

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。



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



第10章 海洋天然产物

Marine Natural Products

河北医科大学药学院 李力更 教授
天然药物化学教研室

5

什么是海洋天然产物？

海洋环境有什么特点？

海洋药物有什么特点？

海洋天然产物主要包括哪些类型？

海洋天然产物有什么特殊的结构特点？

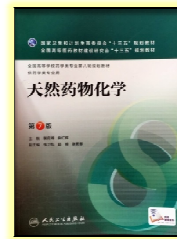
海洋天然药物有什么特殊的生物活性？

目前上市的海洋药物有哪些？

6

目标要求

1. 了解海洋天然产物化学的发展概况。
2. 掌握海洋天然产物主要结构类型及特点。
3. 了解海洋天然产物主要活性特点。
4. 了解研究海洋天然产物的意义。



7

本章重点

1. 研究海洋天然产物的意义。
2. 主要海洋天然产物的结构类型、特点。



8

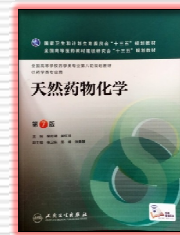
本章目录

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

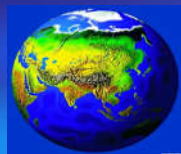
第4节 海洋药物研究实例



9

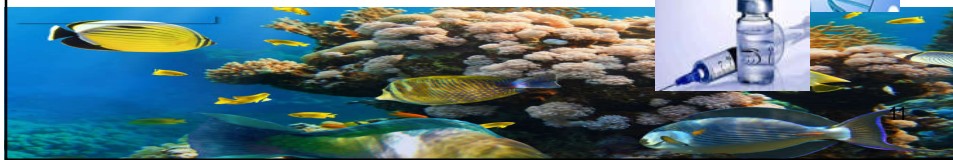
第1节 概述

General Introduction



著名海洋天然产物或药物（例）：

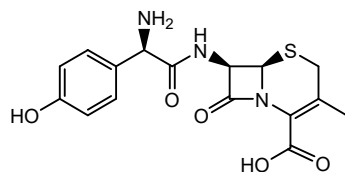
头孢菌素C (Cephalosporin C) 西加毒素 (Ciguatoxin)
 短裸甲藻毒素 (Brevetoxins) 河豚毒素 (Tertodotoxin)
 刺尾鱼毒素 (Maitotoxin) 石房蛤毒素类 (Saxitoxins)
 岩沙海葵毒素 (Palytoxin)
 大田软海绵酸 (Okadaic acid)
 扇贝毒素 (Pectenotoxin)
 脱氢膜海鞘素 (Dehydrodidemnin B)
 芋螺毒素 (Conotoxins)
 苔藓虫素 (Bryostains)
 Ecteinascidin-743 (海鞘素, 曲贝替定)



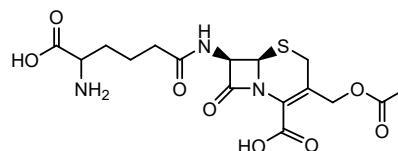
例：头孢菌素C (cephalosporin C) 的发现

1945年，意大利科学家发现：从一种海洋头孢真菌分泌物中提取到的物质可以有效抵抗伤寒杆菌、葡萄球菌、链球菌和布鲁杆菌等。

1955年英国科学家又从这种海洋头孢菌液中获得若干结构不同于青霉素的内酰胺类化合物，并命名为头孢菌素类化合物 (Cephalosporins)，其代表物即头孢菌素C (Cephalosporin C)。



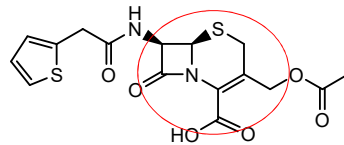
头孢菌素
(1955)



头孢菌素 C
(FDA, 1961)

12

经水解获得的头孢烯母核成为一系列头孢菌素类抗生素的合成材料，并在此基础上开发出头孢菌素钠（Cefoperazone sodium），是海洋微生物中发现并开发成功的第一个“海洋新抗”。

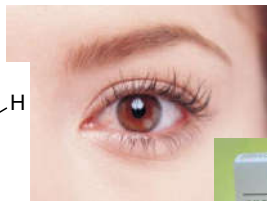
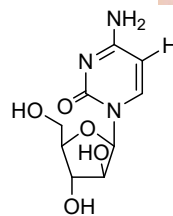


先锋霉素
(1962)



而后进一步开发出先锋霉素（Cephalothin），开创了开发海洋新型抗生素药的先例。

例：1955年，第一个抗病毒海洋药物**阿糖胞苷**（Cytarabine, Ara-C）被美国 FDA 批准用于治疗人眼单纯疱疹病毒感染。



👉 主要作用于细胞S增殖期的嘧啶类抗代谢药物，通过抑制细胞DNA的合成，干扰细胞的增殖。

👉 1951年由美国科学家从海洋链霉菌液中提取得到。1959年完成全合成。



与陆生天然产物比，**海洋天然产物**所具有的复杂多样、新颖奇特的**结构**以及多元化的生物**活性**和作用**机制**，远远超出科学家们的想像。

15



海洋具有怎样特殊的环境 ?

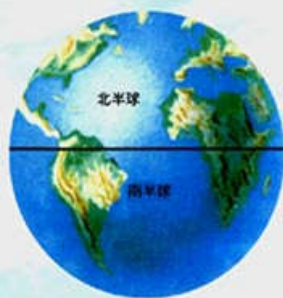
一、海洋生物及海洋环境的特点

Marine Organism & Marine Environment

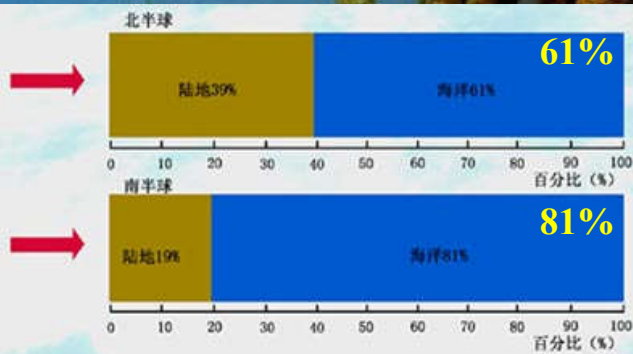


17

地球：一个开放的具有巨大时空尺度的复杂体系



南、北半球海陆分部



这个巨大的“立体水球”蕴藏着庞大而复杂的生物世界。



海洋生物生存条件特点：



- ★ 高 盐
- ★ 寡营养
- ★ 有限的光照
- ★ 低温但相对恒温（火山口附近还有高温、极地区还有超低温）
- ★ 高 压
- ★ 缺 氧
- ★ 巨大的水缓冲体系/空间

- 极富特点的环境造就海洋生物与陆生生物的显著不同！



21

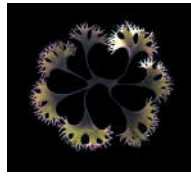


主要海洋生物类型-1

海洋藻类 (algae) :

海洋中的低等植物，是海洋其他生物食物链中的最初基础。

例：绿藻，红藻，褐藻，螺旋藻，海带，等。



👉 全世界藻类约 30,000 种。

主要海洋生物类型-2

海绵 (sponges) :

最简单的多细胞海洋生物。

👉 种类繁多，资源丰富，分布广泛。



**👉 约占海洋总生物量的1/15，已知有15,000种。
是重要的海洋天然产物的来源。**

主要海洋生物类型-3

腔肠动物（coelenterates）：
低等海洋无脊椎动物。

例：包括珊瑚（coral）、海葵（actinian）、水母（jellyfish）等。



👉 约有 7,000 种珊瑚。

👉 为重要的海洋天然产物来源。

主要海洋生物类型-4

海洋软体动物（marine mollusks）：
指身体柔软、左右对称、不分节的海洋动物。

例：海兔（sea hare）、贻贝（mussel）、蛤（clam）、螺（snail）等。



👉 是重要的海洋天然产物来源。

主要海洋生物类型-5

被囊类动物 (tunicates) :

属于原始无脊椎动物。

☞ 约有2,000种，以海鞘 (ascidiacea) 占绝大多数。



☞ 是重要的海洋天然产物来源。

主要海洋生物类型-6

棘皮动物 (echinoderms) :

具有特殊水管系统的一类无脊椎海洋动物。

例：海参 (sea cucumber)、海星 (starfish)、海胆 (sea urchin) 等。



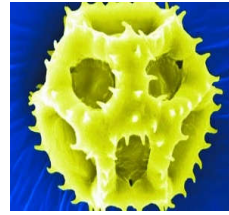
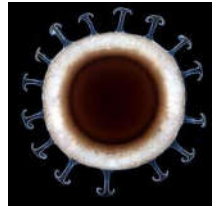
☞ 是重要的海洋天然产物来源。

主要海洋生物类型-7

苔藓虫类 (bryozoans) :

寄生附固生活的群体水生动物。

👉 约有 4,000 种。



👉 是重要的海洋天然产物来源。

主要海洋生物类型-8

海洋微生物 (marine microorganisms) :

指海洋细菌 (marine bacteria)、真菌 (marine fungi)、放线菌 (actinomycetes)、微藻 (microalgae) 等。



👉 是重要的海洋天然产物来源。

历时10年、由73个国家约2700名科学家参与、耗资约10亿美元的全球海洋生物普查项目于2011年10月4日发布报告：

估测海洋生物物种总数约1000万种，人类已知仅占其中约1%。



👁️ 海洋总面积 ~3.6 亿平方公里。

👁️ 海洋生物种类：~1000 多万种。

👁️ 海洋生物量占地球总生物量的 ~87%。



据估测，世界各大洋内总共生活着大约1000万种不同物种，其中：



● 甲壳类动物如蟹、龙虾和对虾是数量最多的生命形式，在任何地域的物种中都占到大约1/5。


● 目前已知鱼类有16764种，估计共有4万种，只占此次普查所确认海洋物种的12%。

● 被称为“其他脊椎动物”的物种，如鲸、海狮、海豹、海象、海龟和海鸟等，仅占海洋生物总数的2%。

● 软体动物包括鱿鱼、章鱼、贝类、蜗牛和蛞蝓，约占总物种的17%。

● 动植物和微生物（如藻类、原生动物）在海洋生物中各占10%，分节蠕虫占7%。

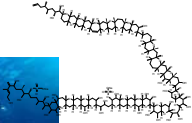

● 其余部分主要由其他无脊椎动物构成，包括海葵、珊瑚、水母、海星、海绵和海胆。



二、海洋药物及其特点

Marine drugs and their characteristic

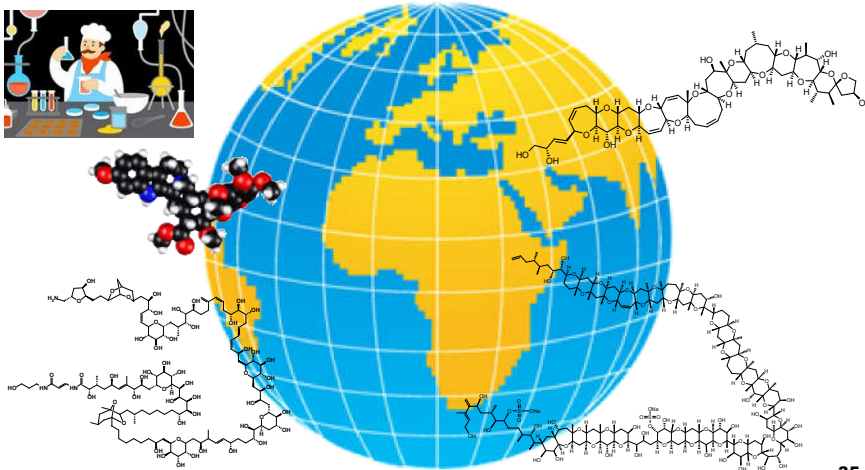
(简介)



33



与陆生天然产物相比，海洋天然产物所具有的复杂多样、新颖奇特的**结构**，以及多元化的生物**活性**和作用**机制**，远远超出科学家们的想像。



35



海洋药物有哪些特点





海洋药物的特点



★生物多样性

海洋环境的复杂多样性造成海洋生物在生存方式、繁殖方式、适应机制、新陈代谢等与陆生生物明显不同，且复杂多样。

★化学多样性


海洋生物的多様复杂性也造成其体内产生大量明显特殊化学结构的次生代谢产物。

★活性多样性

独特新颖的二次代谢产物结构也很大可能带来特殊的生物活性。




37



生存环境的巨大差异，意味着生物种类的多样性。

生物种类的多样性，意味着其二次代谢产物结构的多样性。

二次代谢产物结构的多样性，意味着其生物活性的多样性。



★ 生物活性的多样性，意味着开发新药的巨大可能性！

科学家们认为：在浩瀚的海洋中存在着大量未被发现的海洋生物以及众多令人激动的结构新颖、活性独特的海洋次生代谢产物。



海洋天然产物已成为发现重要药物先导物和具有新生物作用机制药物的主要源泉！




海洋药物研发面临的难题：

▶ 生物来源
主要指采集、保管困难。

▶ 提取分离
有效成分含量极低，提取分离难度大、成本高。

▶ 结构鉴定
化学结构非常复杂、特殊，解析难度高。

▶ 化学来源
主要指全合成、半合成难度非常高。



41

课外阅读：

王思明, 王于方, 李勇, 刘江, 李力更, 张曼丽, 史清文*.

天然药物化学史话：来自海洋的药物

[J]. 中草药, 2016, 47(10):1629-1642.

作者单位：河北医科大学药学院

• 专 论 •

天然药物化学史话：来自海洋的药物

王思明^{1,2}, 王于方¹, 李勇¹, 刘江¹, 李力更², 张曼丽², 史清文^{2*}

1. 河北医科大学天然药物化学研究所, 河北 石家庄 050021
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: 海洋独特的环境造就了海洋生物的多多样性和海洋生物次生产物的多样性, 海洋天然产物独特的化学结构和独特性及其化学

Abstract: Unlike terrestrial organisms, marine organisms have to adapt to extreme marine environmental conditions, and to acclimatize to these conditions, marine organisms possess unique characteristics that differentiate from terrestrial organisms in many aspects, such as metabolism. And this led to marine organisms often produce unique secondary metabolites that have not been observed in terrestrial organisms. Diversity of marine natural products has played a fundamental role in biomedical research and drug development during the last decades, either directly as drugs or as leading compounds that were further optimized by medicinal chemists. From these efforts, 10 approved drugs and dozens current clinical trial agents have been discovered, either as natural products or molecules inspired from the natural product structure. This paper summarized the new drugs developed from marine organisms. This is one of the series papers about "historical story on natural medicinal chemistry".

Key words: natural medicinal chemistry; marine natural product; drug development; leading compound; new drug research and development

海洋约占地球表面积的 71.2%，达 3.6 亿平方公里，占地球总生物圈 (biosphere) 体积中的 95%，是迄今所知最大的生命栖息地。海洋生物占自然界 36 个动物门中的 25 个，其中 13 个门类是海洋生物所特有的。海洋中存在的海洋生物估计超过 1 000 万种，海洋生物总量占地球总生物量 (biomass) 的 87%。生命起源于海洋，从海洋中出现最原始的生命到现在已有 40 多亿年的历史，与对陆生植物的研究相比，人们对海洋生物的认识还相当有限，从最初的单细胞生物开始，在几十亿年的生命演化过程中塑造出了丰富多样的海洋生物。海洋生物独特的生存环境、高营养、低代谢、低繁殖率、低死亡率、低死亡率、低死亡率等，这些生存环境、代谢、生存

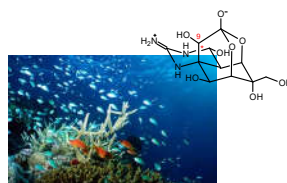
收稿日期: 2016-04-18
基金项目: 河北省自然科学基金(422010801), 河北省重点研发项目(16027401), 河北医科大学药学院科研基金项目(2015-10, 2014-9-21)
作者简介: 王思明 (1968—), 女, 河北石家庄人, 药师。
*通信作者: 刘江 (1960—), 女, 河北石家庄人, 主任药师。
*联系人: 史清文 (1964—), 男, 河北石家庄人, 教授, 博士生导师, 主要从事天然产物中结构成分的研究。
Tel: 0311-88201279; 84230654; E-mail: dsq@vip.sina.com

42

三、海洋天然产物研究历史

Research history of marine natural products

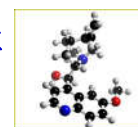
(简介)



43

目前，已从海洋生物中分离鉴定出
超过**30,000**个海洋天然产物。

 每年约有 ~1000 个新的海洋
天然产物被发现 (公开报道)。



★ 这些丰富多彩的海洋次生代谢产物不仅
成为研制开发新药的基础，同时也极大地促
进了有机合成化学和生命科学的发展。

44

中草药 Chinese Traditional and Herbal Drugs 第47卷 第21期 2016年11月
· 3749 ·

· 专 论 ·

天然药物化学史话：天然产物研究与诺贝尔奖

付炎, 王于方, 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

摘要: 天然产物化学仍是相当活跃的相关领域, 天然产物化学研究者在诺贝尔化学奖获得者中始终占有相当比例。简要介绍天然产物研究领域做出重要贡献的诺贝尔化学家, 以介绍诺贝尔化学奖获得者为主, 纪念他们的伟大功绩并感谢他们。

关键词: 天然产物化学; 天然产物化学; 诺贝尔奖; 药物开发; 诺贝尔奖; 综述

引人注目的2016年度诺贝尔奖又公布了获奖名单, 法国的Jean-Pierre Sauvage、美国的James Fraser Stoddart、荷兰的Bernard Lucas Feringa, 3位科学家因为在分子机器的设计和合成领域取得的成就而荣获本年度诺贝尔化学奖, 日本科学家大隅良典(Yoshinori Ohsumi)则在发现细胞自噬机制领域取得的成就获得诺贝尔生理学或医学奖, 在此表示衷心祝贺。

诺贝尔奖(Nobel Prize, 官方网站: <http://www.nobelprize.org>)是世界公认的在各专业领域中声誉最高的奖项, 于1901年根据瑞典著名化学家阿尔弗雷德·贝恩哈德·诺贝尔(Alfred Bernhard Nobel, 1833—1896)的遗嘱将其部分遗产作为基金而创立, 其中与天然产物研究有关的奖项主要是诺贝尔化学奖(Nobel Prize in Chemistry), 以及个别诺贝尔生理学或医学奖(Nobel Prize in Physiology or Medicine), 就诺贝尔化学奖来说, 自1901年诺贝尔奖设立至2015年, 诺贝尔化学奖历经115载, 除1916、1917、1919、1924、1933、1940—1942年这8年没有颁奖以外, 每年1次, 总共进行了107次颁奖, 共有172人荣获诺贝尔化学奖, 早在1902年, 德国化学家Hermann Emil Fischer就因为在天然产物糖类的研究成就而在此殊荣, 天然产物化学研究者化学奖获得者中始终占有相当比例, 其中以与天然产

收稿日期: 2016-06-11
基金项目: 河北省自然科学基金(20160401)、河北省教育厅重点课题(201610907)、河北医科大学教育科学研究重点项目(20152019、20140621、20160495)、2016年河北医科大学附属医院科研基金(161611)
作者简介: 付炎(1980—), 男, 河北石家庄人, 硕士, 主要研究方向为天然产物中活性成分研究。
*通信作者: 李力更(1963—), 男, 河北涿州人, 教授, 主要从事天然产物中活性成分的研究, Tel: 0311-86205014 E-mail: lfg@ncmf.edu.cn
史清文(1964—), 男, 河北涿州人, 教授, 博士生导师, 主要从事天然产物中活性成分的研究, Tel: 0311-86205079 E-mail: shiqingwen@ncmf.edu.cn



作者单位: 河北医科大学药学院

我国是最早应用海洋药物的国家。



早在公元一世纪的《神农本草经》中记载海洋药物约10种。



1596年, 李时珍编写的《本草纲目》已记载90余种海洋药物的性味、功能和药用价值。

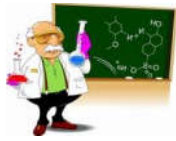
*吴东阳, 郝二伟, 覃文慧, 等. 《神农本草经》中海洋中药品种考证 [J]. 中草药, 2019, 50(23): 5696-5705.

*张以勤. 从《本草纲目》记载的海药谈海药的历史及现代应用 [J]. 中国中药杂志, 1993, 18(8): 505-507.

从近代科学史看，海洋天然活性物质的研究已有 100 多年的历史。



◆ 海洋天然产物研究近代发展大致可分为以下四个阶段：



1960 年以前： 孕育期

1960~1970 年： 成长期

1980~1990 年： 快速发展期

1990 年以后： 成熟期

47

孕育期（1960 年以前）：



☞ 1881年，发现了褐藻中的多糖—褐藻胶。

☞ 1884年，发现了褐藻中的甘露醇。

☞ 1909年，从河豚鱼卵中发现具有神经毒性的河豚毒素（tetrodotoxin, TDX）。

☞ 1950年，获得河豚毒素（TDX）单体结晶。但是没有能力确定出结构。



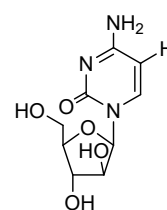
48

孕育期（1960年以前）：



上世纪五十年代左右，从海洋微生物中发现了**头孢菌素C**，并开发成功第一个海洋新抗头孢菌素钠（**cephalosporin natrium**）开创了开发海洋新抗生素药的先例。

 **1955年**，第一个抗病毒海洋药物**阿糖胞苷（Cytarabine, Ara-C**，被美国**FDA**批准用于治疗人眼单纯疱疹病毒感染。



49

1960年以前，对海洋生物化学成分的研究相对较少、进展也相当缓慢，海洋天然药物的研究也一直没有引起科学界的重视。



主要原因：对海洋天然产物认识不足，而且海洋天然产物结构比较复杂，当时的测试条件尚不成熟，特别是上世纪30~50年代正值合成药物和抗生素药物的黄金年代，也挫伤了对海洋天然产物的研究热情。

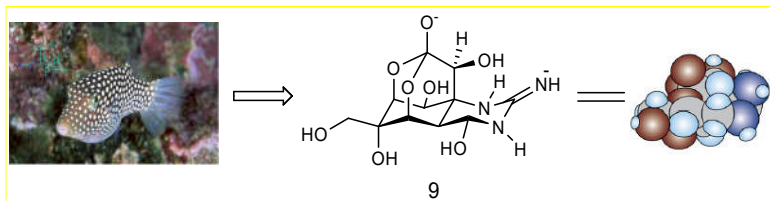


50

成长期（1960~1970年）：



👉 **1964年，确定了河豚毒素（Tetrodotoxin）的化学结构。**



👉 **1972年，完成河豚毒素外消旋体全合成。**

👉 **2003年，完成河豚毒素不对称全合成。**

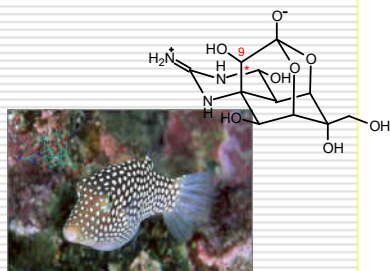
51

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¹, 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结构新颖、各异的次生代谢产物。这些次生代谢产物的多样性使其不仅具有各种各样的生物活性，还常常被发现有全新的作用机制。临床上应用的许多药物都直接或间接来源于天然产物。天然产物已成为发现治疗重大疾病药物或重要先导化合物的主要源泉。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命运的重要分子，如紫杉醇、银杏内酯、岩沙海葵毒素^[1-3]。河豚毒素(tetrodotoxin, TTX)是具有非常复杂且新颖、奇特结构以及特殊生物活性的著名小分子天然产物^[4]。其结构的确定、不对称全合成被科学界公认为是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 *Muscular 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、气鼓鱼、吹肚鱼、鸡泡鱼、青部君等。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°到北纬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(688002, C201000649, H2011206211); 河北医科大学教育科学研究重点项目(090417, 201203-08); 教育部留学回国人员科研启动基金资助项目(12120914); 第4届中国博士后科学基金面上项目(201304540214); 第46批博士后流动站基金资助项目; 河北省高等教育学会高等教育科学研究课题资助项目(G2012010-141)
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结构和修饰以及活性研究, 52161616@163.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研究, 52161616@163.com
E-mail: gregory@126.com

成长期（1960~1970年）：



☞ 1969年，从海洋生物珊瑚中发现了曾认为只有陆生生物才有的前列腺素类化合物。

☞ 1967年，在美国罗得岛大学召开了第一届海洋药物研讨会（**Drugs from the Sea**）。

☞ 1973年，美国科学家Paul J. Scheuer编著的第一本海洋天然产物化学专著《**Chemistry of Marine Natural Products**》出版。

53

成长期（1960~1970年）：



☞ 上世纪 60~70 年代，海洋天然产物化学研究主要集中对海洋生物中的萜类的研究，当时发现海洋萜类约有近 200 个。

☞ 上世纪 70 年代中后期，海洋甾醇、生物碱类化合物相继被发现。

☞ 1975 年，第一届“国际海洋天然产物研讨会”（**International Symposium on Marine Natural Products**）举办，后每3年举行一次。

54

成长期（1960~1970年）：

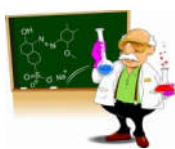
☞ 上世纪 70 年代末，Paul J. Scheuer 主编的《Marine Natural Products — Chemical and Biological Perspectives》1~4 卷出版。



☞ 1979 年，日本化学会编写出版《海洋天然物化学》。

55

☞ 每两年举行一次的 GRC 海洋天然产物研讨会（Gordon Research Conference on Marine Natural Products）也逐渐成为海洋天然产物尖端研究会议。



★ 标志着海洋天然产物化学已经成为一门独立的、多学科交叉的新学科，其研究内容包括海洋毒物、海洋生物药理学和海洋化学生态学。

56

快速发展期（1980~1990年）：

一些结构比较复杂、生理活性独特的海洋天然产物如：短裸甲藻毒素（brevetoxin, 1981）、大田海绵酸（okadaic acid, 1981）、苔藓虫素（bryostatin, 1982）、岩沙海葵毒素（palytoxin, 1982）和西加毒素（ciguatoxin, 1989）等相继被分离并完成结构鉴定。

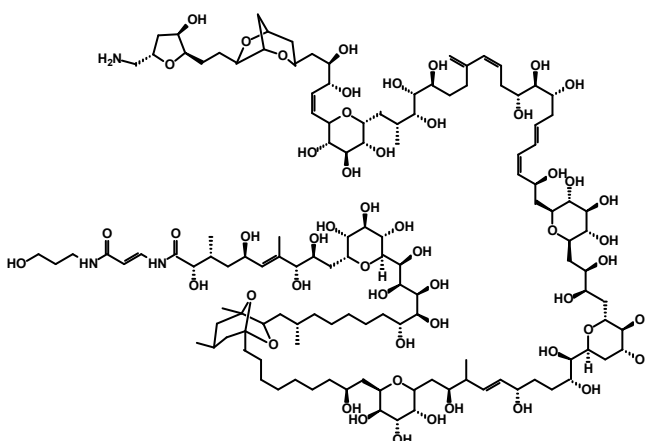
现代波谱技术成熟并开始应用，以及分离技术的快速发展。



57

例：

Palytoxin (PTX)



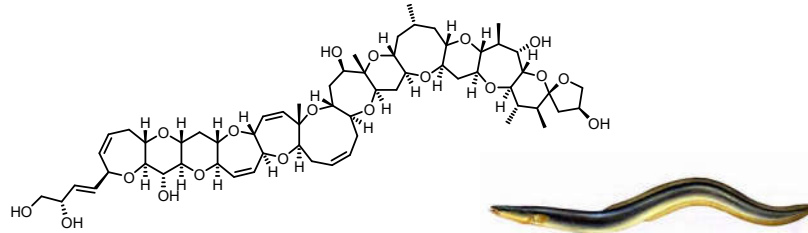
Palytoxin was originally isolated in 1971 in Hawaii from the seaweed-like coral, one of the most potent toxins known. Later, in 1982 its full chemical structure was published by R. E. Moore and G. Bartolini at University of Hawaii.

3

快速发展期（1980~1990年）：



👉 1989年，日本科学家安元健从4,000Kg 鳗鱼中纯化出0.35mg 西加毒素（ciguatoxin）并主要依靠 NMR 技术鉴定了其化学结构。



★ 此研究成果标志着海洋天然产物化学开始进入快速发展期。

59

👉 从 1984 年始，美国加州大学圣地亚哥分校的 J. Faulkner 教授每年写一篇关于过去一年中海洋天然产物进展的综述发表在 *Natural Products Reports* 上，连续 18 年，直至 2002 年去世。



John Faulkner
(1942~2002)



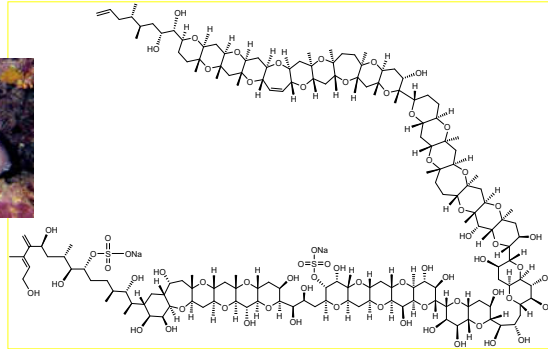
★ 现在，此项工作由六位新西兰学者共同继续完成。

60

成熟期（1990年~）：



👉 **1992年，完成刺尾鱼毒素（maitotoxin）的结构鉴定。**



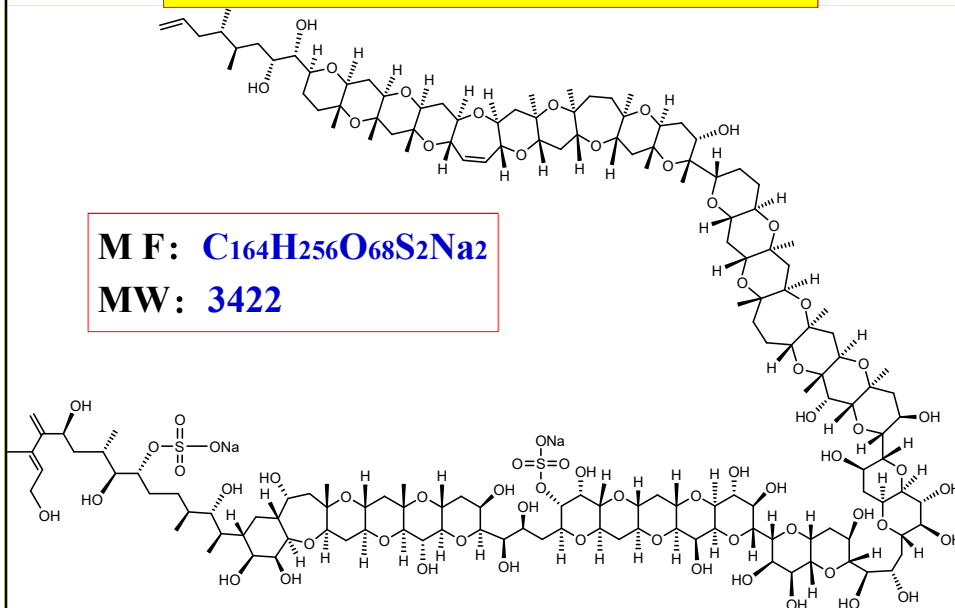
👉 **将现代结构鉴定技术推上一个崭新高度。**

61

The chemical structure of maitotoxin

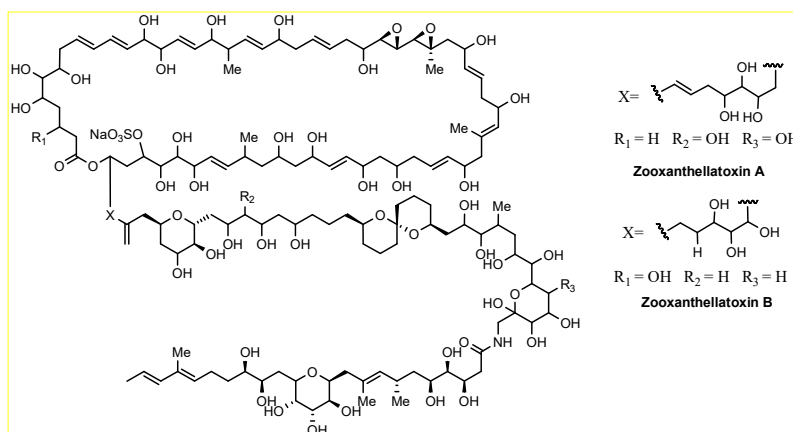
MF: C₁₆₄H₂₅₆O₆₈S₂Na₂

MW: 3422



成熟期（1990年~）：

👉 1995年，从涡鞭毛藻 *Symbiodinium* sp. 中分离出的大环内酯类化合物。



63

成熟期（1990年~）：

随着提取、分离技术飞速发展，以前研究甚少的微量成分、水溶性成分、超大分子等也得到了深入研究。

👉 尤其是二维核磁共振技术、质谱技术的逐渐应用和成熟，大大加快了对海洋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。

★ 现在，毫克级以下的复杂海洋天然产物的分离、纯化、结构鉴定都已不是问题。

64

In Add.

海洋天然产物化学发展的同时也极大地推动了有机合成化学的发展。

1994年，美国哈佛大学的Yoshito Kishi小组完成了岩沙海葵毒素（PTX）的全合成。

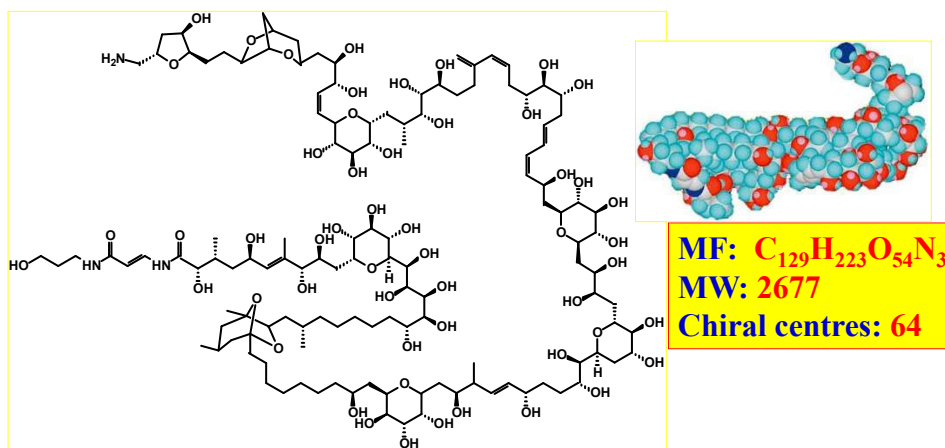


★ PTX是目前完成全合成有机化合物中分子量最大、手性碳最多的化合物。

★ PTX的全合成堪称有机合成化学界的珠穆朗玛峰而被列为化学史最优秀的成果之一。

65

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!

66

In Add.

👉 1995年，美国的 K. C. Nicolaou，历经12年时间完成了短裸甲藻毒素-B的全合成。

👉 1996年，美国的 E. J. Corey 完成了海洋大环内酯生物碱 Et-743 的全合成。

👉 1998年，美国的 K. C. Nicolaou，历经10年时间完成了短裸甲藻毒素-A的全合成。

👉 2001年，日本的平间正博（Hirama Masahiro）完成了西加毒素的全合成。

67



“There is excitement, adventure, and challenge, and there can be great art in organic synthesis.”

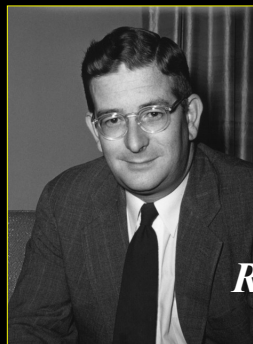
“有机合成非常刺激、冒险、富有挑战，是伟大的艺术。”

Robert Burns WOODWARD



68

*“For his outstanding achievements
in the art of organic chemistry.”*



R. B. WOODWARD

**R. B. WOODWARD was awarded the Nobel
Prize for Chemistry in 1965.**

69

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化学吸引了越来越多的科学家们的注意, 在辽阔的海洋中存在着众多超出想象的具有新颖的化合物。在自然研究中, 海洋天然产物已成为生物医药学领域的主要源泉, 使得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: 1025-2875(2009)11-1687-09

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

al products chemists in recent

注: 霍长虹为特聘, 中组部留学回国人员特聘教授, 中国科学院上海药物研究所研究员, 中国科学院上海药物研究所研究员, 中国科学院上海药物研究所研究员

· 1688 · 中草药 Chinese Traditional and Herbal Drugs 第40卷第11期 2009年11月

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, 从海洋中起源最原始的生命开始, 到现在已有 40 多亿年的历史。从最初的单细胞生物到地球上现存的最长的植物海藻, 最原始的动物蓝藻, 海洋在几十亿年的演化过程中孕育了千姿百态的生物世界, 成为数量最丰富, 保存最完整, 最丰富多彩且生物力的宝库。海洋的占地球生物面积的 71.2%, 达 3.6 亿 km², 生物总种数达 30 多万门 10 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, 生物活性物质已发现 200 多种。20 世纪

1922 年日本学者从生活在浅海泥砂中的保足索拉素 *Lumbrineris Aetereopoda* Metcalf 体内分离出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, 开发成了一系列抗肿瘤药物: 喜树碱类 (irinotecan)、长春碱类 (vinorelbine)、喜树碱类 (irinotecan) 和长春碱类 (vinorelbine)。



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

70

课外阅读:

中草药 · Chinese Traditional and Herbal Drugs 第 41 卷第 7 期 2010 年 7 月 · 1031 ·

· 专论 ·

海洋天然产物研究概述

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)

史清文*, 李力更, 霍长虹, 张嫚丽, 王于方.

海洋天然产物化学研究概述

[J]. 中草药, 2010, 41(7):1031-1047.



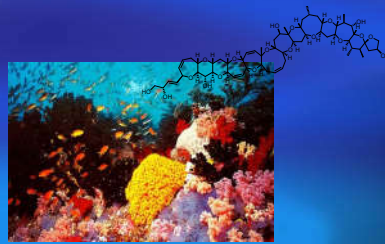
随着陆地资源的减少, 人口的增加和科技水平的压展, 人类面临的可持续发展与资源匮乏以及环境恶化的矛盾日益突出, 以开发海洋资源为标志的“蓝色革命”(blue revolution)正在形成前所未有的浪潮. 发达国家对海洋资源的争夺也日益白热化. 生命起源于海洋, 海洋生物种类繁多, 按生物学统计高达 30 多万种, 生物总量占地球总生物量的 87%, 与对陆生生物的研究相比, 人们对海洋生物的认识还相当有限, 可能有相当数量的海洋生物如海洋微生物和无脊椎动物等目前并未发现. 估计海洋生物种类要比现在发现的还要多数百倍. 海洋生

作者单位: 河北医科大学药学院

海洋天然产物具有怎样的特殊结构



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



特别提醒:

老师将会挑选几位学生在最后一节课中上台介绍几个重要海洋天然产物。

- ◆ 老师提前指定几个重要的海洋天然产物。
- ◆ 重点做结构、生物活性简介。
- ◆ 提前查阅文献、做好PPT。
- ◆ 每人介绍时间~10分钟。

