

- 12 彭亚贞摘译. 国外医药-植物药分册, 1996, 11(1): 37
- 13 沈莉纳摘译. 国外医药-植物药分册, 1995, 10(3): 140
- 14 CA, 1996, 124: 21437s
- 15 CA, 1996, 124: 279085d
- 16 CA, 1996, 124: 298456s
- 17 冰 华摘译. 国外医药-植物药分册, 1991, 6(2): 94
- 18 CA, 1996, 124: 325023g
- 19 CA, 1996, 124: 325024g
- 20 CA, 1996, 124: 325026k
- 21 白 玫摘译. 国外医药-植物药分册, 1996, 11(4): 183
- 22 李仪奎主编. 中药药理实验方法学. 上海: 上海科学技术出版社, 1991. 446
- 23 Tung Twu-sheng, et al. Anal Biochem, 1994, 223(1): 149
- 24 章谷生主编. 变态反应学研究进展. 北京: 人民卫生出版社, 1986. 137
- 25 CA, 1994, 121: 141336t

(1997-02-24 收稿)

中药研究前沿——中药配位化学

浙江省医学科学院(杭州 310013) 朱旭祥* 茅涵斌

摘要 中药有效化学成分既不单纯是有机分子,也不单纯是微量元素,而主要是由两者组成的配位化合物。中药配合物从整体上反映了中药真正的物质基础,代表了中药的活性作用中心。作者阐述了中药配位化学,中药配合物的性质,其生物活性与其构型的关系,提出了中药新药研制的新思路和新方向。

关键词 中药 配位化学 配合物 原卟啉 构效关系

1 中药配位化学^[1]

中药配位化学学说认为中药有效化学成分不单纯是有机分子,也不单纯是微量元素(trace element, TE),而主要是有机分子与TE组成的配位化合物。配合物才是真正的整体意义上的中药有效化学成分,较纯有机分子或纯TE更全面地反映了中药的物质基础,代表着中药的活性作用核心。中药配位化学不排斥纯有机成分和纯TE的研究,认为只是过去中药有效成分研究中的“唯有机成分有效论”和近年来的“TE对号入座论”的补充、发展、深化和飞跃。

中药配位化学学说还指出,中药有效化学成分不仅以配合物的形态在中药中存在,

而且以配合物的形态在人体内起作用;人们熟知的中药有效成分间的协同与拮抗作用的实质是它们的存在状态或结构形态通过配位反应发生了改变,从而导致生物活性也发生了改变。现已表明,中药配合物就是中药有效成分间的协同与拮抗作用的宿主或实体之一。

已有许多实例证明了中药有效成分的配位化学学说的正确性和可行性。如Vit B₁₂是一个典型的天然配合物药物,碳铂则是一个人工合成的优良的配合物药物,而卟啉配合物是当前热门的合成配合物药物(表1)。

中药配合物具有下列活性:1)有的配合物具有原有成分的生物活性。2)由于成分间

* Address: Zhu Xuxiang, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou

朱旭祥 男,厦门大学硕士,浙江大学博士,浙江省医学科学院副研究员。专业研究方向和主要兴趣:天然产物(包括海洋天然产物)的提取、分离、半合成和全合成;中药(包括海洋药物)配位化合物的合成;组合化学。主要研究成果:天然产物ACC(1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid)的全合成及其对水稻、蔬菜、家蚕的生物调控作用;红豆杉植物抗肿瘤成分的研究;海洋配位化合物药物的合成等。

的协同和拮抗作用,有时会提高某一成分的活性或降低某一成分的毒副作用,有时会产生新的生物活性。3)非活性有机成分也可以和 TE 发生作用形成活性配合物。

表 1 配合物药物例证

名称	结构或分子式	作用	来源	文献
顺铂 cisplatin		抗癌	合成	2
碳铂 carboplatin		抗癌	合成	2
维生素 B ₁₂	C ₆₃ H ₈₈ CoN ₁₄ O ₁₄ P	抗贫血	肝脏	2,3
卟啉配合物 porphyrin	见图 1	抗癌等	半合成	4

中药有机成分的研究是我国的特长,已从中药中分离、测定了结构的有机成分有成千上万。我们完全可以以这些有机成分(包括非活性成分)为基础,应用组合化学的新概念和新技术(结构化学、电脑、机器人技术),合成一系列配合物,以它们的生物活性和药理作用来筛选高效低毒的中药新药。我们也可以利用有机成分和 TE 来改造现有的单复方,以提高疗效或降低毒副作用,研制和筛选中药新药。

美国从 1958 年以来筛选了 4 000 多种植物,以 1 年筛选 10 万个化合物的速度,花费 3.6 亿(合成药 2.3 亿)美元,30 年时间才获得长春碱、长春新碱和紫杉醇 3 个新药。代价如此沉重,开发天然纯有机成分新药遇到巨大的困惑。故 1980 年以来,美国已放弃了这条开发新药的途径。

因此,中药配合物将获得巨大的、难得的机遇,并将以崭新的面貌,强大的生命力开创国际医药新局面。

2 原卟啉 (protoporphyrin) 类配合物的研究⁽⁴⁾

中药配位化学是一门新兴的边缘学科,尚未形成完整的理论和系统的方法,由于中药化学成分多样性和化学反应的复杂性,真正的研究实施是复杂和困难的,但有一个非常有意义的模型,作为我们向中药配合物王国纵深进军的入门,这就是原卟啉类配合

物的研究(图 1)。

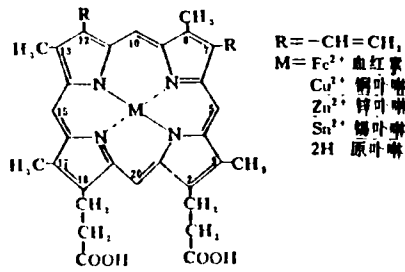


图 1 原卟啉类配合物的结构

上述原卟啉配合物都是四配位体的正四面体结构,具有良好的活性。它们的中心离子易被其他离子取代,产生新的活性。这就是中药有效成分(有机成分与 TE)间的典型的协同作用。

铂卟啉曾引起许多人的兴趣。铂配合物一般具有强生物活性,如碳铂。卟啉对增生迅速的组织具有选择性的蓄积作用,能形成癌细胞内的浓集。从结构上看,铂卟啉似应是一个良好的抗癌剂,然而实际上铂卟啉并没有显示有意义的生物活性⁽⁵⁾。这就是中药有机成分与 TE 的典型拮抗作用。

3 中药配合物的生物活性和其构型的关系⁽⁶⁾

中药配合物的生物活性由其构型或结构决定,下面举例论述。

3.1 外轨型(电价配键)配合物:铁卟啉等亚铁离子 Fe²⁺ 的最外层电子结构如图 2-A。

当卟啉环与 Fe²⁺ 结合时,四个吡咯环的氮原子的独对电子投入到 Fe²⁺ 的 4s 和 4p 空轨道,形成 sp³ 杂化轨道,卟啉环的大 π 键的平面结构转变为空间结构,因此铁卟啉具有正四面体结构(图 2-B)。

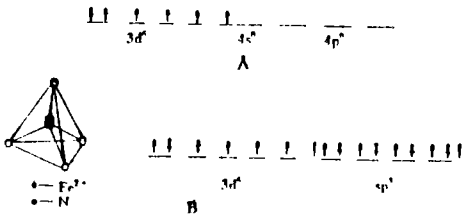


图 2 外轨型配合物的电子结构

上述配合物的配位体,卟啉环的氮原子给出的电子对投入到中心离子更外层的空轨道,中心离子的电子排布保持不变。这样形成的配价键为电价配键,所形成的配合物为外轨型配合物。电价配键在本质上接近于离子键。

在卟啉铁中,卟啉环发生扭曲,破坏了原来的大 π 键平面稳定结构,与 Fe^{2+} 形成活泼的电价配键,配位体与TE产生所谓的生物活性“协同作用”。外轨型配合物是否均具有强生物活性,有待更多的构效关系研究。

3.2 内轨型(共价配键)配合物:铂卟啉等铂离子 Pt^{2+} 的最外层电子分布如图3-A。

当卟啉与 Pt^{2+} 配合时,中心离子最外层的8个5d电子被挤入到4个5d轨道,让出一个5d轨道来接受卟啉的氮原子插入的独对电子,形成 dsp^2 杂化轨道,因而卟啉铂为平面正方形结构(图3-B)。

上述情况中,中心离子改变了原来的电子排布,配位体给出的电子对插入中心离子原有的电子轨道。这样形成的配价键为共价配键,所形成的配合物为内轨型配合物。共价配键在本质上接近于共价键。

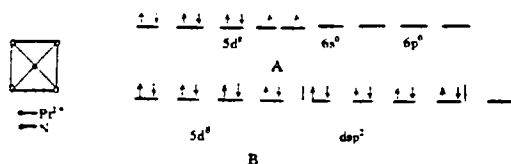


图3 内轨型配合物的电子结构

在铂卟啉中,卟啉稳定的大 π 键平面结构与 Pt^{2+} 形成更稳定的平面正方形结构,配位体与TE产生所谓的生物活性“拮抗作用”。

用”,导致铂卟啉丧失活性。内轨型配合物的构效关系较为复杂,同样是 dsp^2 型平面正方形结构的碳铂却具强活性。这说明配合物的生物活性除了与其构型有关外,还与其配体的结构性性质有关。在Vit B₁₂中, Co^{3+} 的最外层电子结构与 Fe^{2+} 相同,但 Co^{3+} 与有机配体形成 d^2sp^3 内轨型正八面体结构,配体与中心离子产生协同作用,呈强生物活性。

上述例子具体地说明了有效成分间的相互作用,它们的存在状态和结构性性质如何发生了改变,它们的生物活性又如何随之发生变化。

4 结语

中药配位化学的研究思路将会在中药理论和作用机理方面取得重大突破,在这一理论指导下将研制出更多更好的高效低毒的中药配合物新药。中药配位化学学说必将异军突起,迅猛发展。

致谢:北京中医药大学曹治权教授对本文作了审阅修改,特此致谢。

参考文献

- 1 曹治权.微量元素与中医药.北京:中国中医药出版社,1993.79
- 2 Smith C M, et al. Textbook of Pharmacology. Philadelphia: W B Saunders Company, 1992. 955, 789
- 3 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部. 北京: 化学工业出版社, 1995. 822
- 4 Cannon J B. J Pharma Sciences, 1993, 83(5): 435
- 5 耿解萍, 等. 肿瘤, 1992, 12(3): 108
- 6 谢 畅, 等. 结构化学. 上册. 北京: 人民教育出版社, 1980. 157

(1996-11-08 收稿)

1997-02-20 修回)

《中草药》杂志 1996 年第 27 卷增刊(总第 282 期)征订启事

增刊设专论、有效成分、药剂与工艺、药理实验与临床观察、药材及综述等栏目,主要内容如下:

1)近年来中药新药研究的方向、法规及与国际接轨;2)中药植化、药理、分析、制剂、药材、临床等方面的新理论,新方法,新成果及有关综述;3)运用现代科学技术,如生物工程、航天医学、计算机等领域科研成果指导新药研制;4)国家对中药保健品新的法规及其研制、开发、发展方向等。

增刊为 16 开本,采用激光照排,胶版印刷,276 页(约 60 万字左右),共刊载论文 140 篇。天津市报刊增刊特许准印证(96)第 045 号。本部发行,定价 45 元,另加包装费、邮局附加费 5 元。凡订阅者请向我部索取订单。地址:天津市鞍山西道 308 号《中草药》杂志编辑部。邮编:300193 电话:(022)7474913。