

# 海洋的天然产物化学

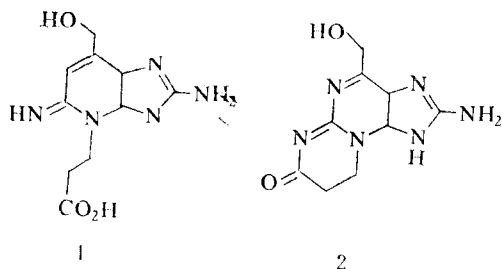
周维善

(中国科学院上海有机化学研究所)

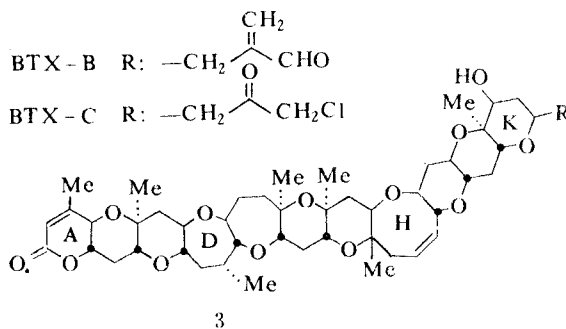
富饶的海洋是生命起源的摇篮。地球上的生物就是从海洋发展起来的，至今仍有80%以上的动植物生长在海洋之中。海洋天然产物化学最近引人兴趣的报道是海洋生物毒素、化学信号物质、防御剂和抗癌剂。

## 一、海洋生物毒素

1. 石房蛤毒素 (saxitoxin, STX): 此种毒素是从双鞭毛藻 (*Dinoflagellate*) 得到的，所以又称双鞭毛藻毒素 (dinoflagellate toxin)。双鞭毛藻有时每毫升海水可达50000细胞的浓度，局部生长过密时可形成赤潮。毒素首先由滤食性动物 (双壳贝类) 浓缩，高等动物若食之即会引起中毒。石房蛤毒素具有使神经肌肉阻滞的作用，并能阻止钠离子的传导。目前这种神经毒素已广泛用于探索兴奋膜的钠通道结构。其麻醉作用比普鲁卡因或古柯碱高十多万倍。其麻醉部位先是唇、舌和指尖，接着行动失调，呼吸困难，最后死亡。它的半致死量 (LD<sub>50</sub>) 是5—10 μg/kg。石房蛤毒素是在1975年经X-射线衍射确定其为结构式1的。由于石房蛤毒素也可从膝沟藻 (*Gonyaulax*) 中分离得到，故称其为膝沟藻毒素 (gonyautoxin)。测定此毒素最灵敏的方法是其用碱性H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>氧化成结构式1和2，然后用薄层层析-荧光法分析。40—400 mg 含量就可被测定出来。



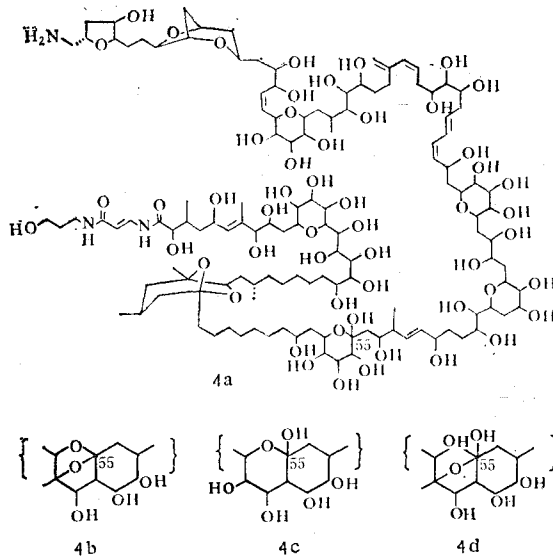
引起“赤潮”的另一种双鞭毛藻 (*Ptychodiscus brevis* Davis *Gymnodinium brevis* Davis) 已使佛罗里达海岸和墨西哥湾的鱼类大量死亡并造成软体动物和人中毒。迄今为止，所有双鞭毛藻的毒素是属于 saxitoxin/gonyautoxin (GTX) 类的，它们都是含有胍的三环化合物。而从 *P. brevis* 所得的是另一种结构完全不同的化合物，称之为 brevetoxin (BTX)，见图3。这是一种新的天然海洋毒素。它与水溶性和阻止钠通道的麻痹贝类毒素 saxitoxin/gonyautoxin 不同，是脂溶性和活化钠通道的神经毒素，也麻痹贝类。



Gates 等从人造的海水中培养出这种生物并分离到 BTX-A, BTX-B 和 BTX-C, 其中以 BTX-B 为主。最近 Lin, Clardy, Nakanishi 等从粗的有毒混合物中用重复几次的快速层析分得了这三种毒素，并经 X-射线衍射测定出了 BTX-B 的结构。BTX-B 由11个反式稠合醚环的梯形结构组成。BTX-C 的结构是经与 BTX-B 比较波谱数据而测定的。

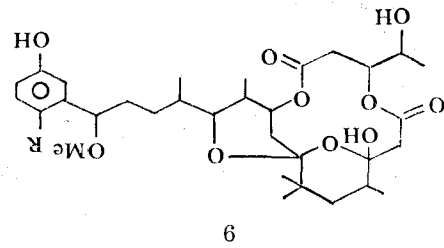
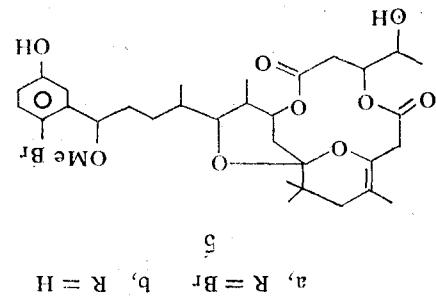
2. 沙群海葵毒素 (palytoxin): 沙群海葵毒素不是多糖或多肽而是 palyketide。除天然大分子化合物外，它是分子最大和最复杂的化合物之一。其毒性远远超过河豚毒素和海藻毒素。它对动物具有独特的生物作用，例如它可使血管收缩和冠状动脉痉挛。鼠腹腔注射的

LD<sub>50</sub>是0.4μg/kg。双键氢化后或用0.1N NaOH处理后,其毒性完全消失。美国Moore等、日本Hirata等,在1981年才分别报道了夏威夷 *Palythoa toxica* 和塔希提岛的 *P. sp.*、冲绳 *P. tuberculosa* 毒素的结构。它是一个水溶性不结晶的化合物,它的N-(对-溴苯甲酰)-衍生物也不结晶,故不能用X-射线衍射方法测定。它的分子量是用等离子解吸质谱测定的。Hirata等先用化学方法把沙群海葵毒素降解成若干化合物,然后用<sup>1</sup>H核磁共振(360和600MHz)、<sup>13</sup>C核磁共振和X-射线衍射方法测定降解物的结构。冲绳 *P. tuberculosa* 沙群海葵毒素的结构与夏威夷 *P. toxica* 和塔希提岛的 *P. sp.* 的不同之处仅在于C<sub>55</sub>的部分,前者是成6员半缩酮(图4a);后者或是成5员半缩酮(图4d)、或是成缩酮(图4b),从夏威夷所得的一种 *P. toxica* 的毒素4c与4a相同,均为6员半缩酮。

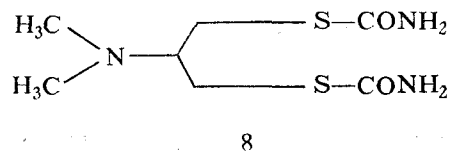
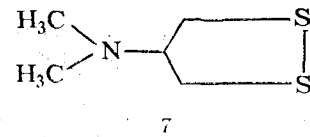


3. 海兔毒素 (aplysiatoxin): 海兔毒素的毒性不是很强, LD<sub>100</sub> = 0.2mg/kg。在处理有毒的提取物时,会引起眼、鼻粘膜的红肿。皮肤与有毒提取物接触引起长时间的疼痛。海藻代谢产物之一的去溴海兔毒素具有抗白血病的活性。Kato和Scheues从夏威夷海兔 (*Stiglocheilus coniganda*) 的醚溶部分获得其毒素5a和去溴毒素5b的混合物。它要在其

酚羟基和仲羟基乙酰化后才能被分离。双乙酸酯与醇的单乙酸酯都无毒性。有毒的羟酚基化合物和无毒的单、双乙酸酯化合物都在C<sub>3</sub>有一个极易失水的半缩酮羟基,失水后得到了一系列相应的化合物,其中失水海兔毒素6是一个代表,由于从细鞘丝藻 (*Lyngbia gracilis*) 的提取物中分得了5b,又从加里福尼亚海兔 (*Aplysia californica*) 和从它吃的红藻中分到了相同的代谢产物,这均说明毒素不是海兔的代谢产物而是从藻类得到的。Moore等从几种蓝藻中也分离到去溴海兔毒素5b。



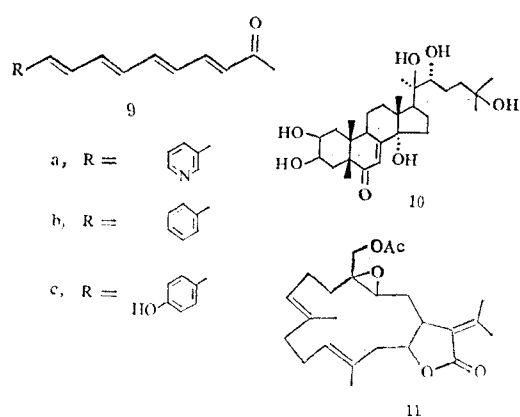
4. 沙蚕毒素 (nereistoxin): Nitta于1934年报道从异足索沙蚕 (*Lumbriconerris heteropoda*) 分得一种神经性毒素,称沙蚕毒素,见结构式7。此毒素具有强烈的杀虫作用。它能使美洲蟑螂 (*Periplameta Americana*) 瘫痪,对苍蝇、稻螟虫、大豆蛙虫等均有致死作用。该毒素可使动物散肿、流涎、



流泪和平滑肌收缩, LD = 1.8mg/kg。它的一个合成类似物,称巴丹 (padan, 见结构图8), 较稳定, 它在体内又转变成沙蚕毒素。巴丹现已用作稻田杀虫剂。

## 二、信息素和防御剂

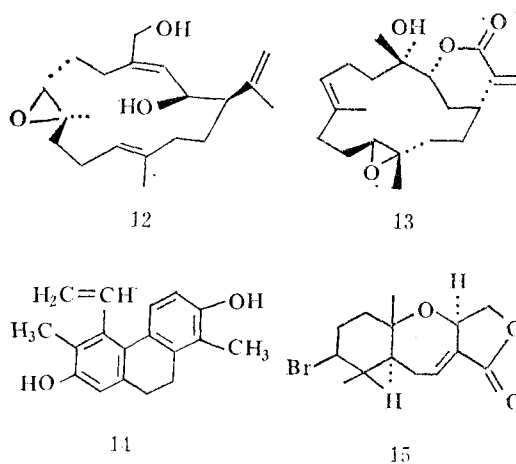
海洋天然产物研究的一个挑战性领域是生物种内和种间的通讯天性。在节足动物中的信息素已知其为化学通讯的工具。这种物质显示出种之间专一的行为和生理的反应。在海洋生物中, 蛞蝓 (*Navanax inermis*) 存在追迹阻断的告警信息素。当追迹的蛞蝓遇到其为首蛞蝓所分泌的信息时就立即产生警惕而逃避。这些信息素是蛞蝓酮 a-C (Navenones a-C, 见结构图9), 是由蛞蝓靠近肛门的一个小腺体所释放的黄色疏水物质。信息素是 3E, 5E, 7E, 9E-+-烯-2-酮的10-吡啶, 苯和 4'-羟基苯的衍生物, 存在的比例是4:2:1。雄蟹 (*Pachygrapsus crassipes*) 为变态前的同种雌蟹所引诱, 待雌蟹蜕皮完成后, 就开始交配。雌蟹引诱雄蟹的性信息素由几种物质组成, 其中之一是20-羟基蜕皮酮10, 它只需 $10^{-13}$ 克分子就能强烈引起雄蟹的性行为。cembranolide 是C-20单碳环二萜。海洋腔肠动物产生这些化合物。lobolide (图11) 对鱼有毒。从红海软珊瑚所得的这些化合物是捕食者的防御剂。



## 三、抗癌剂

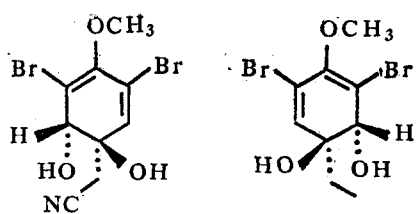
到1974年为止, 化学家们已经报道在1535

种大约有9%的提取物对KB和PS细胞有肯定的活性。人们特别对软体动物、海绵动物和腔肠动物中的抗癌剂感兴趣。不少海洋cembranolide, 特别是asperdiol (图12)和sinularin (图13)是体外KB和PS的细胞毒素。asperdiol是唯一非内酯的cembranolide, 具有抗癌活性, 例如从河口沼泽植物所得juncusol (图14), 从海兔得到的aplysiastatin (图15), 从海绵得的aeropylsinin-1 (图16), 也都作出抗癌活性的评价。aeropylsinin的前体大约是3, 5-双溴酪氨酸。两个对映异构体16a和16b以及它们的外消旋体都已经分离得到。已报道aeropylsinin-2 (图17)右旋异构体和消旋体, 左旋化合物至今还未发现。虽然aeropylsinin-2化合物17a, b对KB和PS试验未证明其有细胞毒的活性, 但左旋的、右旋的和消旋的aeropylsinin-1对一些癌细胞是细胞毒。从加勒比海的海绵 (*Dasychalina cyathina*) 分离到一些游离核苷, 包括腺苷(adenosin, 图18), 它包含的不是阿拉伯糖而是核糖。在Langendorff豚鼠心脏生物测试时, 它是传导阻滞剂。一些包括胞嘧啶核阿拉伯糖苷 (cytidine arabinoside, 图19) 和腺嘌呤阿拉伯糖苷 (adenine arabinoside, 图20) 已经合成。图19已用于抗癌的研究。



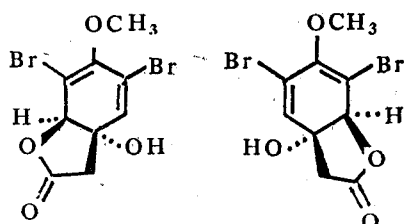
## 四、抗菌素

有人预示, 只要找到一种没有研究过的回



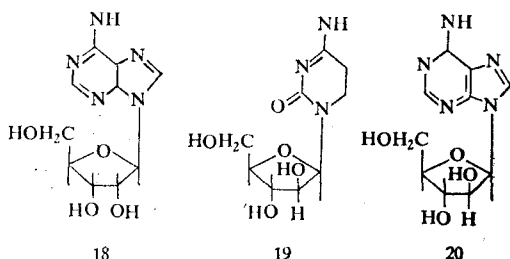
16 a

16 b



17 a

17 b

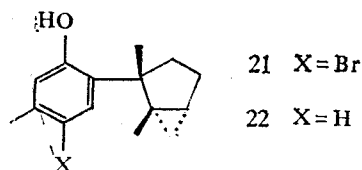


18

19

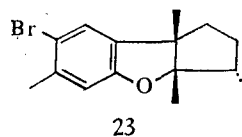
20

(curcumene, 图28—30), 其抗菌作用弱。

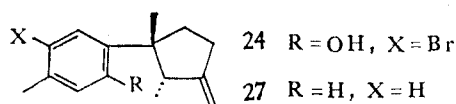


21 X=Br

22 X=H

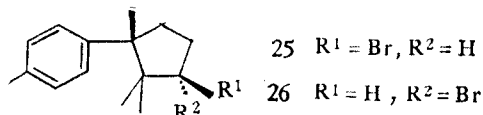
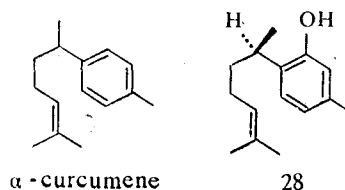


23

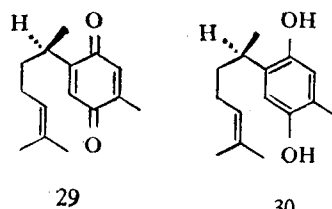


24 R=OH, X=Br

27 R=H, X=H

25 R<sup>1</sup>=Br, R<sup>2</sup>=H26 R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Br $\alpha$ -curcumene

28



29

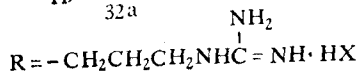
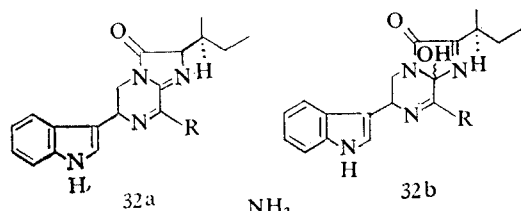
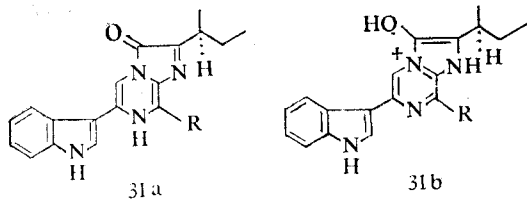
30

顶藻新种, 就可能发现新的海洋天然产物。因为凹顶藻包含多种卤代倍半萜、二萜和炔化合物。其中的倍半萜, 已鉴别出11种。凹顶藻的抗菌作用通常是由酚性倍半萜例如凹顶藻醇 (laurinterol, 图21) 或去溴凹顶藻醇 (debromo laurinterol, 图22) 产生的。虽然它们是很有效的抗菌素, 但它们在温和的酸性条件下生成无活性的环醚。酚化合物23和24是21和22的异构体, 也是强的抗菌素, 但也易于异构化成环醚而失去活性。由于21和22的GC滞留时间和质谱十分相似, 只能用PMR来鉴别这些化合物。

$\alpha$ -bromocuparene (图25) 和  $\alpha$ -isobromocuparene (图26) 已分别从凹顶藻 (*Laurencia glandulifera*) 和日本凹顶藻 (*L. nipponica*) 分离得到。 $\alpha$ -bromocuparene 25 可能是 laurene 27 和从凹顶藻分得的其它芳环倍半萜的生物合成前体。从柳珊瑚 (*Pseudopterogorgia rigida*) 分离到的一些姜黄烯

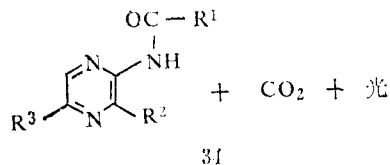
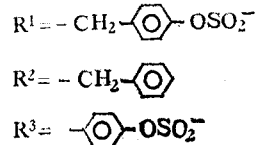
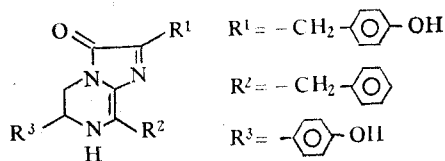
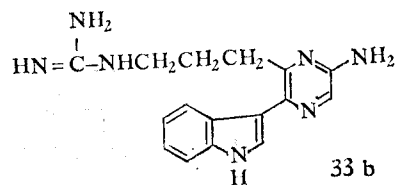
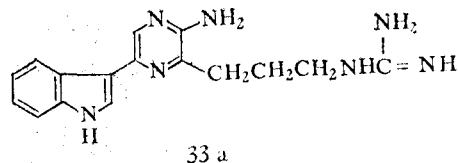
## 五、生物发光

日本一种发光的甲壳动物海萤 (*Cypri-dina hilgendorffii*), 自1917年以来就被广泛地研究。以后观察到它的提取物中有萤光素 (luciferin) 和萤光素酶 (luciferase) 反应。在氧的存在下, 海萤萤光素 (图31) 以海萤萤光素酶处理, 在发光的同时, 生成海萤羟基萤光素 (图32) 和海萤降萤光素 (图33)。海萤萤光素是咪唑-吡嗪-吡啶类的化合物。另一类甲壳类如虾 (*Oplophorus spinosus* 和 *Heterocarpus laevigatus*) 的萤光素是咪唑-吡



噻化合物 (图 34)。一种深海鱼 (*Diaphus elucens*) 的肝脏中存在萤光素, 其化学结构与 34 相同, 也是咪唑-吡嗪化合物。另一种称裸鳃 (*D. elucens*) 的鱼, 其所含的萤光素也是咪唑-吡嗪化合物, 不过其苯环上的羟基都成了亚硫酸盐。这类萤光素在发光时分解成吡嗪类化合物并放出  $CO_2$ 。

本文所述仅是近年来海洋天然产物化学研究的一部分概况, 实际的研究工作远不止至此。自 1977 年以来, 尽管这方面的研究有较快的发展, 但与如此大量的海洋生物相比, 研究工作还刚刚开始。研究海洋天然产物化学的一个重要目标是, 希望确定新化合物在海洋环境中的作用, 所以需要化学家与海洋生物学家和



生态学家的协作, 这会有助于这个领域的发展。