



说 明

此课件为本人参考有关教材、文献及在个人学习、理解和实践基础上编排完成。

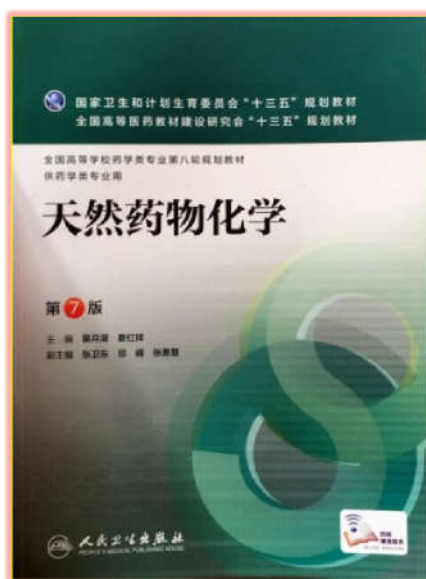
由于本人水平有限，疏漏和不妥之处难免，请随时不吝赐教和指正。




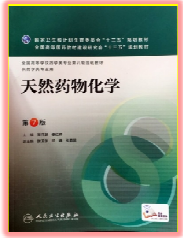

没有理论上的总结和提高，
所有的研究工作几乎都是低水平
上的模仿或简单的重复。



河北医科大学药学院 李力更 教授



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



5

第9章 生物碱

Alkaloids

河北医科大学药学院
天然药物化学教研室

李力更 教授



6



什么是生物碱?

生物碱在自然界是如何存在的?

生物碱有什么结构特点?

如何检识生物碱?

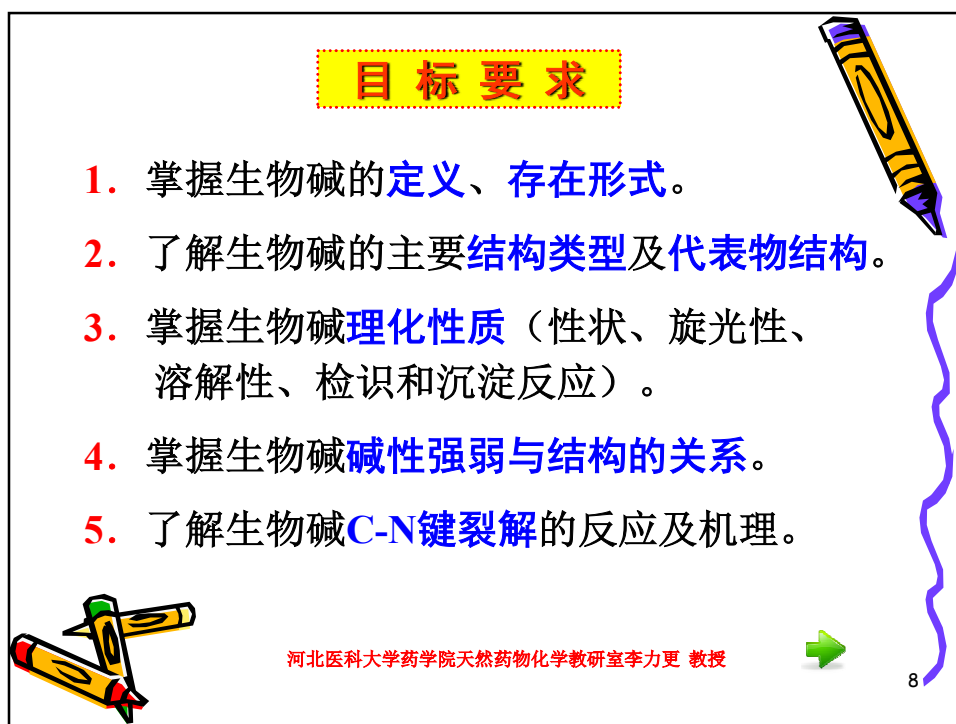
生物碱有什么特殊的物理化学性质?

如何得到生物碱?

如何确定生物碱的化学结构?

生物碱有什么特殊的生物活性?

7



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**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。

河北医科大学药学院天然药物化学教研室李力更 教授

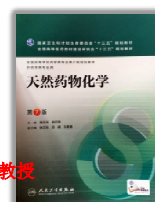
8

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。



河北医科大学药学院天然药物化学教研室李力更 教授



9

重点和难点

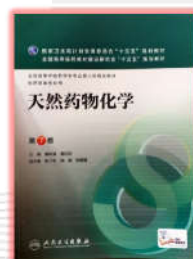
1. 定义、存在形式、结构类型。
2. 理化性质。
3. 碱性强弱与分子结构的关系。
4. 提取方法。
5. 分离的基本原理。
6. IR、MS、NMR 等波谱特征。



10

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 生物碱的结构鉴定



11

第1节 概 述

General introduction



12



 **生物碱** 是最重要的一类天然产物!




▲ 也是人类研究最早、最广泛应用的一类天然有效成分。




河北医科大学药学院天然药物化学教研室李力更 教授

13

1806年，德国药剂师从罂粟中分离得到单体**吗啡**（morphine）并应用于临床。

F. W. Sertürner
(1783-1841, Germany)

第一个从植物中分离出来的生物碱单体。

14

从罂粟中首次分离出单体化合物**吗啡**并应用于**临床**，开创了从天然产物中寻找**活性成分**的先河。



☞ 这一伟大功绩是人类开始利用**纯天然产物**单体化合物作为药物的标志。

★ 也是**天然药物化学**开始形成的标志。

15

据报道：迄今为止，已从自然界中分离出约**10,000**多种生物碱。

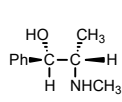


☞ 目前应用于临床药物的生物碱~**80**余种。

☞ 《**全国医药产品大全**》中收录的生物碱药物及其制剂达~**60**余种。

16

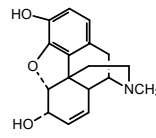
◆ 生物碱大多有明显、多种多样的生物活性！



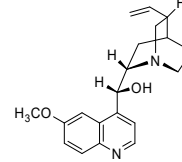
麻黄碱



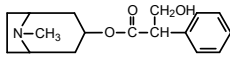
小檗碱



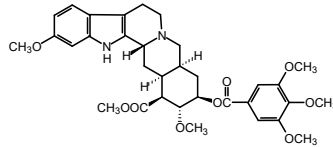
吗啡



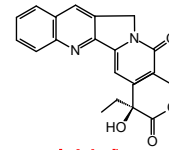
奎宁



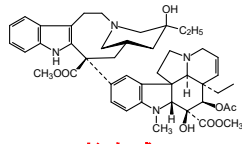
莨菪碱



利血平



喜树碱



长春碱



17

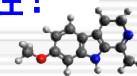


据2016年报道：Top200的处方药
 中约43%含有脂肪族胺结构。



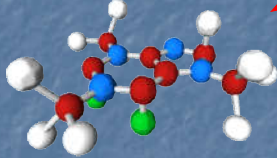
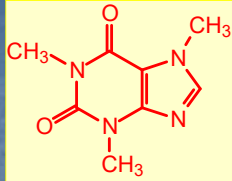

18

生物碱大多有明显、多种多样的生物活性！




- 例：
- | | |
|---------------------------|------|
| ☞ 麻黄中的麻黄碱 (ephedrine) | 止喘作用 |
| ☞ 黄连中的小檗碱 (berberine) | 抗菌消炎 |
| ☞ 鸦片中的吗啡 (morphine) | 镇痛 |
| ☞ 奎宁 (quinine) | 解热镇痛 |
| ☞ 阿托品 (atropine) | 解痉 |
| ☞ 萝芙木中的利血平 (reserpine) | 降压 |
| ☞ 喜树中的喜树碱 (camptothecine) | 抗癌 |
| ☞ 长春花中的长春碱 (vinblastine) | 抗癌 |

19



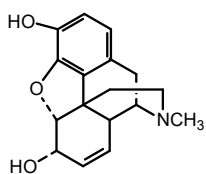
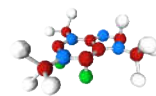
I'm a real caffeine molecule.

对生物碱结构的研究也为合成药物提供了重要线索，还由此研究发展人工合成的“生物碱”。

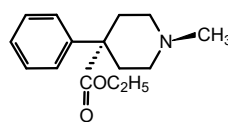


20

▲ 很多临床应用的止痛药物就是根据**吗啡**的化学结构设计合成的。



morphine

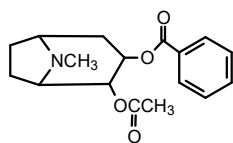


prthidine

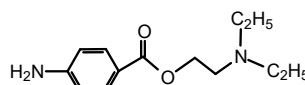
例：根据**吗啡**（morphine）的分子结构人工合成了麻醉剂**杜冷丁**（派替定，prthidine）。

21

例：从植物古柯（coca）中得到的古柯碱（可卡因，cocaine），具有很强的局麻作用，但毒性较大且易成瘾。



cocaine



procaine



通过对可卡因结构的研究和改造合成了**普鲁卡因**（procaine），其结构更简单且毒性大大降低。



22



生物碱也是有机化学最重要的研究领域之一。

对生物碱的研究过程中，发现和**创新出很多新的反应、技术和理论**，对**有机化学理论和天然有机化学的发展起着非常重要的促进作用**。



23

课外阅读：

史清文*, 李力更, 霍长虹, 张嫚丽, 王于方.

天然药物化学研究与新药开发

[J]. 中草药, 2010, 41(10): 1583-1589.



作者单位：河北医科大学药学院

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, 王于方
(河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017)

摘要: 自从有人类历史以来, 天然药物一直是人类预防疾病的主要来源。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、生物多样性和类药性, 临床上应用的许多药物直接或间接来源于天然产物, 如天然产物或作为药物合成的前体物, 药物化学合成的模板以及为药物学的创新。天然产物研究一直是天然产物已成为发现治疗重症中的作用进行了回顾与总结, 并

1583-07

development

LI, WANG Yirfang

tal Sciences,

at

ate and treat diseases. Natural

products have been discovered continuously and have become increasingly abundant by nature after millions of years, displaying a unique chemical diversity and corresponding diversity of the biological activities as well as drug-like properties. A round half of the drugs currently in clinical use are of natural product origin, including 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 1980-1990s. 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.

Key words: natural medicinal chemistry; new drug research and development (R & D); review and prospect

21 世纪是世界制药工业充满生机和剧烈竞争的世纪, 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, 药品是国际贸易

收稿日期: 2010-05-12
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(809012, C2010000409); 河北省引进海外高层次人才基金项目(2009-2010); 河北省卫生厅基金项目(05080); 河北省中医药管理局基金项目(2009053); 河北医科大学教育科学重点课题(09zd17)
* 通讯作者: 史清文(1964—), 男, 河北沧州人, 硕士, 博士, 教授, 现任河北医科大学药学院副院长、天然药物教研室主任, 中国药学会中药天然药物化学专业委员会副理事长兼秘书长、中国药学会第三十三次全国会员代表大会副秘书长、中国药学会天然药物化学专业委员会主任委员。主要研究方向为天然产物中活性成分研究, 已主持完成国家自然科学基金重点项目一项、教育部博士点基金项目一项、河北省自然科学基金项目一项、河北省中医药管理局科研项目一项、河北省自然科学基金项目一项、教育部博士点基金项目一项、河北省自然科学基金项目一项、河北省中医药管理局科研项目一项、河北省中医药学会科研项目一项。
E-mail: qingwen@hbcu.edu.cn; Tel: 0311-86205634; Fax: 0311-86205633

生物碱研究历史（简介）-1

在生物碱被发现之前，已发现了乳酸、酒石酸、苹果酸、没食子酸等。

- 1803年，Derosne 首先从鸦片中得到第一个生物碱那可汀（narcotine）。
- 1806年德国药剂师 F. W. Sertürner（1783~1841）于从鸦片中提取出纯吗啡结晶，并在狗身上试验证明了麻醉作用。
- 1817年，发现了吐根碱（emetine）。



生物碱研究历史（简介）-2

- 1817年，从金鸡纳树皮中分离出奎宁。
- 1818年，从番木鳖中得到马钱子碱。
- 1819年，发现了番木鳖碱、胡椒碱。
- 1819年，德国药剂师 C. F. W. Meissner 提出了“生物碱”的概念，建议将植物中弱碱性的成分命名为生物碱（alkaloid）。
- 1820年，从秋水仙中分离出秋水仙碱。



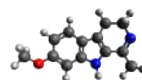
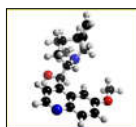
生物碱研究历史（简介）-3

- 1821年，从咖啡豆中得到咖啡因。
- 1826年，发现小檗碱。
- 1828年，从烟草中提取出尼古丁。
- 1832年，从鸦片中分离出那碎因、可待因。
- 1856年，从古柯树叶中得到古柯碱。
- 1871年，从山道年蒿中得到山道年碱。
- 1885年，从麻黄中得到麻黄素、伪麻黄素。

河北医科大学药学院天然药物化学教研室李力更 教授

生物碱研究历史（简介）-4

- 到1838年，发现约500个生物碱。
- 到1950年，共发现约1000个生物碱。
- 到1968年，共3500个左右。
- 到1973年，共发现约5000个。
- 到1980年，共发现达5500个左右。
- 至1989年，总数约 10,000个生物碱被发现。

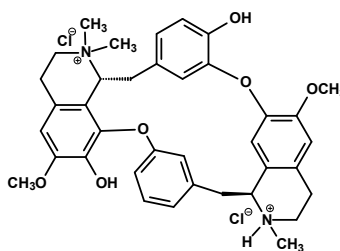


生物碱研究历史（简介）-5



据记载，南美印第安人早在一千多年前就使用毒箭猎杀动物，箭头涂抹的“毒药”就是生物碱类物质。

该物质是从南美特有的箭毒蛙体液中提取的。



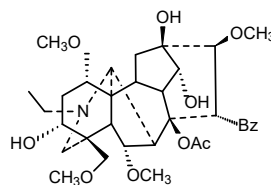
箭毒 cuckoo

29

生物碱研究历史（简介）-6

我国赵学敏在《本草纲目拾遗》中曾记载：中国在 17 世纪初《白猿经》一书中记述了从乌头中提炼出砂糖样毒物作毒箭用。

该物质应该是乌头碱（aconitine）。



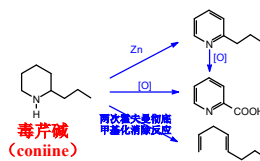
比欧洲科学家发现约早200年。

30

生物碱研究历史（简介）-7

因生物碱大多结构复杂，尽管从 19 世纪初就提取到不少生物碱，但当时并未确定结构。

直到 1870 年用化学法才搞清结构较简单的毒芹碱 (coniine) 的结构式。



对于复杂结构生物碱结构的确定，多数是在 20 世纪。



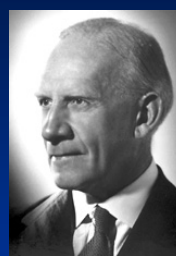
◆ 迄今，已确定结构的生物碱达上万余种。

31

The Nobel Prize for Chemistry Winners:



“For his investigations on plant products of biological importance, especially the alkaloids”.



Robert Robinson
(1886 ~ 1975)

Oxford University, Great Britain

★ 因为对天然植物中活性产物的研究，特别是对生物碱的研究成就，荣获1947年度 Nobel 化学奖。

32

重要文献资料:

《Dictionary of Alkaloids》 (1st Edition)

Authors: Ian W. Southon, John Buckingham

Publisher: Chapman and Hall/CRC press

Number of Pages: 1850

Published: 1989-01-15

List price: \$1,360.00



33

重要文献资料:

《Dictionary of Alkaloids》 (2st Edition)

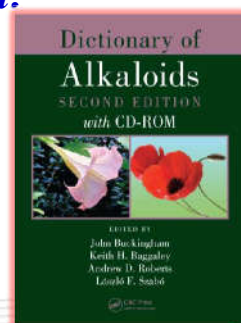
Authors: John Buckingham, *et al.*

Publisher: CRC press

Number of Pages: 2290

Published: 2009

List price:



34

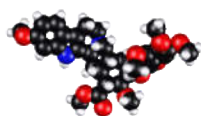
重要文献资料:

《实用天然产物手册——生物碱》

作者: 杨秀伟
出版社: 化学工业出版社
页数: 477
出版时间: 2005-05
价格: ¥80.00



35



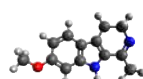
什么是生物碱



36

一、生物碱的定义

Definition of alkaloids



37

早期生物碱定义

1819年，德国药剂师 Meissner
提出了生物碱的定义：



C. F. W. Meissner
(1792-1853, Germany)

“Alkaloid” ~ (Alkali-like)

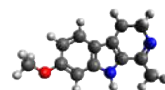
● 植物来源、有碱性、含氮原子杂环结构、
具有显著生物活性的一类天然有机物。

河北医科大学药学院天然药物化学教研室李力更 教授

38

中国《化学大辞典》中生物碱的定义：

来源于**生物界**（以植物为主，动物及海洋等生物中也存在）且具有一定**碱性**的**含氮**有机物，其大多数以**含氮杂环**形式存在（少数例外），多数有旋光性以及明显的生理活性。



39

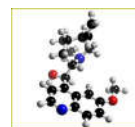


生物碱定义最新表述

生物碱是存在于**生物体内**、含**负氧化态氮原子**，且绝大多数具有**含氮杂环**的天然有机化合物。



▶ **提示：**按**N**的氧化状态叙述的。



👉 有关定义的解释和说明见下页



40

有关解释 / 说明

- ▶ 负氧化态 N: 胺 (-3)
酰胺 (-3)
氮氧化物 (-1)

☞ 排除含硝基 (+3)、亚硝基 (+1) 等化合物。

* 一般不包括低分子胺类 (如: 甲胺、乙胺等)。

41

有关解释 / 说明

- ▶ 定义中不包括:
 - 低分子胺类 (如: 甲胺、乙胺等)
 - 氨基酸、氨基糖、肽类 (肽类生物碱除外)
 - 蛋白质
 - 核酸、核苷酸
 - 卟啉类
 - 维生素类
 - 硝基和亚硝基类

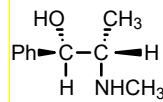
42

有关解释 / 说明

- ▶ 环状结构：排除了小分子的胺类、非环的多胺和酰胺。

☞ 实际上有些非环的胺类或酰胺属于生物碱范畴，如：麻黄碱、伪麻黄碱等。

例：麻黄碱（ephedrine）。



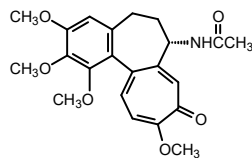
- ▶ 某些无含 N 杂环结构的化合物也属生物碱类。

43

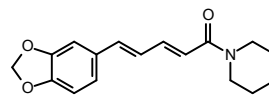
有关解释 / 说明

- ▶ 某些生物碱无碱性。

例：秋水仙碱（colchicine）和胡椒碱（piperine）。



秋水仙碱
colchicine



胡椒碱
piperine

☞ 临床用于治疗皮肤癌和白血病，但毒性大。

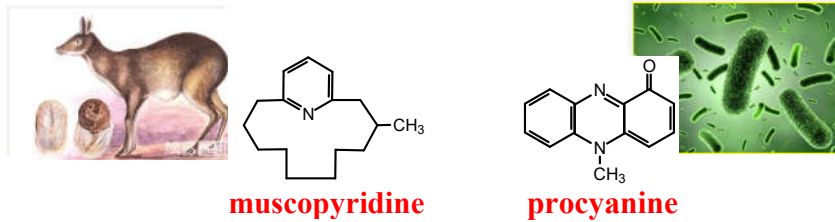
☞ 具有抗癫痫、抗菌、杀虫等作用。

44

有关解释 / 说明

- ▶ 不仅来自于植物，而且来源于动物、微生物、海洋生物。

例：从中药麝香中分离得到的生物碱麝吡啶。



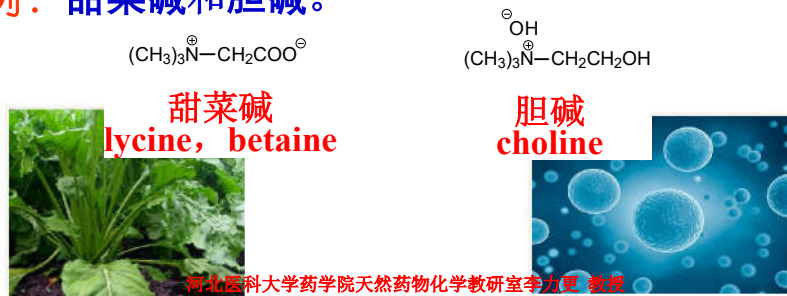
例：pyocyanine 来自微生物绿脓杆菌。

45

有关解释 / 说明

- ▶ 有些生物碱习惯上称为**生物胺** (biological amines)，但是也属于生物碱大类。

例：甜菜碱和胆碱。

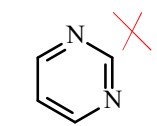


46

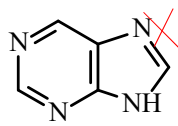
有关解释 / 说明

- ▶ 有些有机物有显著的生物活性且有含N杂环，但通常**不**归为生物碱类。

例：嘧啶、嘌呤，等。



pyrimidine



pyrine


47



◆ 补充：几个相关定义

- ▶ **真生物碱 (true alkaloid) :**
从氨基酸途径衍生而来的且有含 N 杂环。
- ▶ **原生物碱 (proto alkaloid) :**
从氨基酸途径衍生而来，但无含 N 杂环而是含 N 侧链。
- ▶ **伪生物碱 (pseudo alkaloid) :**
从性质、结构上属生物碱，但生源途径是从萜类或甾体衍生而来 (即 MVA 途径) 。

48



作业:



写出生物碱的定义。

49




如何发现生物碱

50




二、生物碱在自然界中的分布 Distribution

(简介)






51

<http://bompy.sagepub.com/doi/1004>
서미출판사출판



生物碱在植物界分布很广，绝大多数存在于高等植物的双子叶植物中。



在50多个科100多个属中发现，如：毛茛科（黄连、乌头、附子）、罂粟科（罂粟、延胡索）、茄科（洋金花、颠茄、莨菪）防己科（汉防己、北豆根）、豆科（苦参、苦豆子）等。

52

http://nomp9.sagepub.com/d011004
서이름림이름다우

- 单子叶植物少数科属含生物碱，如：石蒜科，百合科、兰科等，百合科中较重要的如：贝母属。
- 少数裸子植物，如：麻黄科、红豆杉科、三尖杉科也存在生物碱。

- 在地衣类和苔藓类植物中尚未发现生物碱。
- 少数真菌中也有生物碱。



http://nomp9.sagepub.com/d011004
서이름림이름다우

- 生物碱较多的科：粗榧科、毛茛科、小檗科、防己科、罂粟科、豆科、马钱科、夹竹桃科、茄科、菊科、百合科和石蒜科等。

- 有些科植物中几乎全科植物均含生物碱，如：罂粟科。



同一科属或亲缘关系相近植物中往往含有相同或相似的生物碱，这种联系为发现和寻找新的生物碱来源提供了很大的帮助。

如：茄科的颠茄属 (*Atropa*)、曼陀罗属 (*Datura*)、莨菪属 (*Hyoscyamus*)、东莨菪属 (*Scopolia*) 等植物都含有莨菪碱 (*Hyoscyamine*)。



55

★ 同一种生物碱也可分布于不同科中，如：毛茛科、小檗科、防己科与芸香科的一些植物中都有小檗碱。

同种植物中所含生物碱常常不止一种，有的可含数种至数十种，如：罂粟约含 25 种生物碱，长春花中含 70 余种生物碱。




56

http://nomp9.sagepub.com/d011004
세이름림이름다운

生物碱可存在于植物体内各个器官中，但对于一种植物来说，生物碱往往在植物的某种器官含量较高。

☞ 如：乌头（根）、黄连（根茎）、黄柏（树皮）、颠茄（叶）、麻黄（地上茎）、洋地黄（花）、吴茱萸（果实）、马钱子（种子）等。

☞ 在同一植物的不同部分，不但生物碱的含量有差异，而且结构类型也可能不同。




57

http://nomp9.sagepub.com/d011004
세이름림이름다운

生药中生物碱的含量一般大多低于1%，有少数含量特别低。

☞ 如：长春花中**长春新碱**含量为百万分之一，美登木中**美登木素**含量为千万分之一；也有些含量特别高，如黄连中**小檗碱**含量可达9%、金鸡纳皮中**奎宁**含量高达15%。

★ 一般情况下，含量在 0.1~1% 的植物可进行开发利用。若含量低但其活性很强，则可通过合成和半合成等方式进行开发。



58

http://tomp9.sagepub.com/d011004
세이름림이름다운

生物碱主要分布于植物界，迄今为止在动物中发现的生物碱极少。

动物中的蛙类、蟾蜍、某些昆虫、麝鹿、加拿大海狸等动物中也发现生物碱。

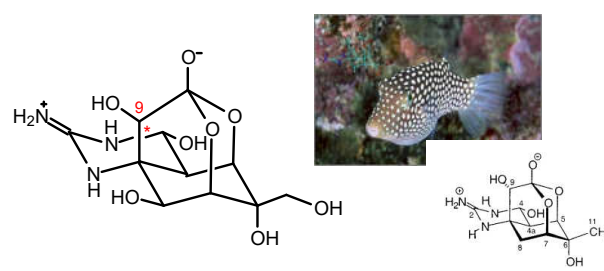
海洋生物二次代谢物中也发现有数量相当丰富的生物碱。



59

http://tomp9.sagepub.com/d011004
세이름림이름다운

例：从河豚肝脏中分离出来的海洋生物碱河豚毒素（tertrodotoxin, TTX）。



[1] 史清文*, 李力更, 王于方, 霍长虹, 张嫚丽. 海洋天然产物化学研究新进展 [J]. 药学学报, 2010, 45(10): 1212-1223.

[2] 史清文*, 霍长虹, 李力更, 张嫚丽. 海洋天然产物化学研究的历史回顾 [J]. 中草药, 2009, 40(11): 1687-1695.

60

课外阅读:

郭瑞霞, 李力更, 王磊, 吴一兵, 史清文*

天然药物化学史话: 河豚毒素

[J].中草药, 2014, 45(9): 1330-1335.

作者单位: 河北医科大学药学院

· 1330 · 中草药 Chinese Traditional and Herbal Drugs 第 45 卷 第 9 期 2014 年 5 月

· 综述 ·

天然药物化学史话: 河豚毒素

郭瑞霞^{1,2}, 李力更², 王磊², 吴一兵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, 河北 石家庄 050017

摘要: 天然产物无论是过去还是在现在都对人类的健康起着非常重要的作用。河豚毒素(tetrodotoxin, TTX)是具有非常复杂 20 世纪天然产物研究的伟大成就之

Key words: tetrodotoxin; natural medicines; new drug discovery; asymmetric total synthesis; retrosynthetic analysis

自然界生物在其漫长的进化过程中合成了许多次生代谢产物, 这些次生代谢产物不仅具有各种各样的生物活性, 而且直接间接来源于天然产物。天然产物在人类发展史上扮演着十分重要的角色, 曾发现了一些影响人类历史进程和人类健康的重要天然产物, 如紫杉醇、银杏内酯、岩沙海葵毒素(tetrodotoxin, TTX)是具有非常奇特结构以及特殊生物活性的著名天然产物。其结构的确定、不对称合成是 20 世纪天然产物研究的伟大成就之一。本文主要回顾著名的天然产物河豚毒素的发现与研究历史, 以纪念这一伟大发现以及为此研究做出贡献的科学家, 同时期望为有关科技工作者以启示。

1 河豚鱼简介

河豚 *Morone chirocentrus* (puffer fish, globefish, balloonfish, 图 1), 学名河鲀, 在中国的俗称为肺鱼、刺豚鱼、气鼓鱼、吹肚鱼、鸡泡鱼、曹郎君等。河豚鱼的种类很多, 一般泛指鲀形目(Tetraodontiformes)中东方鲀属 *Takifugu* 的鱼类, 属下有 25 种, 从北纬 45° 到南纬 45° 都有分布, 此属鱼类遇到危险时, 会以 TTX 抵抗敌人。很久以前人们就发现河豚鱼味道鲜美, 但是食用后很可能会引起中毒甚至死亡, 所以在中国、日本等地是禁止食用的。很多海洋食品中毒事件都与 TTX 有关, 河豚

收稿日期: 2013-09-18
基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81072551, 81203481); 河北省自然科学基金资助项目(680602, C201000486, H2011206211); 河北医科大学药学院研究基金资助项目(090417, 201230-003); 教育部留学回国人员科研启动基金资助项目(1212014); 第 54 届中国博士后科学基金项目(2013M5408214); 第 46 批留学回国人员科研启动基金资助项目; 河北省高等教育学会高等教育科学研究课题资助项目(GZ132010-141)

作者简介: 郭瑞霞(1979-), 女, 河北石家庄人, 讲师, 在读博士, 主要研究方向为天然产物植物结构修饰以及活性研究。
*通信作者: 史清文(1962-), 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的研究。
Tel: 0311-86201270; 86205634; E-mail: shiqingwen@hebm.edu.cn



生物碱在自然界
是如何存在的








62



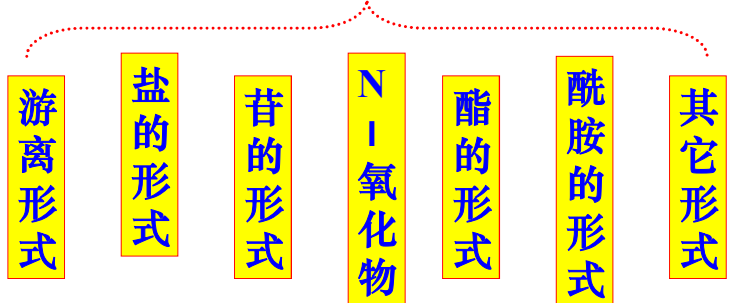
三、生物碱在自然界中的存在形式 Existent forms




05



根据分子中**N**原子及分子的整体状态，
生物碱在植物体内**存在形式**主要分为：



游离形式 盐的形式 苷的形式 N-氧化物 酯的形式 酰胺的形式 其它形式

详细介绍 

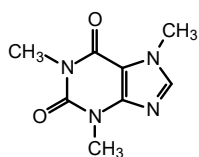
河北医科大学药学院天然药物化学教研室李力更 教授

64

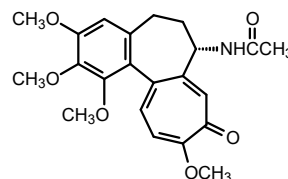
1. 游离形式 (free alkaloids)

少数碱性极弱或中性的生物碱以游离状态存在。

例:



咖啡因
caffeine



秋水仙碱
colchicine

65

2. 盐的形式 (alkaloid salts)

绝大多数以盐的形式存在于植物细胞中。

◆ 组成生物碱盐的酸一般为:

☞ 无机酸: H_2SO_4 , HCl , HNO_3 , 等。

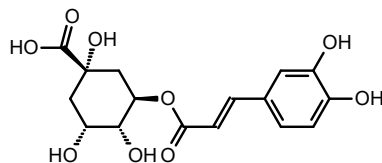
☞ 有机酸: 草酸, 柠檬酸, 酒石酸, 琥珀酸, 苹果酸, 乙酸, 等。

☞ 特殊结构的有机酸 (见下页例) →

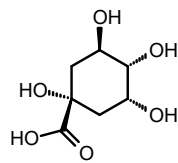
66

★ 某些生物碱与特殊结构的有机酸成盐。

例：



绿原酸
chlorogenic acid



(+)-奎宁酸
(+)- quinic acid

67

课外作业：

利用网络数据库，查：
乌头酸、罂粟酸、延胡索酸、黎芦
酸、白屈菜酸、千里光酸 的结构式。

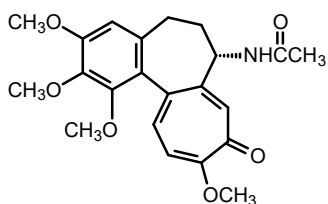


68

3. 酰胺类 (amidates)

分子中含有酰胺的化学结构。

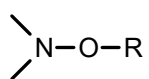
例：秋水仙碱 (colchicine)。



从百合科植物秋水仙 (*Colchicum autumnale*) 中得到。

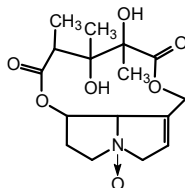
69

4. N-氧化物 (N-oxides)



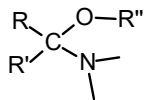
已发现此类生物碱有约120多个，主要是吡咯里西丁类生物碱。

例：N-氧化野百合碱 (monocrotaline N-oxide)。

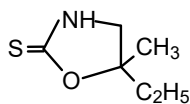


70

5. 氮杂缩醛、硫氮杂缩醛形式 (O, N-mixed acetals)



例：存在于白花菜子 (*Semen Cleomis*) 中的醉蝶花素 (cleomin)。

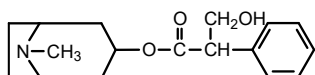


71

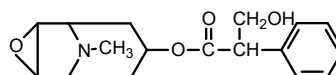
6. 酯的形式 (esters)

分子中含有酯键化学结构。

例：莨菪碱类 (tropines)。



莨菪碱
(hyoscyamine)



东莨菪碱
(scopolamine)

来自茄科植物颠茄 (*Atropa belladonna* L.) 的干燥全草。

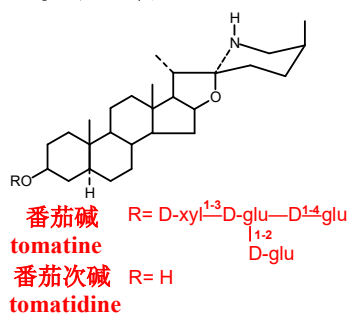


72

7. 苷的形式 (glucosides of alkaloids)

某些甾体生物碱、吲哚类生物碱等是以低糖苷的形式存在。

例：番茄 (tomato) 中的番茄碱 (tomatine)。

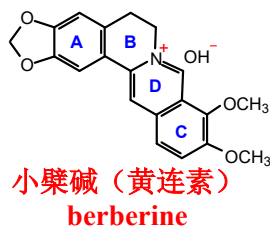


73


8. 其它形式 (other forms)

如：亚胺、烯胺、季铵碱等方式存在。

例：小檗碱 (黄连素, berberine)




74



作业:

生物碱在自然界中主要存在形式?



河北医科大学药学院天然药物化学教研室李力更 教授

75



四、生物碱的命名*

Names of alkaloids

(简介)



76

1. 根据母核的化学结构（主要）

2. 根据来源（主要）

例：

小檗碱 berberine	→	黄连属 berberis
乌头碱 aconitine	→	乌头属 aconitum
士的宁 strychnine	→	马钱子属 stychnos

77

3. 根据生物活性或药效

例：

naecotine 那可汀	→	nark 镇咳
emetine 吐根碱	→	emetiko- 呕吐
morphine 吗啡	→	（使睡眠）

4. 纪念名人

例：pelletierine（石榴皮碱），纪念法国药师、化学家 Pierre Joseph Pelletier。

78

5. 其它

<i>iso-</i>	→	异
<i>neo-</i>	→	新
<i>nor-</i>	→	去
<i>epi-</i>	→	表
<i>pseudo-</i>	→	伪



79

课外阅读：



郑礼胜, 江纪武, 赵丽嘉, 崔艳丽, 华洁.

天然化合物命名和翻译

[J]. 中国科技术语, 2017, 19 (3) :50-54.

郑礼胜, 王彦丽, 江纪武, 潘明佳, 林旺, 王洁.

天然化合物的俗名命名和翻译

[J]. 中国药学杂志, 2014, 49(9): 790-794.

作者单位：中草药编辑部

80

简介

* 生物碱生物合成的基本原理
Bio-synthesis principles of alkaloids



81

生物碱生物合成途径

研究表明：

存在于植物界的上万种生物碱仅来自于有限的氨基酸、甲戊二羟酸（MVA）、乙酸乙酯等前体物质。

▶ 生物碱的生物合成途径称为：**氨基酸途径**。

天然产物中的生物碱均由此途径生成。

▶ 与生物碱生物合成途径有关的氨基酸也主要为**鸟氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸**等少数几种。

82

生物碱生物合成过程中的化学原理：

☞ 仅涉及少数的环合反应、C-N键和C-C键的裂解反应，以及经常伴随的某些骨架的重排、取代基的形成与增减、消除、转化、移位等等。

生物碱的骨架类型的形成与转化的化学诱因：

☞ 酶催化下的化学反应（生物有机化学反应）。



83

研究天然产物生物合成的基本原理，不仅可以揭示天然产物的形成、转化、相互关系的本质，而且对有机化学的理论和发现新反应、结构改造或修饰、仿生合成等都有着极其重要的意义！



84



一、环合反应

Cyclization *or*: Ring-forming reactions





85

根据生物碱生物合成中**环合的先后顺序**，
分为以下**两级环合反应**：

一级环合：最初生成含 N 杂环的反应。
如：内酰胺、希夫碱的生成反应，
Mannich 反应、氨基的加成反应，等。

二级环合：具备 N 杂环的再环合反应。
如：酚氧化的偶联反应，等。

 后面详细介绍 

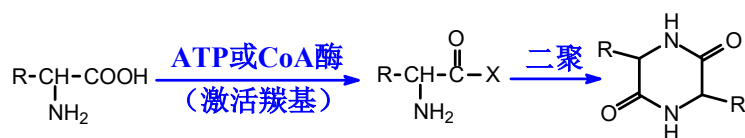
86

(一) 一级环合反应 (primary cyclization)

1. 内酰胺 (lactam) 的形成

主要是 肽类 等生物碱的生物合成。

反应原理:



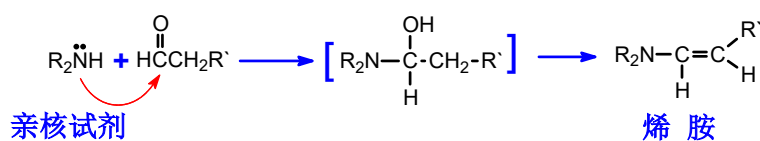
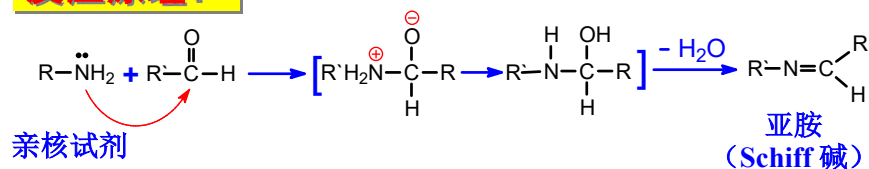
河北医科大学药学院天然药物化学教研室李力更 教授

87

2. 希夫碱 (Schiff base) 的形成

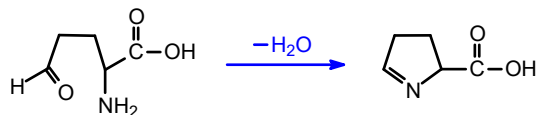
氨基 (伯、仲胺) 与羰基可发生加成-脱水反应形成希夫碱。

反应原理:

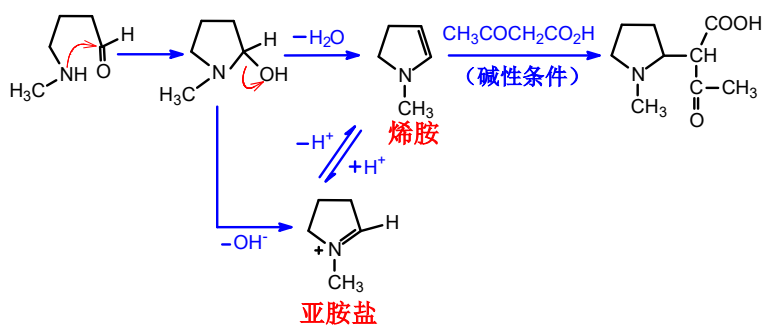


88

例：亚胺（imine）的形成。

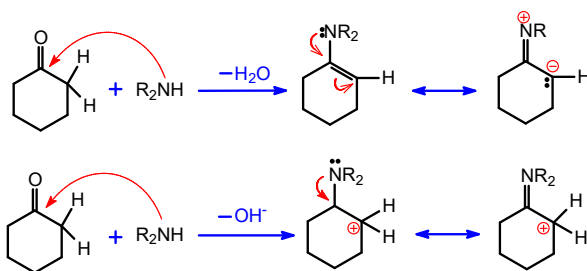
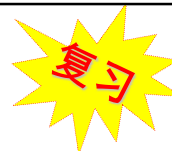


例：亚胺、烯胺（enamine）的形成及转化。

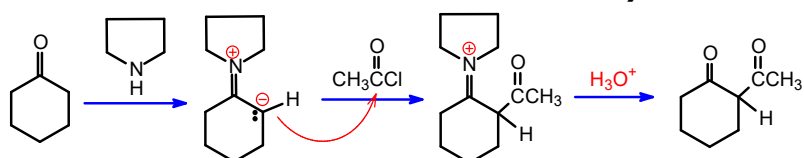


89

例：基础有机化学中学习过。



例：合成中利用烯胺做亲核试剂制备β-二酮。



90

3. 曼尼希 (C. Mannich) 氨甲基化反应

醛、胺（伯胺、仲胺或 NH_3 ）共同与负碳离子（含活泼氢的化合物）发生缩合反应，得到 β -酮胺（Mannich bases）的反应。

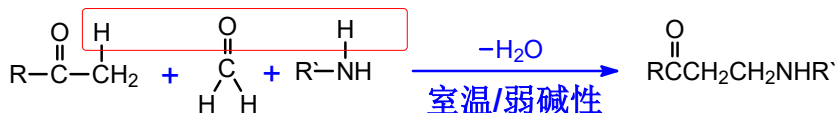


★ 尤其在苄基异喹啉和吲哚类生物碱的生物合成中，许多一级环合反应就是通过 Mannich 反应来完成的。

👉 反应原理见下页 

91

反应原理：



反应物：

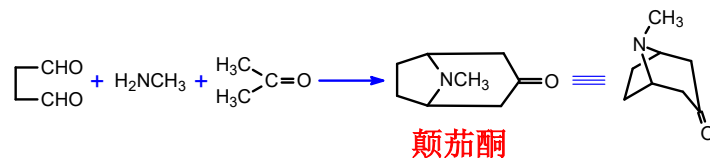
- ① 含活性H化合物（甲基酮、 β -酮基酸酯、硝基烷、含端基炔氢化合物等）。
- ② 甲醛或其它醛。
- ③ 氨或胺（伯、仲胺的盐酸盐）。

产物：

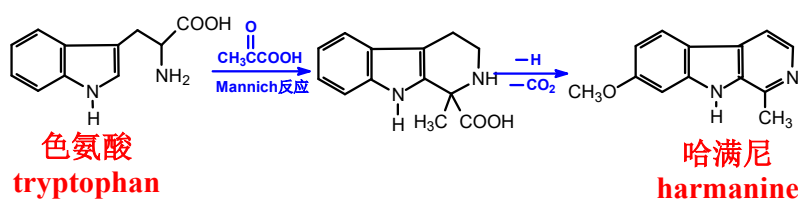
β -酮胺（重要的有机合成中间体）。

92

例：颠茄酮（tropinone）的合成。



例：哈满尼（harmanine）的合成（教材p353）。

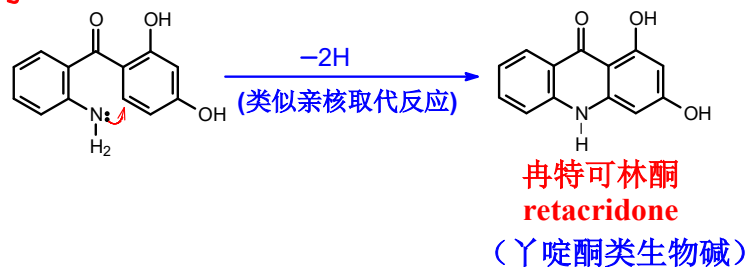


93

4. 加成反应 (addition reaction)


此处特指亲核氨基与芳香或醌类体系中的加成反应。

例：



94

综上所述，**氨基和羰基反应体系**是生物碱生物合成中最重要的形成 N-杂环体系的前体物质。

 **希夫碱的形成和曼尼希缩合反应**中所需的醛类以及酶的催化作用则是**关键因素**。



95

(二) 次级环化反应 (secondary cyclization)

—— 具备N-杂环的再环合反应

最重要的次级环化反应为 **氧化偶联**。

其次，**亚胺盐的次级环合** 反应也比较重要。

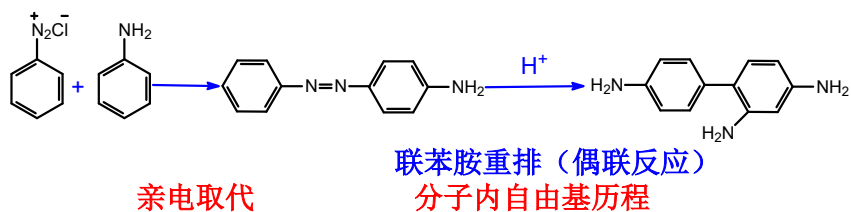
如：喹啉、异喹啉类生物碱的生物合成。

▲ 偶联反应 (coupling reactions) :

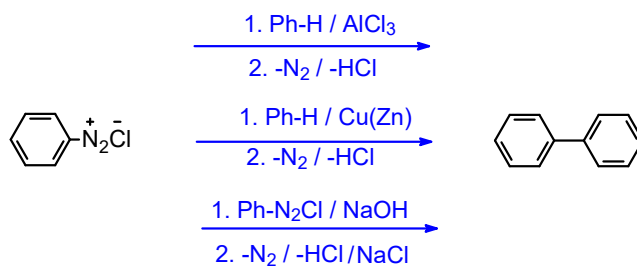
指两个苯环之间形成环上 **C-C 键** 的相连。

96

基础有机化学介绍内容：



例：

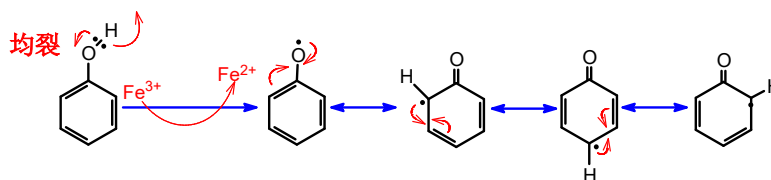


97

1. 酚氧化偶联 (oxidative coupling reaction)

酚自由基形成 → 自由基偶联 → 再芳香化

第一步：酚自由基的形成



河北医科大学药学院天然药物化学教研室李力更 教授

98

第二步：自由基偶联形成新的 C-C、C-N、C-O 键
即自由基的配对反应（pairing reaction），
从而形成新的 C-C、C-N、C-O 等。

☞ 按机理又分为两种：

分子内配对反应

分子间配对反应

例：（略）。

99


第三步：再芳香化（酚自由基偶联后的再芳香化）

主要通过以下三种方式进行：

- ① 烯醇化-再芳香化。
- ② C-C 键迁移-再芳香化。
- ③ C-C 键裂解-再芳香化。

☞ 后面详细介绍 


100



① 烯醇化-再芳香化：此时芳香化必须的条件是偶联位置上有氢存在。

② C-C键迁移-再芳香化：若偶联位置上H被C代替，则不能发生烯醇化，须经二烯酮（醇）重排发生C-C键迁移再芳香化。

③ C-C键裂解-再芳香化：除C-C键迁移外，对酚氧化后偶联位置无氢的生物碱的再芳香化，某些情况下须经C-C键的裂解而完成。




101

2. 亚胺盐次级环合反应 (secondary cyclization)

亚胺盐 (imidoamine salts) 通常是生物碱生物合成反应中次级环合的有利结构单元。

例：托品烷 (tropane) 类生物碱的生物合成。



托品烷 (tropane)

102



二、C-N 键的裂解反应

Cracking reactions between C-N Bonds

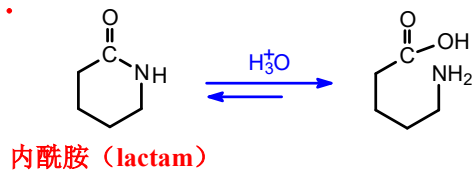


103

(一) 内酰胺的开环 (ring-opening reaction)

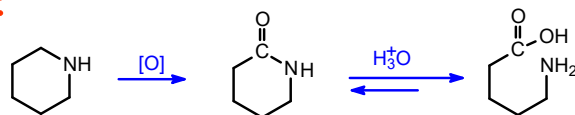
是最简单的 C-N 键裂解。

例:



仲胺 在某些情况下可通过**氧化**形成**内酰胺**，再发生**C-N 键的断裂**。

例：



具有**O,N-混合缩酮**结构的分子，也可以发生**C-N 键的断裂**。

例：



105

(二) 霍夫曼消除反应 & 范布朗降解反应

Hoffmann elimination

von Braun degradation

指有关生物碱的两个降解反应。

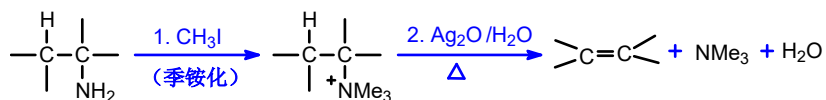
◆ 在生物体内同样可以类似化学上等价地进行此两种反应（生物有机反应）。

👉 在讲授生物碱反应时详细介绍。

106

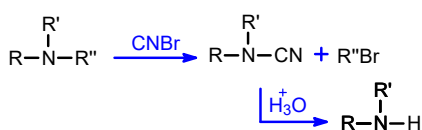
1. Hofmann elimination

反应原理:



2. von Braun degradation

反应原理:

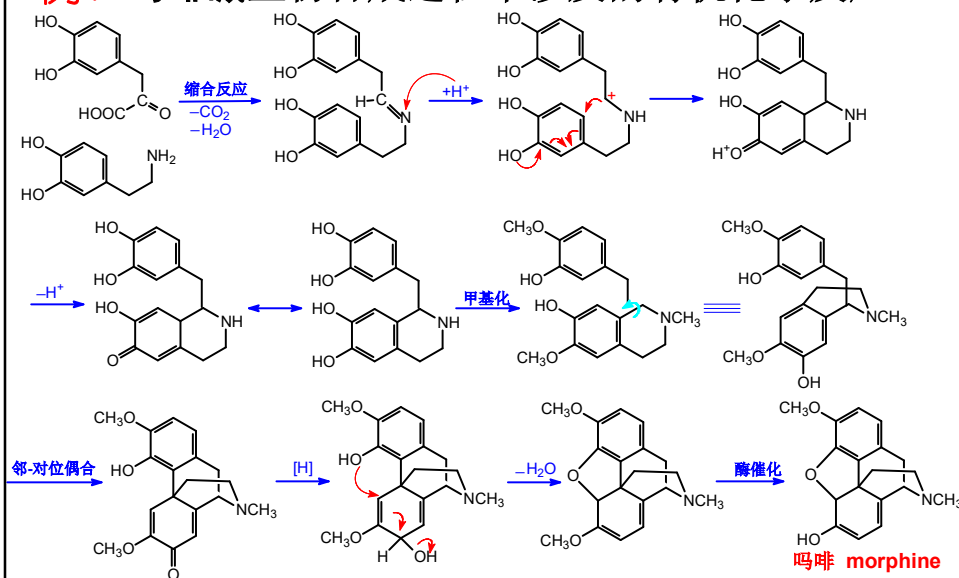


三级胺与溴化氰反应生成溴代烷与二取代氨基氰化物。

河北医科大学药学院天然药物化学教研室李力更教授

107

例：吗啡碱生物合成途径中涉及的有机化学反应。



108

课外阅读：

· 专 论 ·

天然药物化学史话：天然产物的生物合成

王伟, 李韶静, 朱天慧, 李力更, 张嫚丽*, 史清文*

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

王伟, 李韶静, 朱天慧, 李力更, 张嫚丽*, 史清文*.

天然药物化学史话：
天然产物的生物合成

[J].中草药, 2018, 49(14): 3193-3207.



spots for organic synthetic chemists. To figure out the biosynthesis pathway of natural products is helpful for the artificial synthesis and structure elucidation of natural products. Meanwhile, the principle of biosynthesis, reaction classification, and reaction mechanism also provide inspiration for the research field of organic synthesis. Chemical biology and synthetic biology based on the development and integration of natural product chemistry and molecular biology also promote the birth of new disciplines.

Key words: biosynthesis, natural products, reaction classification, artificial synthesis, structure elucidation

1804 年德国药剂师 Friedrich Wilhelm Adam Serturner (1783—1841) 第一次从罂粟中分离得到纯的吗啡 (morphine), 开创了天然药物化学研究的先河。直至 19 世纪下半叶, 已经从自然界 (主要是植物) 中分离出一系列的天然成分。随着这些成分不断地发现和积累, 化学家们开始对这些小分子来源及它们在植物体内的形成过程产生了兴趣。本文将对天然产物的生物合成, 从诞生到发展过程中的一些代表性合成反应进行综述, 阐明天然产物生物合成发展的历史脉络及其在天然药物化学、有机化学及促进新学科发展的重要作用。

1 生物合成假说的提出

德国化学家瓦拉赫 (Otto Wallach, 1847—1921, 图 1) 经过短暂的兵役之后, 1872 年进入波恩大学凯库乐 (Friedrich August Kekulé, 1829—1896) 实验室开始了挥发油的研究。在从天然植物中提取挥发油的研究过程中, 瓦拉赫发现其中主要成分是其相对分子质量、不饱和的有机分子, 这些分子与之

作者单位：河北医科大学药学院

本章目录

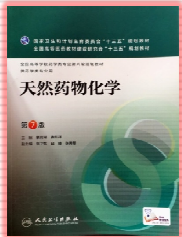
第1节 概 述

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



(接下PPT)

110