

# 天然产物化学

(第二版)

徐任生 主编

叶 阳 赵维民 副主编

科学出版社

北 京

## 内 容 简 介

本书纳入天然产物分离与化学结构研究(波谱应用)的基本理论与方法,扼要叙述各类主要天然产物的化学结构、特征、应用及其结构的近代研究方法及其某些全合成与生物合成途径。内容包括植物与中草药的各类化学成分;海洋生物、昆虫激素和信息素,常见的天然产物成分分离方法与结构测定;立体化学,化学合成与生物合成及主要生物活性,并举例解析。同时,书中注意采纳我国科学家的研究成果,许多是作者的学术成果总结。

本书是一本具有中国特色的、较新颖的天然产物化学参考书,可供天然有机化学、药物化学、中草药化学、植物化学、有机化学、分析化学及植物学与生物学等相关专业的研究生、教师、科研人员及中西制药公司有关人员参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

天然产物化学/徐任生主编. —2版. —北京:科学出版社,2004  
ISBN 7-03-012518-5

I. 天… II. 徐… III. 天然有机化合物 IV. O629

中国版本图书馆CIP数据核字(2003)第117562号

责任编辑:杨淑兰 黄 海 吴伶俐/责任校对:陈丽珠  
责任印制:钱玉芬/封面设计:陈 敬

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

1993年12月第一版 开本:A4(890×1240)

2004年9月第二版 印张:58

2004年9月第三次印刷 字数:1906 000

印数:2 701—5 200

定价:120.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

## 参加编写人员名单 (按姓氏笔画排序)

孔德云	上海医药工业研究院 上海市北京西路 1320 号	200040
叶 阳	中国科学院上海生命科学分院药物研究所 上海浦东张江高科技园区祖冲之路 555 号	201203
朱大元	中国科学院上海生命科学分院药物研究所 上海浦东张江高科技园区祖冲之路 555 号	201203
杨益平	中国科学院上海生命科学分院药物研究所 上海浦东张江高科技园区祖冲之路 555 号	201203
吴厚铭	中国科学院上海有机化学研究所 上海市枫林路 354 号	200032
闵知大	中国药科大学 南京市中央路童家巷 24 号	210009
陆 阳	上海第二医科大学 上海市重庆南路 280 号	200025
陈仲良	中国科学院上海生命科学分院药物研究所 上海浦东张江高科技园区祖冲之路 555 号	201203
陈泽乃	上海第二医科大学 上海市重庆南路 280 号	200025
林文翰	北京大学药学院 北京市学院路 38 号	100083
易杨华	第二军医科大学药学院 上海市国和路 101 号	200433
金善炜	中国科学院上海有机化学研究所 上海市枫林路 354 号	200032
胡立宏	中国科学院上海生命科学分院药物研究所 上海浦东张江高科技园区祖冲之路 555 号	201203
胡昌奇	复旦大学医学院 上海市医学院路 138 号	200032
赵维民	中国科学院上海生命科学分院药物研究所 上海浦东张江高科技园区祖冲之路 555 号	201203
段文虎	中国科学院上海生命科学分院药物研究所 上海浦东张江高科技园区祖冲之路 555 号	201203
俞 颺	中国科学院上海有机化学研究所 上海市枫林路 354 号	200032
徐任生	中国科学院上海生命科学分院药物研究所 上海浦东张江高科技园区祖冲之路 555 号	201203
徐杰诚	中国科学院上海有机化学研究所 上海市枫林路 354 号	200032

## 序 言

天然产物化学是有机化学的一门重要分支学科，天然产物中微量成分的分离、结构的确定、复杂结构化合物的合成推动了方法、技术和理论不断创新，由此不仅丰富了有机化学学科的内容，也带动了其他有关学科的发展。天然产物化学的研究对国民经济和人类健康也有不可忽视的作用，在医药、农业、工业等方面一直受到重视。以医药业为例，在全球已经开发上市的新药中，约30%属天然来源。在抗癌、抗感染药物中更为突出，约占60%。

我国天然产物资源丰富，中草药应用历史悠久，是开展天然产物化学研究的有利因素。在老一辈有机化学家的开拓和推动下，天然产物化学方面的研究工作非常活跃。经过不到一个世纪的耕耘，不论在学术上还是在应用上都取得了显著成果，研究队伍也日益壮大。为适应天然产物化学研究在我国蓬勃开展的形势，徐任生教授主编了《天然产物化学》一书，参与写作的多是经验丰富的专家学者，主旨是根据国内外有关资料，结合自己的科研与教学经验，尽量收纳我国科学家自己的研究成果，使该书具有中国的特色。由于该书内容切合广大青年研究者和教学人员的需要，1993年出版后深受读者欢迎，作为手头常备的参考书籍。

10年来由于科学技术的飞速发展，《天然产物化学》中的原有内容已略显陈旧。徐教授应读者要求，不辞辛劳，广邀有关专业学者，尤其是近年来崛起的在相关领域造诣较深的中青年学者参与再版的撰写工作。再版的《天然产物化学》总体上保持原貌，但个别章节略有增删，并着重补充了近年来发展的新方法、新技术和新的研究成果。相信它的再版将为读者提供非常实用的参考资料。

我虽然已经脱离天然产物研究多年，但始终关注这方面的工作进展。该书作者多是我的故友新交。感谢他们在繁忙的科研和教学工作之余，耗费大量精力，为我国天然产物研究贡献这样一本内容丰富的佳作，也以被邀为该书作序而深感荣幸。

谢毓元

2003年9月

## 第一版前言

有机化学起源于研究天然产物，天然产物化学研究不仅对建立有机化学学科起了奠基石的作用，而且对发展该学科仍在不断地做出巨大的贡献。以后的煤焦油、合成有机化学、理论有机化学等研究陆续兴起和发展，有机化学范围与内容乃日渐扩充，分支学科遂相继形成，其中天然产物化学已是公认的一个分支学科。

天然产物化学虽常被认为是理论研究，但推动本学科发展的主要动力应该仍是实际应用。如人们设想能否以人工合成自古以来应用的天然染料如靛蓝、花青素，天然药物如喹啉、吗啡，以及以后发现的甾体激素、维生素等，以满足人类的大量需要。当然要合成这些物质，首先就要阐明它们的化学结构，20世纪上半叶即集中于此一项目研究。在此期间很多出色的科学家付出艰巨努力，主要利用经典的化学方法，终于解决了不少结构复杂的天然产物结构。50年代前后合成工作蓬勃发展，不久，结构已知的、特别是有实用价值的天然产物得以合成成功，甚至从结构改造出发而合成了有用的代替品。应该说天然产物化学研究主要仍是提取与结构阐明两大范围。有机全合成工作上乃属于和有机合成化学家所共有的研究领域，而结构改造多为药物化学家与应用化学家的领域了。随着时间的推移，提取工作的探索从高含量成分逐步发展到微量成分，结构的阐明也是从简单到复杂。为了解决这些难度逐步提高的问题必然要求发现新方法、新技术和新理论，而所获得的新成就又反过来丰富了有机化学学科，也丰富了物理学科和技术学科。

生物化学建立后，将大分子天然产物如蛋白质、多肽、核酸、多糖等纳入其学科范围。目前所研究的天然产物一般包括相对分子质量一千以下或一千左右的化合物。但事实上所谓大分子也多系小分子重复叠加化合而成。所以，凡来源于生物体的分子均应属近年来出现的生命科学范围。可以说天然产物化学研究不但对医用、日用等方面有贡献，而且其更远大的作用还是对生物的生命起源和生理活动作用的解释做出应有的贡献。它的前途是不可限量的。

我国有机化学研究的创立与发展过程也与天然产物化学学科有密切的关系。20世纪20年代后期，国内方有现代有机化学研究，从西方留学归来的少数有机化学工作者多半首先投入天然有机化学研究，特别是中草药化学成分的提取与鉴定。原因或许是中草药原料国内易于获得，同时所需化学试剂种类简单之故。虽经解放前20余年的政局混乱，外侮频仍，而这一领域的研究尚断续进行着，解放后才逐渐发展扩大。工作方法仍从提取开始，不久结构研究也相继进行。由于提倡理论联系实际同时重视了与生物作用配合，使此项研究获得前进的更大动力。几十年来成果在增加，队伍在壮大，看来它已成为我国有机化学研究中的一个传统领域。进一步的要求是使我们的工作达到国际上同类工作的水平，并保持我国自己的特色，为我国的丰富资源获得经济效益，并为国际上共同关心的生命科学做出应有的贡献。

要实现这些要求，首先要在人力的数量与质量上加以提高，从理论和实验方面给予培养的机会，而提供必要的参考书则是培养的必要手段之一。当然现在国际上已有不少文献资料可以利用，但以中文写作者甚少。徐任生教授主编的这本《天然产物化学》在安排写作方面有不同于现有国外同类书籍之处。这是一本理论与实验受到同等重视的参考书，其目的在于使初学和初次投入本领域研究的工作者，不但能初窥本领域的理论知识面貌，同时还能开始进行一定的实验室工作。本书第一章对提取工作加以择要介绍，其目的或在于此。

本书对提取、结构研究叙述较丰富。分别由本领域有多年研究经验的科学工作者执笔，并多处利用我国自己的研究工作为例，有些是作者们本身经历的工作，故具有可靠性和实用性。从写作内容也可看出我国天然有机化学研究的传统是以本国生物资源为原料，有一定目的性地从提取某种生物的化学成分开始，主要寻找有生理作用的物质，也兼寻找某一化学结构类型的新化合物。这种工作路线的前途将是宽广的。近年来分离提纯与结构鉴定工作的速度均在增加。当然从大量的提取中获得已知化合物的机会也要多于未

知化合物。这些已知物，特别是含量较高的，可以对它们作生物作用的筛选，也可作其他有效化合物的半合成原料。例如，延胡索乙素（四氢巴马汀）是已知物，经过药理研究，已成为有经济效益的临床用药，很多甾体皂苷能作为合成有用的甾体激素的原料。虽然在国外多视此类工作方式为技术性工作，但我国工作者常乐此不疲，实系一种好的现象，愿此一传统能继续发扬光大，而本书的出版将有助于推动本项工作的顺利进行。

本书还涉及海洋天然产物、生物合成、生物转化等方面的最新进展。这些都是推动天然产物化学的理论与实践的发展所必须探索的。本领域的研究在国内外均在继续发展，相信本书在不久的将来还会经过修改补充而再版。

本书作者大都是与我相处或共同工作二三十年的同志，能为我国天然产物化学研究贡献这样一本参考书使我感到十分欣慰，同时为能写此短文作为本书的前言而深感荣幸。

高怡生

1988年2月

## 编者的话

我国地域辽阔，植物、动物、微生物等天然资源十分丰富，中草药应用历史悠久，因而天然产物化学研究有着得天独厚的优势。天然产物已成为我国有机化学与药物化学研究的重要对象。许多高等院校与研究机构都设有天然药物化学、天然产物化学、中草药化学或植物化学研究室并招收研究生。我国天然产物化学的研究成果已愈来愈引起国际上的重视。1993年，我们应科学出版社之邀编著出版了《天然产物化学》一书，受到读者的欢迎。由于出版数量的限制，未能满足读者的需要而被要求一再加印。随着科学技术的飞速发展，新资料、新信息、新的报道和资料的不断涌现，加上计算机的普及应用使我们有可能以较快的速度来编写内容更新、更丰富和更实用的第二版以适应当今读者与时代的需求，供研究生与年轻的教学和研究人员参考。天然产物化学内容十分广泛，我们没有打算收集所有资料，编写所有类别的天然产物，只力求反映常见的、主要的各类化合物的分离、结构与特征。天然产物结构的近代研究方法包括立体化学、化学反应、各种波谱方法、全合成与生物合成及主要生物活性，并举例解析，使理论与实际相结合，同时内容力求简洁、扼要，能提供一些有关的基本资料与原始文献，并尽可能采纳我国科学家的研究成果与实用性的研究实例，使本书具有中国特色，让读者能掌握天然产物化学研究的基本要领。本书各章节编写人员均为对该章节内容熟悉、掌握资料较多的专家与学者，书中许多内容是作者的学术经验总结。为便于作者独立发挥，故本书在表达方式上未强求全书统一，未做过多删节，各章可自成体系，因此难免有些地方重复，但各作者侧重的方面不同，资料来源不完全一样，所以即便有重复之处仍具有不同的参考价值。

本书承中国科学院院士谢毓元先生写序言，周维善院士关心和支持，中国科学院上海药物研究所所长陈凯先院士及其他领导的支持，以及张海澜教授的协助，田佳协助编排目录、索引及其他许多工作，在此一并致谢。

由于编写时间匆促，不少地方可能仍存在错误，望读者给予批评、指正，以便今后有机会时修改与补充。

徐任生 叶 阳 赵维民

2003年9月

## 缩 写 表

Ac	acetyl	乙酰基
Am	amyl	戊基
Aq	aqueous	水
Ar	aryl	芳基
Bu	butyl	丁基
Bz	benzoyl	苄基
Chf	chloroform	氯仿
DCC	dicyclohexylcarbodiimide	二环己基碳二亚胺
DDQ	2, 3-dichloro-5, 6-dicyano-1, 4-benzoquinone	2, 3-二氯-5, 6-二氰-1, 4-苯醌
Dil	dilute	稀
Diox	dioxane	二氧六环
DMF	dimethylformamide	二甲替甲酰胺
DMSO	dimethylsulfoxide	二甲亚砜
Et	ethyl	乙基
LAH	lithium aluminium hydride	氢化铝锂
Liq	liquide	液体
Me	methyl	甲基
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide	<i>N</i> -溴代丁二亚胺
PCC	pyridine chlorochromate	氯铬酸吡啶
Ph	phenyl	苯基
Pr	propyl	丙基
PVP	polyvinylpyrrolidone	聚乙酰吡咯烷酮
Py	pyridine	吡啶
RT	room temperature	室温
T	tertiary	叔基
TFA	trifluoroacetic acid	三氟乙酸
THF	tetrahydrofuran	四氢呋喃
Tol	toluene	甲苯
Ts	<i>p</i> -toluenesulfone	对甲苯磺基
PTS	<i>p</i> -toluenesulfonic acid	对甲苯磺酸
△	reflux or heat	回流或加热
ara	arabinose	阿拉伯糖
gal	galactose	乳糖
glu	glucose	葡萄糖
man	manose	甘露糖
rha	rhamnose	鼠李糖
xyl	xylose	木糖



# 目 录

序言	
编者的话	
第一版前言	
缩写表	
第一章 概论	徐任生 ( 3 )
第二章 天然产物的提取分离	赵维民 ( 3 )
第一节 天然产物的提取	( 3 )
一、传统溶剂提取法	( 3 )
二、水蒸气蒸馏法	( 4 )
三、超临界流体提取法	( 4 )
四、固相提取法	( 4 )
第二节 天然产物的分离	( 4 )
一、经典分离方法	( 4 )
二、色谱分离方法	( 7 )
三、结语	( 23 )
参考文献	( 23 )
第三章 结构研究中常用的波谱技术	吴厚铭 ( 25 )
第一节 核磁共振谱	( 25 )
一、引言	( 25 )
二、核磁共振结构解析实用基础	( 25 )
三、2D-NMR 波谱技术	( 57 )
四、新颖天然产物结构的系统测定法——从头开始的结构解析	( 67 )
五、天然产物结构系统解析法的应用实例	( 77 )
六、结语	( 98 )
第二节 质谱	( 99 )
一、EI-MS 的碎片类型	( 100 )
二、场解吸质谱	( 102 )
三、快原子轰击法	( 102 )
四、化学电离质谱	( 102 )
第三节 红外光谱	( 103 )
一、基团振动	( 103 )
二、特征基团的频率	( 104 )
第四节 紫外光谱	( 108 )
一、Beer 定律	( 108 )
二、溶剂	( 108 )
三、各类发色团的吸收值	( 109 )
第五节 圆二色谱	( 110 )
一、绝对构型的推定	( 110 )
二、酮的八区律	( 111 )
三、CD 激子手性法	( 111 )
参考文献	( 113 )

<b>第四章 生物碱</b> .....	叶 阳, 徐任生 (115)
第一节 概述 .....	(115)
第二节 生物碱的性质与鉴别 .....	(116)
第三节 生物碱的提取与分离 .....	(117)
第四节 生物碱的分类 .....	(118)
第五节 异喹啉类生物碱 .....	(119)
一、结构特征与谱学特征 .....	(119)
二、阿片生物碱 .....	(121)
三、防己碱与清风藤碱 .....	(124)
四、大叶唐松草碱 .....	(125)
第六节 喹啉类生物碱 .....	(127)
一、金鸡纳生物碱 .....	(127)
二、喜树碱及其类似物 .....	(131)
第七节 喹啉类生物碱 .....	(132)
第八节 吡咯烷类生物碱 .....	(135)
一、分类 .....	(135)
二、吲哚里西定类生物碱 .....	(136)
三、莨菪烷类衍生物 .....	(138)
四、百部生物碱类 .....	(143)
第九节 吲哚生物碱 .....	(151)
一、蛇根草生物碱类 .....	(152)
二、长春花生物碱类 .....	(156)
第十节 吡啶酮类生物碱——石杉碱 .....	(160)
参考文献 .....	(163)
<b>第五章 单萜</b> .....	杨益平 (166)
第一节 单萜化合物的提取与分离 .....	(166)
一、挥发油的一般性质 .....	(166)
二、单萜化合物的提取 .....	(167)
三、挥发油成分的分离纯化方法 .....	(168)
第二节 单萜化合物的分类与分析方法 .....	(169)
一、单萜化合物的基本类型 .....	(169)
二、精油的成分分析与含量测定 .....	(170)
三、单萜化合物的结构鉴定 .....	(171)
第三节 无环单萜化合物 .....	(173)
第四节 单环单萜化合物 .....	(175)
一、薄荷醇 .....	(175)
二、(±)-薄荷醇的拆分 .....	(176)
三、(-)-薄荷醇的合成 .....	(177)
四、(±)-薄荷醇的类似物 .....	(177)
五、桉树脑及其类似物 .....	(179)
第五节 双环单萜化合物 .....	(180)
一、蒎烷型化合物 .....	(180)
二、樟烷及异樟烷型衍生物 .....	(181)
三、葑烷型衍生物 .....	(182)
四、薷烷型衍生物 .....	(182)
五、芫烷型衍生物 .....	(183)
六、环烯醚萜及其苷类 .....	(183)
第六节 不规则单萜化合物 .....	(190)

一、除虫菊酯类化合物 .....	( 190 )
二、斑蝥素 .....	( 192 )
参考文献 .....	( 193 )
<b>第六章 倍半萜类 .....</b>	<b>陈仲良 ( 196 )</b>
第一节 倍半萜的化学分类及结构关系 .....	( 196 )
第二节 倍半萜类的生理作用 .....	( 203 )
一、植物生长发育的控制物质 .....	( 203 )
二、昆虫保幼激素 .....	( 204 )
三、昆虫性引诱剂及昆虫驱避物质 .....	( 204 )
四、抗菌素类和细菌代谢产物 .....	( 204 )
五、驱虫杀虫作用 .....	( 206 )
六、神经系统作用 .....	( 206 )
第三节 一般性质与提取分离 .....	( 208 )
第四节 倍半萜的立体化学——十元环的构象分析 .....	( 213 )
第五节 倍半萜的化学反应 .....	( 214 )
一、硒脱氢 .....	( 214 )
二、氢化 .....	( 215 )
三、水解与内酯再环合 .....	( 216 )
四、重排转化 .....	( 216 )
五、Cope 重排 .....	( 218 )
六、牻牛儿二烯系统的跨环重排 .....	( 219 )
第六节 倍半萜的光谱解析 .....	( 221 )
一、紫外和红外光谱 .....	( 221 )
二、倍半萜类的质谱 .....	( 221 )
三、倍半萜类的 <sup>1</sup> H-NMR .....	( 222 )
四、倍半萜类的 <sup>13</sup> C-NMR .....	( 228 )
第七节 结构研究实例 .....	( 230 )
一、jaschkeanadiol 的结构 .....	( 230 )
二、莽草素 anisatine 的结构 .....	( 231 )
三、 <i>Helianthus ciliaris</i> 中倍半萜的结构 .....	( 234 )
四、spathulenol 的结构 .....	( 236 )
第八节 青蒿素的化学药理和临床 .....	( 240 )
第九节 天然倍半萜过氧化合物 .....	( 258 )
第十节 聚合倍半萜和结合倍半萜 .....	( 261 )
参考文献 .....	( 267 )
<b>第七章 昆虫激素与信息素 .....</b>	<b>杨益平 ( 270 )</b>
第一节 引言 .....	( 270 )
第二节 昆虫变态激素 .....	( 272 )
一、昆虫蜕皮激素 .....	( 272 )
二、植物蜕皮激素 .....	( 273 )
三、抗蜕皮激素 .....	( 283 )
四、蜕皮激素的生物合成、代谢及转化 .....	( 284 )
五、昆虫变态激素的提取分离和结构鉴定 .....	( 285 )
第三节 保幼激素 .....	( 288 )
一、保幼激素的分离和结构 .....	( 288 )
二、保幼激素的合成与绝对构型确定 .....	( 289 )
三、抗保幼激素 .....	( 290 )
四、保幼激素的生物合成 .....	( 290 )

第四节 昆虫信息素 .....	( 291 )
一、分离与结构测定 .....	( 291 )
二、昆虫信息素光学纯度测定 .....	( 295 )
三、信息素立体化学与生物活性的关系 .....	( 295 )
四、昆虫信息素的合成 .....	( 296 )
五、昆虫信息素的应用与研究展望 .....	( 301 )
参考文献 .....	( 302 )
第八章 二萜类化合物 .....	闵知大 ( 305 )
第一节 紫杉烷二萜 .....	( 305 )
一、紫杉烷二萜分类和结构 .....	( 306 )
二、紫杉烷的骨架 .....	( 308 )
三、紫杉烷的生源途径 .....	( 310 )
四、紫杉醇的生理活性 .....	( 312 )
五、紫杉醇的构效关系 .....	( 312 )
六、紫杉醇的提取和分离 .....	( 313 )
七、紫杉醇的半合成 .....	( 313 )
八、Taxotere 的半合成路线 .....	( 315 )
九、紫杉醇的全合成 .....	( 316 )
十、非紫杉烷二萜 .....	( 317 )
十一、紫杉醇的光谱 .....	( 317 )
十二、研究实例 .....	( 319 )
第二节 松香烷二萜 .....	( 322 )
一、雷公藤二萜 .....	( 322 )
二、大戟属等植物中的松香烷二萜 .....	( 328 )
三、丹参二萜 .....	( 330 )
四、研究实例 .....	( 333 )
第三节 半日花烷二萜 .....	( 334 )
一、穿心莲内酯二萜 .....	( 334 )
二、鞘蕊花素二萜 .....	( 342 )
第四节 克罗烷二萜 .....	( 345 )
一、克罗烷二萜的结构 .....	( 345 )
二、nor-neo-克罗烷二萜的构型 .....	( 347 )
三、克罗烷二萜的昆虫拒食活性 .....	( 349 )
第五节 贝壳杉烷二萜 .....	( 351 )
一、ent-贝壳杉烷二萜的结构 .....	( 351 )
二、冬凌草甲素和甜菊苷的分离和生理活性 .....	( 353 )
三、ent-贝壳杉烷的化学反应 .....	( 356 )
四、ent-贝壳杉烷的相对构型 .....	( 357 )
五、冬凌草甲素 A 的绝对构型 .....	( 358 )
六、冬凌草甲素的半合成 .....	( 359 )
七、甜菊苷的结构修饰 .....	( 359 )
八、ent-贝壳杉烷二萜的光谱 .....	( 360 )
第六节 大环二萜 .....	( 361 )
一、巴豆烷二萜 .....	( 362 )
二、巨大戟烷二萜 .....	( 364 )
三、瑞香烷二萜 .....	( 366 )
四、续随子烷二萜 .....	( 367 )
五、假白榄烷二萜 .....	( 369 )

六、西松烷二萜 .....	( 370 )
七、曼西醇二萜 .....	( 370 )
八、研究实例 .....	( 370 )
参考文献 .....	( 374 )
<b>第九章 银杏萜内酯 .....</b>	<b>胡立宏, 陈仲良 ( 378 )</b>
第一节 引言 .....	( 378 )
第二节 银杏萜内酯的化学结构与提取分离 .....	( 378 )
一、化学结构 .....	( 378 )
二、提取和分离 .....	( 379 )
第三节 GBE 中银杏内酯的定性和定量分析 .....	( 380 )
一、薄层层析 .....	( 381 )
二、萜类内酯的含量测定 .....	( 381 )
第四节 银杏萜内酯类的波谱分析 .....	( 384 )
一、银杏萜内酯类的 <sup>1</sup> H-NMR 谱 .....	( 385 )
二、银杏萜内酯类的 <sup>13</sup> C-NMR 谱 .....	( 386 )
三、银杏萜内酯类的二维谱 .....	( 388 )
第五节 银杏萜内酯的化学反应 .....	( 391 )
一、银杏内酯的全合成研究 .....	( 391 )
二、银杏内酯的生物合成研究 .....	( 395 )
三、天然银杏内酯的相互沟通反应 .....	( 395 )
四、银杏内酯的类似物合成及其拮抗 PAF 活性的构效关系研究 .....	( 397 )
第六节 银杏萜内酯的药理、临床研究 .....	( 407 )
一、银杏内酯的药理研究 .....	( 407 )
二、银杏内酯的临床研究 .....	( 407 )
三、白果内酯的药理研究 .....	( 408 )
参考文献 .....	( 408 )
<b>第十章 皂苷 .....</b>	<b>赵维民 ( 410 )</b>
第一节 概述 .....	( 410 )
第二节 皂苷的提取与分离 .....	( 410 )
一、大孔吸附树脂色谱 .....	( 411 )
二、硅胶色谱 .....	( 411 )
三、反相色谱 .....	( 411 )
四、液液分配色谱 .....	( 412 )
第三节 皂苷结构的研究方法 .....	( 412 )
一、苷键的裂解 .....	( 413 )
二、色谱法在皂苷结构研究中的应用 .....	( 415 )
三、波谱法在皂苷结构研究中的应用 .....	( 416 )
第四节 皂苷的生物活性 .....	( 418 )
一、抗肿瘤和细胞毒作用 .....	( 418 )
二、免疫调节作用 .....	( 419 )
三、抗微生物作用 .....	( 420 )
四、心血管活性 .....	( 420 )
五、抗炎、抗渗出、抗水肿作用 .....	( 420 )
六、其他作用 .....	( 420 )
第五节 三萜皂苷 .....	( 421 )
一、三萜皂苷元简介 .....	( 421 )
二、三萜的主要结构类型 .....	( 422 )
三、三萜的波谱解析 .....	( 427 )

四、研究实例 .....	( 428 )
第六节 甾体皂苷 .....	( 437 )
一、甾体皂苷元 .....	( 437 )
二、甾体皂苷元的波谱解析 .....	( 440 )
三、螺旋甾烷类皂苷 .....	( 441 )
四、呋喃甾烷类皂苷 .....	( 442 )
五、呋喃螺旋甾烷类皂苷 .....	( 444 )
参考文献 .....	( 445 )
<b>第十一章 氨基酸、肽、蛋白质</b> .....	胡昌奇, 金善炜, 徐杰诚 ( 448 )
第一节 氨基酸 .....	( 448 )
一、结构与分类 .....	( 448 )
二、氨基酸的物理性质 .....	( 450 )
三、氨基酸的化学性质 .....	( 450 )
四、氨基酸的分离分析 .....	( 452 )
第二节 肽 .....	( 460 )
一、肽和蛋白质的结构和特性 .....	( 461 )
二、天然生物活性多肽 .....	( 462 )
第三节 蛋白质 .....	( 467 )
一、分离纯化 .....	( 468 )
二、纯度的检定 .....	( 470 )
三、蛋白质的物理化学性质 .....	( 474 )
四、蛋白质一级结构的测定 .....	( 475 )
参考文献 .....	( 487 )
<b>第十二章 碳水化合物</b> .....	俞飏 ( 489 )
第一节 概述 .....	( 489 )
第二节 碳水化合物的结构 .....	( 490 )
一、单糖的化学结构 .....	( 490 )
二、单糖的构型 .....	( 492 )
三、糖的构象 .....	( 494 )
四、糖的命名和缩写 .....	( 496 )
第三节 天然存在的碳水化合物 .....	( 498 )
一、天然存在的单糖 .....	( 498 )
二、天然存在的寡糖 .....	( 499 )
三、天然存在的多糖 .....	( 502 )
第四节 碳水化合物的结构研究 .....	( 503 )
一、碳水化合物的高效液相色谱 .....	( 504 )
二、碳水化合物的核磁共振分析 .....	( 504 )
三、碳水化合物的质谱分析 .....	( 507 )
四、多糖结构分析实例 .....	( 508 )
第五节 碳水化合物的化学合成 .....	( 510 )
一、糖苷键的化学合成 .....	( 510 )
二、糖苷键的酶促合成 .....	( 517 )
三、合成寡糖和糖缀合物的新策略 .....	( 518 )
四、合成实例 .....	( 522 )
参考文献 .....	( 524 )
<b>第十三章 黄酮类化合物</b> .....	孔德云 ( 526 )
第一节 概述 .....	( 526 )
一、黄酮类化合物的结构类型和分类 .....	( 526 )

二、黄酮类化合物的理化性质 .....	( 528 )
三、黄酮类化合物在植物中的分布 .....	( 528 )
第二节 黄酮类化合物的提取分离 .....	( 535 )
一、新的提取分离技术 .....	( 536 )
二、提取分离实例 .....	( 538 )
第三节 黄酮类化合物的鉴别和结构研究 .....	( 540 )
一、鉴别 .....	( 540 )
二、结构研究 .....	( 541 )
第四节 黄酮类化合物的药理研究 .....	( 562 )
一、心血管系统活性 .....	( 562 )
二、抗菌及抗病毒活性 .....	( 562 )
三、抗肿瘤活性 .....	( 562 )
四、抗氧化自由基活性 .....	( 563 )
五、抗炎、镇痛活性 .....	( 563 )
六、保肝活性 .....	( 563 )
第五节 黄酮类化合物的含量测定及其制剂 .....	( 564 )
一、黄酮类化合物的含量测定 .....	( 564 )
二、黄酮类化合物的制剂 .....	( 566 )
第六节 现代生物技术在黄酮类化合物研究中的应用 .....	( 567 )
一、植物细胞培养技术的应用 .....	( 567 )
二、中药基因组计划 .....	( 568 )
第七节 因特网在黄酮类化合物研究中的应用 .....	( 569 )
一、文献查阅网站 .....	( 569 )
二、中药数据库 .....	( 569 )
三、大学及科研院所网址 .....	( 570 )
四、组织机构网址 .....	( 570 )
五、中药信息网 .....	( 571 )
参考文献 .....	( 571 )
<b>第十四章 蒽醌类化合物 .....</b>	<b>陆阳 ( 573 )</b>
第一节 分布 .....	( 573 )
第二节 结构类型 .....	( 573 )
一、蒽醌衍生物 .....	( 573 )
二、蒽环酮类抗菌素 .....	( 577 )
第三节 理化性质 .....	( 578 )
一、物理性质 .....	( 578 )
二、颜色反应 .....	( 578 )
三、酸性 .....	( 578 )
第四节 提取和分离 .....	( 579 )
一、提取 .....	( 579 )
二、分离 .....	( 579 )
第五节 波谱分析 .....	( 580 )
一、紫外和可见吸收光谱 .....	( 580 )
二、红外光谱 .....	( 581 )
三、质谱 .....	( 581 )
四、核磁共振谱 .....	( 581 )
第六节 研究实例 .....	( 582 )
一、毛线柱苣苔中的蒽醌 .....	( 582 )
二、河套大黄中的蒽醌 .....	( 584 )

三、 <i>Isoplexis isabelliana</i> 细胞培养液中的蒽醌	( 585 )
四、 <i>Morinda elliptica</i> 中的蒽醌	( 585 )
第七节 生物活性	( 586 )
一、泻下作用	( 586 )
二、抗菌、抗炎作用	( 586 )
三、抗氧化作用	( 587 )
四、抗肿瘤作用	( 587 )
五、酪氨酸蛋白激酶抑制作用	( 587 )
参考文献	( 587 )
<b>第十五章 香豆素类化合物</b> .....	<b>陈泽乃 ( 589 )</b>
第一节 概述	( 589 )
第二节 结构类型	( 590 )
一、简单香豆素类	( 590 )
二、呋喃香豆素类	( 591 )
三、吡喃香豆素类	( 592 )
四、其他香豆素类	( 593 )
第三节 理化性质	( 595 )
一、荧光	( 595 )
二、与碱反应	( 595 )
三、与酸反应	( 596 )
第四节 提取和分离	( 596 )
一、提取	( 596 )
二、分离和纯化	( 597 )
第五节 波谱鉴定	( 598 )
一、紫外光谱	( 598 )
二、红外光谱	( 599 )
三、核磁共振谱	( 600 )
四、质谱	( 604 )
第六节 研究实例	( 605 )
一、云南羌活中新的补骨脂内酯单糖苷	( 605 )
二、瑞香狼毒的新双香豆素	( 606 )
第七节 化学合成	( 607 )
一、简单香豆素的合成	( 607 )
二、呋喃香豆素类的合成	( 607 )
三、吡喃香豆素类的合成	( 608 )
四、其他香豆素的合成	( 608 )
第八节 生理活性	( 608 )
一、抗菌作用	( 608 )
二、肝脏毒性	( 608 )
三、光敏作用	( 609 )
四、抗凝血作用	( 609 )
五、扩冠作用	( 609 )
六、抗 HIV 作用	( 609 )
七、 <i>i</i> -NOS 抑制活性	( 609 )
八、雌激素样活性	( 609 )
参考文献	( 609 )
<b>第十六章 木脂体类化合物</b> .....	<b>胡昌奇 ( 611 )</b>
第一节 概述	( 611 )



一、木脂体类化合物的命名 .....	( 611 )
二、木脂体的生物合成 .....	( 613 )
三、木脂体的分离与鉴定 .....	( 615 )
第二节 木脂体的结构类型及其性质 .....	( 617 )
一、二芳基丁烷类 .....	( 617 )
二、二芳基丁内酯类 .....	( 620 )
三、芳基萘类 .....	( 624 )
四、四氢呋喃类 .....	( 628 )
五、双四氢呋喃类 .....	( 631 )
六、联苯环辛烯类 .....	( 636 )
七、苯并呋喃类 .....	( 638 )
八、双环辛烷类 .....	( 640 )
九、苯并二氧六环类 .....	( 641 )
十、联苯类 .....	( 641 )
十一、低聚木脂体类 .....	( 642 )
十二、其他类 .....	( 644 )
第三节 木脂体的生物活性 .....	( 645 )
一、抗肿瘤活性 .....	( 645 )
二、抗病毒活性 .....	( 646 )
三、对心血管系统的作用 .....	( 647 )
四、保肝作用 .....	( 647 )
五、其他作用 .....	( 647 )
参考文献 .....	( 648 )
<b>第十七章 碳环芳香族酚性化合物</b> .....	陈仲良 ( 651 )
第一节 结构类型 .....	( 651 )
一、苯及苯酚类衍生物 .....	( 651 )
二、苯环二元酚类 .....	( 652 )
三、间苯三酚类 .....	( 653 )
四、萘环衍生物 .....	( 653 )
五、连苯三酚类 .....	( 654 )
六、二苯烯类及其有关化合物 .....	( 655 )
七、蒽菲类衍生物 .....	( 655 )
八、地衣酚类 .....	( 655 )
九、大麻酚类 .....	( 656 )
十、七元环类 .....	( 656 )
十一、其他复杂类型 .....	( 657 )
第二节 生理作用概述 .....	( 658 )
第三节 结构测定举例 .....	( 658 )
一、一枝黄花中的苯酚型化合物 .....	( 659 )
二、石胡荽中的麝香草酚类化合物 .....	( 660 )
三、苦苏和仙鹤草中的多聚间苯三酚类 .....	( 661 )
四、鳞毛蕨属植物多聚间苯三酚类化合物 .....	( 664 )
五、蚊麻酮类 .....	( 666 )
六、rhodomyrtoxin 与 $\phi$ -rhodomyrtoxin .....	( 667 )
七、松萝酸类 .....	( 667 )
八、马兜铃酸及其衍生物 .....	( 669 )
九、juncusol .....	( 673 )
十、phenalenone 类 .....	( 673 )
十一、二苯乙烯类 .....	( 674 )

十二、苯丙素类酚酸化合物 .....	( 677 )
参考文献 .....	( 680 )
<b>第十八章 强心苷类化合物</b> .....	徐任生 ( 681 )
第一节 概述 .....	( 681 )
第二节 强心苷的性质 .....	( 682 )
第三节 强心苷的检测 .....	( 682 )
第四节 强心苷的提取与分离 .....	( 683 )
一、原生苷的提取 .....	( 683 )
二、次生苷的提取 .....	( 683 )
三、强心苷的分离和纯化 .....	( 684 )
第五节 强心苷的结构.....	( 684 )
一、强心苷的糖原 .....	( 684 )
二、强心苷的苷元 .....	( 685 )
第六节 强心苷结构的波谱 .....	( 687 )
一、紫外光谱 .....	( 687 )
二、红外光谱 .....	( 687 )
三、核磁共振谱 .....	( 688 )
第七节 毛花洋地黄毒苷 .....	( 690 )
一、西地兰的提取 .....	( 691 )
二、地高辛的提取 .....	( 691 )
第八节 羊角拗强心苷.....	( 692 )
第九节 杠柳苷 .....	( 693 )
第十节 黄花夹竹桃苷.....	( 694 )
第十一节 万年青 .....	( 695 )
第十二节 蟾酥毒 .....	( 695 )
参考文献 .....	( 696 )
<b>第十九章 其他生物活性天然化合物</b> .....	徐任生 ( 697 )
第一节 含硫化合物 .....	( 697 )
一、蒜辣素与二烯丙基三硫 .....	( 697 )
二、大葱与洋葱中的活性化合物 .....	( 699 )
三、薹菜素 .....	( 699 )
四、其他含硫天然化合物 .....	( 700 )
第二节 含氰化合物 .....	( 701 )
一、苦杏仁苷 .....	( 701 )
二、垂盆草苷与异垂盆草苷 .....	( 701 )
第三节 薏仁酯 .....	( 703 )
第四节 白藜芦醇 .....	( 704 )
第五节 麝香酮 .....	( 705 )
第六节 番茄红素及四萜复烯类天然色素 .....	( 707 )
参考文献 .....	( 708 )
<b>第二十章 海洋天然产物</b> .....	易杨华 ( 710 )
第一节 萜类化合物 .....	( 712 )
一、单萜类 .....	( 712 )
二、倍半萜和二萜 .....	( 712 )
第二节 甾体化合物 .....	( 716 )
第三节 草苔虫抗癌活性成分 .....	( 720 )
第四节 海绵活性天然产物 .....	( 723 )

一、炔类化合物 .....	( 723 )
二、甾体类化合物 .....	( 724 )
三、生物碱类 .....	( 725 )
四、萜类 .....	( 726 )
五、肽类化合物 .....	( 728 )
六、大环内酯类 .....	( 728 )
七、其他类型的化合物 .....	( 729 )
八、研究实例：棕色扁海绵中具抗癌活性的环肽化合物的提取分离与结构测定 .....	( 730 )
第五节 海参皂苷 .....	( 733 )
一、形态 .....	( 733 )
二、种类与分布 .....	( 733 )
三、化学结构 .....	( 733 )
四、提取分离方法 .....	( 735 )
五、结构测定 .....	( 736 )
六、生物活性 .....	( 739 )
七、研究实例 .....	( 740 )
参考文献 .....	( 750 )
<b>第二十一章 天然产物的结构修饰 .....</b>	<b>朱大元 ( 754 )</b>
第一节 抗疟药——青蒿素 .....	( 754 )
第二节 抗肝炎药——联苯双酯 .....	( 756 )
第三节 抗老年痴呆症药——石杉碱甲 .....	( 758 )
第四节 心血管药——常咯啉 .....	( 760 )
第五节 抗肿瘤药 .....	( 762 )
一、鬼臼毒素 .....	( 762 )
二、喜树碱 .....	( 763 )
三、长春新碱 .....	( 765 )
四、紫杉醇 .....	( 766 )
五、斑蝥素 .....	( 767 )
六、靛玉红 .....	( 768 )
第六节 免疫抑制剂 .....	( 769 )
第七节 抗菌素——红霉素 .....	( 770 )
第八节 甾体药物 .....	( 773 )
第九节 计算机药物设计与结构修饰 .....	( 773 )
参考文献 .....	( 774 )
<b>第二十二章 天然产物的化学合成 .....</b>	<b>段文虎 ( 777 )</b>
第一节 生物碱 .....	( 778 )
一、吗啡 .....	( 778 )
二、马钱子碱 .....	( 778 )
三、喜树碱 .....	( 779 )
四、利血平 .....	( 781 )
五、美登素 .....	( 783 )
第二节 萜类 .....	( 785 )
一、单萜 .....	( 785 )
二、倍半萜 .....	( 786 )
三、二萜 .....	( 787 )
第三节 黄酮体 .....	( 789 )
一、查尔酮类和双氢黄酮类的合成 .....	( 790 )
二、黄酮类和黄酮醇类的合成 .....	( 791 )

第四节 蒽醌类的合成	( 792 )
一、应用 Friedel-Crafts 反应	( 792 )
二、应用 Michael 加成	( 793 )
三、应用 Diels-Alder 反应	( 794 )
四、 <i>N</i> , <i>N</i> -二乙基苯甲酰胺的邻位金属化	( 794 )
第五节 木脂体	( 795 )
一、鬼臼毒素	( 795 )
二、五味子素	( 796 )
第六节 大环内酯类抗生素的合成	( 799 )
一、夹竹桃内酯	( 799 )
二、fluvirucin B <sub>1</sub>	( 801 )
三、macrolactin A	( 802 )
第七节 甾体和前列腺素	( 803 )
第八节 环肽	( 805 )
一、片段连接和环化	( 806 )
二、一些重要环肽的合成途径	( 810 )
参考文献	( 816 )
<b>第二十三章 天然化合物的生物合成</b> 林文翰	( 819 )
第一节 概述	( 819 )
第二节 海洋细菌中代谢产物的生物合成	( 821 )
第三节 真核细菌次生代谢产物的生物合成	( 826 )
第四节 甲藻次生代谢产物的生物合成途径	( 830 )
第五节 硅藻次生代谢产物的生物合成	( 833 )
第六节 共生物微生物次生代谢产物的生物合成	( 834 )
第七节 大型藻次生代谢产物的生物合成	( 837 )
第八节 褐藻次生代谢产物的生物合成	( 838 )
第九节 红藻次生代谢产物的生物合成	( 840 )
参考文献	( 843 )
<b>附录</b>	( 845 )
附录一 中文主题索引	( 845 )
附录二 英文主题索引	( 862 )
附录三 中文生物学名索引	( 886 )
附录四 拉丁文生物学名索引	( 893 )

# 第一章 概 论

天然产物化学是包括一切源自植物、动物、昆虫及微生物代谢产物的化学,如生物碱、黄酮体、萜类、配糖体、氨基酸、蛋白质、糖类;依功能分,有药物、甜味剂、色素等。新技术与信息技术的普及,各学科的相互渗透使天然产物化学已涉及许多生命现象,如药物作用过程中配体与受体的作用机理,药物在人体内的代谢产物,以及蛋白质、酶的化学,使它与以内源性物质为主要研究对象的生物化学出现了交叉。国际上一些著名天然产物化学家也正在向这一方向过渡,巴登、中西香尔等近年编著《天然产物化学综论》(*Comprehensive of Natural Products Chemistry*),该书就是主要阐述酶、蛋白质、DNA、RNA、多糖等多种与生命有关物质的化学。

在药物研究方面,迄今临床应用的药物三分之一以上源自天然产物。它们直接来自天然产物或是以天然产物的活性成分为先导进一步发展的衍生物、类似物或全合成产物。高通量筛选系统(high throughput screening)、组合化学(combinatory chemistry)、计算机化学(computer chemistry)及为完成人体基因图谱而带动的基因药物研究与基因芯片筛选都推动着新药的研究,但这些都代替不了从天然产物中寻找新药。因为只有从天然产物中才可找到结构新颖、生物作用独特的生物活性成分以引导新药研究。众所熟悉的阿司匹林就是从植物中广泛存在的水杨酸衍生而成的乙酰水杨酸。局部麻醉药普鲁卡因(procaine)是根据植物可卡因(cocaine)的结构研究得到的。我们的祖先早在17世纪初就从乌头中发现结晶体,但对它的系统研究还是欧洲化学家从19世纪开始的。19世纪初,化学家对鸦片进行了研究,分离得止痛成分吗啡与止咳成分可待因等多种生物碱。以后又从南美洲治疗疟疾的植物金鸡纳中分离得到了抗疟成分奎宁,从而加速了许多植物药的相继发现,如副交感神经抑制剂阿托品(atropine)、抗胆碱药东莨菪碱(scopolamine)、解痉药莨菪碱(hyocamine)、缩瞳药毛果芸香碱(pilocarpine)、拟胆碱药毒扁豆碱(physostigmine)、平喘药麻黄碱(ephedrine)、子宫收缩药麦角新碱(ergometrine)、治阿米巴痢疾药吐根碱(emetine)、驱虫药山道年(santonin)、强心药地高辛(digoxine)、去乙酰毛花苷(deslanoside)等。这些植物药的发现极大地丰富了天然产物化学,使它受到了高度的重视并促进了药物化学的发展。今天它们仍具有强大的生命力,多少年来一直沿用至今并得到发展。

20世纪50年代,治疗高血压药利血平(reserpine)与抗癌药长春新碱(vincristine)的发明又一次掀起天然物化学研究的热潮,从而敦促了抗癌新药紫杉醇(paclitaxel)、喜树碱(camptothecin)、竹叶乙苷(etoposide)及其类似物的问世。70年代,我国科学家从中药黄花蒿中发现抗疟新药青蒿素(artemisinin或qinghaosu)又引起了国际对中药研究的重视。

我国地域辽阔,各地气象差异悬殊,天然产物资源丰富,种类繁多,中医药引用历史悠久。中草药资源多达12000多种,因而从事天然产物研究的条件得天独厚。它历来都是我国有机化学家研究的重要对象。早期留学归来的有机化学家,回国后的研究课题往往从中草药开始。到目前为止国际上常用的植物药如阿托品、麦角新碱、山道年、东莨菪碱、利血平、长春新碱、地戈辛、喜树碱、10-羟基喜树碱、紫杉醇等都先后由我国科学家利用国内的植物资源分离成功并投入生产,供应国内与国际市场。我国科学家也独自研制成一系列植物新药:除青蒿素及其衍生物蒿甲醚(artemether)、青蒿琥酯(artesunate)与二氢青蒿素(dihydroartemisinin)外,还有从千层塔(*Huperzia serrata*)中分离得到改善记忆缺损并可治疗老年痴呆症(阿尔茨海默病, Alzheimer's disease, AD)的石杉碱甲(huperzine A);从中药川芎中分离得到治疗缺血性脑血管疾病的川芎嗪(chuanxingzine或四甲基吡嗪 tetramethylpyrazine);从唐古特莨菪(*Scopolia tangutica*)中分离得到胆碱酯酶抑制剂山莨菪碱(anisodamine)与樟柳碱(anisodine);从栝楼(即天花粉 *Trichosanthes kivilowii*)中分离得到引产药天花粉蛋白(trichosanthin);从五味子(*Schisandra chinensis*)中分离得到抗肝炎药五味子素(schisandrane)并合成其衍生物联苯双酯(biphenyl-dimethyl-dicarboxylate)。其他还有从大蒜中分离得到的抗菌药大蒜新素(二烯丙基三硫)、鱼腥草中的鱼腥草素(癸酰乙醛)、三棵针及黄连中分离得到的黄连素,镇痛镇静药延胡索乙素等都已批量生产并成为国内常规用药。这些成绩展现了中药现代化的前景。1987年,

中药新药审批办法颁布后,又有一批新药批准上市,如一类新药的参一胶囊,即人参皂苷  $R_{g3}$  及二类新药由薏米仁油制成的康乃特注射液,以  $\beta$ -榄香烯( $\beta$ -elemene)为主的郁金香(*Curcuma wenyujin*)提取液制成的榄香烯乳剂等都是很好的癌症治疗药物或辅助药。它们的特点是有免疫促进作用,无不良反应,或与化疗药物合并用药有增效作用。然而上述某些新发明没有申请专利,忽略了知识产权的保护!

除发展药物外,天然产物化学还涉及工业和农业。例如,天然甜味剂:甜叶菊中的甜菊苷(stevioside)及甘草甜素(glycyrrhizin);天然色素:梔子黄素(gardenin)、橘黄素(tangeretin)、紫草素(shikonin)等。天然农药除虫菊酯(pyrethrin)及其衍生物均已生产应用。然而,它们的分离、纯化、结构鉴定及生产、生产流程和产品的质量控制等都需要天然产物化学的知识和研究方法。

近年来,科学家们从天然物中陆续发现了不少营养辅助剂:绿茶中的没食子酰表没食子儿茶素(EGCG)、葡萄中的白藜芦醇(resveratrol)及大豆中的染料木黄酮(genestein)等有防癌治癌的辅助作用。这是天然产物化学的又一次新贡献。

计算机的应用将新技术与新仪器推向高精密度、准确性、微量与自动化。天然产物的分离也从常规的溶剂分离、层析分离向高效自动化发展。目前高效液相色谱(HPLC)、离心分溶色谱(centrifugal partition chromatography, CPC)、超临界流体色谱(supercritical fluid extraction, SFE)已被广泛应用。用于结构分析的高效质谱(HRMS)、二维核磁共振谱(2D-NMR)及 X 射线衍射方法已日趋普及。同时分离与结构鉴定相结合的 LC-MS、LC-NMR 正在推广。这些都使天然产物的分离、纯化与结构研究逐渐常规化与自动化。以往需要数年才能完成的工作现在只用数天甚至数小时就可以解决。样品的用量已由毫克级进入微克级水平。例如,长期以来难于解释的下丘脑抑制因子(hypothalamic inhibitory factor, HIF)与 G 毒毛旋花苷(quabain)的区别点,现在已由中西香尔等用微克级样品以  $^1\text{H-NMR}$  谱解决了。此微克级样品是由 Harvard 与 Bristol-Meyer Squibb 研究组用 10 年时间从 20kg 牛下丘脑中分到的  $3\mu\text{g}$  HIF, Upjohn 研究组则从人血清中分得几微克 quabain,这两个化合物的分子式和 HPLC 的保留时间完全相同,但生理活性有差异。最后被证明为 HIF 在储藏期间与玻璃容器的管壁上的硼砂钠相结合生成 quabain-硼酸钠络合物,它是个四面体结合物称 quabain tetrahedral borate。此物用三氟乙酸处理则游离成三价硼化物 quabain trigonal borate。这种极其精确的研究,只有应用新技术才能得出结果。

学科间的相互渗透与协作是科学发展的动力之一。天然产物化学研究必须与生物、医学、农业等密切配合,才会有生命力;否则,天然产物化学家辛苦分得并鉴别的产物只能作为一个普通化合物的资料记载而已。如果它们由生物学家发现具有生物活性,特别是具有抗肿瘤,抗艾滋病(HIV),治疗阿尔茨海默病等的作用,则此种化合物将具有极大的价值。即使它们的资源有限,还可以通过化学合成、组织培养、细胞培养或生物合成的多种途径进一步发展,使它们成为有应用价值的天然产物,服务于人类的健康。

当我们对天然产物历史进行回顾,对现状作归纳总结时,可以明显地看到天然药物的研究硕果累累,为人类健康、工农业做出很大贡献。但从丰富的植物、动物、微生物资源来看,以上所得仅是极小的一部分,也是中草药宝库中很小的一部分,可以进一步研究的题材很多。从中药中寻找天然活性物质可以说是几辈人都完成不了的事业,它是个挖掘不完的“金矿”。前景光明,而且是中国特有。只要我们持之以恒,坚持不懈努力必将会有重大发现,为人类科学发展做出巨大贡献。

(徐任生)

## 第二章 天然产物的提取分离

植物、动物和微生物不仅为人类提供了广泛的食物来源,也是人类获取药物和其他多种有价值产品的一个重要来源。抗肿瘤药紫杉醇及抗疟药青蒿素的发现使人们对天然产物化学的研究日益重视。目前,许多药物研究机构及制药公司建立了多种新的药物筛选模型,高效药物筛选系统获得广泛采用。同时,液-质联用(LC-MS)、液相色谱与核磁共振联用(LC-NMR)技术与上述高效生物活性筛选技术的结合为从天然资源中快速发现药物先导化合物提供了便利。天然产物的纯化是利用光谱技术确定新化合物结构、理化性质及生物活性的前提。然而,即使在分离技术不断发展的今天,天然产物的分离纯化仍是一项相对繁琐、耗时的工作。在一个有开发价值的天然产物被发现之后,寻找能有效地降低成本获得该物质的分离方法便成为关键。因此,天然产物的提取与分离在天然产物化学研究中占有重要地位。

在进行天然产物提取分离前,应重视所用原材料品种的鉴定及来源。现代计算机因特网的建立极大地方便了有关文献资料的查阅。了解前人从某一植物或同属植物中所获得的化学成分,对选择适当的提取分离方法,进行化合物的结构解析及判断该植物可能的生物活性成分会带来重要启示。

从一个粗提物中获得纯化合物通常需经过许多纯化步骤,有时,一些化合物产率很低或性质不稳定,因而,选择恰当的提取分离方法十分重要。以往研究植物中有效成分时,主要依靠经典的溶剂法来提取分离。这些纯化方法虽简便,但效率低,且对微量成分、性质相类似成分和不易结晶成分的分离往往存在困难。现代新的分离技术及色谱仪器的使用使分离效率大大提高。

在设计纯化方案时,通常是在初始阶段使用分离效能不高但具有大量处理样品能力的纯化手段,如选择性提取、沉淀过滤及简单的常压柱色谱分离等。合理地选择单一或混合溶剂进行提取是进行样品有效分离纯化的第一步。以低极性溶剂提取可得到亲脂性的组分,醇类溶剂则对极性与非极性物质都可溶出。若开始阶段采用极性大的溶剂提取,接着用溶剂萃取方法可将提取物按极性分成不同的部位。一些较新的方法,如超临界流体萃取、固相萃取等,则具有选择性高、快速、高效的优点。

植物成分的提取分离方法很多,本章仅从实用观点出发,对一些常用的及较新颖的提取分离技术做一简要介绍。读者可参考章末参考书籍以获得更多资料。

### 第一节 天然产物的提取

提取是进行植物化学成分研究的第一步。选择适当的提取方法不仅可以保证所需成分被提出,还可以尽量避免不需要的杂质的干扰,简化后续的分​​离工作。有时只经过一步提取,即可获得植物中的单体成分,因此,植物成分的提取与后续的分​​离工作密切相关。

#### 一、传统溶剂提取法

实验室传统的溶剂提取法包括浸渍法、渗漉法、煎煮法、回流提取法及连续回流提取法等。

用浸渍法提取植物成分时,可采用极性依次增大的溶剂提取。如国外一些植物化学实验室依次采用二氯甲烷、甲醇及水在室温条件下对植物成分进行提取。

渗漉法是目前国内外普遍采用的方法,效率较浸渍法高,且可用以提取较大量的植物样品。根据需要可以采用单一溶剂进行渗漉,也可使用几种溶剂依次进行渗漉。浸渍法和渗漉法一般提取温度较低,提取物中所含杂质较少。

与上述两种方法相比,煎煮法、回流提取法及连续回流提取法在较高温度下对植物成分进行提取,提取效率更高,但杂质也相对较多。连续回流提取法还具有操作简单、节省溶剂的特点。在不了解植物所含成分稳定与否的时候,一般应避免使用高沸点溶剂的煎煮法和回流提取法,以防植物所含成分发生变化。

在可用的提取溶剂中,水的成本最低,且非常安全。一些商品化的天然产物,如小檗碱、芸香苷、甘草酸等在制备过程中采用水为提取溶剂。但用水提取,提取液中的杂质较多,如无机盐、蛋白质、糖和淀粉等,给进一步分离带来许多困难。植物中的大多数成分都可用有机溶剂来提取。有时遇到植物中所含的成分较为简单或某一成分含量较高时,可根据其极性大小或溶解性能,选择一种适当的溶剂把所需的成分提取出来,而杂质留在植物残渣里。例如,细辛中含有一种中性物质细辛素[(-)-asarinin],用石油醚回流,提取液浓缩即析出细辛素结晶,方法简单,产量高,被石油醚一起提出的挥发油则留在母液中。又如,将橘络粗粉置于索氏提取器中,用甲醇或乙醇回流提取,即析出橙皮苷结晶。

乙醇是最常用的有机溶剂,具有低毒、价廉、沸点适中、便于回收利用等特点,且对植物细胞的穿透能力强,除了蛋白质、黏液质、果胶、淀粉和部分多糖等以外,大多数有机化合物都能在乙醇中溶解。

## 二、水蒸气蒸馏法

水蒸气蒸馏法适用于提取能随水蒸气蒸馏而不被破坏的植物成分。这些化合物与水不相混溶或仅微溶,且在约 100 °C 时有一定的蒸汽压。当水蒸气加热沸腾时,能将该物质一并随水蒸气带出。譬如,植物中的挥发油,某些小分子生物碱如麻黄碱、烟碱、槟榔碱等,以及某些小分子的酸性物质如丹皮酚等均可应用本法提取,对一些在水中溶解度较大的挥发性成分可用低沸点非极性溶剂如石油醚、乙醚抽提出来。例如,将徐长卿加水浸泡,然后水蒸气蒸馏,蒸馏液用乙醚提取,醚提取液浓缩即析出丹皮酚结晶。

## 三、超临界流体提取法

超临界流体提取(supercritical fluid extraction, SFE)方法是利用溶剂在超临界条件下特殊的流体性能对样品进行提取,是自 20 世纪 80 年代迅速发展起来的一种提取方法。许多超临界流体具有较好的扩散性能,与液体相比,具有更低的黏度和更高的扩散速度,使其适合于对植物成分的提取。该方法提取速度快,通过改变压力及加入改性溶剂,可以调整溶剂的溶出能力。选择适当的温度与压力能提高提取的选择性能,并获得更干净的提取物。该方法无需使用大量的有机溶剂,常用的超临界流体为二氧化碳,具有显著的安全性。该法尤其适用于对热及化学不稳定的化合物的提取,以及从混合物中提取低极性的组分<sup>[1,2]</sup>。二氧化碳超临界流体提取的另一个优点在于在不加改性溶剂时,植物叶子中的大量叶绿素不会被提出。

利用超临界流体提取方法获得的天然产物的种类日益增多。如从烟草中提取尼古丁,从茶叶及咖啡中提取咖啡因,从丹参中提取丹参酮 IIA 等。Liu 报道利用超临界流体二氧化碳从植物星状茵芹中提取茵香脑(纯度>90%)比用传统的溶剂提取方法更有效,后者不仅工艺繁琐、费时而且成本更高<sup>[3,4]</sup>。

## 四、固相提取法

固相提取法有下面两种形式:① 样品中的干扰性杂质被吸附于柱上,而所需的化合物被洗脱下来;② 需要的化合物被保留在柱上,而干扰性杂质被洗脱下来。在上述第二种情况下,固相提取法可起到浓缩的作用,通过更换溶剂可将所需的化合物从短柱上洗脱下来。

固相提取法很适于自动化操作,尤其适用于需对大量样品进行常规纯化时。

Hakala 等将番茄酱的石油醚提取物通过一装有硅胶的短柱,并用石油醚进行洗脱,除番茄红素之外的胡萝卜素类化合物都被洗脱下来。用氯仿可将番茄红素洗脱下来,经过进一步半制备型高压液相色谱分离后得到纯品<sup>[5]</sup>。

## 第二节 天然产物的分离

### 一、经典分离方法

这里所提的经典分离方法是指从早期迄今一直被采用的方法。这类方法一般来说,操作比较简单,无需



复杂、昂贵的仪器。

### (一) 溶剂法

天然产物的结构千差万别,分子结构中极性基团的多少及取代位置决定了其在不同溶剂中的溶解性。有机物一般具有相似相溶特性,即极性化合物易溶于极性溶剂,非极性化合物易溶于非极性溶剂,同类分子或官能团相似的彼此互溶。

常用溶剂的极性度强弱顺序可表示如下:石油醚(低沸点→高沸点) < 四氯化碳 < 二氯乙烷 < 苯 < 二氯甲烷 < 氯仿 < 乙醚 < 乙酸乙酯 < 丙酮 < 乙醇 < 甲醇 < 水。

在获得一提取物之后,用溶剂分配法可快速得到有效部位,同时除去大量不需要的物质。该方法曾被用于从植物中寻找抗肿瘤<sup>[6]</sup>和抗 HIV<sup>[7]</sup>的活性组分,以及从番荔枝科植物中检测并分离番荔枝内酯类化合物<sup>[8]</sup>。

在提取分离皂苷类成分时,可先用工业乙醇提取,对浓缩后的水液依次用低极性溶剂,如氯仿、乙酸乙酯从水中萃取除去亲脂性成分,然后通过正丁醇与水分配可使皂苷类成分富集于正丁醇部位,从而起到初步的纯化作用。在分离生物碱类成分时,在调节水相的 pH 后,利用有机溶剂进行萃取,可使生物碱类成分得到富集,并可使强碱性生物碱与弱碱性生物碱得到初步分离。

实验室提取分离所用有机溶剂通常都呈惰性,即与所处理化合物不起化学反应。但惰性也不是绝对的,如所用的甲醇、乙醇或正丁醇有时会与天然产物中的羧基形成相应的酯;用乙酸乙酯提取分离时,可能发生乙酰基转移;使用丙酮时,可能会与天然产物中的二醇基团形成缩酮结构。充分考虑上述因素,有助于判断所分得的化合物是否真的是天然产物。

此外,在提取内酯类化合物时,可利用其不溶于水,而内酯环遇碱水解成为羧酸盐而溶于水,再加酸酸化,可重新形成内酯环,回复原物而不溶于水的性质,从而与其他杂质分开。例如,从蛔蒿中提取驱蛔有效成分山道年即是利用此性质。

### (二) 分馏法

利用提取成分具有不同沸点的性质,可使用分馏法对植物成分进行分离。例如,在分离毒芹总碱中的毒芹碱和羟基毒芹碱时,以及分离石榴皮中的伪石榴皮碱、异石榴皮碱和甲基异石榴皮碱时,均可利用常压或减压分馏方法进行初步分离,然后再精制纯化。

### (三) 沉淀法

利用有机物的溶解性或某些试剂产生沉淀的性质可实现植物成分的初步分离。对所分离成分来讲,这种沉淀反应应是可逆的。

中性乙酸铅或碱式乙酸铅在水或稀醇溶液中能与许多物质生成难溶性的铅盐或络盐沉淀,利用这种性质可使所需成分与杂质分离。脱铅方法常采用通硫化氢气体,使沉淀分解并转为不溶性硫化铅沉淀而除去。脱铅的方法也可用硫酸、磷酸、硫酸钠、磷酸钠等,但生成的硫酸铅及磷酸铅,在水中有一定的溶解度,所以脱铅不彻底,由于方法比较简便,故实验室中有时仍采用。

沉淀法作为一种初步的纯化方法,过去被用于皂苷类化合物的分离。例如,在分离油茶皂苷时,将油茶饼用乙醇提取,乙醇提取液减压浓缩,残渣加乙醚脱脂,不溶物再溶于乙醇中加乙醚使其中皂苷析出,沉淀物溶于乙醇,加胆固醇的乙醇溶液沉淀,过滤,沉淀干燥后置于索氏抽提器中用苯回流,不溶物为皂苷,苯液浓缩后可回收胆固醇。

几种实验室常用的沉淀剂见表 2-1。此外,还有乙酸钾、氢氧化钡、磷钨酸、硅钨酸等沉淀剂。对多糖、蛋白质类成分等可加丙酮、乙醇或乙醚沉淀。

表 2-1 几种实验室常用的沉淀剂

常用沉淀剂	化合物
中性乙酸铅	酸性、邻位酚羟基化合物、有机酸、蛋白质、黏液质、鞣质、树脂、酸性皂苷、部分黄酮苷
碱式乙酸铅	除上述物质外,还可沉淀某些苷类、生物碱等碱性物质
明矾	黄芩苷
雷式铵盐 $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$	生物碱
碘化钾	季铵生物碱
咖啡碱、明胶、蛋白	鞣质
胆固醇	皂苷
苦味酸、苦酮酸	生物碱
氯化钙、石灰	有机酸

#### (四) 膜分离法

利用小分子物质在溶液中可通过具有一定孔径的膜,而大分子物质不能通过的性质可达到分离的目的。膜分离法常用于蛋白质、多肽、多糖等大分子化合物与无机盐、单糖、双糖等小分子化合物的分离,如大豆蛋白的工业化生产中即采用膜分离法。根据所用膜的孔径大小不同可将膜分离法分为超滤及纳滤。膜分离方法因不使用大量有机溶剂具有很大优越性,随着膜分离技术的不断改进,膜分离法在天然药物的研发与生产中将获得更加广泛的应用。

#### (五) 升华法

固体物质受热时,直接变成气态,此现象称为升华。植物中凡具有升华性质的化合物均可用此法进行纯化。例如,樟木中的樟脑、茶叶中的咖啡碱及存在于植物中的苯甲酸等成分。升华法简单易行,但往往产率低,还可能伴有分解现象。

#### (六) 结晶法

植物成分中大半是固体化合物,其中一些化合物可以通过结晶达到分离纯化的目的。由于最初析出的结晶通常会带有一些杂质,需通过反复结晶,才能得到纯粹的单一晶体,所以此步骤称为复结晶或重结晶。

有时植物中某一成分含量特别高,找到合适的溶剂进行提取,提取液放冷或稍浓缩,便可得到结晶。利用结晶法进行植物成分的分离纯化,不需复杂的仪器设备,相对于制备色谱分离方法,成本低,适于大量制备。尽管如此,目前利用结晶法研究植物化学成分,效率已显太低,对于一些微量成分或难以结晶成分的分离,结晶法更是无法奏效。但需利用 X 射线衍射方法确定化合物分子结构时,获得好的单晶仍是重要的。

需要结晶的溶液,往往呈过饱和状态。通常是在加温的情况下,使化合物溶解过滤除去不溶解杂质,浓缩,放冷,析出。在探索过程中,对未知成分的结晶浓度很难预测。有时溶液太浓,黏度大就不易结晶。如果浓度适中,逐渐降温,有可能析出纯度较高的结晶。X 射线衍射用的单晶即采用此法制备。在结晶过程中溶液浓度高则析出结晶的速度快,颗粒较小,夹杂的杂质可能多些。

结晶所选用溶剂最好能对所需成分的溶解度随温度的不同而有显著的差别,即热时溶解,冷却则析出。对杂质来说,在该溶剂中应不溶或难溶,也可采用对杂质溶解度大的溶剂而对欲分离物质不溶或难溶,则可用洗涤法除去杂质后再用合适的溶剂结晶。重结晶用的溶剂可与结晶溶剂相同,也可不同,达到利用不同溶剂结晶除去不同杂质的目的。

化合物不易结晶,一种可能是由其本身性质决定,如大多数皂苷类化合物;另一种可能在很大程度上是由于纯度不够,夹杂不纯物引起的。若是后者就需要进一步分离纯化。若是因本身性质的原因,可采用制备具有结晶性的衍生物,然后用化学方法处理回复到原来的化合物,达到分离纯化的目的。如分离生物碱类化合物时,常通过成盐来达到纯化的目的,常用的有盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、过氯酸盐和苦味酸盐等。例如,粉末状莲心碱是通过过氯酸盐结晶而纯化的。在分离美登素时,首先制备成 3-溴丙基美登素结晶,再经

水解除去溴丙基而得到美登素结晶,以此作为晶种而得到较多的美登素结晶。此外,也可利用某些化合物与某种溶剂形成复合物或加成物而结晶,如穿心莲内酯亚硫酸氢钠加成物在稀丙酮中容易结晶。但有些结晶性化合物在用不同溶剂结晶时也可形成溶剂加成物,如汉防己乙素能和丙酮形成结晶的加成物。千金藤素(cepharanthine)能与苯形成加成物结晶。由于复结晶溶剂不同,有时呈双晶现象,熔点可以有很大的差别。如血根碱(sanguinarine)在乙醚、氯仿和乙醇三种溶剂中所析出的结晶熔点不一样,分别为 266 °C、242~243 °C 和 195~197 °C。

结晶的形状很多,常见为针状、柱状、棱柱状、板状、片状、方晶、粒状、簇状及多边形棱柱状晶体等。结晶形状随结晶的条件不同而异。每种化合物的结晶都有一定的形状、色泽和熔点,而非结晶物质则不具备上述物理性质。纯结晶性化合物都有一定的晶形和均匀的色泽,通常在同一种溶剂下结晶形状是一致的。纯化化合物结晶的熔点熔距应在 0.5 °C 左右,但由于晶体结构的原因可允许在 1~2 °C 内。

## (七) 几种杂质的脱除

### 1. 叶绿素的脱除

叶绿素能溶于一般有机溶剂,特别是氯仿、乙醚等低极性溶剂,也溶于氢氧化钠碱性溶液。例如,从毛花洋地黄叶中提取地高辛时,在叶粉发酵后,用 70% 左右乙醇提取,浓缩后,用氯仿提取残留水液,合并氯仿提取液,再用稀碱溶液洗涤去除叶绿素,再用丙酮提取产物<sup>[9]</sup>。如果不存在溶解度的问题,将提取物通过一个装有十八烷基硅胶(C-18)的柱子可把其中所含的叶绿素方便地去除。例如,在从植物 *Dryas octopetala* (Rosaceae) 中分离黄酮苷之前,先将该植物的乙醇提取物通过一硅胶短柱以除去其中的单宁,然后再经过一个 C-18 短柱可清除其中所含的叶绿素<sup>[10]</sup>。

### 2. 蜡状物质的脱除

蜡质可溶于石油醚和乙醚,植物常用这些溶剂处理先去除蜡质,再进一步用其他溶剂提取。也可用乙腈处理植物提取物,除去其中所含的蜡质。Elliger 等将植物 *Petunia integrifolia* (Solanaceae) 的氯仿提取物悬浮于沸腾的乙腈中搅拌 1h,冷却至 5 °C 后,析出蜡状的固态物质<sup>[11]</sup>。Zheng 在对植物大花黄花蒿 *Artemisia annua* (Asteraceae) 中具有细胞毒性的黄酮类和萜类物质进行分离的过程中,也采用了乙腈沉淀的方法<sup>[12]</sup>。对该植物的地上部位先以己烷提取,提取物溶于 20 mL 氯仿中,蜡状物质在加入 180 mL 乙腈后析出。

### 3. 单宁类物质的脱除

在进行生物活性测试时,有时要求从植物提取物或某一部位中去除单宁类物质。使用聚酰胺柱色谱法可有效脱除单宁类成分,但由于其选择性较差,有时也会吸附一些除单宁之外的多酚类化合物,有一定的不足之处。Tan 等将该方法用于筛选植物提取物对 HIV-I 型逆转录酶的抑制活性,并比较了几种去除单宁的方法<sup>[13]</sup>。对于少量用于生物活性测试的植物提取物,可取 3 mg 该提取物溶于最少量的水中,然后加到装有 400 mg 聚酰胺粉的玻璃柱(10 cm×0.6 cm)上。依次用 2 mL 水、2 mL 50% 甲醇及 5 mL 无水甲醇洗脱,收集所有的流分。甲醇可将含有两个或三个酚羟基的非单宁类化合物洗脱下来,即大部分的黄酮类化合物可被回收。该方法存在的问题在于一些具有酚羟基的非单宁类物质也可能被除去。如果想要除去所有的酚类化合物,采用乙酸铅沉淀法是最有效的途径。

## 二、色谱分离方法

色谱方法的起源与天然产物的研究工作关系密切。早在 20 世纪初,Tswett 首先应用液固吸附色谱成功地分离了植物色素。直到 20 世纪 30 年代,Kuhn 和 Lederer 在氧化铝和碳酸钙柱上制备型地分离了  $\alpha$ -、 $\beta$ -胡萝卜素后,色谱分离技术才引起化学家的重视。20 世纪 60 年代末出现了高效液相色谱,它在分离速度及分辨率上比起经典的液相柱色谱具有更大优越性。高效液相色谱仪可配以紫外、折射率、蒸发光散射、荧光等不同类型的检测器,用于各种化合物的分析、制备。近年来,高效液相色谱仪与质谱、核磁共振谱仪的联

机使用,更加提高了高效液相色谱仪的应用范围和效能。对于植物化学成分的常规制备型分离,采用高效液相色谱成本较高,通常被用在最后的分离纯化阶段。除普通的常压柱色谱与高效液相色谱之外,还有多种植物化学实验室常用的色谱分离方法。本节将从实用观点出发,对各种色谱方法进行简单介绍。

### (一) 基本原理

色谱法是利用不同的物质在固定相与流动相中不同的平衡分配系数来进行分离的一种方法。在色谱分离中,试样混合物在固定相和流动相之间连续不断地进行分配以达到平衡,不同的化合物由于它们之间的理化性质的差异,在两相中存在量也各不相同。

### (二) 色谱法的分类

色谱分离所用的固定相与流动相互不相溶。流动相只能是气相和液相,固定相只能是固相和液相。当流动相为液体时,称液相色谱;当流动相为气体时,称气相色谱。

液相色谱(liquid chromatography)可分为液-固色谱(liquid-solid chromatography)和液-液色谱(liquid-liquid chromatography);气相色谱(gas chromatography)可分为气-固色谱(gas-solid chromatography)和气-液色谱(gas-liquid chromatography)。

另一种分类方法是按色谱过程的机理来分类。利用吸附剂表面对不同组分吸附性能的差异来达到分离的目的,称吸附色谱。利用不同组分在流动相和固定相之间的分配系数不同而分离的,称分配色谱。利用分子大小不同而阻滞作用不同进行分离的,称排阻色谱。利用不同组分对离子交换剂亲和力不同进行分离的,称离子交换色谱。另外,根据固定相与流动相的相对极性大小,又可分为正相色谱与反相色谱。

### (三) 液固色谱分离

液固色谱分离中,固定相可呈薄层形式铺在玻璃板或其他载体上,也可装在色谱柱内,前者称为薄层色谱,后者称为柱色谱。

#### 1. 制备型薄层色谱

制备型薄层色谱是将吸附剂均匀地铺在玻璃板上,把欲分离的样品点加到薄层上,然后用合适的溶剂展开而达到分离的目的。它具有简便易行,快速灵敏等优点,常用的吸附剂为硅胶及氧化铝,可用它来分离亲脂或亲水性物质。

在传统的制备型薄层色谱中,流动相靠毛细管作用力流经固定相。此外,流动相可靠外力强迫流经固定相,如离心薄层色谱和加压薄层色谱<sup>[14,15]</sup>。

##### (1) 传统制备型薄层色谱

传统制备型薄层色谱(PTLC)可以用来分离克级的样品,但在大多数情况下人们采用该方法来分离毫克级的样品。该方法可配合柱色谱用于天然产物分离,是最简单的制备型分离方法之一。

薄层板最好先用溶剂展开一次,以减少所需化合物从吸附剂洗脱下来时可能混入的杂质。上样前先将样品溶于少量溶剂,低挥发性溶剂可引起点样带变宽,因此最好选用挥发性溶剂。点样带应尽可能狭窄,以获得更好的分离效果。如点样带太宽,可用高极性的溶剂将薄层板展开至点样带上端约 2 cm 处,可起到浓缩的作用。然后将薄层板干燥,再用所需溶剂展开。

PTLC 板的分离效果受许多因素影响。一般来讲,一块 1 mm 厚的 20 cm×20 cm 硅胶板或氧化铝板可分离 10~100 mg 的样品。色谱板的尺寸可根据样品量与展开容器的大小而定,当样品量较大时,可在展开容器内放入多块制备型薄层同时展开。为尽量减少边缘效应,可在容器四周放一张浸入展开剂的滤纸促进容器被展开剂蒸气饱和。

PTLC 所用的洗脱剂条件可由分析性 TLC 来选择确定。由于两者所用吸附剂的颗粒大小几乎相同,可将分析性 TLC 的展开剂条件直接用于 PTLC。在溶剂系统中加入少量的乙酸或二乙胺可改进对酸性或碱性化合物的分离效果。同进行分析性 TLC 一样,通过采用多次展开的方法可以提高 PTLC 的分离效果。

在展开完成后,根据色带的位置将其从薄层板刮离,然后以尽可能低极性的溶剂将化合物从吸附剂中提取出来。应避免化合物与吸附剂接触的时间过长,以防化合物被破坏。甲醇可溶解硅胶及其中含有的一些杂质,不适用于从吸附剂上洗脱被分离的化合物,较合适的溶剂是丙酮、乙醇或氯仿。PTLC 吸附剂中含有黏合剂及荧光指示剂,很可能也被提取出来。可用 Sephadex LH-20 过滤除去存在的这些杂质。

## (2) 离心薄层色谱

传统的制备型薄层色谱具有一些不足之处,主要包括需将被分开的化合物色带从薄层板上刮下,并将其从吸附剂上提取出来;分离所需时间较长;在用溶剂对色带内化合物进行提取后,可能混入来自于吸附剂的杂质。为克服上述缺点,人们发明了离心薄层色谱法。离心薄层色谱技术主要是在传统的 PTLC 基础上运用离心力,促使流动相加速流经固定相。离心薄层色谱分离过程如图 2-1 所示。在加入样品后,随着洗脱液的洗脱,可得到各组分的同心圆状色带。圆的色谱板被置于覆盖石英玻璃的色谱室内,这样可借助紫外灯对无色但有紫外吸收的色带进行观察。在色谱板的边缘,色带快速旋转脱离色谱板,并经色谱室内的流出管收集。然后可利用薄层色谱对所收集的流分进行分析。为防止样品被氧化,可持续向色谱室内通入氮气。

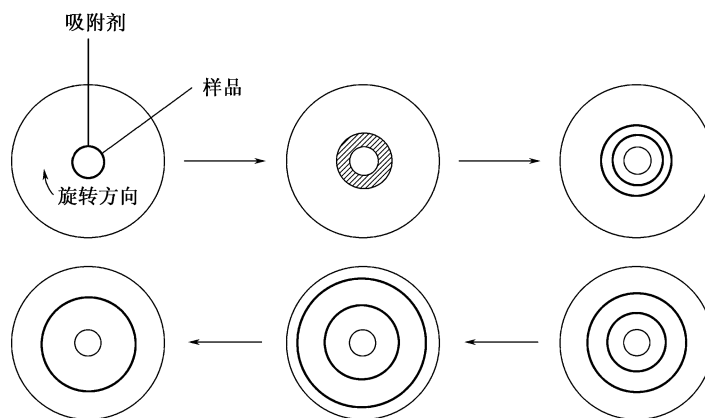


图 2-1 离心薄层色谱分离过程示意图

制备型离心薄层色谱可用于分离 100 mg 左右的样品。其分辨能力低于制备型 HPLC,但操作简单,分离所需时间短。它与制备型薄层色谱相比,主要优点在于上样方便;产物可被洗脱下来,而无需将吸附剂刮下;可采用梯度洗脱方式;薄层经处理后,可反复使用。所用吸附剂除了普通薄层色谱用硅胶、氧化铝外,还可采用离子交换剂、葡聚糖凝胶等。

## 2. 柱色谱

相对于制备型薄层色谱,柱色谱可采用较大直径的色谱柱及更多的固定相,用以分离更大量的样品。

### (1) 常压柱色谱

常压柱色谱是靠重力驱动流动相流经固定相的一种分离方法,因其操作简单而得到普遍应用。但常压柱色谱分离速度慢,只适合使用颗粒度较大的固定相,以保证足够快的流动相流速。分离时可将样品溶解在少量初始洗脱溶剂中,加到固定相的顶端。当拟分离样品在洗脱剂中溶解度不佳时,可采用固态上样法,即先将样品溶在一定溶剂中,然后加入约 5 倍量的固定相(或硅藻土)。将该混合物在低温下用旋转蒸发器蒸干或自然挥干,然后把所得的粉末加到色谱柱的上部。在洗脱之前,可在样品上端覆盖一层沙子或玻璃珠,以防样品界面被破坏。常压柱色谱通常被用于粗提取物的初步分离或  $R_f$  值差别很大的混合物的分离。采用梯度洗脱的方式可以提高常压柱色谱的分辨能力。

为克服常压柱色谱的不足之处,不断有人对制备型柱色谱方法进行改进。下面依次介绍几种常用的制备型柱色谱分离方法。

## (2) 制备型加压液相色谱

有别于靠重力驱动的常压柱色谱分离,这里所指的制备型加压液相色谱包括利用各种装置施加压力进行的液相色谱,压力可高达 100bar<sup>①</sup>。加压在液相色谱中可允许在分离过程中使用颗粒度更小的吸附剂,从而获得更高的分辨率。另外,还可加快洗脱剂的流速,缩短分离时间。在对敏感化合物进行长时间的常压色谱分离时,化合物的结构可能会发生转变,而缩短分离时间的最大优点在于可以避免这种转变的发生。

根据分离中所用压力的大小可把制备型柱色谱区分为快速色谱(约 2 bar)、低压液相色谱(<5 bar),中压液相色谱(5~20 bar)及高压液相色谱(> 20 bar)。低压、中压与高压液相色谱的压力范围之间会存在一定交叠,只是为了区分方便,才分成这样三类。分离中所用色谱柱及固定相颗粒的大小需根据分离的难易程度而定。一般对于难分离的样品,应采用小颗粒的固定相及稍长的色谱柱,分离所需压力也会加大。

1) 快速色谱 为缩短常压柱色谱的操作时间,Still 等于 1978 年介绍了快速色谱技术<sup>[16]</sup>。色谱分离时长时间的洗脱可造成敏感化合物的分解,并使色带脱尾,这两个问题在天然产物分离中经常会遇到。快速色谱技术可大大缩短分离所需时间,从而避免产生上述问题。

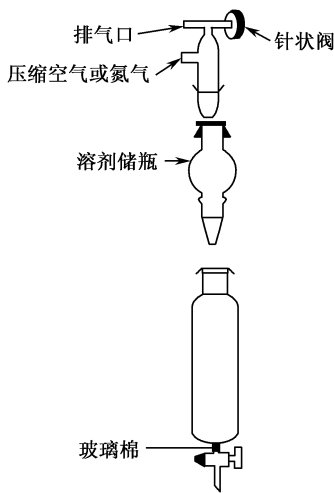


图 2-2 快速色谱分离装置示意图

图 2-2 为一典型的快速色谱分离装置。该装置包括一装有活塞,长度适合的玻璃柱,可用于干法或湿法将固定相加入其中。干法装柱效果更好,但需用大量溶剂使固定相完全润湿。在固定相的顶部最好加一层沙子,固定相的上端应留有足够的空间以便反复加入洗脱剂。另外,也可在柱顶部加一球形磨口储液槽。加样后,可施加高于大气压 1 bar 的压力以加速样品的洗脱。在气体入口处可利用一针式阀门控制压缩气体的流速。利用不同尺寸的色谱柱对 0.01~10.0 g 样品所进行的分离通常可在 15min 内完成。

快速色谱中使用最广泛的固定相为硅胶。一些粒度范围较窄的球形硅胶是专门为快速色谱而设计的。此外,也可采用具有一定粒度范围的非球形硅胶<sup>[16]</sup>。

可采用硅胶快速色谱对天然产物进行最终纯化,但更常见的是用此方法对粗提物或混合物进行初步纯化,然后再利用其他具有高分辨率的色谱技术进行纯化。

Nakatani 等在研究苦木素类昆虫拒食活性成分时发现一些化合物在常压硅胶柱上逐渐被破坏,只有使用快速色谱分离和半制备型 HPLC 技术才能最终获得纯品<sup>[17]</sup>。

2) 低压液相色谱 目前,使用最广泛的低压液相色谱系统是 E. Merck 公司生产的 Lobar 柱系列产品。预制色谱柱是由玻璃制成,规格分为 A、B、C 三种型号,预制色谱柱的填料有硅胶、RP-18、RP-8、NH<sub>2</sub>-、CN- 及 diol 键合相硅胶等。表 2-2 列出了各种规格色谱柱的尺寸及最大上样量。色谱柱中的固定相被柱两端的熔融玻璃封闭。色谱柱两端连有聚四氟乙烯环的金属管可与输液泵相连,金属管及聚四氟乙烯环被柱端的旋钮固定于柱体(图 2-3)。

Lobar 柱可用于分离克级的样品,其分离效果有时可接近 HPLC 的分辨率。为获得更高的分辨率或更大的上样量,可将几根柱串联起来使用。Lobar 分离装置的简单性是这类色谱柱得以普遍采用的原因。Lobar 柱可以反复使用,反相柱比正相柱的使用寿命要长得多。Lobar 柱的固定相颗粒度相对较大(40~60 μm),因此在低压操作条件下,洗脱液保持较高流速。可用注射器或输液泵将溶于适当溶剂中的样品加进柱内。

有多家国外公司生产的输液泵用于 Lobar 色谱分离系统,如美国 Fluid Metering 公司、瑞典 Pharmacia 公司、美国 Milton Roy 公司的压力泵。国内多家公司生产的蠕动泵可用于反相 Lobar 色谱分离系统,但当使用氯仿、丙酮等有机溶剂进行正相色谱分离时,需采用特殊耐溶剂的乳胶管。此外,也可使用一些中、高压泵于 Lobar 色谱分离系统。在使用加压输液泵时,应连接一压力计,以防压力过高使玻璃柱破裂。

① bar 为非法定单位,1bar=10<sup>5</sup> Pa,下同。