

本章目录

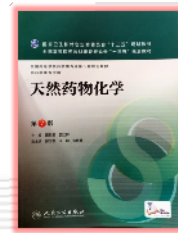
第1节 概 述

第2节 生物碱分类及生源关系

第3节 生物碱的理化性质

第4节 生物碱的提取与分离

 第5节 生物碱的结构测定



1

如何确定生物碱
分子的化学结构



2

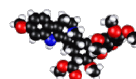
第5节 生物碱的结构测定

Structural identification



3

生物碱结构复杂!



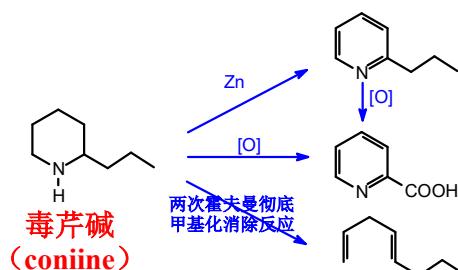
虽然19世纪初就分离得到很多生物碱，但因当时条件限制，大多数并未确定结构。



👉 当时主要通过化学反应、元素分析、化学降解、衍生物分析等手段推测分子结构。

4

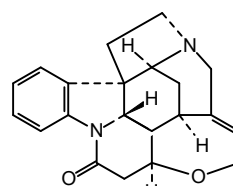
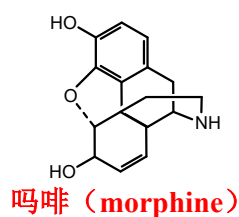
例：直到1870年才通过化学法确定相对简单的生物碱**毒芹碱**的分子结构。



▲ 通过化学反应、元素分析、化学降解、衍生物分析等方法推测分子结构。

5

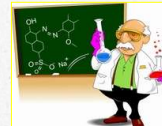
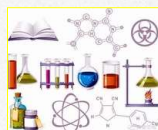
例：1806年发现**吗啡**单体，1925完成结构确定，1952年完成全合成。



例：1818年得到**马钱子碱**单体，1946年确定结构，1954年完成全合成。

6

在早期结构研究过程中，发现了许多新的、有价值的反应和实验技术。

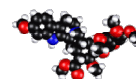


△ 为有机化学理论、技术的发展做出了巨大贡献。

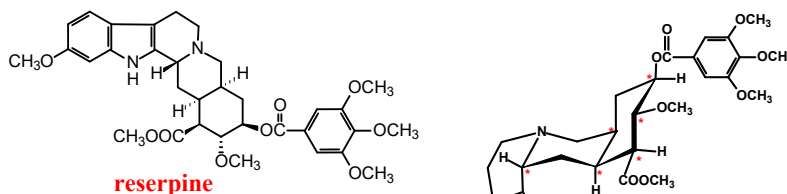


7

对于复杂生物碱分子结构确定，
主要是在上个世纪才完成的。

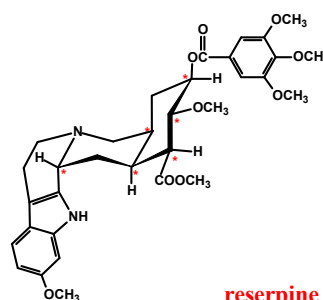


例：利血平从发现到确定结构，再到全合成，
仅仅用了几年时间（1952~1956）。



reserpine

MF: $C_{33}H_{40}N_2O_9$
MW: 609



reserpine

8



未知分子结构的判断主要有两种方法：

化学法

物理法（仪器法，波谱法）

- ▲ **波谱法将会更多地取代经典的化学分析法。**
- ▲ **若将二者结合应用，将对工作更有利。**

如：

- **利用检识反应判断化合物的类型。**
- **与已知对照品进行某些物理数据的对照。**
- **元素定量分析结合波谱数据推测结构。**

仪器分析的迅速发展大大缩短了研究时间！

- 👉 **UV** 可指示共轭体系及芳香环的存在。
- 👉 **IR** 可指示存在的某些官能团。
- 👉 **NMR** 可对分子结构、官能团给出决定性结论。
- 👉 **MS** 不仅可测定相对分子量，同时能根据碎片分析的裂解情况，有助分子结构的测定。
- 👉 **X-ray** 测定分子绝对构型起着决定作用。

- ◆ **许多复杂结构的测定可以在短时间内完成。**
- ◆ **迄今已确定结构的生物碱 ~ 1 万余种。**

中草药 Chinese Traditional and Herbal Drugs 第47卷第16期 2016年8月 · 2779 ·

· 专 论 ·

天然药物化学史话：“四大光谱”在天然产物结构鉴定中的应用

王思明^{1,2}, 付 炎¹, 刘 丹¹, 王于方¹, 李力更¹, 霍长虹¹, 李 勇¹, 刘 江¹, 张嫚丽¹, 史清文^{2*}

1. 河北医科大学第四医院 药剂科, 河北 石家庄 050011
2. 河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

课外阅读:

王思明, 付 炎, 刘 丹, 王于方, 李力更, 霍长虹, 李 勇, 刘 江, 张嫚丽, 史清文*.

天然药物化学史话:

“四大光谱”在天然产物结构鉴定中的应用


[J]. 中草药, 2016, 47(16): 2779-2796.

摘要 天然产物化学史话在药物化学研究中的应用, 回顾了天然产物化学研究的发展历程, 介绍了天然产物化学研究在药物化学研究中的应用, 以及天然产物化学研究在药物化学研究中的重要性。

关键词 天然产物化学; 天然药物化学; 结构鉴定; 紫外-可见光谱; 红外光谱; 质谱; 核磁共振波谱

天然产物是自然界的生物在千万年的进化过程中通过自然选择合成以及保留下来的结构各异的次生代谢产物。这些次生代谢产物由于结构的多样性而具有多种多样的生物活性。天然产物对人类最大的贡献之一就是成为药物。在人类历史上, 天然产物一直是人们防病治病的主要手段。天然产物具有结构多样性、生物活性多样性和类药性而成为新药开发研究的重点, 临床上应用的许多药物都直接或间接来源于天然产物。天然产物在新药开发、绿色生物农药研制、保健功能食品和天然化妆品开发中扮演了非常重要的角色^[1]。


对天然产物的研究一直是科学家们特别关注的领域, 尤其是天然产物的结构鉴定更被视为其中最关键、困难的工作之一。天然产物数量巨大, 结构类型繁多, 特别是立体化学结构的测定尤为困难。早期研究中, 天然产物的结构确定主要是通过各种化学反应如制备衍生物、化学降解甚至全合成方法对照等手段来完成, 最初一个复杂化合物的结构鉴定



收稿日期: 2016-02-26
基金项目: 河北省重点基础研究课题 (15962764D), 河北省中医药管理局课题 (2014040), 河北省教育厅重点课题 (ZD20160401), 河北省重点课题 (ZD20160401), 河北医科大学基础科学研究重点课题资助项目 (2012J01-09, 2014J01-21), 2014年河北医科大学科研创新基金项目 (404511)
作者简介: 王思明 (1988—), 女, 河北省石家庄人, 药师, Tel: 0311-86262634 E-mail: 86262634@hbu.edu.cn
*通信作者: 王思明 (1988—), 女, 河北省石家庄人, 药师, Tel: 0311-86262634 E-mail: 86262634@hbu.edu.cn
史清文 (1964—), 男, 河北沧州人, 教授, 硕士生导师, 主要从事天然产物中活性成分的研究, Tel: 0311-86262627 8426544 E-mail: shiqingwen@hbu.edu.cn

作者单位: 河北医科大学药学院

11




一、紫 外 光 谱

UV spectrum

*仅对具有完整共轭体系的分子才具有一定价值

*生色团决定其UV特点



12

天然药物化学室李力更教授

6



UV
能带来什么重要结构信息



13

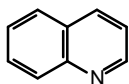
1. 生物碱结构分类与其UV光谱特点（简介）

生色团（含N）组成分子的基本骨架并参与共轭体系，则其UV谱具有一定价值。

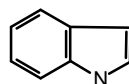
👉 如：吡啶类、喹啉类、吲哚类等生物碱。



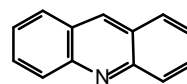
吡啶pyridine



喹啉quinoline



吲哚indole



吖啶acridine

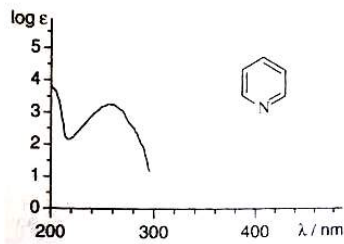
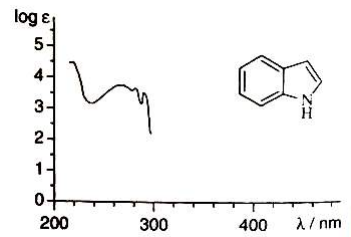
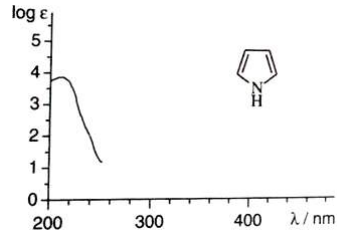
▼ 对于其它生物碱，UV应用价值不大。

👉 见下页示例图谱



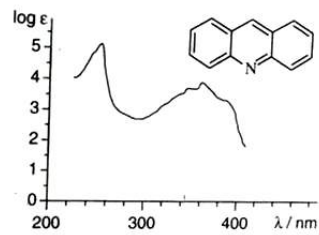
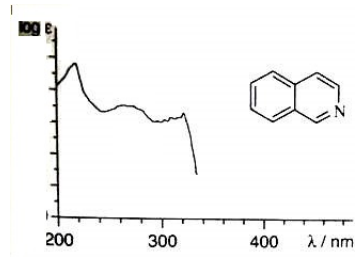
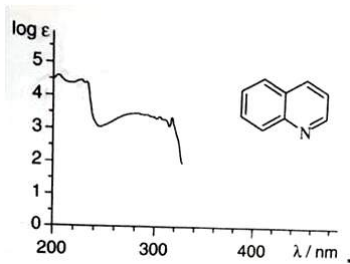
14

例：几个含氮杂环化合物的UV谱图。



15

例：几个含氮杂环化合物的UV谱图。



16

2. 生物碱 UV谱与pH值的关系 (略)

若受pH影响改变N的状态，且N与共轭体系相连，则其在酸/碱性介质中的UV谱图不同。



👉 否则，pH对生物碱的UV谱吸收影响不大。

17

二、红外光谱 *IR spectrum*



18



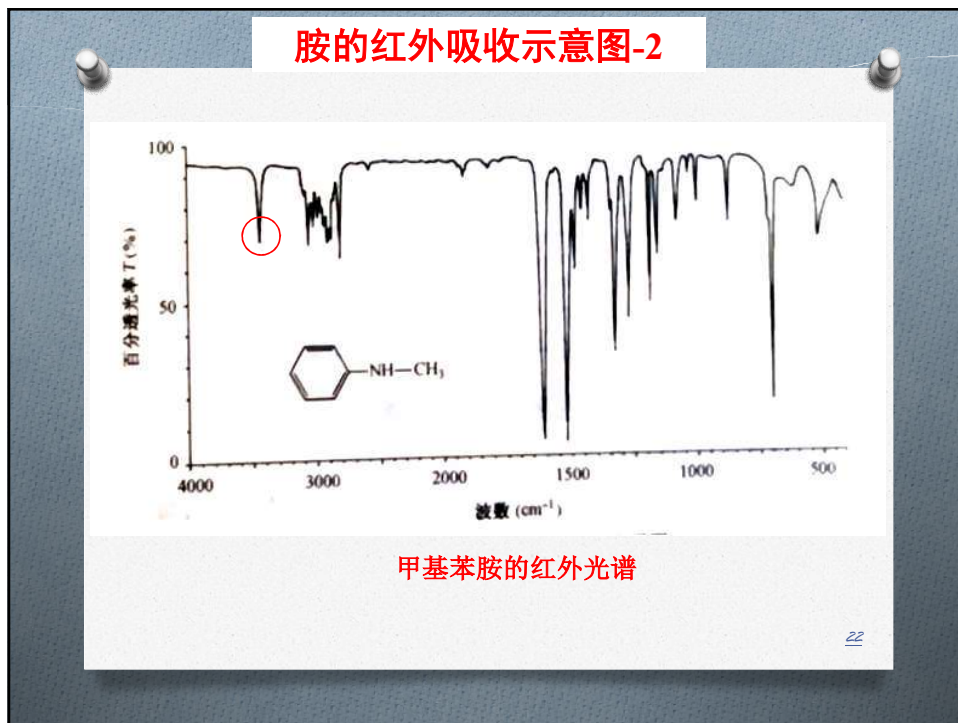
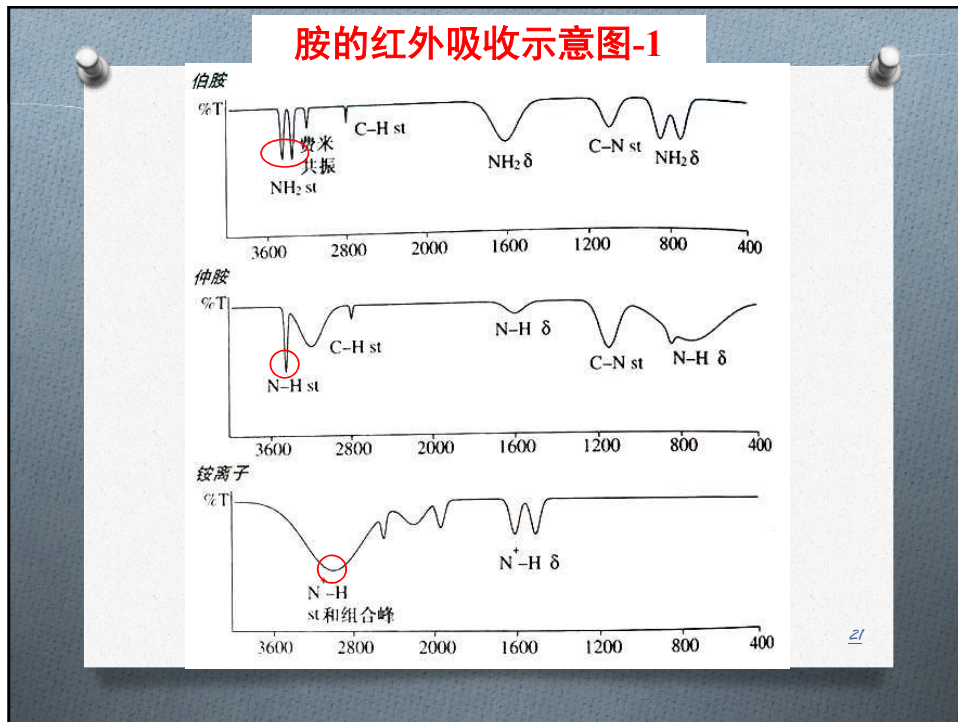
IR
能带来什么重要结构信息

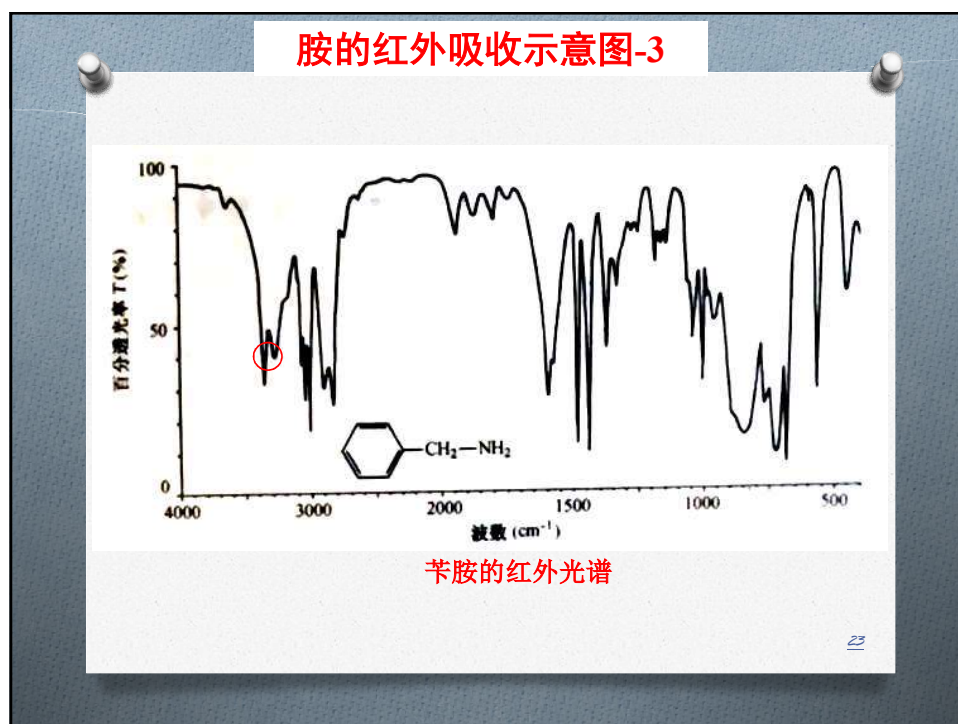


19

1. 胺基 (amino groups) 的吸收

- ★ 胺基N-H伸缩：
 - 形成 H 键 $3300\sim3000\text{ cm}^{-1}$
 - 不形成 H 键 $3550\sim3320\text{ cm}^{-1}$
- ★ 伯胺两个N-H峰：
 - 对 称 $\sim3400\text{ cm}^{-1}$
 - 反对称 $\sim3500\text{ cm}^{-1}$
- ★ 仲胺一个N-H峰： $3000\sim3300\text{ cm}^{-1}$
- ★ 叔胺无N-H吸收带。
- ★ 铵一个N-H吸收带： $3175\sim2381\text{ cm}^{-1}$ 宽峰



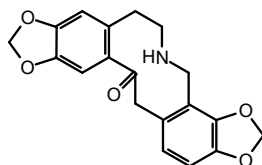


2. 酮基 (carbonyl) 的吸收

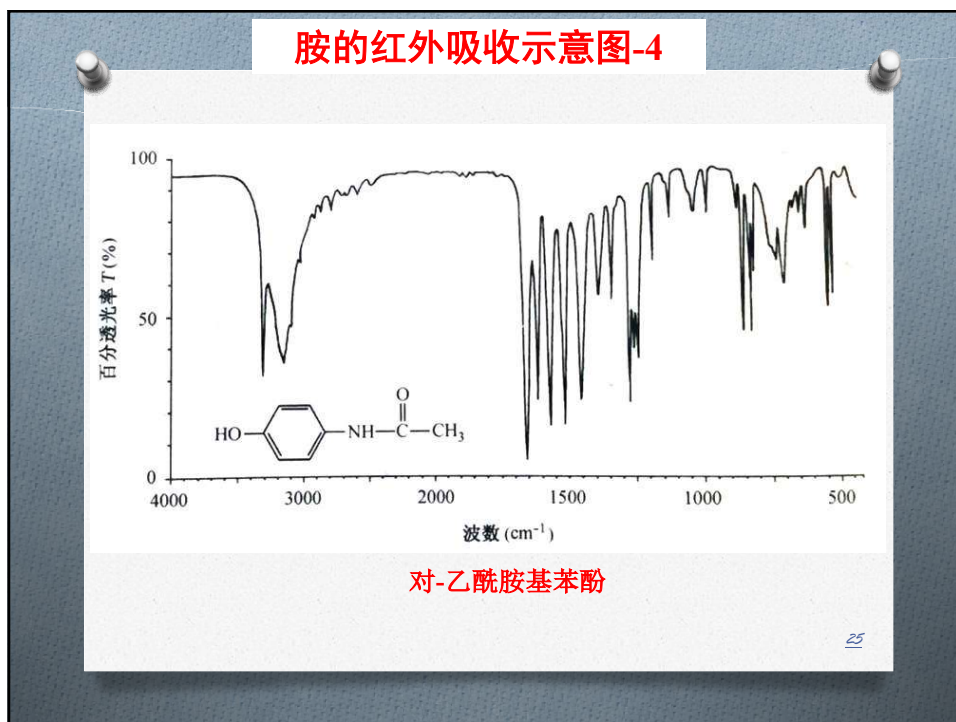
正常吸收带：1720~1750 cm^{-1} 。

☞ 若酮基处于跨环效应：1660~1690 cm^{-1}
(比正常酮基吸收波数低)

例：普罗托品中 $\text{C}=\text{O}$ 吸收在 1661~1658 cm^{-1} 。

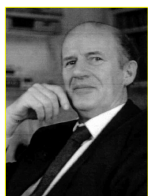


普罗托品 (protopine)



3. 含氮杂环的 Bohlmann 吸收带

1957年，德国化学家F. Bohlmann发现了一个特异的IR现象，称为Bohlmann-bands。



Ferdinand Bohlmann
(1921-1991)



Zur Konfigurationsbestimmung von Chinolizin-Derivaten

Von Doz. Dr. F. BOHLMANN

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der T. H. Braunschweig

Die IR-Spektren der Sparteine und ihrer Monolactame zeigen eine charakteristische Absorption¹⁾ bei 2800–2700 cm⁻¹ nur dann, wenn ein trans-Chinolizin-Ring ohne Lactam-Gruppe vorhanden ist (vgl. Abb. 1). Die Untersuchung der IR-Spektren von etwa 50 tert. Stickstoffbasen mit Chinolizin-Ring ergab, daß offenbar eine zum Elektronenraum des einsamen Elektronenpaares am Stickstoff in Nachbarstellung befindliche trans-ständige C–H-Bindung für diese Banden verantwortlich ist.



Den Lactamen fehlen diese Banden, da das Elektronenpaar durch Mesomerie beansprucht wird. Ebenso verschwindet die Absorption in den N-Oxyden. Der Elektronenraum am N-Atom und

Angew. Chem. | 69. Jahrg. 1957 | Nr. 20

Bohlmann-Bands

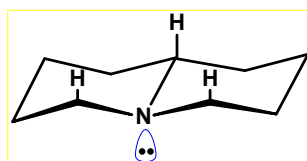
在某些叔胺中，当N的 α -C上至少有2个H与N上孤对电子处于反式直立（且N上孤对电子不参与共轭）时，在2800~2700 cm^{-1} 处有2个以上明显C-H吸收带。

而且，此区域吸收带强度与N上未共用电子对处在反位同平面 α -C上H的数目成正比。

而顺式异构体则在此区域无峰或极弱。

见下页图示 

(1) 在含喹啶里西丁（quinolizidine）结构分子中，若两环处于反式：

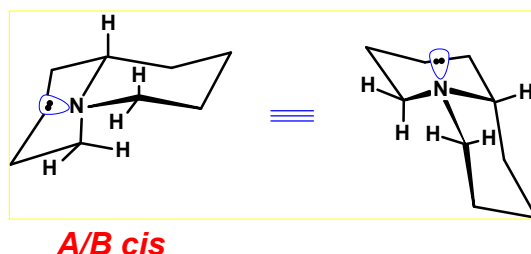


A/B trans

N的邻-C上有3个直立H与N孤对电子处于反式。

▲ 在2800~2700 cm^{-1} 区域有2个以上明显C-H吸收峰（2800 \pm 5强吸收，2675 \pm 15中等或弱吸收）！

(2) 在含喹啶里西丁 (quinolizidine) 结构分子中, 若两环处于顺式:



N的邻-C上有1个直立H与N孤对电子处于反式!

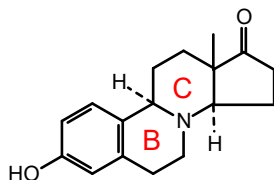
▲ 在2800~2700cm⁻¹ 区域无峰或极弱!

29



利用 **Bohlmann-Bands** 可测定含喹啶里西丁结构单元生物碱的 *cis/trans* 构型!

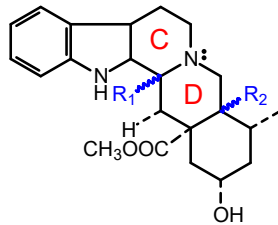
例: 8-氮杂雌酮 (8-(N)-Etrone) 的红外光谱中, 于2809~2747cm⁻¹ 有两个 C-H 吸收带。



☞ 表明 B/C 环为反式环合。

30

例：从茜草科柯楠 *Corynanthe yohimbe* 树皮中得到的生物碱。



➤ **育享宾 (yohimbine) :** $R_1=R_2=\alpha\text{-H}$, C/D 环互为反式, 有3个反式 H, 有Bohlmann带。

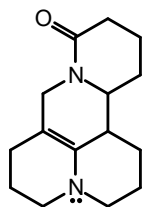
➤ **表育享宾 (epi-yohimbine) :** $R_1=R_2=\beta\text{-H}$, C/D 环互为顺式, 有1个反式 H, 无Bohlmann带。

31

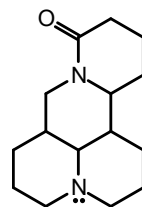


若 N 上孤对电子参与共轭, 无 Bohlmann 吸收带。

例：槐果碱 (苦参烯碱, *sophocarpine*) 和苦参碱 (*matrine*)。



☞ 无 Bohlmann 带



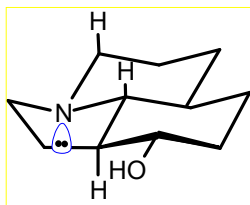
☞ 有 Bohlmann 带

32

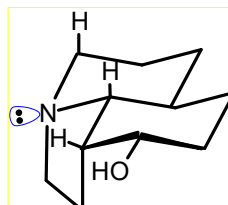


某些差向异构体的立体构型，也可以通过观察 Bohlmann 带是否存在而被确定。

例：



👉 有 Bohlmann 带



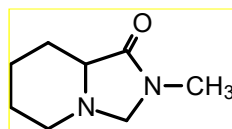
👉 无 Bohlmann 带

33



在含N-甲基的分子中，因为N-甲基在同样区域中有吸收，不能用 Bohlmann 方法。

例：不能用 Bohlmann 法判断两环的相对构型。




34




三、核磁共振谱

NMR spectrum

现代分子结构确定完全是应用 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 及其相关技术

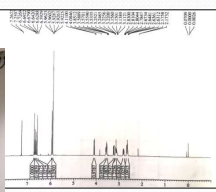




35



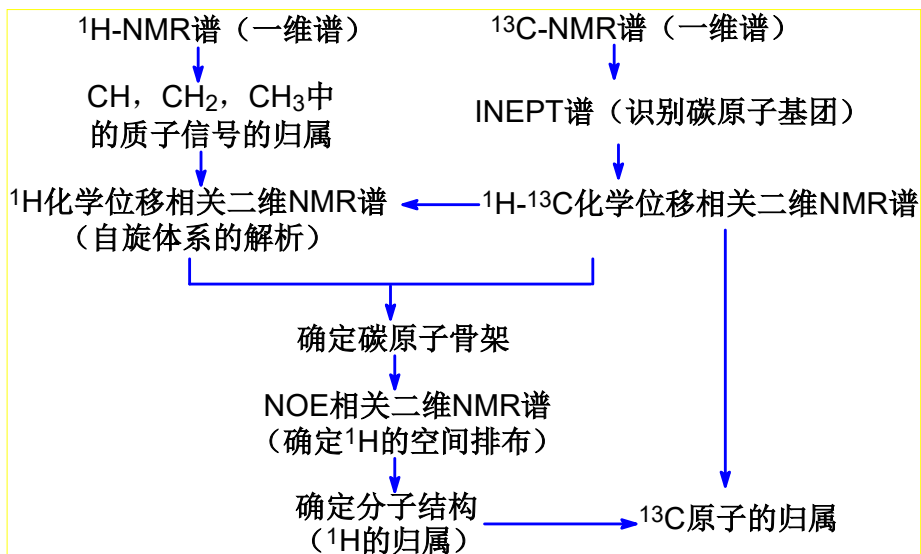
NMR

能带来什么重要结构信息



36

NMR 测定生物碱结构的程序



INEPT谱 (Insensitive Nuclei Enhanced by Polarization Transfer, 极化转移增强非灵敏核实验) 能提高非灵敏核 ¹³C、¹⁵N、¹⁷O、³³S 等低灵敏核的灵敏度, 缩短时间、降低成本。

表：常用溶剂位移值

溶剂	δ (¹ H) ppm	δ (¹³ C) ppm
丙酮	2.05	206.7, 29.9
乙腈	1.94	118.7, 1.39
苯	7.16	128.4
氯仿	7.26	77.2
DMSO	2.50	39.5
甲醇	3.31	49.1
二氯甲烷	5.32	54.0
吡啶	8.74, 7.58, 7.22	150.3, 135.9, 123.9
水	4.8	

J. Org. Chem. 1997, 62, 7513

(一) $^1\text{H-NMR}$

可提供如-NH、-NCH₃、-NC₂H₅、
-OH、-OCH₃、双键及芳氢等信息



39

$^1\text{H-NMR}$ 是目前有机化合物
分子结构测定最常用的技术。



▲ 不同类型 N 上 H 的 δ 值范围 (ppm) :

脂肪胺: 2.2 ~ 0.3

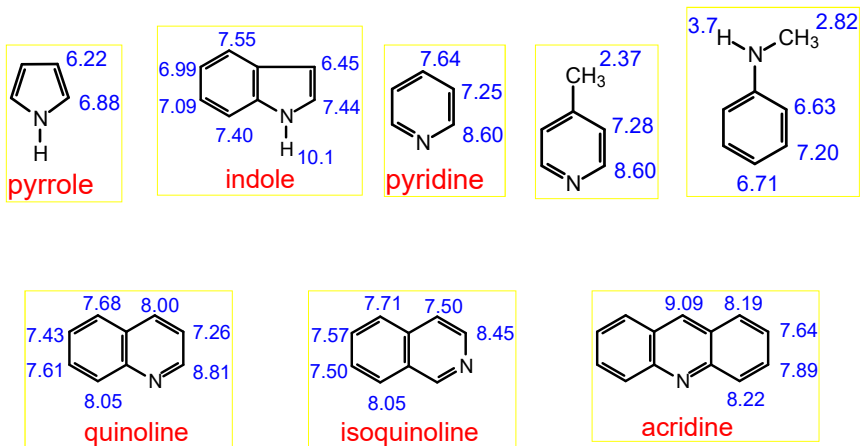
芳香胺: 5.0 ~ 2.6

酰胺: 10.0 ~ 5.2

见下页例

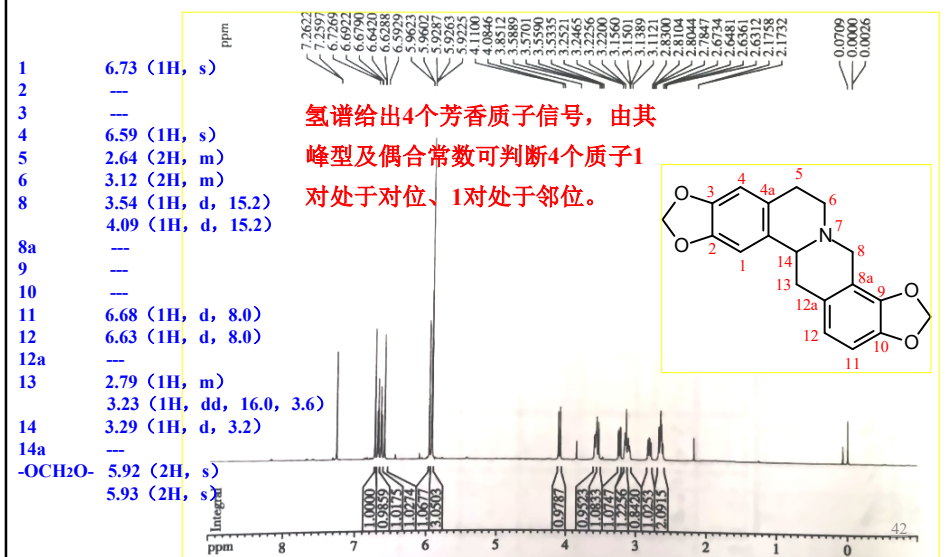
40

例：不同位置 $^1\text{H-NMR}$ 的 δ 值 (ppm)。





41

例：四氢黄连碱 (tetrahydrocoptisine, 延胡索丁素) 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600MHz) 谱。





42



通过分析 δ 值、 J 值、裂分情况等多种参数，来确定 ^1H 的化学环境、个数以及空间构型等等。

生物碱种类繁多，但对同一类型生物碱的 $^1\text{H-NMR}$ 谱有规律可循。

👉 要深刻了解其结构的规律，才能进行 $^1\text{H-NMR}$ 的解析。



(二) $^{13}\text{C-NMR}$ & 2D-NMR

对判断分子骨架起关键作用



44

有关生物碱 ^{13}C -NMR 的特殊规律

① N 的电负性较强，其吸电子诱导效应使邻C向低场位移，其中 α -C 的位移幅度最大。

☞ 一般位移幅度规律为： $\alpha\text{-C} > \beta\text{-C} > \gamma\text{-C}$

② N 的电负性使与其相连甲基的位移值较普通甲基向低场位移。

☞ N-CH₃ 的 δ 值一般为 30~47 ppm 范围

45

碳谱中有很多技术图谱，所提供的结构信息量是其它波谱所法比拟的，在不同程度上为结构鉴定提供了大量的结构信息。

☞ 可以通过 C 的个数和类型等信息来确定化合物分子的骨架类型和立体构型。

如：全氢去偶谱（COM）

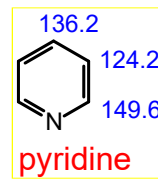
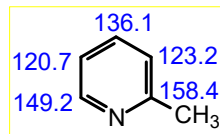
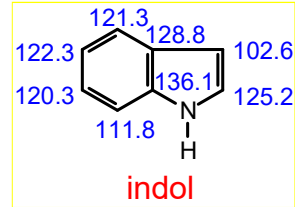
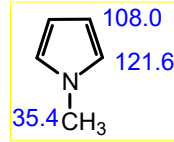
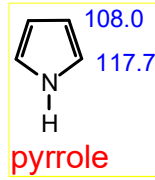
选择氢核去偶谱（SEL）

偏共振去偶谱（OFR）

.....

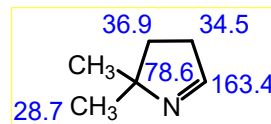
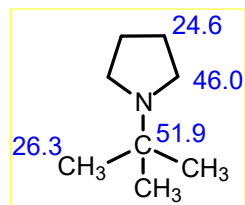
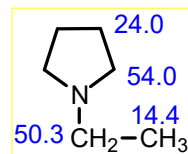
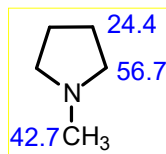
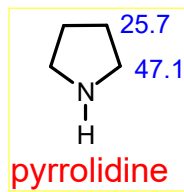
46

例：不同位置 $^{13}\text{C-NMR}$ 的 δ 值 (ppm)。



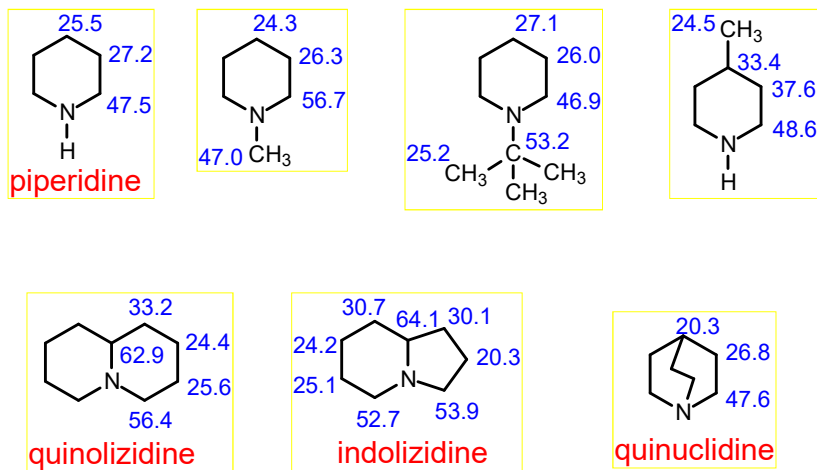
47

例：不同位置 $^{13}\text{C-NMR}$ 的 δ 值 (ppm)。



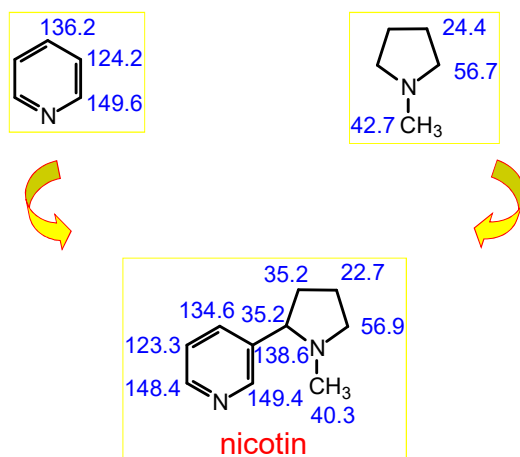
48

例：不同位置 ^{13}C -NMR 的 δ 值 (ppm)。



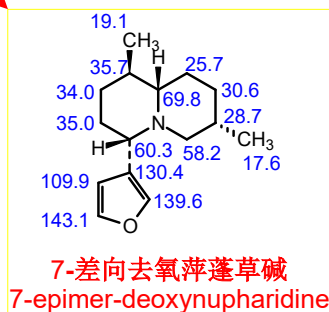
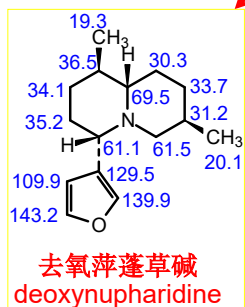
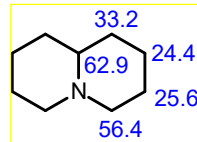
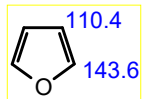
49

例：烟碱 (nicotine) 的 ^{13}C -NMR 数据。



50

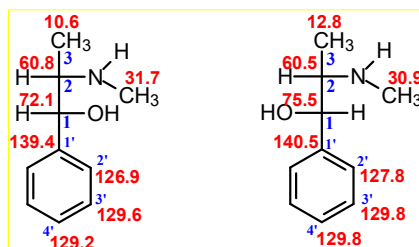
例：萍蓬草 (*Nuphar Pumilum*) 中生物碱的 ^{13}C -NMR 数据。



51

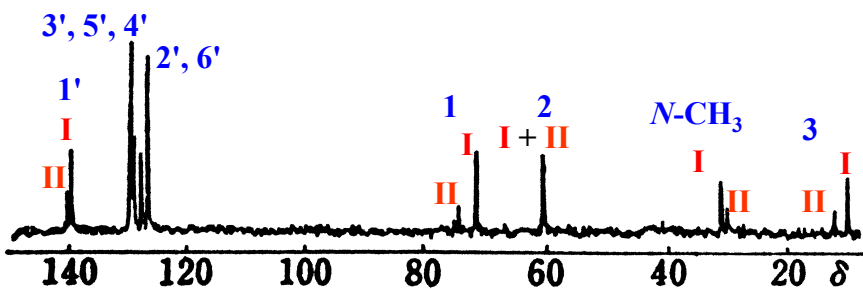
构型和构象不同，
化学位移也不同。

例：麻黄碱与伪麻黄碱。



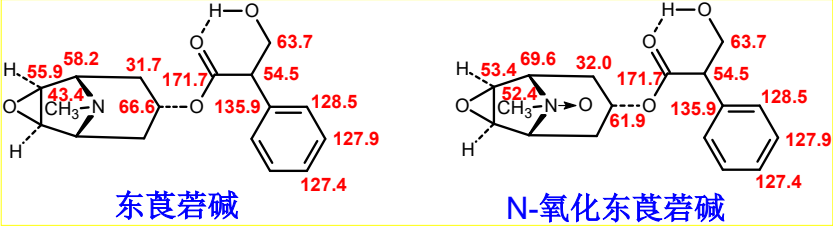
(I) *l*-Ephedrine

(II) *d*-Pseudoephedrine



N-氧化物和季铵中 N 使 α -C 向更低磁场位移。

例：东莨菪碱（scopolamine）中：
N 的 α -C 的 $\delta = 58.2$ ，N-CH₃ 的 $\delta = 43.4$

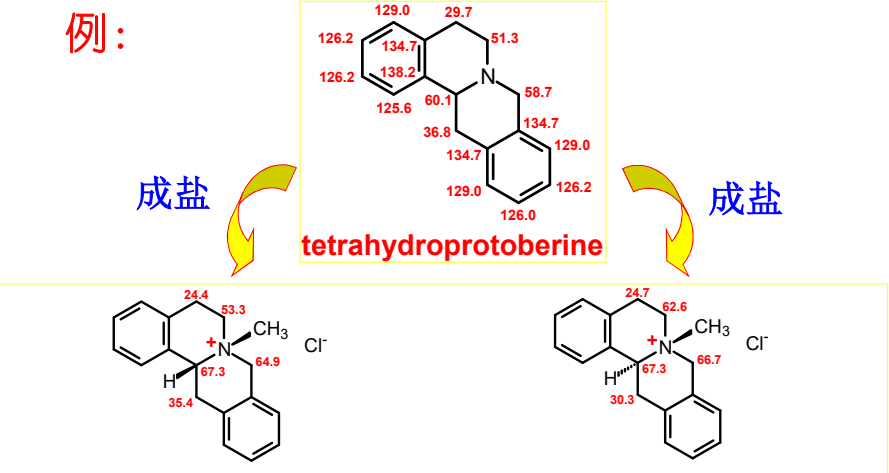


东莨菪碱 N-氧化物中：
N 的 α -C 的 $\delta = 69.6$ ，N-CH₃ 的 $\delta = 52.4$

53

季铵盐中 N 也使 α -C 的吸收向更低场位移。

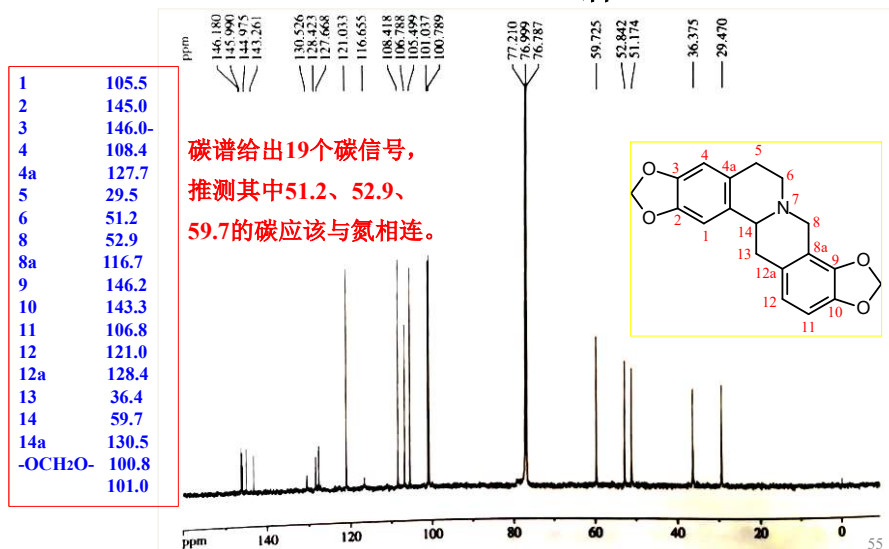
例：



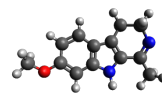
cis-N-methyltetrahydroprotoberine trans-N-methyltetrahydroprotoberine

54

例：四氢黄连碱 (tetrahydrocoptisine, 延胡索丁素) 的
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150MHz) 谱。




$^{13}\text{C-NMR}$ 的应用目前也较普遍，
 在大量的文献中有生物碱常见类型化
 合物的光谱数据，参考比较方便。



◇ 多采用模型分子与待测分子的光谱
 数据进行比较，再对母核上的取代基化
 学位移值的变化情况，通过分析官能团
 对母核作用等影响因素，最后确定结构。


56



四、质 谱

Mass spectrum

除获得分子量、分子式的重要信息外，还可通过对质谱裂解碎片的分析，推测出其结构类型



57



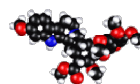
MS

能带来什么重要结构信息



58

通过对大量实验数据积累和分析，已经对许多结构类型生物碱的裂解方式有了一定的认识。



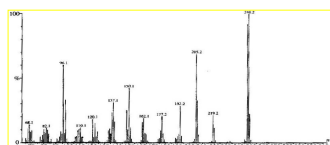
如：重要的生物碱类型苜基异喹啉等，其裂解的碎片是有区别的，可作为判别鉴定之用。



59

(一) 难裂解或取代基 / 侧链裂解产生的特征离子

Mass spectrum



60

其特点是 $[M]^+$ 或 $[M-1]^+$ 多为基峰或强峰。

☞ 一般观察不到裂解产生的特征离子。

主要包括两大类结构类型：

a. 由芳香体系组成整体或主体结构生物碱。

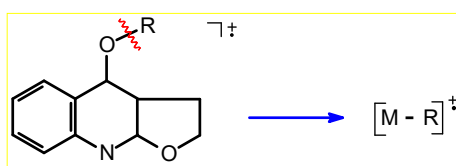
如：喹啉类、4-喹酮类、吡啶酮类、 β -卡波林类，等等。

b. 具有多环结构的生物碱分子。

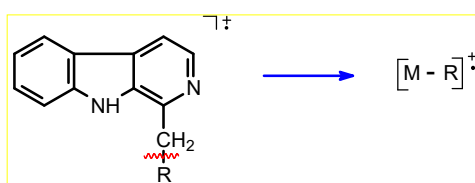
如：吗啡碱、秋水仙碱、取代氨基甾体生物碱、萜类生物碱，等等。

61

例：4-喹酮（4-quinolone）类生物碱。

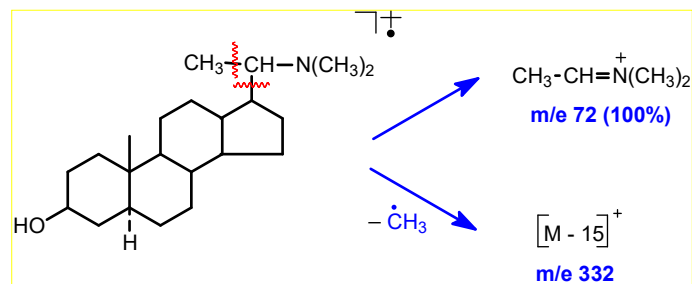


例：吡啶酮（acridone）类。



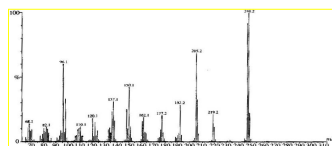
62

例：丰土那明丙素（fubtuphyllamine C）。



63

(二) 主要由 N 原子为中心支配的裂解
Mass spectrum



64

主要发生在以N为中心的 α -C与 β -C之间，
即 α -裂解（涉及骨架裂解）。

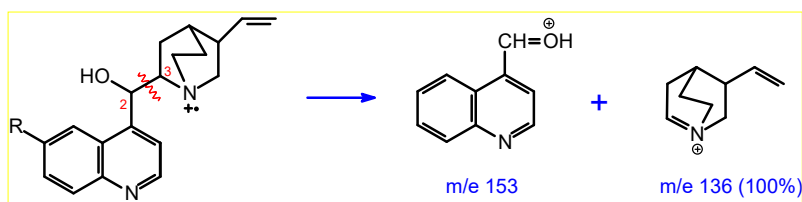
👉 特征：

- a. 基峰或强峰为含 N 基团或部分。
- b. 若N的 α -C上所连基团不同时，则所连接的较大基团易于发生 α -裂解。

▲ 该裂解方式对分子骨架测定有重要意义。
如：金鸡宁类、托品类、甾体生物碱类等。

65

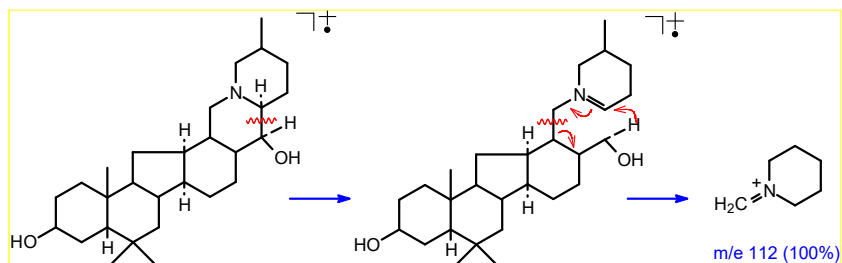
例：金鸡宁碱（cinchonine）的裂解。



👉 α -裂解。

66

例：浙贝甲素（peimine）的裂解。



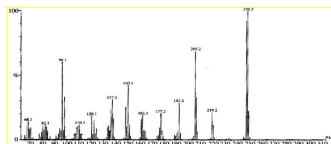
α-裂解

麦氏 (McLafferty) 重排

67

(三) 主要由 RDA 裂解产生的特征离子

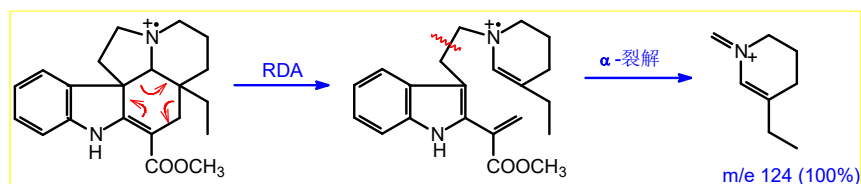
Mass spectrum



68

主要包括含四氢- β -卡波林结构的生物碱
及无 N-烷基取代的阿朴菲类生物碱，等等。

例：文卡明碱（vincadifformine）的裂解。

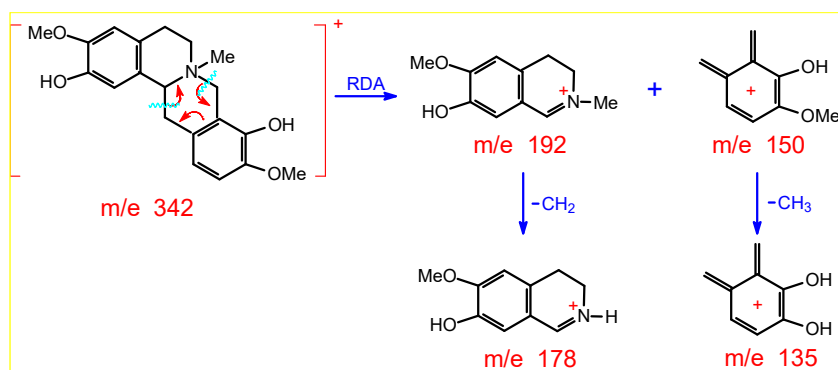


69



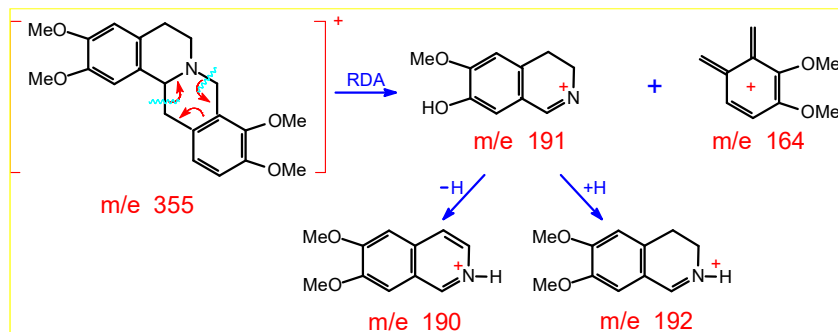
四氢原小檗碱类分子主要从 C 环裂解，
发生 Reverse Diels-Alder 反应（RDA 裂解）。

例：轮环藤酚碱（cyclanoline）的 RDA 裂解。



70

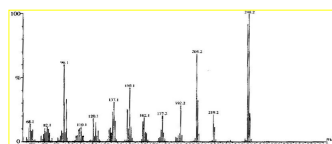
例：延胡索乙素（tetrahydropalmatine, corydalis B）的 RDA 裂解。



71

* (四) 主要由**苄基**裂解产生特征离子

Mass spectrum

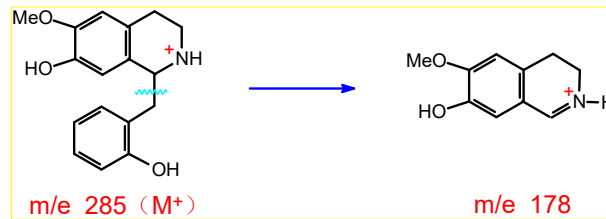


72



苄基四氢异喹啉类、双苄基四氢异喹啉类等分子，在裂解过程中易失去苄基得到以四氢异喹啉碎片为主的强谱线。

例：乌药碱（coclaurine）的裂解。

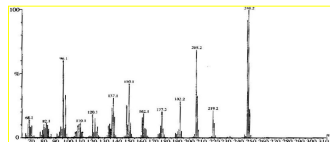


73



* (五) 其它有关特征规律

Mass spectrum



74

👉 根据氮规则：

[M⁺] 为奇数 → 含奇数个 N

[M⁺] 为偶数 → 不含或含偶数个 N

👉 通过[M⁺¹]和[M⁺²]查 Beynon表推断分子式：

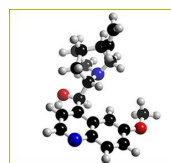
只含 C、H、O、N 的峰 [M⁺²] 很弱（忽略）

含 Br、Cl、S 的 [M⁺²] 的峰很强
（自然丰度大）

75

总之，生物碱的结构类型较多，
根据其结构上的特点，而表现一定方
式的裂解。

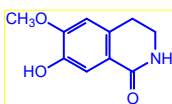
👉 对于各种类型的生物碱的裂解过
程及规律，可参考有关专著。



76

五、生物碱结构测定实例

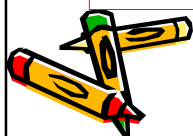
Examples of Structural Identification



77

例-1: (协和97年硕士研究生入学考试题) 从胡椒中得到一种生物碱, 称为胡椒碱, 分子式为 $C_{17}H_{19}NO_3$ (A), A 经酸水解得到六氢吡啶和胡椒酸 $C_{12}H_{10}O_4$ (B), B 用高锰酸钾适当氧化可以得到两个分子乙二酸和化合物 $C_8H_6O_4$ (C), C 用 HI 处理变为 3,4-二羟基苯甲酸。

写出胡椒碱 (A) 和胡椒酸 (B) 的结构式以及推断理由。



例 -2 : 从防己科植物蝙蝠葛 *Menispermum dauricum* DC. 的根茎中分离得到一个化合物, 其分子式为 $C_{10}H_{11}NO_3$ 。

光谱数如下:

IR (ν_{KBr}) : 3206, 1650, 1600, 1486, 1274.

CI-MS: 194.0 (M+1) +

1H -NMR δ ($CDCl_3$) : 7.42 (1H, s) , 6.70 (1H, s) , 3.93 (3H, s) , 3.51 (2H, t, $J=6.8$ Hz) , 2.90 (2H, t, $J=6.8$ Hz)


 试根据以上数据, 推断该化合物的结构?


79

解 析-1:



 由分子式可知, 该化合物的不饱和度 $U = 6$, 提示可能有苯环。

 IR: 3206、1650 cm^{-1} 提示有仲酰胺结构。1600、1486 cm^{-1} 可能为苯环双键的伸缩振动吸收。

 1H -NMR: 7.42、6.70 ppm为芳香质子, 提示为四取代苯环, 且未取代的氢质子间无偶合, 应处于对位。3.93 (3H, s) 为 $-OCH_3$, 3.51 (2H, t, $J = 6.8$ Hz) 和2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz) 提示有 $-CH_2-CH_2-$ 的存在。

80

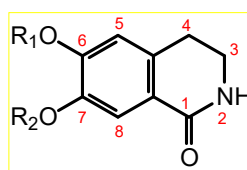


解析-2:

除去苯环、C=O 的不饱和度，还有一个不饱和度，从所给数据分析，无其它不饱和基团存在，故该化合物有脂环结构。

从分子式分析：除去四取代的苯环、NHCO、OCH₃、CH₂-CH₂ 外，分子中还应有一个 OH。

因此，推测该化合物骨架应为：



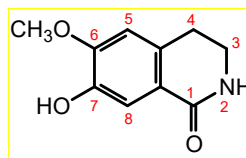
81



解析-3:

根据苯环上取代基对苯环氢质子化学位移的影响可知，R₁ 应为 CH₃，R₂ 应为 H。

此化合物结构应为：



数据归属如下：

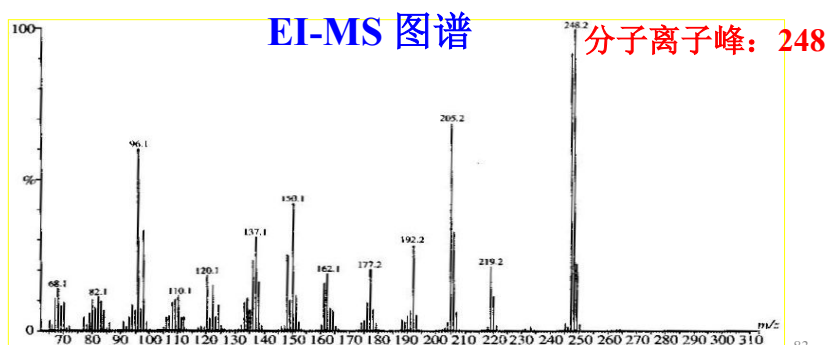
IR: 3206 (N-H) , 1650 (C=O) , 1600、1486 (苯环) , 1274 (C-N) 。

¹H-NMR: 7.42 (H-8) , 6.70 (H-5) , 3.93 (OCH₃) , 3.51 (H-3) , 2.90 (H-4) 。

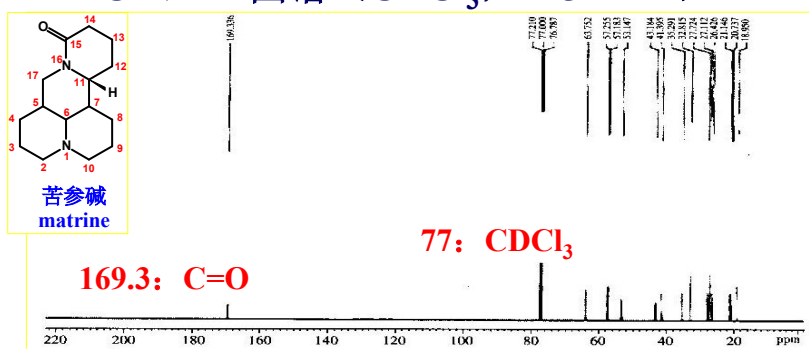
82

例-3: 从豆科植物苦参 (*Sophora flavescens* Ait.) 的根中分离到一个单体, mp 76~78°C, 碘化铋钾反应为阳性。UV λ_{\max} (MeOH) nm: 205。其 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 和 MS 图谱见下。

试解析其结构。



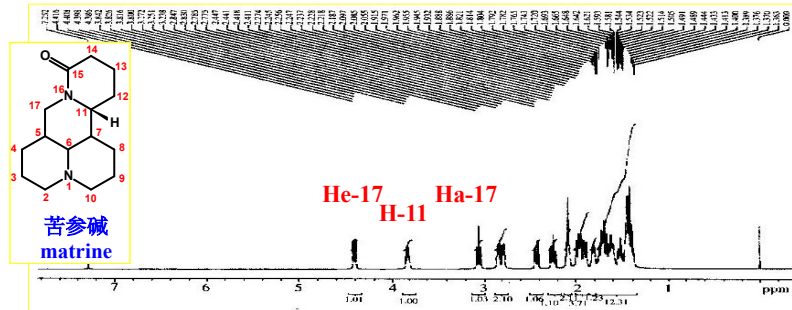
$^{13}\text{C-NMR}$ 图谱 (CDCl₃, 125 MHz)



C 序号	1	2	3	4	5	6	7	8	9
δ ppm		57.3	21.1	27.1	35.3	63.8	41.4	26.4	20.8
C 序号	10	11	12	13	14	15	16	17	
δ ppm	57.2	53.1	27.7	19.0	32.8	169.3		43.2	

*谱中给出 15 个碳信号。

84

$^1\text{H-NMR}$ 图谱 (CDCl₃, 500 MHz)

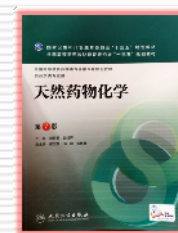
归属: 4.40 (1H, dd, $J=12.6, 4.2$ Hz, He-17), 3.82 (1H, dt, $J=9.6, 6.0$ Hz, H-11), 3.05 (1H, t, $J=12.6$, Ha-17), 2.84 (1H, d, $J=11.4$, He-10), 2.78 (1H, d, $J=11.4$, He-2), 2.43 (1H, dt, $J=17.4, 4.2$, He-14), 2.25 (1H, m, Ha-14), 2.08 (2H, m, Ha-10, Ha-2), 1.94 (3H, m, Ha-3, He-12, He-4), 1.81 (1H, m, Ha-9), 1.77~1.34 (11H, m, Ha-13, Ha-8, He-13, He-8, He-9, He-3, H-7, H-5, H-6, Ha-4, Ha-12)。

(本节完)

85

本章目录

- 第1节 概 述
- 第2节 生物碱的化学结构及分类
- 第3节 生物碱的理化性质
- 第4节 生物碱的提取与分离
- 第5节 生物碱的结构鉴定



86

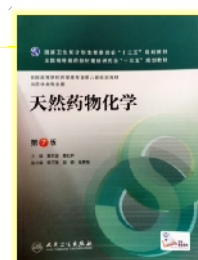
目标要求

1. 掌握生物碱的定义、存在形式。
2. 了解生物碱的主要结构类型及重要代表物结构。
3. 掌握生物碱理化性质（性状、旋光性、溶解性、检识和沉淀反应）。
4. 掌握生物碱碱性强弱与结构的关系。
5. 了解生物碱 C-N 键裂解的反应及机理。

87

目标要求

6. 掌握总生物碱的提取方法。
7. 掌握生物碱分离的基本原理。
8. 了解主要药用生物碱的分离方法及原理。
9. 了解生物碱的UV、IR、MS、NMR特征。
10. 了解生物碱结构测定的实例。



88

重点和难点

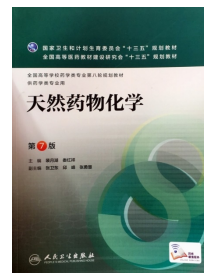
1. 定义、存在形式、主要结构类型。
2. 理化性质。
3. 碱性强弱与分子结构的关系。
4. 提取方法。
5. 分离的基本原理。
6. IR、MS、NMR 等波谱特征。




89

总 目 录

- 第1章 总 论
- 第2章 糖 和 苷
- 第3章 苯丙素类
- 第4章 醌类化合物
- 第5章 黄酮类化合物
- 第6章 萜类和挥发油
- 第7章 三萜及其苷类
- 第8章 甾体及其苷类
- 第9章 生物碱
-  第10章 海洋天然药物
- 第11章 天然药物研究与开发
- 第12章 天然产物的结构修饰



**没有理论上的总结和提高，
 几乎所有的研究工作都是低水平
 上的模仿或简单的重复。**



91

中草药 Chinese Traditional and Herbal Drugs 第 41 卷第 10 期 2010 年 10 月 • 1583 •

· 专论 ·

天然药物化学研究与新药开发

史清文*, 李力更, 霍长虹, 张嫚丽, 王子方
(河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017)

课 外 阅 读:
 史清文*, 李力更, 霍长虹, 张嫚丽, 王子方.
天然药物化学学科的发展以及与相关学科的关系
[J]. 中草药, 2011, 42(8):1457-1463.

Natural products are the source of many drugs, and their development and utilization are of great importance. Natural products are the source of many drugs, and their development and utilization are of great importance.

摘 要: 自从有人类历史以来, 天然药物一直是人类防病治病的主要来源。天然产物是自然界的生物历经千百万年的进化过程通过自然选择保留下来的二次代谢产物, 具有化学多样性、生物多样性 and 类别多样性。临床上应用的许多药物都直接或间接来源于天然产物, 如天然产物可作为药物半合成的前体物, 药物化学合成的模板以及为药物设计提供了新的思路。但是在 20 世纪 80—90 年代, 由于高通量筛选和组合化学的影响, 天然药物的研究一度进入低谷。近 10 年来天然药物化学在新药研发中的作用又重新受到科学家的重视, 天然产物已成为发现治疗药物

ding directly and indirectly, such as semisynthesis, mimic synthesis or inspired drug design. Despite these successes, large pharmaceutical companies have embraced the era of combinatorial chemistry in favor of high-throughput synthesis and screening during 1980s–1990s. Now the drug discovery industry is facing the considerable challenges, so more and more attention was refocused on the role of natural product chemistry for the new drug research and development (R & D) in the past 10 years. Natural products have become one of the most important resources of novel lead compounds especially for the critical diseases. This paper reviewed the roles of natural product chemistry in the new drug R & D, and discussed the prospect of natural product chemistry.

关键词: 天然药物化学; 新药研究开发 (R & D); 综述和展望

21 世纪是世界制药工业充满生机和激烈竞争的世纪, 许多制药公司面临生死存亡的关键选择。制药产业是国际公认的国际化朝阳产业, 药品是国际贸

收稿日期: 2010-03-12
 基金项目: 国家自然科学基金项目(81072551); 河北省自然科学基金项目(088002, C2010000489); 河北省引进留学人员基金项目(2009-2010); 河北省卫生厅基金项目(05089); 河北省中医药管理局基金项目(2006053); 河北医科大学教育科学研究基金课题(0904)

* 通讯作者: 史清文(1964—), 男, 河北省沧州市人, 教授, 硕士生导师, 现任河北医科大学药学院副院长、天然药物化学教研室主任、中国药学会中药与天然药物专业委员会委员、河北省现代中药骨干培养工程第二、三、六、八、九期班导师、河北省药学会常务理事、中国药学会中药与天然药物专业委员会委员、天津市药学会理事、河北省药学会理事、河北省药学会常务理事、河北省药学会常务理事、河北省药学会常务理事、河北省药学会常务理事、河北省药学会常务理事。

作者单位: 河北医科大学药学院

© 1994–2011, CNKI (http://www.cnki.net) All rights reserved. http://www.cnki.net

课外阅读：

郭瑞霞, 李力更*, 王于方, 霍长虹, 付炎, 王磊, 史清文*.

天然药物化学史话：天然产物化学研究的魅力

[J].中草药, 2015, 46(14): 2019-2033.



作者单位：河北医科大学药学院

中草药 Chinese Traditional and Herbal Drugs 第46卷 第14期 2015年7月 · 2019 ·

· 专 论 ·

天然药物化学史话：天然产物化学研究的魅力

郭瑞霞^{1,2}, 李力更^{2*}, 王于方², 霍长虹², 付炎², 王磊², 史清文^{2*}

1. 石家庄学院化工学院, 河北石家庄 050035
2. 河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北石家庄 050017

摘要：在研究天然产物过程中，无论发现新天然产物并将其作为药物应用，还是因此产生的各种理论，各门学科等都为人类医药事业的进步做出了重要贡献。本文通过对科学家们在天然产物研究方面取得的成就进行简要介绍和回顾，展现天然产物及其研究的魅力，期待为年轻专业工作者增加兴趣，并开阔眼界。

Abstract: The new drugs and the novel theories developed from natural products chemistry study have made important contribution for scientific progress. In this paper, the success achieved in natural product research was briefly reviewed, which would broaden the outlook of young researchers and arouse their interest in this area.

Key words: natural medicine chemistry; natural product; research history; quinine; artemisinin; taxol

天然产物指自然界的生物在历经几千万年的进化过程中逐渐合成的次生代谢产物，在没有特别说明条件的情况下是指天然有机化合物。天然产物分子具有超乎人们想象力的新颖化学结构，令科学家叹为观止。天然产物无处不在，人类生活更是离不开天然产物。几千年来用来防病治病的中草药也是因为其中的各种化学成分起作用。天然产物已成为发现治疗重大疾病的药物或重要先导化合物的主要源泉。在研究天然产物过程中，无论发现新天然产物并将其作为药物应用，还是因此产生的各种理论、各门学科都为人类的科学进步做出了极其重要的贡献。本文通过对科学家们在天然产物研究方面取得的成就进行简要介绍和回顾，展现天然产物及其研究的魅力，期待为年轻专业工作者增加兴趣，并开阔眼界。

* 天然产物研究的历史简介
有机化学的起源来自对生物体中化学物质即天然产物的研究，或者说对天然产物的研究促成了有

收稿日期：2015-06-14
基金项目：国家自然科学基金资助项目(81202003)，河北省自然科学基金资助项目(C2010006489)，教育部科学技术研究重点项目(212014)，河北省高等学校教育教学改革研究课题资助项目(GJ20150141)

作者简介：郭瑞霞(1978—)，女，河北石家庄人，博士，讲师，主要研究方向为天然产物结构修饰以及活性研究，已在国内外公开发表的学术期刊发表论文10余篇。Tel: (0311)86256534 E-mail: ggrx@126.com

*通信作者：李力更(1963—)，男，河北邯郸人，教授，主要从事天然产物活性成分的研究。Tel: (0311)86256534 E-mail: lilige@hbu.edu.cn

史清文(1963—)，男，河北沧州人，教授，博士生导师，主要从事天然产物中活性成分研究。Tel: (0311)862561270 E-mail: shiqingwen@hbu.edu.cn

