椒、葇、荃蓐(《尔雅》)、玄及(《吴普本草》)、会及(《别录》)、五梅子等,在中医中药中,其功效为滋补强壮、镇静安神,药用价值极高。最早被秦汉时代的《神农本草经》列为上品。明代李时珍在《本草纲目》中说:“酸咸入肝而补肾,辛苦入心而补肺,甘入中宫益脾胃。”

五味子在我国分布广泛,古书中的记载颇多。一千三百多年前,由苏敬等编撰的《唐本草》中即有五味子“出蒲州及蓝田山中”的记载;宋代《图经本草》记述五味子“陕西州郡尤多”;《本草衍义》云:“五味子,今华州之西至秦州皆有之”;明代《兴安州志》说:“五味子,兴安有之”。按现代植物分类学和中医药临床用药之观点,五味子有南北之分,南五味子主要是指产于黄河和长江流域一带,如河南、山西、湖南、湖北、江西、四川等地的华中五味子(*Schisandra sphenanthera* Rehd. Et Wils)的成熟果实;北五味子是指主产于辽宁、吉林、黑龙江、河北等地的五味子[*Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill]的果实,即历代本草列为上品和《中国药典》等传统使用的正品。李时珍谓“五味今有南北之分,南产者色红,北产者色黑,入滋补药必用北产者乃良。”说明从其在中医药的疗效上看,北五味子的药用价值高于南五味子。北五味子除我国外,在俄罗斯远东部分,以及朝鲜半岛和日本也有分布。

五味子的活性成分主要包括木脂素、多糖以及挥发油和三萜类等化合物。20世纪70年代,我国科技工作者根据临床上五味子能改善慢性肝炎病人的肝功能异常,为此对其活性成分进行了深入研究,并经与药效、药理研究等密切配合,分离得到了五味子甲素、乙素和我国首先分离发现的五味子丙素等二十多种联苯环辛二烯类木脂素。中国医学科学院药物研究所谢晶曦教授在进行五味子丙素全合成和结构修饰研究中,研发了联苯双酯抗肝炎新药,该药于1980年正式通过国家鉴定,并被收入中国药典。

近年来,郑州大学常俊标教授及其团队在五味子木脂素的简化物、同系物的合成及生物活性等方面进行了广泛而深入的研究工作,成就卓著,并在此基础之上编撰成书。该专著内容十分丰富,不仅展示了五味子属植物中已经见诸报道的各类活性成分的化学结构式,且作者结合自身的研究工作,详尽地介绍了联苯环辛二烯木脂素活性物质的全合成方法及经验,其中许多内容是不可多得的第一手资料。本专著对从事药物化学和天然产物化学的科技工作者以及相关的大学生、研究生们提供了参考资料。该专著的出版将对我国在以联苯环辛二烯类为主的木脂素类化学方面的研究水平的提升和发展以及其开发和应用方面起到促进和推动作用。故我乐以兹为序,并向各位读者推荐!



中国科学院院士

中国科学院昆明植物研究所研究员

2011年10月

前 言

五味子为五味子科多年生落叶植物,因果实具有甘、酸、辛、苦、咸五味而得名。我国是世界上五味子植物资源最丰富的国家,我国五味子植物主要分布在黑龙江、吉林、辽宁、河北、华南、华北、湖南、湖北、江西、四川等地,且大部分有药用价值。五味子植物多以果实入药,具有敛肺生津、止咳化痰、益胃养心、收敛固涩、滋补强壮等功效,据《本草纲目》中记载,五味子具有“补元气之不足,收耗散之气”,“壮水镇阳”之功效。

五味子中含有多糖、三萜和木脂素等多种有效成分。本书首先对五味子植物中各种活性成分进行了简单的介绍,然后以其中最主要的成分木脂素作为重点,分4个章节对其分类和命名、生物合成途径、利用波谱的结构鉴定以及化学合成进行了详细的论述。其中,新木脂素和伪木脂素不是我们研究的重点,所以在本书中没有作详细讨论,只在概述部分对它们与木脂素在结构上的相同与不同之处作了介绍。

在本书的编写过程中主要从化合物的化学结构方面进行考虑,而不局限于其分布,因此在分类和命名一章有少部分不是从五味子植物中分离出的木脂素天然产物在本书中也一并列出,并对其来源加以说明。为了使本书的内容更为紧凑,五味子活性成分的药用价值部分没有作为章节单独列出,而是穿插于分类和命名中。木脂素化合物种类繁多、结构复杂,波谱特征并无太大的规律性,因此在结构鉴定一章除我们重点研究的二苯并环辛二烯木脂素外,没有作过多的总结与讨论,而主要以具体化合物为实例对各种方法与手段进行说明,如圆二色谱的运用等。化

学合成一章是我们着墨的重点,但我们没有也不可能将所有化合物的合成一一列出,而是以不同的合成策略为主线,以某一具体化合物为代表,将不同的合成方法进行归纳与总结。如果涉及人名反应,则进行简单的说明,力求做到使不同专业背景的读者都能够方便地进行阅读。

本书撰写的整个过程都是在中国医学科学院药物研究所谢晶曦教授的敦促与鼓励下进行的。初稿完成后,又承蒙谢教授进行了详细的审阅并提出了许多宝贵的意见,在此基础上加以修改和完善,才得以最后定稿。潘振良博士、武杰博士、王强博士以及刘艳、赵鹏、石帅、崔艳梅、刘辉、李文嘉、洪美玲、葛召朋、孙丽、杨庆华、蒋清伟、沈振华、赵晶、樊芳芳、李长伟、黄刚、张月腾、刘元元、董静静等学生也为本书的最终出版做了大量的资料搜集与文字编辑工作,在这里一并对他们表示感谢。

本书的编写尽量做到基础性、概括性和实用性并重,使之既可作为相关专业高年级本科生以及研究生的教学参考书,又可供天然产物化学、药物化学及有机合成化学等方面的科研人员参考。由于编者水平有限,书中的错误与不妥之处在所难免,欢迎广大读者不吝批评指教。

作 者

2011年于郑州

目 次

| | |
|-----------------------------|---------|
| 总序 | (i) |
| 序一 | (iii) |
| 序二 | (v) |
| 前言 | (vii) |
| 第 1 章 五味子活性成分概述 | (1) |
| 1.1 概述 | (1) |
| 1.2 五味子活性成分的提取方法 | (9) |
| 附录 新木脂素、伪木脂素和木质素 | (11) |
| 第 2 章 木脂素的分类和命名 | (14) |
| 2.1 非环木脂素 | (15) |
| 2.2 芳基萘木脂素 | (47) |
| 2.3 二苯并环辛二烯木脂素 | (61) |
| 2.4 二芳基环丁烷木脂素 | (77) |
| 2.5 其他木脂素 | (80) |
| 2.6 小结 | (81) |
| 第 3 章 木脂素天然产物的生物合成途径 | (82) |
| 第 4 章 木脂素化合物的结构鉴定 | (87) |
| 4.1 紫外(UV)吸收光谱 | (87) |
| 4.2 红外(IR)光谱 | (91) |
| 4.3 旋光谱(ORD)和圆二色谱(CD) | (95) |

| | | |
|--------------|--------------------------|--------------|
| 4.4 | 质谱 (MS) | (100) |
| 4.5 | 核磁共振 (NMR) 波谱 | (121) |
| 第 5 章 | 木脂素的化学合成 | (163) |
| 5.1 | 二苄基丁烷和二苄基丁内酯木脂素的合成 | (163) |
| 5.2 | 取代四氢呋喃木脂素的合成 | (175) |
| 5.3 | 双骈四氢呋喃木脂素的合成 | (183) |
| 5.4 | 芳基萘木脂素化合物的合成 | (192) |
| 5.5 | 二苯并环辛二烯类木脂素化合物的合成 | (206) |
| 5.6 | 二芳基环丁烷木脂素的合成 | (228) |
| | 中文名词索引 | (231) |
| | 英文名词索引 | (238) |
| | 作者索引 | (246) |
| | 常用缩写对照表 | (248) |
| | 参考文献 | (251) |

第 1 章 五味子活性成分概述*

1.1 概 述

五味子(*Schisandra chinensis*)为五味子科多年生落叶植物,因果实具有甘、酸、辛、苦、咸五味而得名,包括两个属:五味子属(*Schisandra Michx.*)和南五味子属(*Kadsura Kaempf. ex Juss.*)。该科植物为木质藤本,共约 60 种,间断分布于亚洲东南部和北美东南部。我国是世界上五味子科植物资源最丰富的国家,有 28 种之多,且我国五味子科植物大部分均有药用价值,到目前已发现有 19 种可供药用。五味子植物多以果实入药,具有敛肺生津、止咳化痰、益胃养心、收敛固涩、滋补强壮等功效,是我国中医应用最广泛的滋补中药之一。据《本草纲目》中记载,五味子具有“补元气之不足,收耗散之气”,“壮水镇阳”之功效。

五味子中含有多糖、三萜(triterpene)和木脂素(lignan)等多种有效成分。其中三萜类化合物目前分离得到的有 100 多种,且结构复杂多样、新颖独特,根据 A 环是否开环以及三萜各环的碳原子数将骨架分为 5 种类型:即 6/6/6/5 或 6/6/5/6 型环菠萝蜜烷三萜(A 环闭环)(图 1.1);6/6/5 或者 6/5/6 型环菠萝蜜烷三萜(A 环开环)(图 1.2);7/6/6/5 或 7/7/6/5 型三萜(图 1.3);7/7/5/6 型三萜内酯(图 1.4);类三萜内酯(图 1.5)。

* 参见文献[1]~[32]。

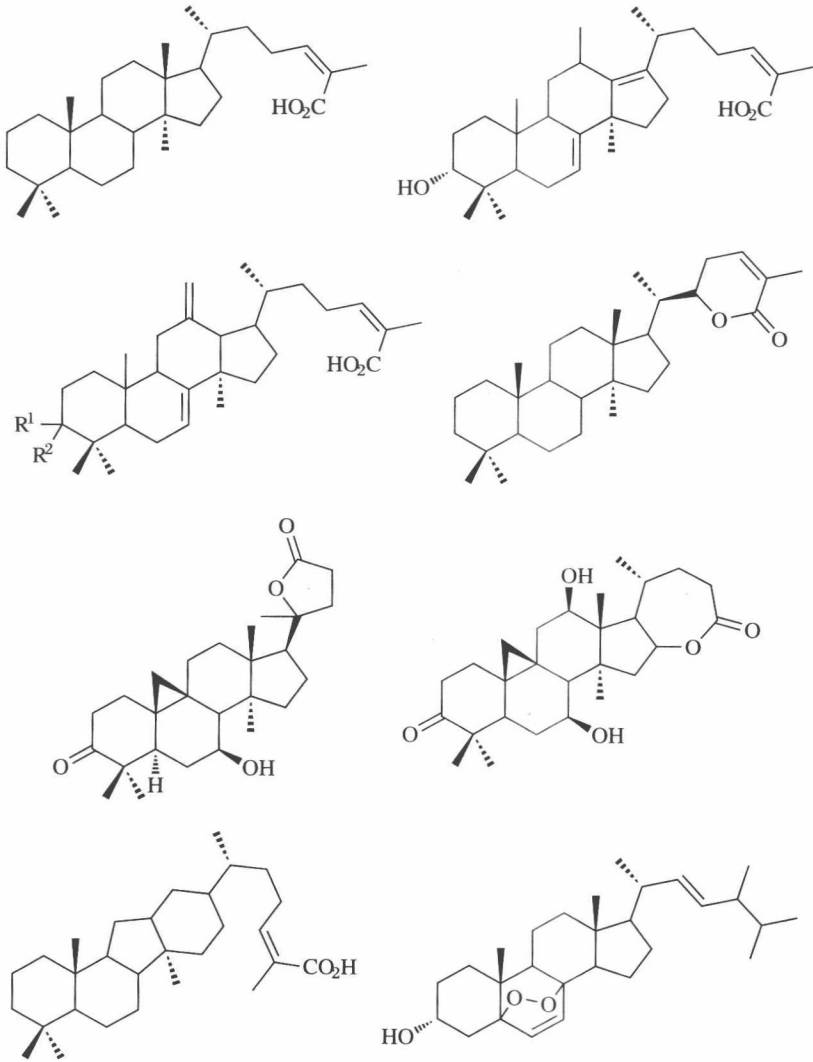


图 1.1 五味子科植物中环菠萝蜜烷型三萜(A环闭环)的结构

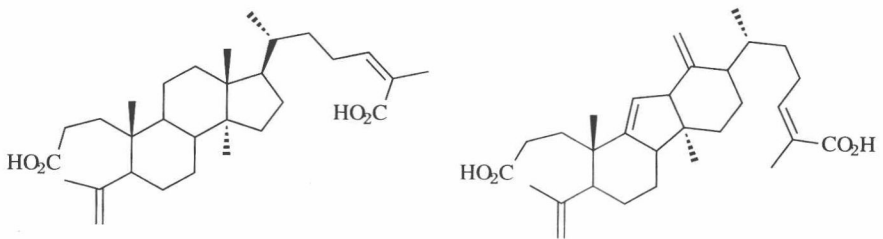


图 1.2 五味子科植物中环菠萝蜜烷型三萜(A环开环)的结构

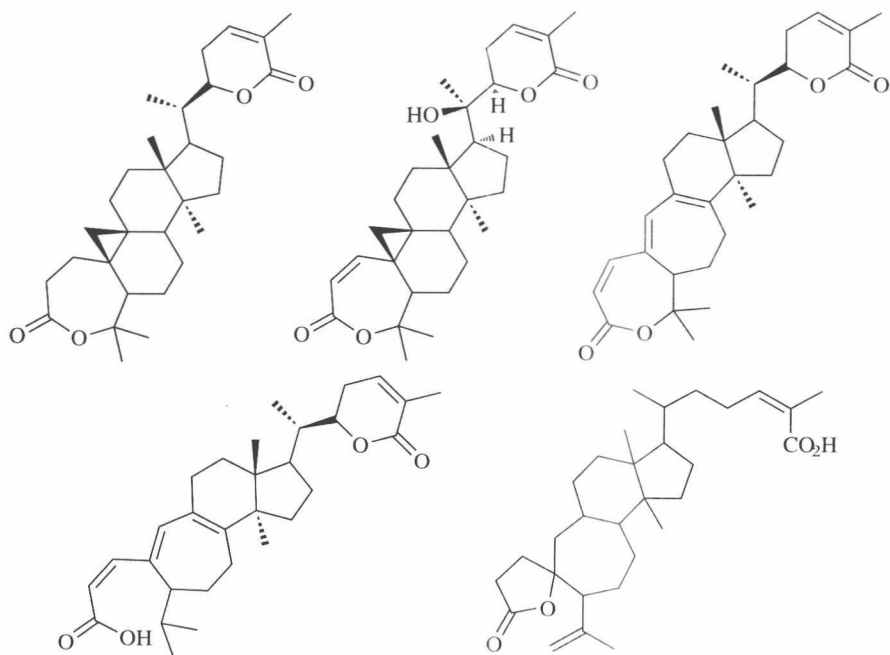


图 1.3 五味子科植物中 7/6/6/5 或者 7/7/6/5 型三萜的结构

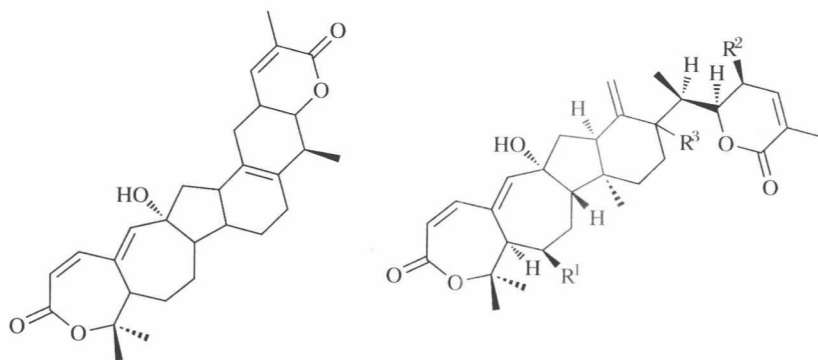


图 1.4 五味子科植物中 7/7/5/6 型三萜内酯的结构

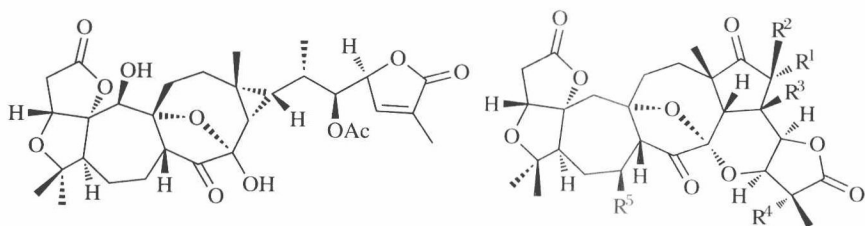


图 1.5 五味子科植物中类三萜内酯的结构

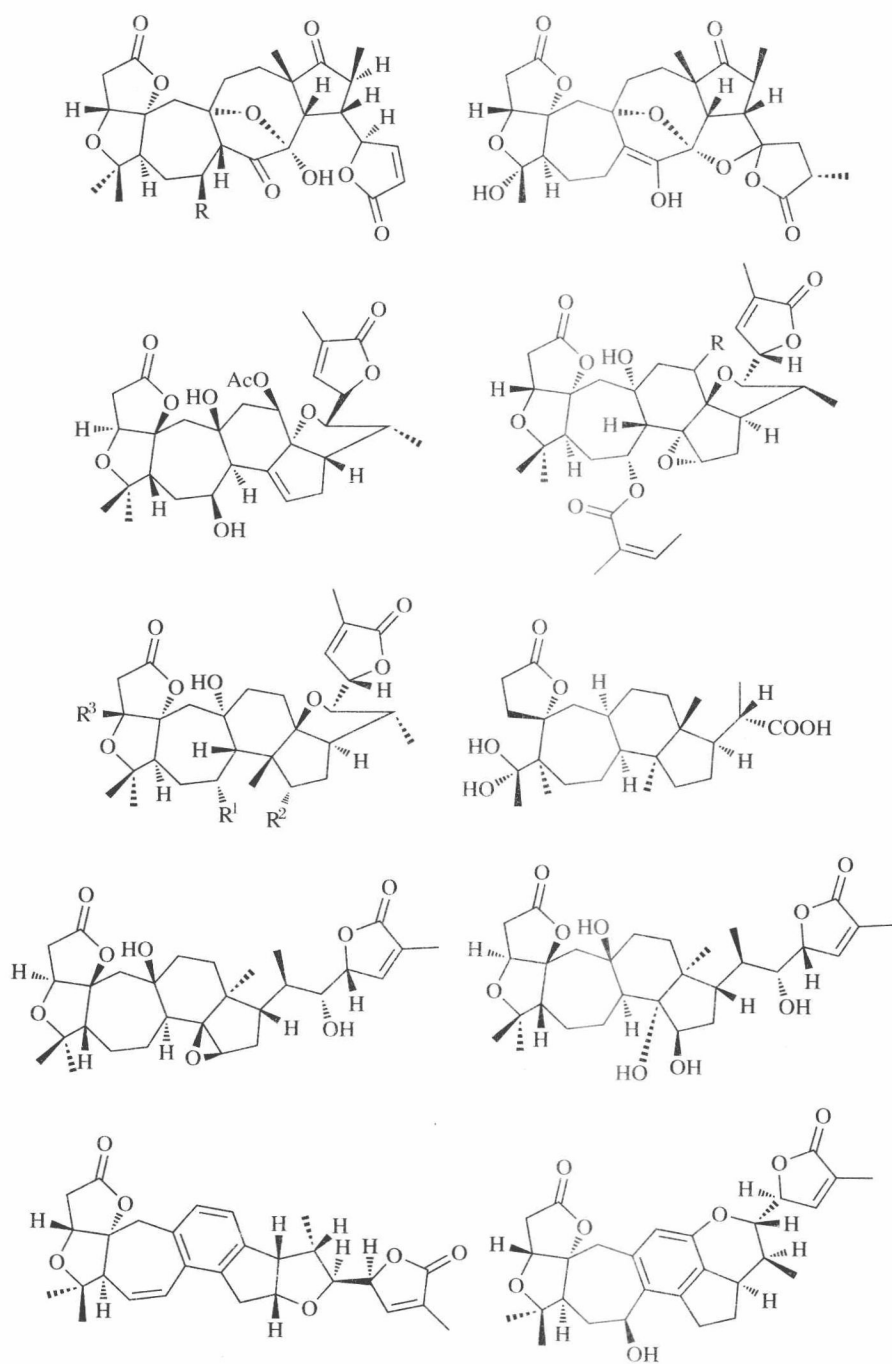


图 1.5 五味子科植物中类三萜内酯的结构(续)