

R914
药用天然产物化学研究现状及发展

汪秋安

(湖南大学化学化工学院, 湖南长沙 410082)

刘吉开

(中国科学院昆明植物研究所, 云南昆明 650204)

摘要 本文简述了药用天然产物化学研究的现状及其发展, 并介绍了一些引人注目的药用天然产物。

关键词 天然产物化学, 药用植物, 化学成分, 生物技术, 进展

天然药物
药用天然产物

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, 以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。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极为重要和富有活力的研究领域, 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。

1 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, 伟大的医药学家李时珍, 出版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, 在清代赵敏学编著的《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, 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。

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, 因此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。以中草药或其他动植物、微生物和海洋生物为主要研究目标的天然产物化学工作, 已经成为我国寻找新药的重要研究途径。

古希腊哲学家说过: 如果问哪一种方式更为有效的話, 那一定是自然。的确, 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%。例如从植物中提取的抗疟疾药青蒿素、金鸡纳霜, 抗癌药紫杉醇、喜树碱、美登素, 消炎药黄连素、穿心莲内酯, 保肝药水飞蓟素、五味子酯, 降压药利血平, 避孕药天花粉, 从微生物得到的抗生素青霉素、四环素等。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

药物和农药,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),以水杨甙为先导化合物的解热镇痛药阿斯匹林(aspirin),以青蒿素为先导化合物的抗疟疾药蒿甲醚(methylartemisinin),以鬼臼毒素为先导化合物的抗肿瘤药依托泊甙(Etoposide)等^[1];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(padam)等,就是这方面的例子。对于同一种天然产物,可在同一药理指标指导下进行各种衍生物的筛选,以获得最优的有效化合物。例如,从我国特产喜树中分离出的天然产物喜树碱(Camptothecin)的结构修饰过程是:喜树碱→10-羟基喜树碱→CPT-11→Topotecan→DX-8951^[2]。其中CPT-11已完成二期临床,近年已批准上市。Topotecan进入一期临床,DX-8951处于临床前研究。

2 一些引人注目的药用天然产物

由于现代分离技术和光谱方法的发展,以及近代生物技术和药理学方法的进步,从植物中分离得到的生理活性的天然产物不断发现,其中一些已用作药物,另一些正在朝市场方向开发。下面介绍部分70年代以来国内外文献报道的具有意义的例子。

2.1 紫杉醇

1971年,美国科学家 Wani 等^[3]首先从短叶红豆杉(*T. brevifolia*)的树皮中分离得到紫杉醇(taxol),它具有复杂新颖的化学结构,属于三环二萜类化合物。它对难治性卵巢转移癌(包括顺铂无效的疾病)、乳腺癌、肺癌后期及头颈部鳞状细胞癌等很有效,1992年FDA批准了紫杉醇用于临床治疗。由于紫杉醇罕见的化学结构和独特的抗癌作用机理,近十多年来,在国内外工业界、药物学界和化学界引起了很大的轰动,人们纷纷寻找各种方法开辟其来源。如我国已从红豆杉[*Taxus chinensis* (pilger) Rehd.]等红豆杉属的植物中分离到了紫杉醇及其衍生物。由于天然原料中含量少和资源短缺问题,例如,要获得1kg紫杉醇需要砍伐大约11吨红豆杉树木(约4800株),因此,人们还大量研究了半合成、全合成、细胞组织悬浮培养到基因工程法的生产。随着紫杉醇主要构效关系的阐明,合成了紫杉醇的大量类似物,以寻找生物活性强、水溶性好的药物^[4]。

• 64 •

2.2 番荔枝内酯

80年代,Jolad等^[5]以生物活性测试为跟踪手段,在美洲番荔枝科植物(*Uvaria accuminata*)的根部提取物中分离得到一个不寻常的化合物Uvaricin,它对小鼠白血病细胞3ps(*in vivo*)有强烈杀伤作用,由此掀起了植物化学家在各种番荔枝植物中分离这类化合物的热潮。迄今为止,已发现的这类化合物多达100余种,总称为番荔枝内酯(annonaceae acetogenin),它们的结构特征是分子中含1~2个四氢呋喃环,一个甲基取代或经重排的γ-丁内酯和两条联接这些部分的含氧官能团取代的长脂肪链。这些化合物几乎都具有抗肿瘤活性,据报道,某些化合物体内活性是紫杉醇的40~300倍。番荔枝科植物我国有24属103种,分布于华南、西南、台湾,少数在华东^[6]。

2.3 青蒿素和鹰爪素

青蒿素及其衍生物为我国科学工作者开发出来的一类新抗疟疾活性的化合物,它具有独特的结构,为带有过氧“桥”的倍半萜内酯。由青蒿素还原物衍生得到的二氢青蒿甲醚及其水溶性的二氢青蒿素琥珀酸单酯钠盐,较母体化合物更有效。青蒿素及其甲醚对恶性疟疾有90%的根治率,并且上述三种药物对氯喹有抗药性的恶性疟疾都有效。1979年,梁晓天等^[7]从我国南方的一种攀援冲灌木鹰爪花[*A. hexapetalu* (L. f) Bhand.]的根中,分离得到的鹰爪素A(Ying Zhao Su A)和鹰爪素B(Ying Zhao Su B)对鼠疟原虫有强抑制作用。另有报道用鹰爪素A作为模型合成了约60个类似物^[8]。青蒿素和鹰爪素均为一类不含有氮原子结构类型而含有过氧键的新型抗疟疾药物,继续寻找具有药理活性的过氧化物仍是一件有意义的工作。

2.4 千层塔中的生物碱

千层塔(*Huperzia Serratum*)能消热、解毒、止血,并且有抗炎止痛功效,从中分离的千层塔素A和B(Huperzin A,B)具有显著的抗胆碱酯酶活性^[9]。千层塔素A在已发现的乙酰胆碱酯酶抑制剂中活性最高,并且作用持久。由于它在植物中含量少,已有人对千层塔素A进行了全合成^[10]。经研究发现,左旋千层塔素A的乙酰胆碱酯酶抑制活性比右旋体要强38倍。此外,它还具有提高成年鼠识别能力的作用。临床试验表明注射千层塔素A可以显著提高病人的记忆力。该化合物具有广泛的应用前景。

2.5 黄皮酰胺

黄皮(*Clausena Lansium*)系生长在我国南方的一种果树,民间用其叶煮水治流感、疥癬、消风肿。其叶的水浸膏治疗黄疸型病毒性肝炎有效。杨明河等^[11]从黄皮叶中分得一类具有降 SGPT 活性的新酰胺化合物——黄皮酰胺(Clausenamide),结构由 X-射线衍射法确证。随后,又发现黄皮酰胺具有抑制脂质过氧化和脑保护作用。有人完成了这种保肝化合物的全合成^[12],并发现只有(3R,4S,5S,7R)这种立体构型的化合物才具活性。德国 Bayer 公司正在开发这种药物。

2.6 海风藤中的新木脂素

脑血管栓塞是中老年人死亡率较高的疾病,血栓的形成与多种因素引起的血小板粘附、聚集和血液凝固有关,除 ADP 外,血小板活化因子(PAF)是迄今发现的活性最强的血小板聚集诱导剂。因此从天然药物中,寻找抗血小板凝集活性成分和药物对于防治心脑血管病是很重要的。马迎等^[13]从主产于华东地区的胡椒科植物海风藤(*Piper Kadsura* (Choisy) Ohwi)中,分离出几种抑制诱导引起血小板凝集的活性成分,如风藤素 K 和 L(Kadsurenin K and L)、海风藤酮以及(-)-denudatin B 等,其中风藤素 L 和(-)-denudatin B 对 PAF 拮抗活性 IC_{50} 分别为 $3.0 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 和 $2.3 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 。

2.7 抗 HIV 活性化合物

近年来人们对寻找抗 HIV 活性的化合物越来越感兴趣。值得一提的有没食子酸(digallic acid),各种丹宁¹⁴, Castanospermine, 金丝桃素(Hypericin), 从大叶吴茱萸分得的喹啉类生物碱 Buchapine 和喹啉酮等^[15],例如 Buchapine 和喹啉酮抗 HIV-1 感染活性 EC_{50} 分别为 0.94、1.64 $\mu\text{mol/L}$, 抑制 HIV-1 逆转录酶的活性 IC_{50} 分别为 2.9、26.9 $\mu\text{mol/L}$ 。此外,从蓝桉(*Eucalyptus globulus*)中分离到的芳香族取代二萜(Macraarpol)等也是颇令人感兴趣的抗 HIV-1 感染活性的化合物^[16]。

2.8 免疫调节剂和抗肿瘤活性多糖

现已发现数百种天然多糖,很多用作药助剂,但真正作为药物开发还是近年来的事。在已分离的多糖中,分子量大多在 1 万~45 万之间。现已知多糖的免疫活性及抗肿瘤作用与多糖的结构有关。关于构效关系已见讨论^[17]。对其结构进行改造修饰,寻求最佳活性的半合成工作已开始进行。这些具有免疫刺激作用的多糖多来自真菌、地衣、藻类,结构通

常以 β -1,3 及 β -1,6 糖键为主的葡聚糖,从高等植物中发现了 β -1,2-果聚糖及 β -阿拉伯聚糖。

2.9 其他

毛喉蕨(*forsklin*)是 Bhat 等^[18]于 1977 年从印度唇形科鞘蕊花属植物毛喉鞘蕊花(*coleus forskolin*)中分离出的一种二萜类化合物,它具有降血压、血管扩张、降低眼内压等药理活性。我国云南也发现有同属植物资源。

除紫杉醇外,有希望成为抗癌药物的植物有效成分还有喜树碱、雷公藤甲素、千斤拔素、轮环藤碱,海南粗榧新碱等。心脑血管疾病药物银杏内酯,金丝桃甙等。这些化合物也同样存在一个来源问题,一些制药公司和研究机构一直在从事这方面的研究开发工作。

3 基于生物技术的天然产物化学研究

当人类即将走进 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方法(或相关的方法)来生产新的天然化合物方法应运而生。对于天然产物研究(提取、分离、鉴定、合成),尽管我们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,并可以全合成它。今天有机化学家们可以毫不夸张地说能够合成任意复杂结构的化合物,但是,我们却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。

3.1 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。

所谓植物细胞组织培养,是指从植物体取下部分的组织或细胞,于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。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。日本新组建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已商品化成功的例子,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,可用作口红原料和治疗痔疮。

3.2 天然产物的遗传工程合成

近年来国外一些著名大学及研究机构利用现代分子生物学和遗传工程的研究成果开创了生物合成天然产物的新纪元。其途径如下:

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决定该酶及其胰蛋白肽的氨基酸序列;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。从原理上讲,像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法弥补现行合成化学的不足,并将成为下个世纪的首选方法之一。例如,从萝芙木(*Rauwolfia serpentina*)细胞培养悬浮液中分离得到 Strictosidine, Strictosidine 是 1200 多种吗啡生物碱以及喜树碱的前提物。德国慕尼黑大学的 Zenk 教授研究小组鉴定出该合成酶的 cDNA clone,并在大肠杆菌中得到表达^[20]。

3.3 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,其中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,现在已有许多这方面的实例,如具有抗癌活性的天然产物大环内酯、环肽类等都可以用此法生产。尤其令人惊奇的是天然产物的多酶合成,美国 Texas 大学的 Scott 教授以 ALA 为原料,用八种酶在同一个试管里催化九步反应得 Precorrin5^[21]。

3.4 天然产物的仿生合成

生物在自然界长期进化的结果,发展成了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。所谓仿生有机合成就是模拟生物体内的反应来进行有机合成制取人们需要的物质。

例如,虎皮楠(*Daphniphyllum 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物质,直到 1960 年才决定了它的结构。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鲨烯(squalene)的骨架存在的某种相似性,他选择并试验成功一个非常有趣的反应^[22]。该反应一步形成五个环,7 个键,并且是立体高度选择性的,反应条件温和,只使用普通的试剂,产率达 65%。

参考文献

- 1 Mark G S, et al J Med Chem, 1989, 32: 1418-1420
- 2 Lee K H. Amer Chem Soc. Washington DC, 1993, 170-172
- 3 Wani M C et al. J Am Chem Soc, 1971, 2325-2327
- 4 韩广甸等, 有机化学, 1993, 13(4): 337-346
- 5 Joldd S D et al. J Org Chem, 1982, 47: 3151-3151
- 6 姚祝军等, 有机化学, 1995, 15(2): 120-130

- 7 梁晓天等. 化学学报, 1979, 37(3): 215 - 223
- 8 Matthias H, et al. Phytochemistry, 1991, 30(12): 3864 - 3874
- 9 Jia Sen Liu, et al. Can J Chem, 1986, 64: 837 - 839
- 10 Kozikowski A P, et al. J Org Chem, 1991, 56: 4636 - 4645
- 11 Yang Ming He, et al. Phytochemistry, 1988, 27: 445 - 450
- 12 饶尔昌等. 药学学报. 1994, 29(7): 502 - 505
- 13 马迎等. 药学学报. 1993, 28(3): 207 - 211, 28(5): 307 - 311
- 14 Nonaka G I, et al. J Nat Prod, 1990, 53(3): 587 - 595
- 15 Jinping L M, et al. J Nat Prod. 1996, 59(5): 469 - 471
- 16 Nishizawa M, et al. Tetrahedron Lett, 1992, 33: 2983 - 2986
- 17 方积年. 药学学报, 1986, 21(12): 944 - 947
- 18 Bhat S V, et al. Tetrahedron Lett, 1977, (19): 1669 - 1672
- 19 Fujita Y, et al. Plant Tissue Culture. Maruzen Tokyo, 1982: 399
- 20 Zenk M H, et al. Tetrahedron, 1991, 31: 5945
- 21 Mueller G, et al. J Am Chem Soc, 1991, 113: 9891 - 9894
- 22 Heathcock C H. Angew Chem Int Ed Engl, 1992, 31: 665 - 669

THE STATUS AND PROGRESS OF MEDICINAL NATURAL PRODUCT CHEMISTRY

Wang Qiuan

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha, Hunan 410082)

Liu Jikai

(Kunming Institute of Botany, The Chinese Academy of Sciences, Kunming, Yunnan 650204)

Abstract This paper reviewed the status and progress of medicinal natural product chemistry, some natural products with pharmaceutical importance were presented.

Keywords natural product chemistry, medicinal plant, chemical constituent, biotechnology, progress

【作者简介】汪秋安,男,35岁,博士。1997年6月中山大学化学系有机化学专业天然产物化学研究方向博士毕业,现在湖南大学化学化工学院工作。

刘吉开,男,35岁,教授。1988年兰州大学化学系有机化学专业博士毕业,1994年从德国萨尔大学博士后回国,现在中国科学院昆明植物研究所从事天然产物化学研究工作。

(收稿日期:1998-01-13)

责任编辑 尧汝英