

续前PPT

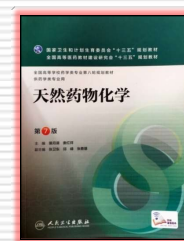
本章目录

第1节 概 述

👉 第2节 海洋天然产物的结构类型

第3节 海洋药物的生物活性

第4节 海洋药物研究实例



1

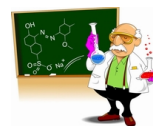


第2节 海洋天然产物的结构类型 Structural Classification



海洋如同一个巨大的反应釜，合成出结构千姿百态的分子

海洋天然产物的 主要结构类型：



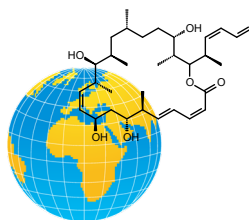
- ▶ 大环内酯类
- ▶ 聚醚类
- ▶ 海洋肽类
- ▶ 海洋生物碱类
- ▶ 前列腺素类
- ▶ C15 乙酸原类
- ▶ 海洋甾体类
- ▶ 海洋萜类
- ▶ 含硫大环化合物
- ▶ 其他

详细介绍




5

一、大环内酯类 Macrolides



6

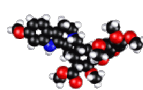



大环内酯类 指结构中含有一个或几个内酯环的化合物。

☞ 是海洋生物代谢物中常见的一类化合物。


☞ 内酯环从八元环~六十二元环不等。

▲ 大多具有抗肿瘤活性。



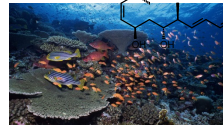
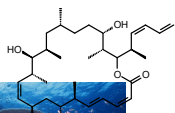
详见后面介绍 

7




(一) 简单大环内酯类化合物

Simple macrolides

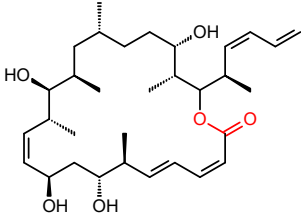




8




简单大环内酯类 指由长链脂肪酸形成的内酯，多数只含一个内酯环，环上一般仅有羟基或烷基取代。

例：从海绵 *Spongia sp.* 中分得的Dictyostatin (Dictyostatin-1)，为含二十二元环的内酯。

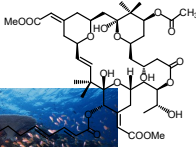




 具有抗肿瘤活性。

9



(二) 含有氧环的大环内酯类化合物
Containing oxygen-heterocycles macrolides

10



含有氧环的大环内酯 的前体物是不饱和和长链脂肪酸形成的内酯，在内酯环结构上常含有双键、羟基等基团。

▶ 在次生代谢过程中，因发生氧化、脱水等化学反应，形成含有氧环的大环内酯类化合物。



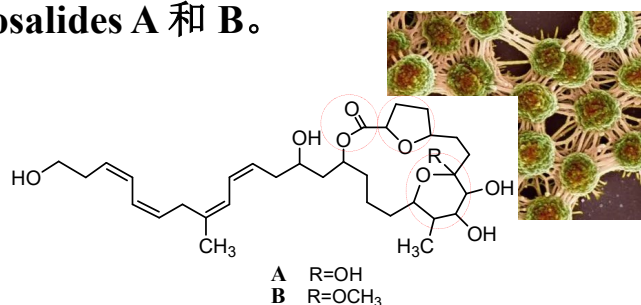
☞ 其中以三元氧环、六元氧环为最常见。

见下页例



11

例：从海洋甲藻 *Prorocentrum* sp. 中分离出来2个具有17元环的大环内酯类毒素 **Formosalides A 和 B**。

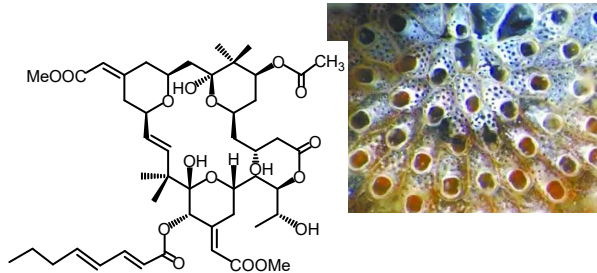


☞ 结构中双键均为顺式，且含四氢吡喃环和四氢呋喃环，还含有 15 个碳的侧链。

▶ 具有抗白血病淋巴瘤活性。

12

例：1982年从总合草苔虫*Bugula neritina*中分离得到第一个具有抗癌活性的大环内酯化合物**苔藓虫素（Bryostain-1）**。



☞ 对白血病、乳腺癌、皮肤癌、肺癌、结肠癌、宫颈癌、卵巢癌及淋巴瘤皆有明显疗效。

☞ 目前分得 **20** 个类似物。

13

课外作业：

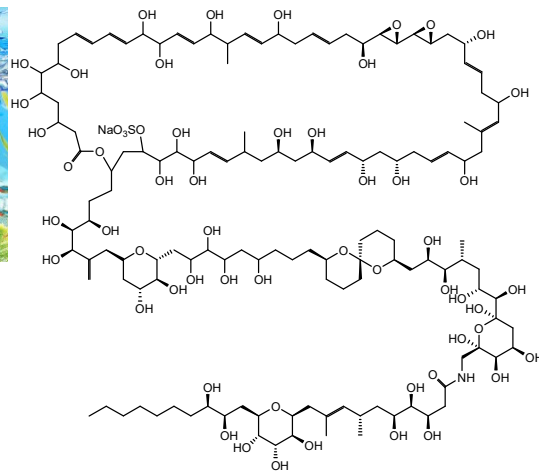
利用网络搜索查阅更多有关苔藓虫素（Bryostains）的知识介绍。



例：从海藻 *Symbiodinium* sp. 发现的含有六十二元环的 Symbiodinolide。



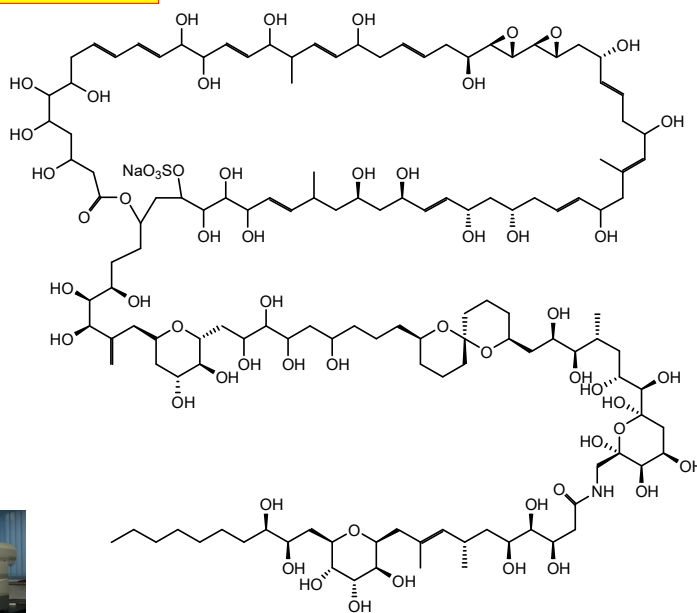
是目前已发现的具有最大内酯环的天然产物。



★ 为强效电压依赖性 N-型 Ca^{2+} 通道激动剂。

15

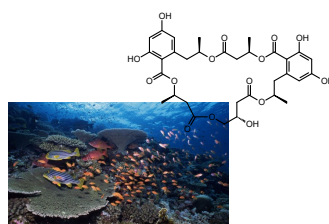
Symbiodinolide



16

(三) 多聚大环内酯类化合物

Poly-macrolides

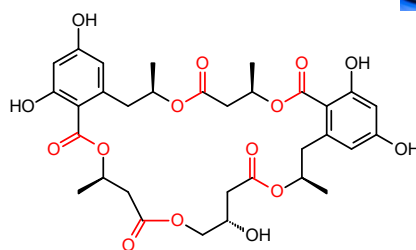


17



多聚大环内酯类化合物 指内酯大环中含有两个或更多酯键的化合物。

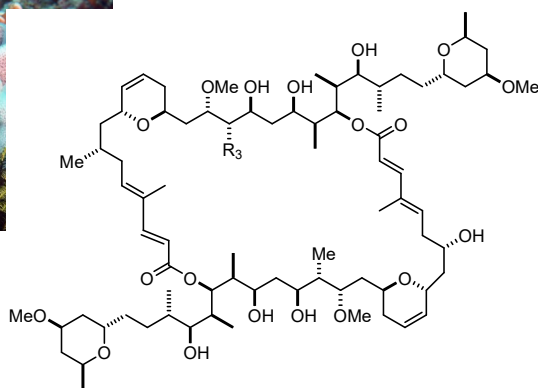
例：从海洋微生物 *Hypoxylon oceanicum* 分离的化合物 **15G256a-1**。



★ 具有一定的抗真菌活性。

18

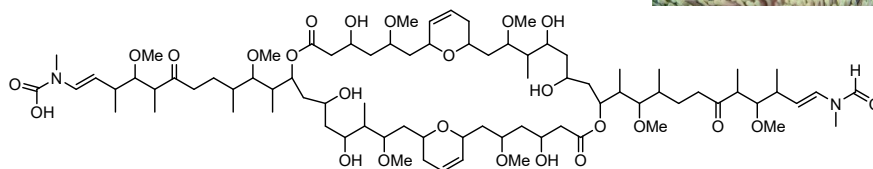
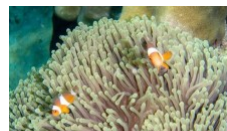
例：1985年从海洋海绵 *Theonella swinhoei* 中发现的海洋毒素 **Swinholide A**。



★ 具有强抑制癌细胞活性。

19

例：从珊瑚 *Hydrolithon reinboldii* 代谢物中分离出来的大环内酯 **Luminaolide**。

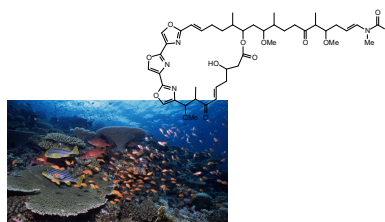


★ 具有罕见的化学结构。

20

(四) 其他类型的大环内酯类化合物

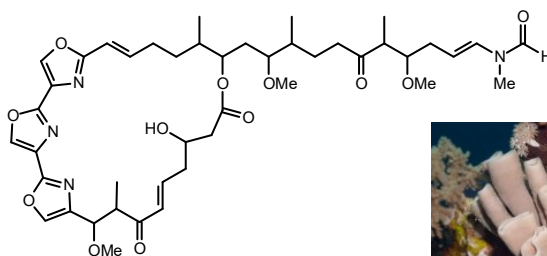
Other macrolide-types



21

有的大环内酯类 还发现含有如氢化吡喃螺环、噁唑环、噻吩环等复杂的结构。

例：从海绵 *Halichondria* sp. 中分离得到的 **Halichondramide**。

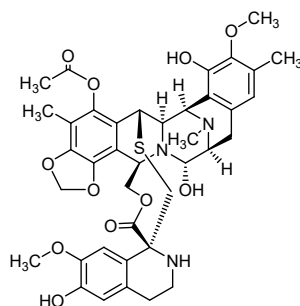


含有三个连续噁唑环的 25 元大环内酯。

22

例：来源于被囊动物红树海鞘*Ecteinascidia turbinata*的Ecteinascidin-743 (Et-743, 海鞘素)。

☞ 对直肠癌、乳腺癌、肺癌、黑色素瘤等有显著疗效。



☞ 为复杂的四氢异喹啉大环内酯生物碱。

★ 2007年欧盟批准该药用于晚期软组织肿瘤的治疗，成为第一个现代海洋药物（商品名：Yondelis, 中文名：曲贝替定）。



课外作业：

利用网络搜索查阅更多有关Ecteinascidin-743的知识介绍。



★ 挑选一名学生上讲台做相关知识介绍



此外，还从海洋生物代谢物中分离出一些含有硼、镁和镍等原子的大环内酯类化合物。



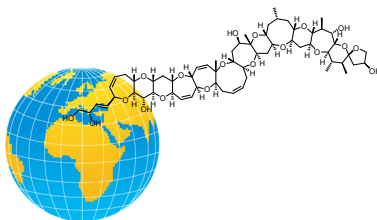
★ 大环内酯类由于在抗肿瘤、细胞毒性、神经毒性、抗病毒和抗真菌等多方面的生物活性引起了科学家们的极大兴趣。




25

二、海洋聚醚类

Polyethers



26

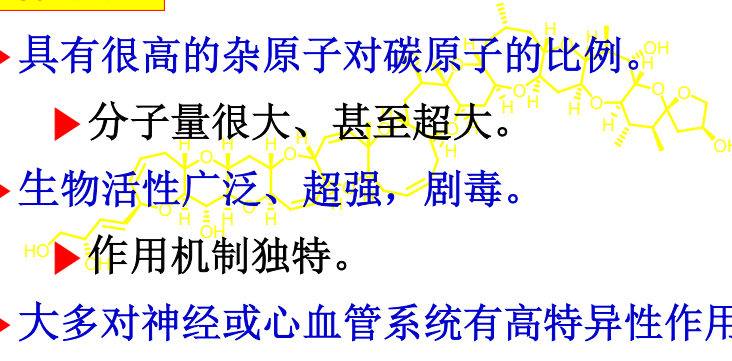



聚醚类化合物 是指分子结构中含有多个**含氧醚环**的海洋天然产物。



特点:

- ▶ 具有很高的杂原子对碳原子的比例。
- ▶ 分子量很大、甚至超大。
- ▶ 生物活性广泛、超强，剧毒。
- ▶ 作用机制独特。
- ▶ 大多对神经或心血管系统有高特异性作用。

● 是海洋天然产物中最重要的一类毒性成分。 27

很多类型的海洋天然产物都具有一定的生物毒性，主要如对人类造成的腹泻类毒性、麻痹类毒性、神经类毒性等。

但是，海洋毒素类化合物（**marine toxins**）一般指海洋聚醚类化合物。

**聚醚类分子按结构
又主要分以下四类：**

1. 梯形聚醚类
2. 线性聚醚
3. 大环内酯聚醚
4. 三萜聚醚

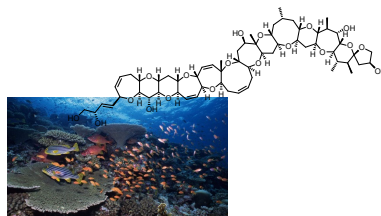


后面详细介绍 

29

(一) 梯形聚醚类化合物

Ladder-like or: Ladder-shaped polyethers



30

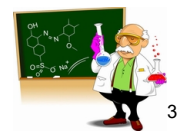
梯形聚醚类 分子结构中具有多个含氧醚环相互稠合，形成类似“梯”的骨架。

结构特点：

★分子骨架由一系列含氧5~9元醚环邻接稠合而成，形成一种陡坡式的梯形线状分子。

★稠环间以反式构型相连，相邻醚环上的氧原子交替位于环的上端或下端。

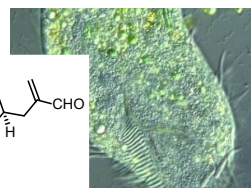
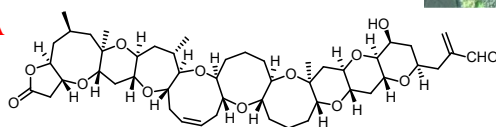
★分子结构的两端大多为醛酮酯、硫酸酯、羟基等极性基团。



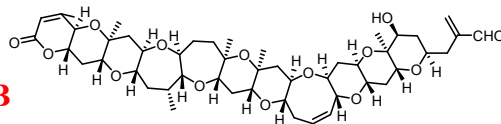
31

例：1981年中西香尔（Koji Nakanishi）从涡鞭毛藻 *Karenia brevis* 中发现的短裸甲藻毒素（Brevetoxin A）。

Brevetoxin A



Brevetoxin B



👉 重要的神经毒素。

👉 美国科学家 K. C. Nicolaou 在1995、1998分别完成了brevetoxin B和A的全合成。

32

美国哥伦比亚大学 中西香尔 教授**Prof. Koji Nakanishi**

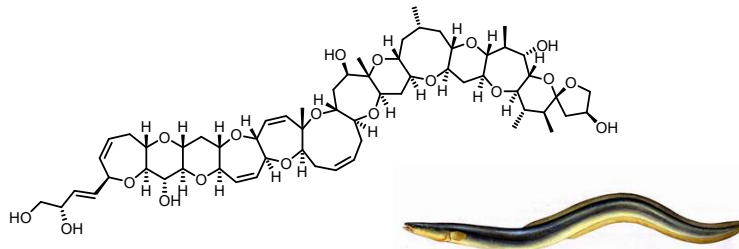
当代最著名的天然产物化学家，对天然产物化学的发展做出了杰出贡献，包括 250 多个结构独特的、很好生物活性的天然产物、结构确定方法学研究以及天然产物和生物现象关系等方面。

课外作业：

利用网络搜索查阅更多有关短裸甲藻毒素（Brevetoxins）的知识介绍。



例：1989年，日本科学家安元健从4,000 Kg 鳗鱼 *Gynnothorax jauanicus* 内脏中纯化出0.35 mg 西加毒素 (Ciguatoxin, CTX)。



- 👉 重要的神经毒素，比河豚毒素还要强100倍。
- 👉 2001年日本科学家平田正博完成全合成。
- 👉 目前共发现30多个CTX类似物。

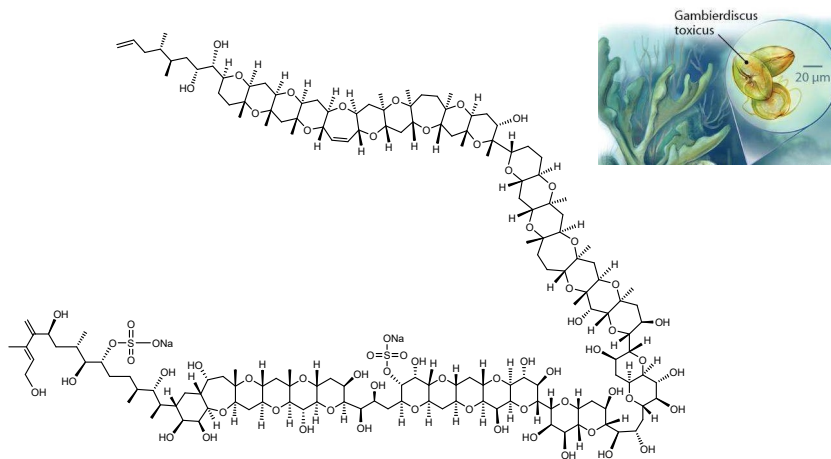
35

课外作业：

利用网络搜索查阅更多有关西加毒素 (Ciguatoxin) 的知识介绍。



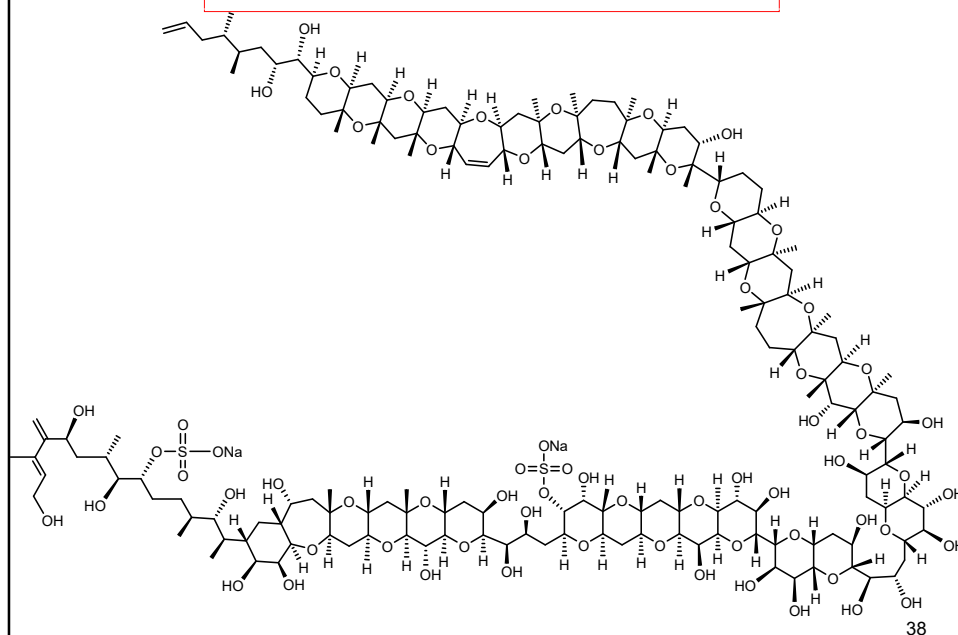
例：1992年，从 *Gambierdiscus toxicus* 发现刺尾鱼毒素（Maitotoxin, MTX）。



☞ 为非蛋白毒素中毒性最强的物质。

37

Chemical structure of MTX



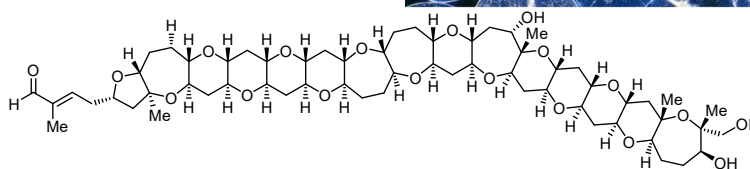
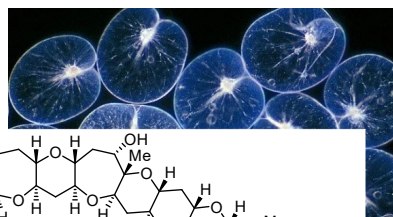
38

课外作业:

利用网络搜索查阅更多有关刺尾
鱼毒素 (Maitotoxin) 的知识介绍。



例: 2005年从赤潮甲藻 *Karenia mikimotoi* 中分离出一个含有15个连续的饱和醚环的聚醚 **Gymnocin B**。

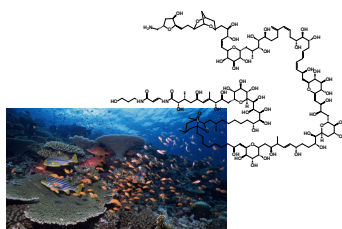


- 👉 迄今已知含连续醚环数量最多的聚醚。
- 👉 具有细胞毒性。
- 👉 对小鼠白血病细胞 P388 有细胞毒作用。

40

(二) 线性聚醚类化合物

Linear polyethers




41



线形聚醚类化合物 的分子结构中仅部分形成醚环，结构中还连接有高度氧化的碳（侧）链。

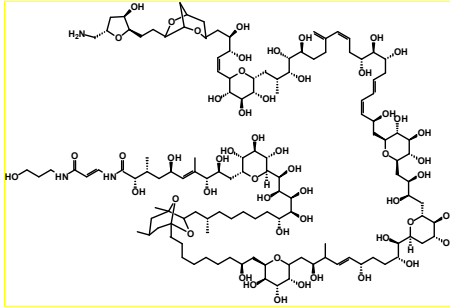
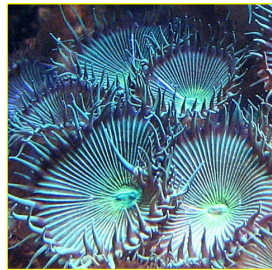
其他特点：

- ☞ 侧链上连有多个游离的羟基。
- ☞ 大多为水溶性化合物。
- ▶ 为重要的海洋毒素。

☞ 见下页例 

42

例：1982年从岩沙海葵*Palythora toxicus*中分离得到的岩沙海葵毒素（Palytoxin, PTX）。



- ☞ 毒性最强的非蛋白毒素之一。
- ☞ 具有很强的抗癌活性。
- ☞ 目前发现的最强的冠脉收缩剂。

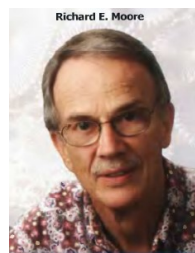
43



1982年，日本的Y. Hirata和美国的R. E. Moor同时报道了PTX的立体构型。



Yoshimasza Hirata
(平田义正) (Japan)

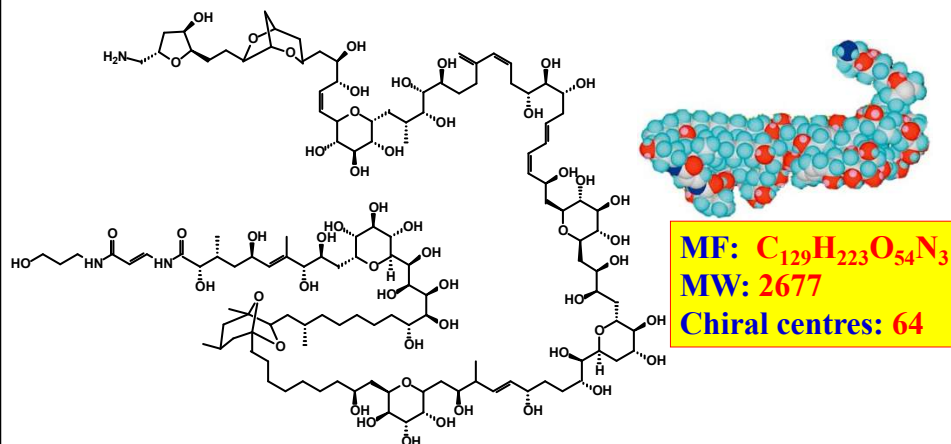


Richard E. Moore
(USA)

- ☞ 世界顶级天然产物化学家。

44

The stereo molecular model of palytoxin:

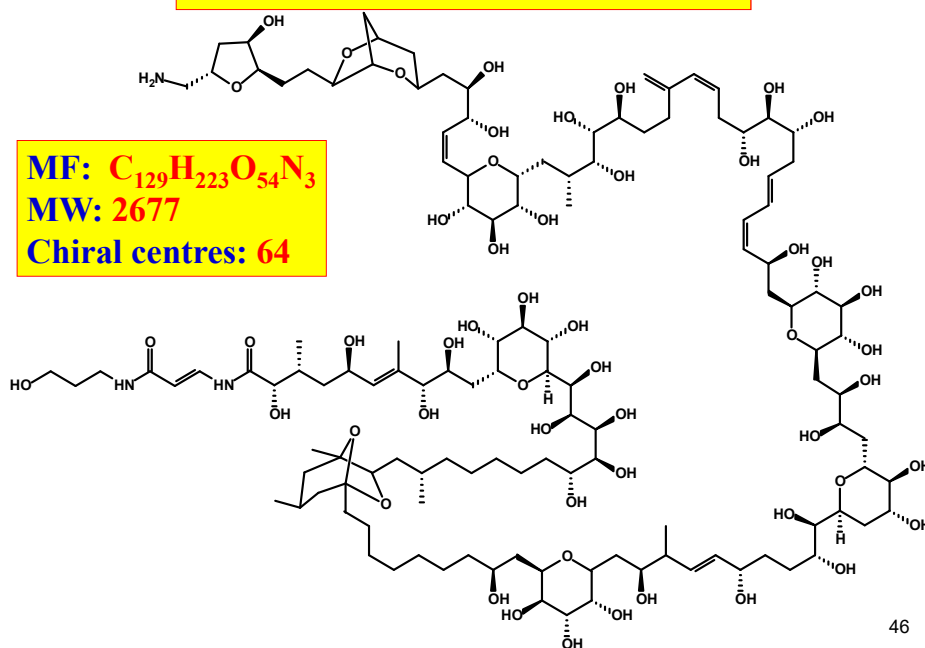


Despite palytoxin is relatively large molecular size, it does not contain repeating units, such as sugars and amino acids. There are 71 stereochemical elements (**64 chiral carbons and 7 *cis-trans* double bonds**), so that there could exist 2^{71} isomers!

45

(next page)

Chemical structure of PTX



46

“The Everest in organic synthetic chemistry”

Yoshito Kishi's group (28 persons), took 8 years to finish the total synthesis, at Harvard University, in 1989.



Yoshito Kishi

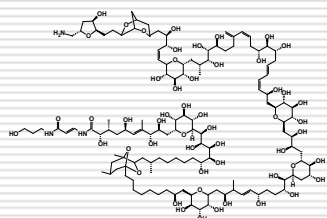
This feat is still considered today by many to be the greatest synthetic accomplishment ever, due to its complexity in structure.

- ⊙ **Total synthesis of palytoxin carboxylic acid and palytoxin amide. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111:7525-7530.**
- ⊙ **Synthesis of palytoxin from palytoxin parboxylic acid. *J. Am. Chem. Soc.*; 1994, 116: 11205-11206.**

课外阅读:

李鹭, 刘诣*, 李力更*, 王磊*, 史清文.
天然药物化学史话: 岩沙海葵毒素的全合成

[J]. 中草药, 2013, 44(18): 2630-2633.



作者单位: 河北医科大学药学院

天然药物化学史话: 岩沙海葵毒素的全合成

李鹭¹, 刘诣^{2*}, 李力更¹, 王磊³, 史清文¹
1. 安徽大学化学化工学院, 安徽 合肥 230601
2. 河北医科大学公共卫生学院, 河北 石家庄 050017
3. 河北医科大学药学院 药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

摘要: 岩沙海葵毒素 (palytoxin, PTX) 是从海洋生物软体珊瑚 *Palythoa hederis* 中发现的具有非常复杂且结构新颖、特殊的天然有机化合物, 其化学合成的成功令化学家叹为观止, 主要对岩沙海葵毒素全合成战略构思介绍。

自 1901 年诺贝尔化学奖开始, 在 150 余名获奖的科学家中至少三分之一是因其其在有机合成及其相关领域的杰出贡献而荣获诺贝尔化学奖的。在 1902 年德国化学家 Fischer 对糖和嘌呤等化合物的研究, 1945 年 Woodward 在复杂天然产物的全合成方面如奎宁 (quinine)、利血平 (reserpine)、土的宁 (strychnine)、维生素 B₁₂ (vitamin B₁₂) 等的研究, 1990 年 Corey 发展了有机合成理论和方法学即创造性地提出“逆合成分析法 (retrosynthetic analysis)”等。伟大的化学家 Woodward 曾经说过: “结构已知但未全合成的化合物, 对于化学家来说就像未攀登的高峰、未发现的海洋、未到达的星球、未开垦的土地”^[1]。人们通常认为, 未全合成的化合物具有独特的新颖结构, 远远超出了科学家的想象力, 复杂天然产物的全合成始终是有机合成化学家们想要征服的最高目标。天然产物全合成中最著名之一的就是岩沙海葵毒素 (palytoxin, PTX, 图 1) 的全合成。其化学合成的成功至今令化学家叹为观止。本文对有关岩沙海葵毒素的发现以及全合成做简要介绍, 以期对化学工作者开阔眼界、增长知识。

1 岩沙海葵毒素简介
1971 年 *Science* 杂志首次公开报道从美国夏威夷的 *Zoanthids* 中分离得到了 PTX^[1]。在历史中, 夏威夷的 Moore 教授研究团队从几乎全未知的 *Zoanthids* 中分离得到了 PTX 的分子式, 其分子量高达 2 677, 是一个复杂的化合物, 也是目前已知分子量最大的天然产物。它是目前已知分子量最大的天然产物。

收稿日期: 2013-04-11
基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81203041, 81272551), 教育部科学技术研究重点项目 (212014), 河北省自然科学基金资助项目 (H201200211, 662002, C2010006049), 河北省教育厅青年基金资助项目 (Q2012006), 河北医科大学教育科学研究所课题资助项目 (2012YB-01, 2012YB-02, 0904-17)
*通信作者: 李力更, 副教授, 博士生导师, 主要从事天然药物化学工程 2010 级药物化学专业学生, 同时兼任安徽大学英语语言文学专业 (第二学位), Tel: 15788357139 E-mail: 39120193@qq.com
*通信作者: 王磊, 博士, 副教授, Tel: 0311-86265024 E-mail: wanglei_050017@hotmail.com

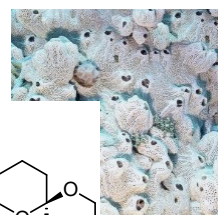
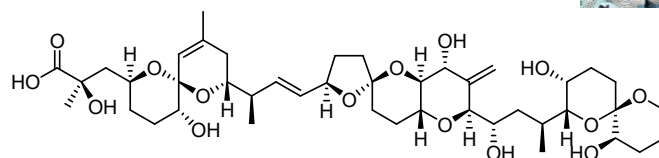
课外作业:

利用网络搜索查阅更多有关岩沙海葵毒素 (Palytoxin) 的知识介绍。



★ 挑选一名学生上讲台做相关知识介绍

例: 大田软海绵酸 (Okadaic acid) 最初是从海洋生物海绵 *Halichondria okadaii* 中分离得到。



▲ 含有 38 个碳脂肪酸的多醚结构。

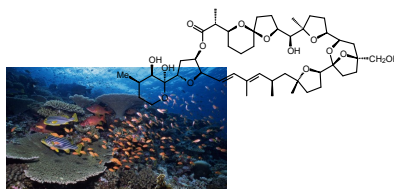
👉 具有强细胞毒性。

👉 目前共发现此类化合物 20 余个。

50

课外作业:

利用网络搜索查阅更多有关大田软海绵酸 (Okadaic acid) 的知识介绍。

**(三) 大环内酯聚醚类化合物****Macrolide polyethers**



大环内酯聚醚类 其分子中有多个稠合的醚环首尾相连或局部成环，形成大环内酯结构。

例：从扇贝 *patinopecten yessoensis* 中分离得到的扇贝毒素（Pectenotoxin）。






 目前共发现此化合物类似物 10 余个。

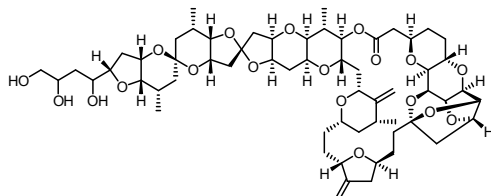
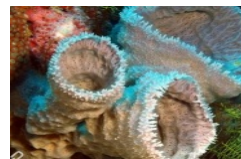
53

课外作业：

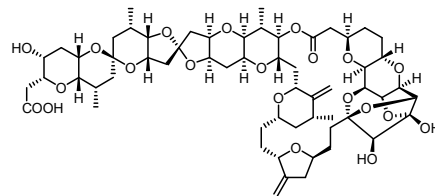
利用网络搜索查阅更多有关扇贝毒素（Pectenotoxin）的知识介绍。



例：从日本海绵 *Halichondria okadai* 中分离得到的 Halichondrin B 和 Norhalichondrin B。



halichondrin B

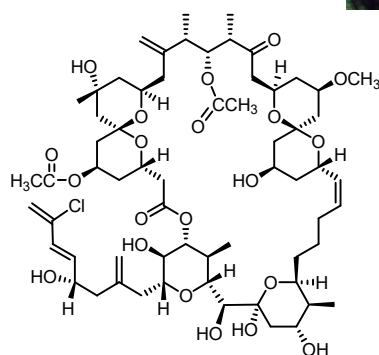
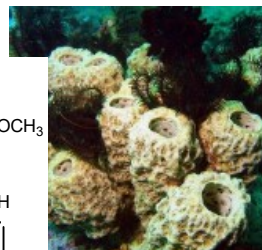


norhalichondrin B

- 👉 目前共发现此化合物类似物近 10 个。
- 👉 具有强的抗癌活性。
- ★ 可作为抗癌药物先导化合物。

55

例：1993 年从东印度洋海绵 *Spongia sp.* 中分离得到的 Spongistatin A。

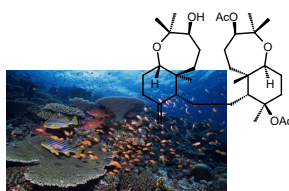


- 👉 对多种肿瘤模型表现出强烈的细胞毒性。

56

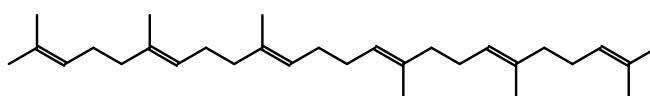
(四) 三萜聚醚类化合物

Polyether triterpenoids



57

三萜聚醚类 指由角鲨烯 (Squalene) 衍生而形成的一类海洋聚醚类。

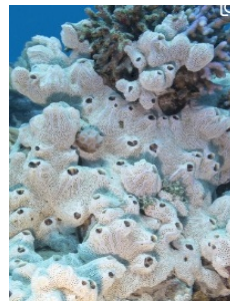
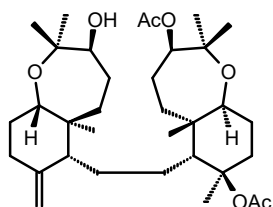


角鲨烯 (squalene)

- 👉 此类也可归类为海洋三萜类化合物。
- 👉 目前发现此类型化合物约 70 余个。
- 👉 此类化合物大多具有良好的抗肿瘤活性。

58

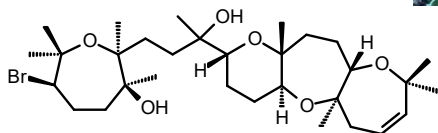
例：1990年从海绵 *Raspaciona aculeata* 中发现的 **Raspacinoin**。



☞ 为第一例发现的三萜聚醚化合物。

59

例：从印度洋红藻 *Chondria armata* 中发现的含溴原子的三萜聚醚 **Armatol A**。

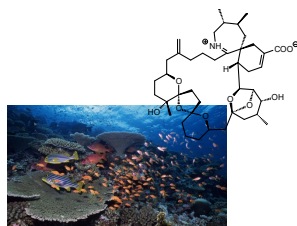


☞ 具有抗病毒、抗真菌和抗细菌活性。

60

(五) 其他聚醚类化合物

Others



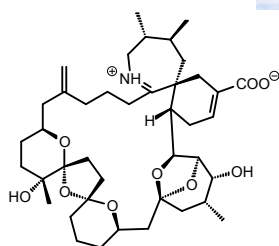
61



在海洋生物中还发现存在其它具有非常特殊结构的聚醚类化合物。

如：长链多羟基聚醚、生物碱聚醚，等。

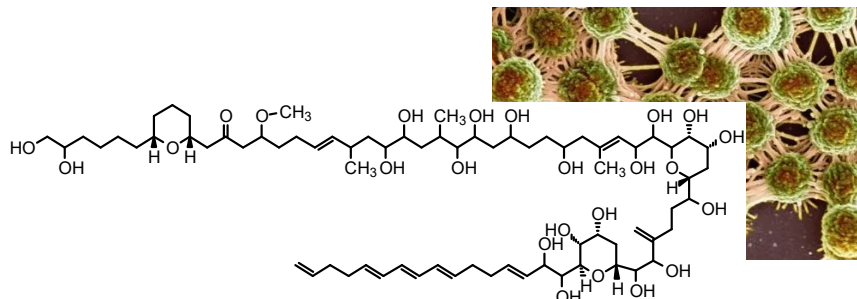
例：从牡蛎 *Pinna muricata* 中分离得到的毒性成分 Pinnatoxin A。



 为含有氢化吡喃螺环的大环聚醚生物碱。

62

例：2009年从海洋甲藻 *Amphidinium carterae* 中分离出多羟基聚醚 Carteraol E。



在其69个碳组成的线性结构中含有3个四氢吡喃环和19个羟基以及羰基等。

有非常强的鱼毒性。

★ 线性聚醚很可能是环聚醚的前体化合物。

63

研究发现，海洋聚醚类化合物的毒性机制和陆地上的毒素不同。

对这类物质的研究已经为化学、生命科学提供了一些从陆源天然产物中难以预料的信息。

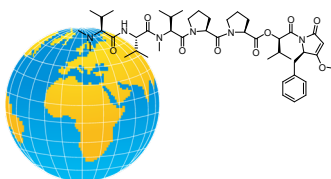


▶ 聚醚类毒素 有望在开发新型心血管药和抗肿瘤药物中发挥重要作用。



64

三、海洋肽类 Marine peptides



65



海洋肽类化合物 是指海洋生物产生的一大类特殊的含氮代谢天然产物。

▶ 由于海洋特殊环境，构成海洋肽类的氨基酸除常见氨基酸外，还有大量特殊的氨基酸。

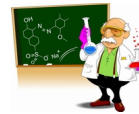
▶ 大多具有抗肿瘤、抗病毒、抗菌、及酶抑制剂等巨大开发潜力。



● 海洋多肽的研究涉及有机化学、生物化学、药理学、毒理学和神经生理学等多学科多领域。

66

海洋肽类化合物
主要分以下两类：



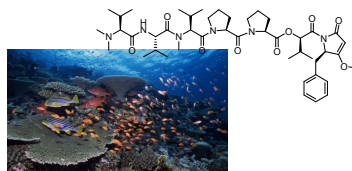
1. 海洋直链肽类
(marine linear-peptides)

2. 海洋环肽类
(marine cyclic-peptides)

👉 后面详细介绍 ➡

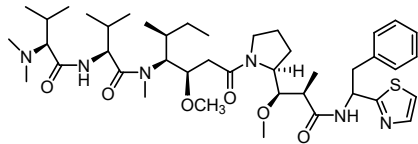
67

(一) 海洋直链肽类化合物
Marine linear-peptides

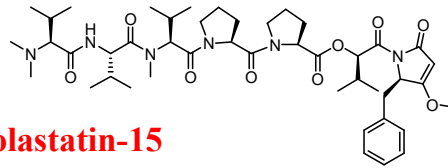


68

例：1981年从印度洋海兔*Dolabella auricularia*中，得18个含有特殊氨基酸的较短链的肽类化合物海兔毒肽（Dolastatin 1~18）。



dolastatin-10



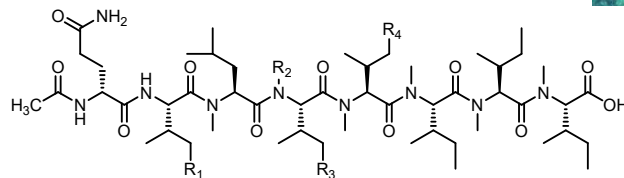
dolastatin-15



其中 Dolastatin-10、-15 具有强烈抑制肿瘤细胞生长的活性。

69

例：2006年从巴布亚新几内亚海域采集的海绵*Acremonium* sp.中分离到两个罕见的高度N-甲基化的线型八肽RHM-1、RHM-2。



RHM-1 $R_1=CH_3$ $R_2=H$ $R_3=CH_3$ $R_4=H$
RHM-2 $R_1=H$ $R_2=CH_3$ $R_3=H$ $R_4=CH_3$



对小鼠肿瘤细胞毒性较弱。

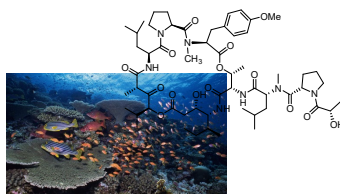
RHM-1还具有一定的抗菌活性。

70



(二) 海洋环肽类化合物

Marine cyclic-peptides



71



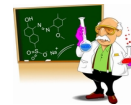
海洋环肽 (cyclopeptides) 的发现是近年海洋天然产物研究取得的一个**重要成果**。



 **目前已从海洋生物中分离出 300 多个环肽类化合物。**



海洋肽类化合物的特点：



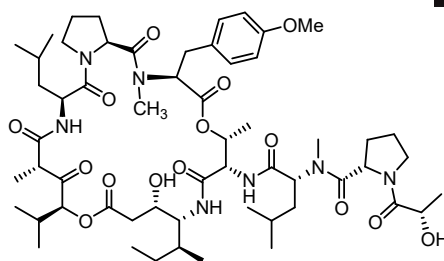
- 肽环的大小差别较大。
- 成环的方式有两种：
 - ☞ 环中氨基酸之间完全由肽键环合而成。
 - ☞ 环中含有一个通过酯键连接的氨基酸。

◆ 环肽化合物大多具有较强的抗病
毒、抗肿瘤、抗菌和酶抑制活性。



73

例：从被囊动物海鞘 *Trididemnum solidum* 中
分离出来的膜海鞘素（Didemnin B）。

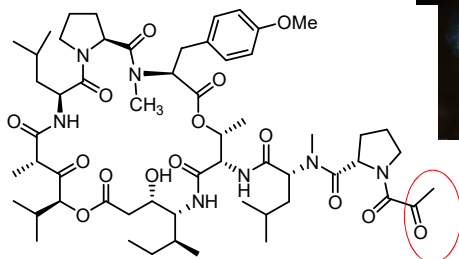


☞ 具有强抗肿瘤活性，有望作为药物推向市场。

74

例：从来自地中海海鞘 *Aplidium albicans* 中发现的脱氢膜海鞘素（Dehydrodidemnin B）。

可认为是膜海鞘素中一个羟基被氧化的二级代谢产物。



★ 具有广泛的抗肿瘤活性，其特点是可以直接杀死癌细胞，活性是膜海鞘素的20倍、是紫杉醇的80倍，且没有心脏毒性。

75

课外作业：

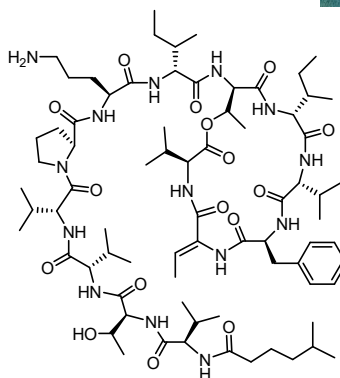
利用网络搜索查阅更多有关脱氢膜海鞘素（Dehydrodidemnin B）的知识介绍。



例：从海洋软体动物 *Elysia rufesens* 中分离得到的 Kahalalide F。



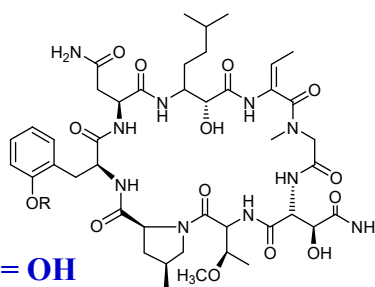
👉 可选择性改变肿瘤细胞的溶酶体膜，干扰癌细胞的溶酶体功能，通过非凋亡机制诱导肿瘤细胞死亡。



★ 2000 年欧洲批准其用于治疗非雄激素依赖型前列腺癌 I 期临床研究。

77

例：2009年从海绵 *Theonella swinhoei* 中得到两个新的环肽类化合物 Perthamides C 和 D。



perthamides C R = OH

perthamides D R = H

★ 体内实验表明具有显著的抗炎活性。

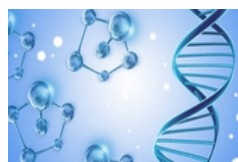
78

国内目前研究较多的**芋螺毒素** (conotoxins) 是由 7~41 个氨基酸残基组成的多肽类化合物。



☞ **芋螺毒素** 具有神经药理活性，对受体具有高选择性和亲和性。

● 可为神经生理学科中研究鉴定受体及其分子调控机制提供了丰富的分子探针。



79

课外作业：

利用网络搜索查阅更多有关**芋螺毒素** (Conotoxins) 的知识介绍。



接下个PPT文件

