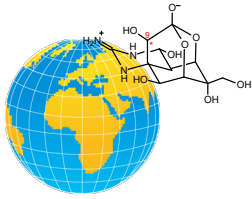


续前PPT

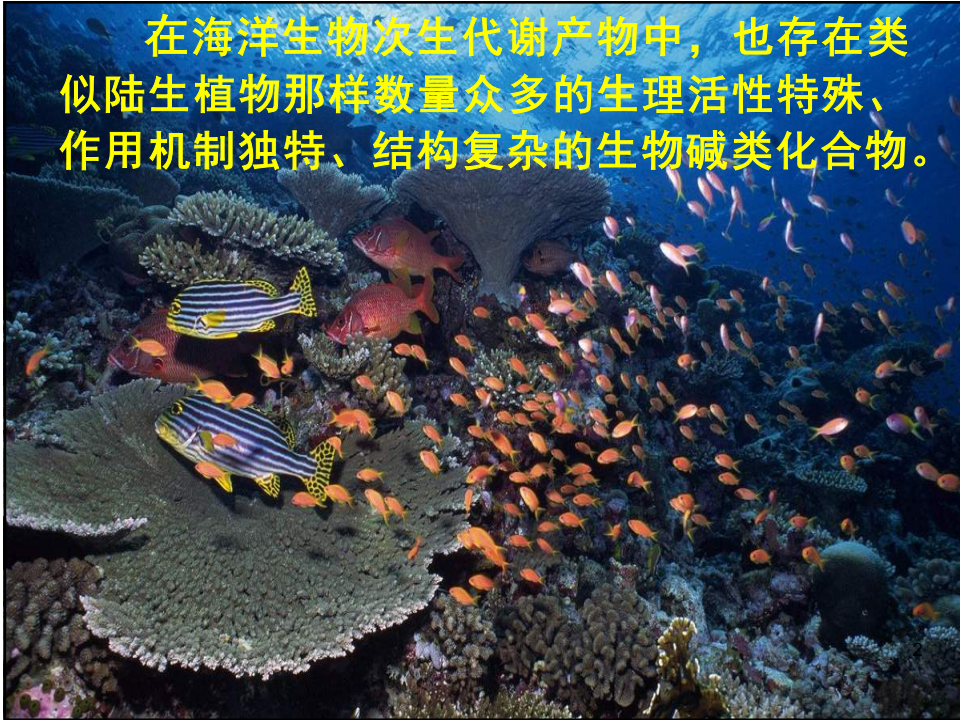


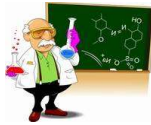
四、海洋生物碱 Marine alkaloids



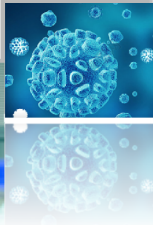

1

在海洋生物次生代谢产物中，也存在类似陆生植物那样数量众多的生理活性特殊、作用机制独特、结构复杂的生物碱类化合物。





已发现的海洋生物碱总数量约占海洋天然产物总量的约 15%。


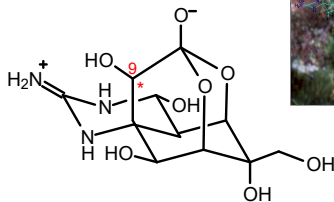


- 海洋生物碱大多具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎等活性。


3

例：1964 年确定结构的著名海洋生物碱
河豚毒素（Tertodotoxin, TDX）。

含有胍基的、笼形原酸酯类生物碱。



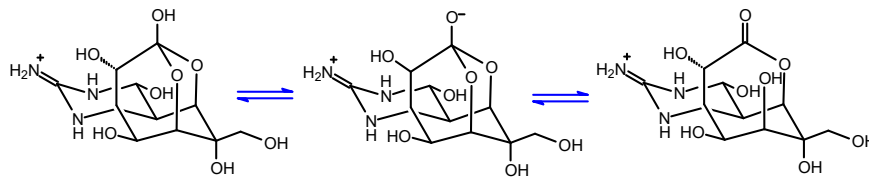
- ★ 毒性极大。
- ★ 具有局部麻醉作用。
- ★ 可作为神经学和药理学研究的标准工具药。



4

河豚毒素特殊的结构和性质：

- ▶ 含有胍基、笼形原酸酯类生物碱。
- ▶ 在有机溶剂、水中都不溶解，仅溶于乙酸等酸性溶剂。
- ▶ 在强碱性、强酸性溶剂中不稳定。
- ▶ 在溶液中以下平衡体存在：



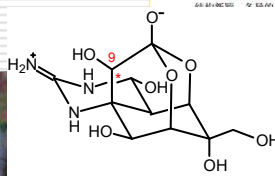
5

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

• 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

TTX) 是具有非常复杂结构的伟大成就之

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天然产物。这些天然产物不仅具有各种各样的生物活性，而且来源广泛。天然产物在人类历史上扮演着重要的角色，发现了一些影响人类历史进程和现代医学的化合物。河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX) 是具有非对称笼形结构的天然产物，其结构的确定、不对称全合成是 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 *Masculifer fugu* (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、气泡鱼、吹肚鱼、鸡泡鱼、曹郡君等。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, 但是食用后很可能导致食用者死亡, 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, 81202401); 河北省自然科学基金资助项目 (G2010000489, H2011206211); 河北省自然科学基金资助项目 (G20130017, 201220308); 教育部留学回国人员科研启动基金资助项目 (20120104); 第 54 届中国博士后科学基金面上项目 (2013J04240214); 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 (G20120210-141)

作者简介: 郭瑞霞 (1979—), 女, 河北石家庄人, 药师, 在读博士, 主要研究方向为天然产物的结构修饰以及活性研究, 已在 *J* 发表论文 10 余篇, Tel: 031186265614 13613309621 E-mail: grrx123@126.com

*通信作者: 史清文 (1964—), 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分离、

Tel: 031186261270 826265614 E-mail: shiqingwen@126.com

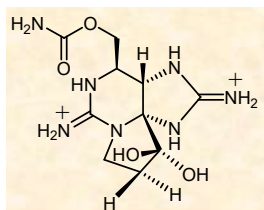
课外作业:

利用网络搜索查阅更多有关河豚毒素 (Tertodotoxin) 的知识介绍。

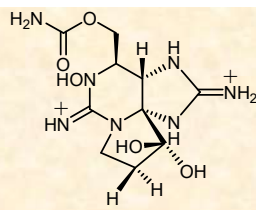


★ 挑选一名学生上讲台做相关知识介绍

例: 石房蛤毒素类化合物 (Saxitoxins) 是海洋生物中毒性最强的麻痹性毒素之一。



saxitoxin

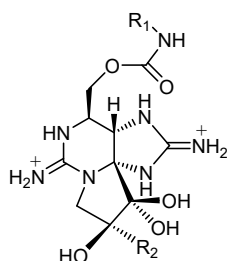


neo-saxitoxin



此类化合物是由石房蛤 *Saxidomus giganteus* 滤食甲藻 *Alexandrium sp.* 和蓝藻 *Gymnodinium sp.* 后在体内蓄积的毒素，因食用后会产生麻痹性中毒反应又称麻痹性贝毒 (paralytic shellfish poisons)。目前获得该类物约30个。

例：2008年，从贻贝 *Alexandrium tamarense* 中又确定4个石房蛤毒素化合物的结构。



	R ₁	R ₂
1	SO ₃ ⁻	H
2	H	H
3	SO ₃ ⁻	OH
4	H	OH

它们的发现扩充了PSPs毒素类的结构类型，尤其是相邻碳上分别具有罕见偕二醇结构的化合物3、4的发现。

9

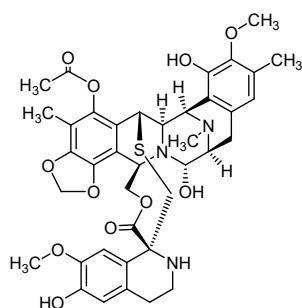
课外作业：

利用网络搜索查阅更多有关石房蛤毒素类（Saxitoxins）的知识介绍。



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**）。

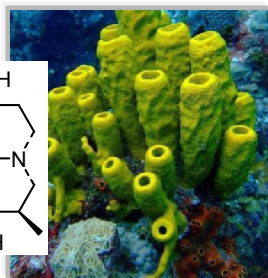
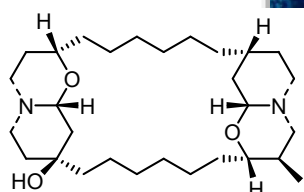


课外作业：

利用网络搜索查阅更多有关**Ecteinascidin-743**的知识介绍。



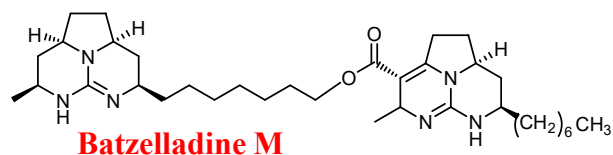
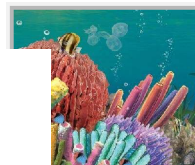
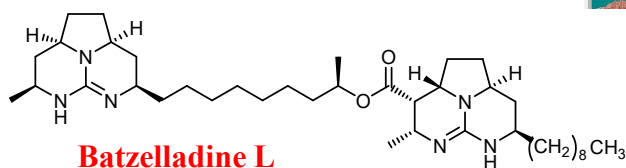
例：2005年从海洋生物海绵中得到的
Xestospongin B。



☞ 可以抑制 IP₃ 诱导的 Ca²⁺ 信号。

13

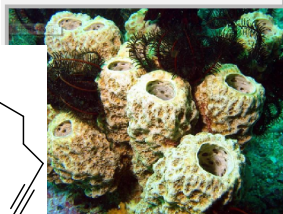
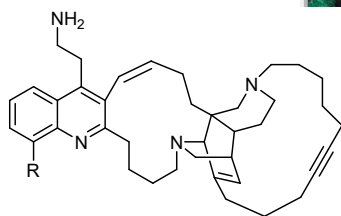
例：2007年从牙买加海域的海绵 *Monanchora unguifera* 中发现的两个多环胍类生物碱。



☞ 显示了强烈的抗 AIDS-OIs 活性。

14

例：2007年从海绵 *Neopetrosia* sp. 中分离得到两个含有多环结构的生物碱。



Njaoamine G R = H

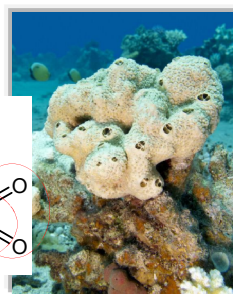
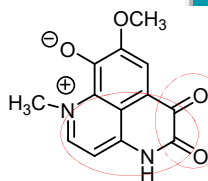
Njaoamine H R = OH

☞ 毒性非常强。

15

例：2009年从越南海绵 *Aptos aptos* 中得到的 **Aptanoneo**。

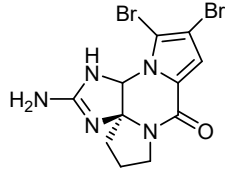
▶ 含有罕见的2个邻位羰基及1,6-二氮杂萘核骨架的两性化合物。



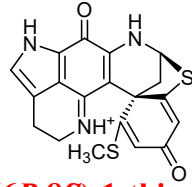
☞ 海洋产物结构多样性的例证。

16

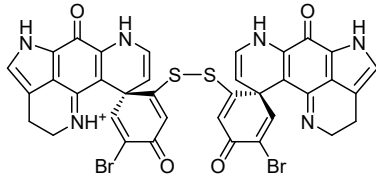
例：其他海洋生物碱的例子。



(-)-dibromophakellin



(+)-(6*R*,8*S*)-1-thiomethyl-discorhabdin G*/I



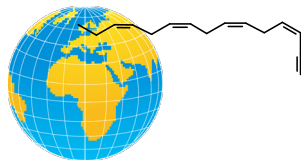
16*α*,17*α*-dehydro-discorhabdin W

海洋产物结构多样性的例证。


17

五、C₁₅ 乙酸原类化合物

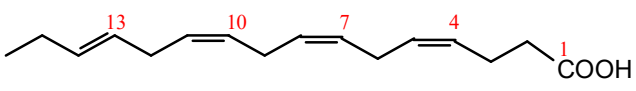
C₁₅-acetogenins



18

 **C15 乙酸原类** 指从乙酸乙酯或乙酰辅酶A生物途径合成的一类**非萜类**天然产物。

特点:
生源多为十六碳-4,7,10,13-四烯酸衍生物。



▶ 多含氧原子和卤素原子。

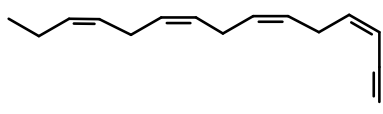
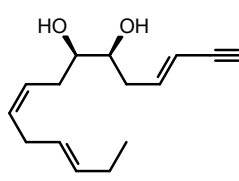
▶ 有直链也有环状结构,以含氧杂环为多。


▶ 多含双键或叁键侧链。


▶ 主要发现于红藻 *Laurencia* 属中。

19

例: 最简单的 C15 乙酸原类化合物。

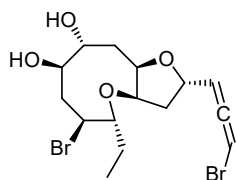



 为直链结构。

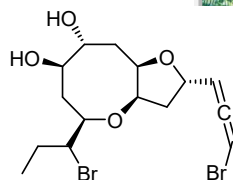
 **提问:** 这两个化合物的IUPAC名称?

20

例：2007 年从红藻 *Laurencia decumbens* 中得到的两个 C₁₅ 乙酸原类化合物。



laurendecumallene A



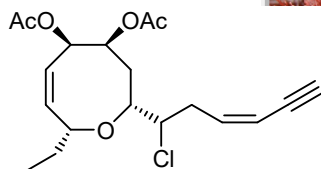
laurendecumallene B



☞ 含丙二烯结构。

21

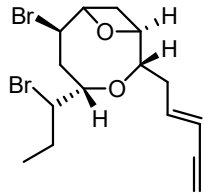
例：2008 年从希腊南部海域生长的红藻 *Laurencia glandulifera* 中分离出来一个 C₁₅ 乙酸原类化合物。




☞ 具有抑制葡萄球菌活性。

22

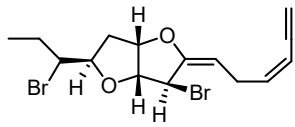
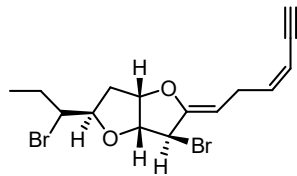
例：从海藻 *Laurencia glandulifera* 和 *L. nipponica* 中得到的含有溴原子的 **Laureatin**。



 具有很好的杀幼蚊活性。

23

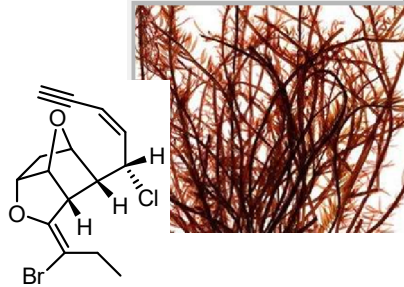
例：从红藻 *Laurencia obtusa* 中分离得到两个 C₁₅ 乙酸原类化合物。



 具有较强的细胞活性。

24

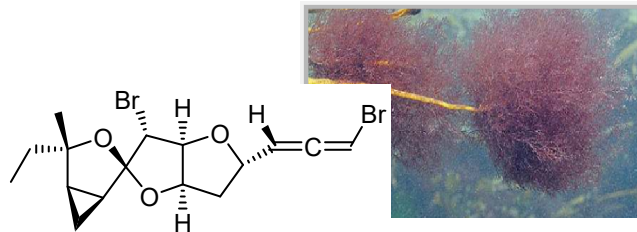
例：从红藻 *Laurencia* sp. 得到的 Lembyne A。



具有抗菌活性。

25

例：2005年在日本海域的红藻 *Laurencia* 中发现一个新颖结构的 C₁₅ 乙酸原类化合物。

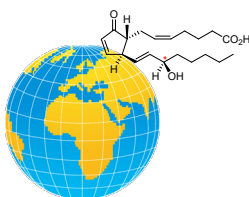


含有环丙烷结构。

26

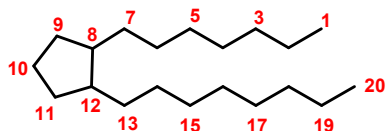
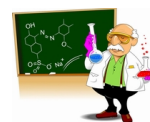
六、前列腺素类

Prostaglandines *or*: Prostanoids



27

前列腺素类化合物 是一类具有重要生理活性的化合物。



★ 其由一个环戊烷骨架与一个7碳侧链、一个8碳侧链组成的含20个碳的非二萜类、不饱和脂肪酸衍生物。

★ 最新研究表明：前列腺素类除具有前列腺素样活性外，还表现出一定的抗肿瘤活性。

28



提问:

前列腺素类具有什么样的生理活性?

The slide features a cartoon teacher standing by a chalkboard, a student sitting at a desk, and several colorful crayons. A green arrow points to the right, and a purple wavy line is on the right side.

前列腺素的主要生理活性：

(百度百科)



(1)对生殖系统作用：

作用于下丘脑的黄体生成素释放激素的神经内分泌细胞，增加黄体生成素释放激素的释放，再刺激垂体前叶黄体生成素和卵泡刺激素分泌，从而使睾丸激素分泌增加。前列腺素也能直接刺激睾丸间质细胞分泌。可增加大鼠睾丸重量、核糖核酸含量、透明质酸酶活性和精子数量，增加精子活动。前列腺素维持雄性生殖器官平滑肌收缩。精液中PG使子宫颈肌松弛，促进精子在雌性动物生殖道中运行，有利于受精。但大量前列腺素，对雄性生殖机能却有抑制作用。

(2)对血管和支气管平滑肌的作用：

不同的前列腺素对血管平滑肌和支气管平滑肌的作用效应不同。前列腺素E和前列腺素F能使血管平滑肌松弛，从而减少血流的外周阻力，降低血压。

(3)对胃肠道的作用：

可引起平滑肌收缩，抑制胃酸分泌，防止强酸、强碱、无水酒精等对胃粘膜侵蚀，具有细胞保护作用。对小肠、结肠、胰腺等也具保护作用。还可刺激肠液分泌、肝胆汁分泌，以及胆囊肌收缩等。

(4)对神经系统作用：

广泛分布于神经系统，对神经传递质的释放和活动起调节作用，也有人认为，前列腺素本身即有神经传递质作用。

(5)对呼吸系统作用：

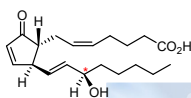
前列腺素E有松弛支气管平滑肌作用，而前列腺素F则相反，是支气管收缩剂。

(6)对内分泌系统的作用：

通过影响内分泌细胞内环腺苷酸(CAMP)高低水平，来影响激素的合成与释放。如促使甲状腺素分泌和肾上腺皮质激素的合成。也通过降低靶器官的CAMP水平，而使激素作用降低。



从海洋生物中发现前列腺素类化合物是海洋天然产物研究最重大成果之一。



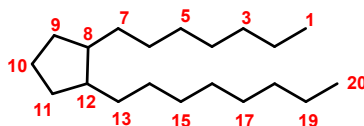
海洋前列腺素类的发现不但进一步推动了对前列腺素类的研究，也促进了对海洋生物活性物质更深入的研究。

32



前列腺素类化合物的结构特点：

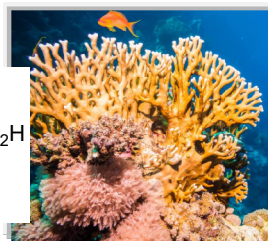
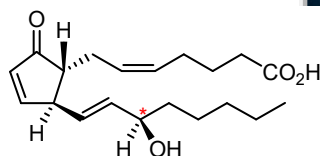
两个侧链连接在环戊烷骨架中相邻的两个碳原子上。



- ▲ 海洋前列腺素 绝大多数在C-15为 *R* 构型。
- ▲ 而在哺乳动物中发现的前列腺素类在C-15位均为 *S* 构型。

33

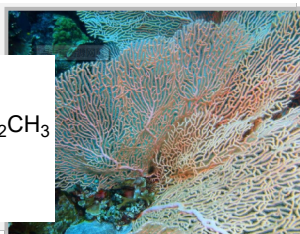
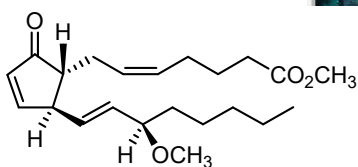
例：1969年从佛罗里达海域柳珊瑚 *Plexaura homomalla* 中首次分离得到的海洋前列腺素 **15-*epi*-PGA₂**。



★ 从海洋生物中发现前列腺素类化合物改变了前列腺素研究的被动局面。

34

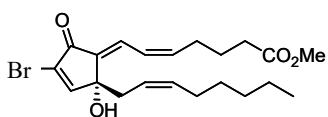
例：2006年从日本海洋生物 *Palythoa kochii* 中分得的 **PGA₂**。



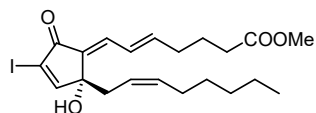
具有与紫杉醇相同的促进微管聚集作用机制，但细胞毒性较紫杉醇弱。

35

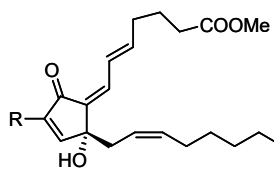
例：2004年从台湾八放珊瑚 *Clavularia viridis* 分得 4 个含卤原子的前列腺素类化合物。



bromovulone II



iodovulone II



bromovulone III R = Br
iodovulone III R = I



其中 **bromovulone III** 具有显著抗癌活性。

36



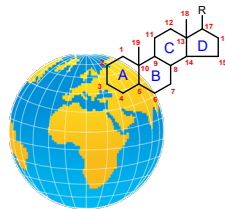
从海洋生物还分离出来含有一些特殊结构骨架、以及含有卤素的前列腺素类化合物。

研究发现，碘取代的前列腺素类具有较强的细胞毒活性。



七、海洋甾体类

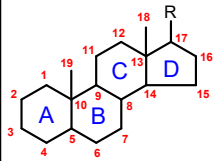
Marine steroids





目前从海洋生物二次代谢物中
已发现超过 500 个甾体类化合物。

★ 海洋甾体类大多与陆生甾体类
具有迥然同的结构，如：



- ☞ 在结构上含有较多含氧取代基。
- ☞ C-17 位上没有侧链，或仅含烷基化的侧链，或侧链在 12 个 C 之间。
- ☞ 不同的立体取代构型。

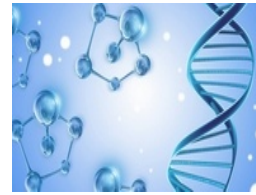
39

复 习:

第八章 甾体化合物 章节中
有关甾体母核的结构特点。



已发现海洋甾体类具有溶血作用、抗肿瘤、抗病毒、抗菌、抗炎、麻醉、降压、酶抑制等等生物活性。



含多个氧原子的海洋甾体具有更好地参与细胞增殖作用，很可能是潜在的抗癌药物。



参考文献:

Sarma NS, Krishna MS, Pasha SG, *et al.*
Marine metabolites: the sterols of soft coral
[J]. Chem Rev, 2009, 109: 2803-2828.

★ 此文献对海洋甾体类化合物进行了非常全面的总结。

Chem. Rev. 2009, 109, 2803-2828 2803

Marine Metabolites: The Sterols of Soft Coral†

Nittala S. Sarma,^{1,2} Sri. Gouse Pasha,¹ Thota S. Prakasa Rao,¹ Y. Venkateswarlu,³ and P. S. Parameswaran¹

School of Chemistry, Andhra University, Visakhapatnam-530 003, India, OCS-I, Indian Institute of Chemical Technology, Hyderabad-500 007, India, and National Institute of Oceanography, Dona Paula, Goa-403 004, India

Received October 28, 2008

Contents			
1. Introduction	2803	9.2.3. 3β,11α,12β-Trihydroxy Sterols	2824
2. Biosynthesis	2805	9.2.4. 5β,10-Epoxy Sterols (Figure 16)	2824
		9.3. Hippurin-like Sterols from Alcyonacea	2824
		10. Conclusions	2825
			2825

8. C(3) Ketones and Ring A Aromatized Sterols (Class D Sterols) 2820

8.1. C(3) Ketones 2820

8.1.1. Dieneones (Figure 18) 2820

8.1.2. Δ¹-Enones (Figure 19) 2821

8.1.3. Δ¹-Enones (Figure 20) 2821

8.1.4. Ring A Saturated Ketones (Figure 21) 2822

8.2. Ring A Aromatized Sterols (Figure 22) 2822

8.2.1. 19-Nor Steroids 2822

8.2.2. C(1)-C(10) Seco Sterols 2822

8.3.3. Rings Degraded and Connected Sterols (Figure 23) 2822

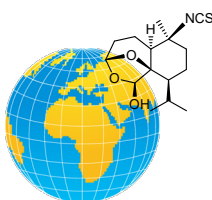
9. Hippurins and Associated Sterols (Class E Sterols) 2823

10. Conclusions 2825

† First authors: Late Professors of Andhra University and IIT, respectively. Fax: +91 989 2135711; 8667 46485. E-mail: nittala@iict.ac.in

10.1021/cr800003a0000 CCC: \$71.50 © 2009 American Chemical Society
 Published on Web 05/12/2009

八、海洋萜类 Marine terpenoids



43

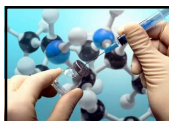


海洋萜类化合物包括单萜、倍半萜、二萜、二倍半萜等。

大量含卤素原子的萜类从海洋生物中不断地被发现，改变了以往人们认为卤代有机化合物在自然界中很少存在、甚至认为卤代有机化合物均有毒的不正确看法。

在陆生生物中比较少见的二倍半萜类在海洋微生物和海绵中却较多发现，有报道1996~2006年间仅从海绵中分离出的呋喃二倍半萜达260多个。

44

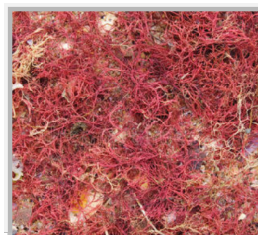
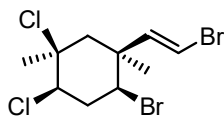


海洋萜类的生物活性也比较广泛。

如：海洋二倍半萜的生理活性主要包括细胞毒性、抗微生物、拒食抗血小板凝聚等，尤其是在抗炎活性方面更为突出。



例：从红藻 *Portieria hornemanni* 中分得到的卤代单萜 **Halomon**。

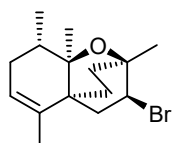


不但具有独特的作用机制，而且对不敏感的癌细胞系具有选择性活性。

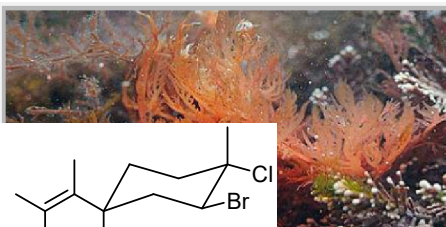
★ 已被 NCI 确定为抗癌先导化合物。

46

例：2009年从中国东海采集的红藻*Laurencia composita* 中发现了两个倍半萜类化合物。



2-bromospironippol



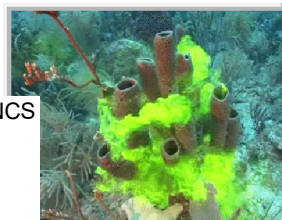
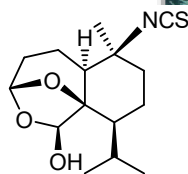
laurencomposidiene

👉 结构非常有特点。

47

例：2008年从海绵 *Axinyssa aplysinoides* 中得到的 Axiplyn A。

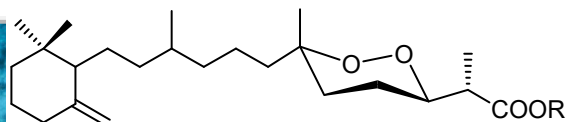
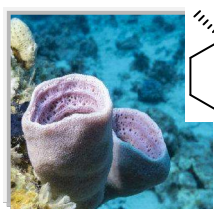
👉 含有特殊官能团异硫氰基



👉 具有细胞毒性。

48

例：2007年从生长在西太平洋巴布亚新几内亚海域海绵 *Diacarnus levii* 中分离得到的含过氧链的降倍半萜类化合物。



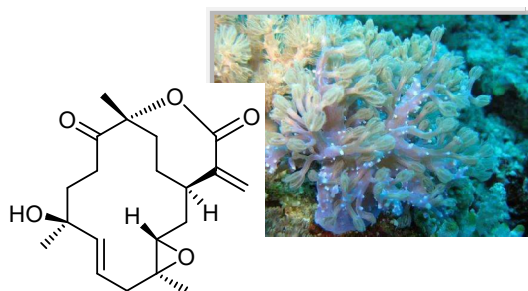
diacarnoxide A R = CH₃

diacarnoxide B R = H

👉 Diacarnoxide B 也是第一个与广泛应用于研究缺氧活化细胞毒素替拉扎明（tirapazamine）结构完全不同、新类型的缺氧细胞毒素，研究还发现其结构中的过氧基团会使活性增加。

49

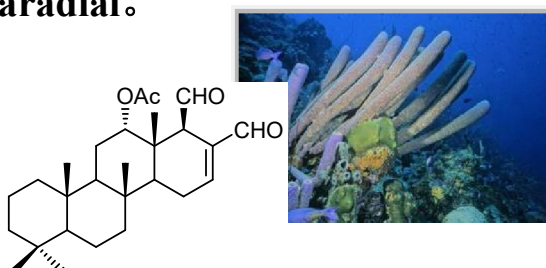
例：2009年从中国台湾南部海岸采集的软珊瑚 *Sinularia flexibilis* 中分离得到西松烷（cembrane）型二萜类成分 **Flexilarin D**。



👉 表现出很强的抗 Hep2 肿瘤细胞毒性。

50

例：2007年从海绵*Cacospongia mollior*中得到的含有1,4-二醛基特殊结构的二倍半萜类化合物Scalaradial。

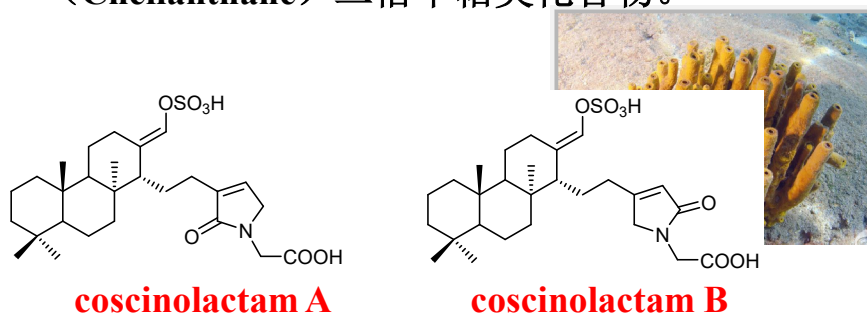


👉 具有抗炎活性。

▶ 可作为新型抗炎药物的前体化合物。

51

例：2009年从海绵*Coscinoderma mathewsi*中分离到两个新的含N原子的粉背蕨烷型（Cheilanthane）二倍半萜类化合物。



👉 具有抗炎活性。

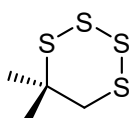
▲ 可作为新型抗炎药物的前体化合物。

52

在海洋生物代谢物中还发现了在陆生生物代谢物中罕见的含硫大环化合物。



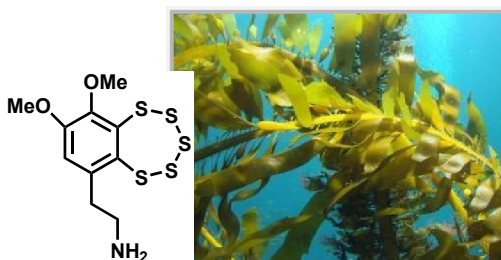
例：发现的第一个海洋多硫环状化合物
2-methyl-propane-1,2-dithio。



👉 2007 年完成了全合成。

55

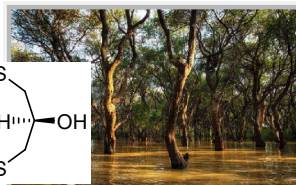
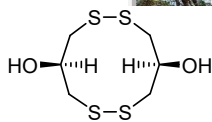
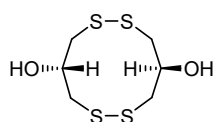
例：从海藻 *Lissoclinun vareau* 中分离得到环状多硫化合物 **Varicin**。



👉 具有显著的抗肿瘤活性，其活性比 5-氟尿嘧啶细胞毒性高 100 倍。

56

例：2009年从生长在中国广东的海洋植物红树林*Bruguiera gymnorhiza*中首次发现两个含多硫原子的十元环化合物。

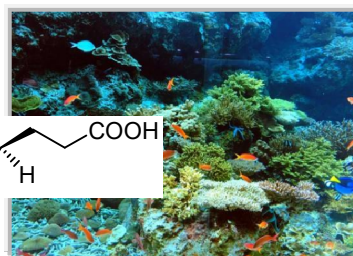
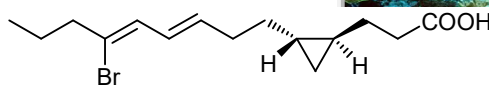


☞ 其生物活性研究正在进行中。

▲ 红树林是热带、亚热带地区特有的常绿灌木或小乔木群落，生长于陆地与海洋交界带的滩涂浅滩，是陆地向海洋过渡的特殊生态系统。其突出特征是根系发达、能在海水中生长。

57

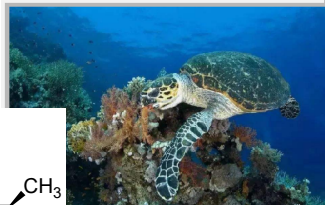
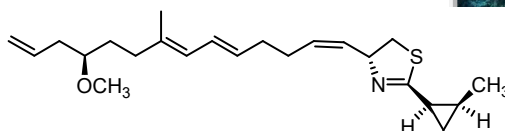
例：2005年从海洋青蓝菌中得到的脂肪酸
Majusculoic acid。



☞ 具有显著的抗真菌活性。

58

例： 在海洋微生物加勒比海鞘丝藻 *Lyngbya majuscula* 得到的含有罕见噻唑环的海洋代谢产物 **Curacin A**。

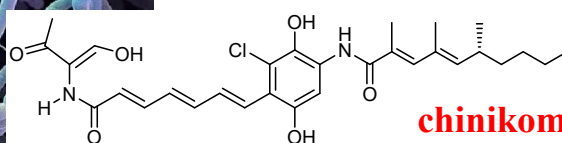
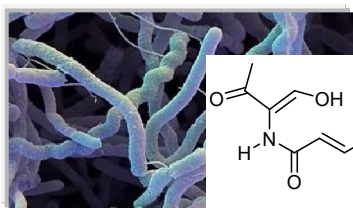


☞ 具有选择性抗肿瘤细胞活性。

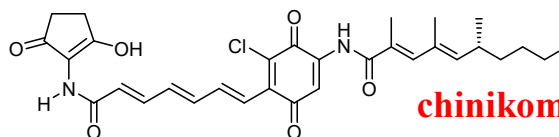
▶ 现正在研究以 **Curacin A** 为先导物合成系列衍生物中筛选新一代抗肿瘤药物。

59

例： 2005 年从海洋链霉菌 *marine streptomycetes* 中发现两个结构新颖的化合物。



chinikomycin A



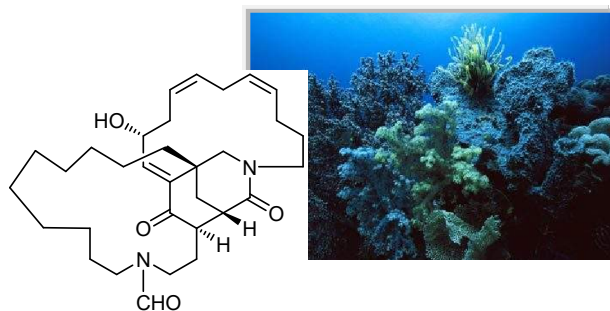
chinikomycin B

☞ 后者实际为前者的醌式结构。

☞ 具有明显抗肿瘤活性。

60

例：2009年从海绵 *Haliclona* sp. 中得到一个有特殊骨架的大环酰胺类化合物**Haliclonin A**。



具有其表现出中等强度的细胞毒性和对不同菌株的抗菌活性。

61

In Add.

2008年，美国科学家Osamu Shimomura（下村修）、Martin Chalfie和Roger Y. Tsien（钱永健）因发现和发展了绿色荧光蛋白（GFP）而共同荣获本年度的诺贝尔化学奖。



下村修
(1938~)



Martin Chalfie
(1947~)



钱永健
(1952~)

For their investigations on GFP.

62

课外阅读:

史清文*, 李力更, 王于方, 霍长虹, 张曼丽.

海洋天然产物化学研究新进展

[J]. 药学报, 2010, 45(7):1212-1223.

作者单位: 河北医科大学药学院

药学报 Acta Pharmaceutica Sinica 2010, 45 (07): 1212-1223

海洋天然产物化学研究新进展

史清文*, 李力更, 王于方, 霍长虹, 张曼丽
(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: 近年来海洋天然产物越来越引起科学家的关注, 在浩瀚的海洋中存在着大量令人激动、活性独特、具有独特生理活性的天然产物, 它们是海洋生物作用机制的主要源泉。本文

(2010) 10-1212:12
marine natural products
ng-hong, ZHANG Man-li
of Pharmaceutical Sciences,
7, China)

Abstract: Ocean is a unique and vast resource that provided a diverse array of intriguing natural products. Marine natural products have demonstrated significant and extremely potent biological activities and have captured the attention of natural products chemists in the past few decades. It is increasingly recognized that a wealth of fascinating natural products and novel chemical entities will play a dominant role in the discovery of useful leads for the development of pharmaceutical agents and provide useful probes to lead to breakthroughs in a variety of life-science fields. This article focused on the research progress of chemistry of marine natural products in recent five years.


Key words: chemistry of marine natural products; marine medicine; research progress


生命起源于海洋, 海洋特殊生态环境中的生物资源已成为拓展天然药物资源的新空间, 也是目前资源最丰富、保存最完整、最具新药开发潜力的新领域。海洋生物的多样性加之特殊的生活环境决定了海洋生物次生代谢产物的多样性, 其多样性不仅表现在元素种类、取代基类型等特征上, 更主要表现为骨架类型的特殊性。海洋天然产物结构的多样性甚至远远超出科学家的想象, 国内曾有专家对海洋天然产物研究的历史、现状和未来等做了一定介绍^[1]。

收刊日期: 2010-03-31
基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81073151), 河北省自然科学基金资助项目(085602, 1210000559), 河北省自然科学基金资助项目(12000-021) 河北医科大学教改重点项目(2008-01)。
通信作者: Tel: 86-311-8525834, E-mail: shiqingwen@hbtu.edu.cn

本文报道 5 年发现的结构独特或生物活性显著的海洋天然产物如大环内酯类、聚醚类以及海洋霉素、甾醇类、多肽类、生物碱、前列腺素类等代表性化合物的研究进展做简要总结。

1 大环内酯类 (macrolides)
大环内酯类是海洋生物中常见的一类化合物, 研究表明大环内酯类化合物常有抗肿瘤活性, 如早期发现的 Ecteinascadins 743 (E-743) 为含有四氢吡喃环的海洋大环内酯类生物碱, 对晚期阶段的肺癌如乳腺癌、食管癌、肺癌、黑色素瘤等疗效显著, 2007 年 9 月欧盟已批准该药 (商品名 Yondelis) 用于晚期软组织肿瘤的治疗, 从而成为第一个现代海洋药物^[2]。从 Amphitetrin 属不同的菌株培养液中分离得到 45 个含 12~26 元环不等的大环内酯类化合物如






* 海洋天然产物提取分离特点

Extraction & Isolation

(简介)



64

由于海洋生物的自身特点、海洋次生代谢产物结构差异非常大，所以在采集、前处理、提取、分离等与陆生植物的处理明显不同。

海水中样品采集：



深水样品采集装置：



65

大致处理思路：



脂溶性成分：

可按一般分离方法分离。

极性较大的水溶性成分：

一般先脱盐处理，然后用各种色谱法反复处理。



★ 具体实际工作时一定要参考有关文献。

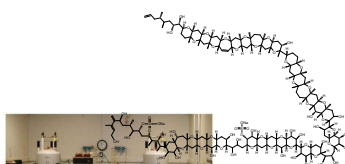
66



* 海洋天然产物结构鉴定

Structure elucidation of marine natural products

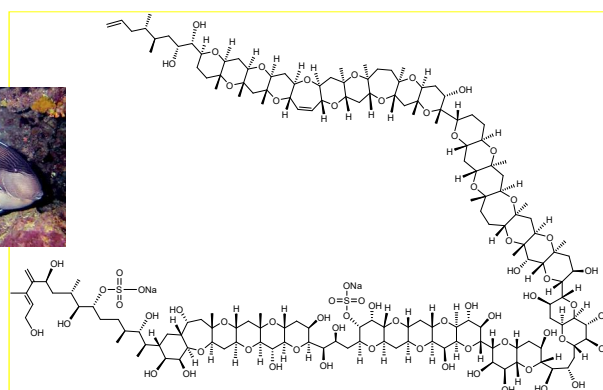
(简介)



Two Bruker 400 MHz DFX-400 Spectrometers

67

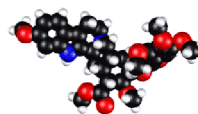
👉 1992 年，代表现代鉴定技术在天然产物化学结构研究中最高应用水平的刺尾鱼毒素 (Maitotoxin) 的结构鉴定圆满完成。



★ 是目前发现的最复杂的天然产物之一。

68

二维NMR、MS技术的逐渐应用和成熟，大大加快了对天然产物研究的进程，使得一些复杂结构的海洋天然产物完成了结构鉴定，其中不乏分子量超过2,000甚至3,000的超级碳链化合物。



👉 2002年三位科学家因在生物大分子结构鉴定方面的贡献共同荣获诺贝尔化学奖。

71

In Add.

2002年，瑞士科学家 K. Wuethrich 因“发明利用核磁共振技术测定溶液中生物大分子三维结构的方法”荣获本年度诺贝尔化学奖（1/2）。



Kurt Wuethrich
(1938~)

👉 *For his development of nuclear magnetic resonance spectroscopy for determining the three-dimensional structure of biological macromolecules in solution.*

72

In Add.

2002年，美国科学家 **J. B. Fenn** 和日本科学家 **Koichi Tanaka** 因“发明了对生物大分子的质谱分析法”共同荣获本年度诺贝尔化学奖（1/2）。



John B. Fenn
(1917~)



Koichi Tanaka
(1959~)

For their development of soft desorption ionisation methods for mass spectrometric analyses of biological macromolecules.

73

由于海洋天然产物结构复杂，大多需要各种波谱技术以及与化学法结合完成结构确定。

如：各种二维、三维 NMR；
一级和二级 MASS；
化学降解；
衍生物制备；
部分合成或全合成对照；
等等。



Two Bruker 400 MHz DPX-400 Spectrometers

★ 在此不再做介绍。

74

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.



作者单位: 河北医科大学药学院

· 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 050031
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 天然产物化学史话系列文章旨在回顾天然产物化学的发展历史, 总结和展望天然产物化学的研究现状。

abstract: history of natural products with 121 papers cited. This article is one of the series of historical notes on natural product chemistry published in this journal, which are reviewed and summarized. The developing future is looked forward.

Key words: natural product chemistry; natural medicine chemistry; structural elucidation; ultraviolet spectroscopy; infrared spectroscopy; mass spectrometry; nuclear magnetic resonance spectroscopy

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: 河北省自然科学基金项目(15962764D), 河北省中医药管理局课题(2016060), 河北省教育厅重点课题(2016106091), 河北省重点课题(2016106091), 河北医科大学基础科学研究重点项目课题资助项目(2012jy-04, 2014jy-21), 2016年河北医科大学硕博内科研发展基金(446414)

作者简介: 王思明(1988—), 女, 河北石家庄人, 药师, Tel: 031136226234 E-mail: 836226234@163.com

*通讯作者: 史清文(1964—), 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: 031136226237 8626234 E-mail: shiqingwen@hebu.edu.cn

75

课外阅读:

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.



作者单位: 河北医科大学药学院

海洋天然产物化学研究的历史回顾

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

摘要 近年来海洋天然产物越来越引起科学家的注意, 点过海洋中存在许多多用途且独特的结构新颖的化合物。在自然产物中, 海洋天然产物已成为发展新型先导药物的主要源泉。回顾海洋天然产物化学的发展历史进行简要的回顾。
关键词 海洋天然产物化学; 海洋药物; 历史回顾
中图分类号: R282.77 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2009)11-1687-09

History retrospection on chemistry research of marine natural products
SHI Qing-wen, HUO Chang-hong, LI Li-geng, ZHANG Man-li
(Department of Medicinal Natural Product Chemistry, College of Pharmaceutical Sciences,

products chemists in recent

注: 撰文及编辑, 中国药学会中药与天然药物专业委员会副秘书长, 中国药学会天然药物专业委员会委员, 总编, 中国药学会天然药物专业委员会 2016 年增刊责任编辑

Received

years. It is increasingly recognized that a huge number and a wide array of fascinating natural products and novel chemical entities exist in the vast oceans. Marine natural products will play a dominant role in the discovery of useful leads for the development of pharmaceutical agents. The history of marine natural products was reviewed concisely in this paper.

Key words: chemistry of marine natural products; marine medicines; history retrospection

生命起源于海洋, 从海洋中起源最初的生命开始, 到现在已有 40 多亿年的历史。从最初的原核生物到地球上现存的最长的植物海藻, 最重的动物蓝鲸, 海洋在几十亿年的演化过程中孕育了丰富多彩的生命世界, 成为数量最丰富、保存最完整、最具最新开发潜力的宝库。海洋约占地球表面积的 71.2%, 达 3.6 亿 km², 生物种数达 30 多万 50 余万种, 生物总量占地球总生物量的 87%。与对陆生生物的研究相比, 人们对海洋生物的认识还相当有限, 利用率不到 1%。海洋特殊生态环境中的生物资源已成为拓展天然药物资源的新空间。与陆地天然产物化学一样, 海洋天然产物化学也是从人们对海洋生物的认识与应用开始的, 人们使用海洋生物体, 生物体和生物体已取之不尽, 取之不竭。

1922 年日本学者从生活在浅海视野中的异足类动物 Lumbriaria Aetropoda Marenzeller 体内分离到具有杀虫作用的物质, 命名为沙蚕毒素 (nereistoxin, 1)。见图 1。1934 年明确了其化学结构。1961 年完成了其人工合成, 并以沙蚕毒素为先导化合物, 开发成功一系列抗沙蚕毒素类杀虫剂 (dimethylo, 透刺剂 (cartap), 昆虫生长调节剂 (inosclicin) 和新型农药 (padan)。



图 1 沙蚕毒素的结构
Fig. 1 Structure of nereistoxin

76

