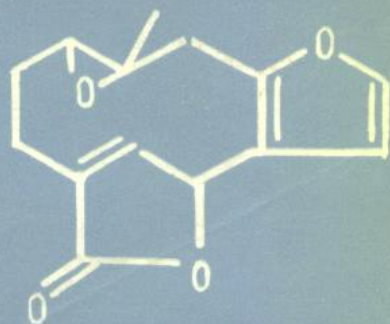


210-18

海洋天然产物化学 第一卷

龙康侯 巫忠德 编著



海洋出版社

海洋天然产物化学

第一卷

龙康候 巫忠德 编著

海洋出版社

1983年·北京

内 容 简 介

本书着重对一些海洋生物的代谢产物——萜类、甾醇和含氮化合物等作了扼要的阐述,并介绍了这些化合物的分离、提纯以及确定这些有机化合物结构的现代方法。可供从事海洋生物、海洋药物研究工作的科技人员和有关专业的大专院校师生参考。

海 洋 天 然 产 物 化 学

第 一 卷

龙康侯 巫忠德 编著

海 洋 出 版 社 出 版 (北京市复兴门外大街)

新华书店北京发行所发行 北京印刷一厂印刷

开本: 787×1092 1/32 印张: 9 1/2 字数: 300千

1984年1月第一版 1984年1月第一次印刷

印数: 1600

统一书号: 13193·0254

定价: 1.50元

前 言

海洋天然产物主要指从海洋生物中提取所得的有机物质,其中包括脂肪族、芳香族、萜类、甾醇和含氮、含硫等各种类型的化合物。这类有机化合物的分离、提纯、性质和应用光谱技术,化学转变确定化学结构的现代方法,构成了海洋天然产物化学的主要内容。

海洋天然产物具有独特的化学结构和多种多样的生理活性。对这些物质的深入研究,必将丰富天然产物化学的内容,促进有机化学基础理论和合成方法的发展。同时,对于寻找新的药物,防治重大疾病也具有重要意义。

我国海域辽阔,历史悠久。在古代,劳动人民就已在海洋生物的应用方面积累了丰富的经验。如世界上最早的医药文献之一——《神农本草经》中就有“海藻疗瘰”,“文蛤主恶疮、蚀、五痔”,“牡蛎强骨节、杀邪气”的记载。这些宝贵的经验,经历了两千多年医学实践的检验,至今仍然有效,并且逐步为现代科学技术所证实。由唐朝颁布的《唐本草》,是世界上最早的一部国家药典,其中海洋药物的内容已相当丰富。此外,唐朝还出现了《海药本草》这样的专著。十六世纪,明朝李时珍的巨著《本草纲目》已记载了近百种海洋生物的性味功能和医药价值,许多记载和论述与现代科学资料完全一致,有些仍是今天值得深入研究的课题(参见附录)。可见,在古代,我国对于海洋生物的认识和应用已经取得了伟大的成就。对于我国古代这些宝贵的医学遗产,我们应当努力发掘,认真研究,

加以总结和提高。

近年来，国外在海洋天然产物及其生理活性的研究方面积累了丰富的资料，取得了大批重要的成果，发现了许多具有强烈的抗菌和抗癌作用以及对神经与心血管有生理作用的活性物质，引起了各国科学家的强烈兴趣和高度的重视。因此，海洋天然产物化学得到了突飞猛进的发展。

目前，海洋天然产物化学仍是最活跃的研究领域之一，出现了一系列专著，如：

P. J. Scheuer, MARINE NATURAL PRODUCTS —
Chemical and Biological Perspectives, Volume I—III

D. J. Faulkner *et al.*, MARINE NATURAL PRODUCTS
CHEMISTRY, NATO CONFERENCE SERIES (1976).

本书着重对一些海洋生物的化学成分，如萜类、甾醇和含氮化合物作扼要的介绍，指出这些化合物的分离、提纯以及确定有机化合物结构的现代方法。因篇幅所限，有关蛋白质、多肽和糖类暂未进行深入讨论。

本书宗旨为提供从事海洋生物、海洋药物研究的科技工作者，高等院校有关专业的高年级学生、研究生参考。

限于作者水平，书中缺点和错漏之处请读者批评指正。

编 著 者

一九八〇年八月于广州

目 录

第一章 海藻的化学成分	1
一、萜类化合物	2
(一) 单萜	2
(二) 倍半萜	6
(三) 二萜和三萜	27
二、其它化学成分	34
(一) 多卤化合物	34
(二) 不饱和醚及其衍生物	37
(三) 烃类及其衍生物	43
(四) 含氮化合物	45
(五) 含硫化合物	52
(六) 甾醇类化合物	55
(七) 糖类	61
第二章 海绵的化学成分	68
一、倍半萜类	68
(一) 呋喃倍半萜	68
(二) 异腈倍半萜	73
二、二萜类	77
(一) 直链二萜类	77
(二) 异腈二萜	77
(三) 呋喃二萜	78
三、 C_{21} -呋喃萜类	81

四、二倍半萜	88
(一) 线形二倍半萜	88
(二) 四环二倍半萜	93
五、混合型生源合成的化合物——萜氢醌和萜醌	98
(一) 线型异戊二烯基-酚及醌类	99
(二) 倍半萜醌和酚类	100
(三) 二倍半萜醌及酚类	103
六、三萜类化合物	105
七、甾醇类化合物	105
八、含氮化合物	121
第三章 珊瑚的化学成分	134
一、柳珊瑚的萜类成分和前列腺素	134
二、软珊瑚的萜类成分	147
三、柳珊瑚和软珊瑚中的甾醇化合物	211
四、珊瑚中的一些其它成分	227
第四章 海洋毒素	233
一、河豚毒素	233
二、石房蛤毒素及有关化合物	248
三、海兔毒素	261
四、海参毒素	272
五、海葵毒素	277
六、沙蚕毒素	280
七、其它毒素	283
附录 中国医学关于海洋生物药用资料摘要	289

第一章 海藻的化学成分

海藻是海洋常见的植物，种类繁多。我国海域辽阔，海藻资源丰富，仅分布广、数量大的经济海藻就有一百多种^[1]。我国南海地处热带，海藻资源尤为丰富。

我国是世界上最早利用海藻的国家之一，据文字记载，至少有二千多年的历史，在海藻作为食品和药物方面积累了丰富的经验。如公元前的《神农本草经》（世界上最早的药物文献之一），就有海藻的记载；明朝李时珍（1518—1593年）编著的《本草纲目》，已经记载十多种海藻的药性和用途。对于我国古代这些宝贵的经验应当努力挖掘，深入研究，加以总结和提高。

近年来的研究表明，海藻中存在着丰富的结构独特的有机化合物，更为引人注意的是这些代谢产物具有多种多样的生理活性。例如，海藻 *Cymopolia barbata* 的提取物具有广谱的抗菌活性，其抗菌效果超过相同浓度的金霉素和氯霉素^[2]。海门冬、浒苔和沙菜等二十多种海藻的提取物具有细胞毒性^[3,4]，这可能与多种海藻的抗癌作用有关。已经发现五十多种蓝海藻具有毒性^[5]，有趣的是从海藻 *Gonyaulax catenella* 中发现了河豚毒素一类的剧毒物质存在，这种毒素是除毒蛋白外，已知毒性最大的物质^[6]。金藻 *Prymnesium parvum* 也存在一种毒素，这种毒素是分子量很大的多糖^[7]。此外，还从海藻中发现具有细胞分裂活性的物质，这类植物激素能使农作物增强抵抗病虫害的能力，促使发芽和增加

产量^[8]。

在海藻的代谢产物中，最有代表性的是萜类。这些萜类化合物在立体化学方面常与陆地上存在的有关化合物互为对映体。此外，其它的一些化学成分，如脂肪族化合物，含硫、含氮化合物以及甾醇等也发现存在于海藻中，以下将分别加以讨论。

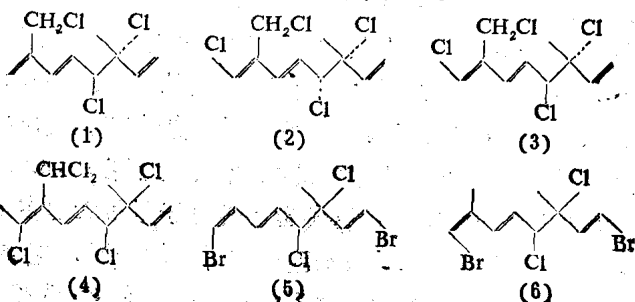
一、萜类化合物

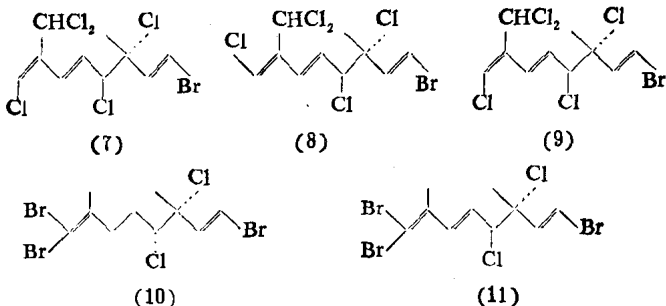
(一) 单萜

海藻中的单萜以其富含卤素为特征，有些化合物是迄今发现的卤素含量比例最高的天然产物。这些化合物多数具有抗菌活性，可能是海藻本身的一种保护剂。据报道，红藻 *Plocamium* sp. 中的许多种，如 *P. cartilagineum*、*P. violaceum*^[9]、*P. oreganum*、*P. tenue*、*P. pulvinata* 等，含有丰富的含卤单萜。

1. 直链多卤单萜

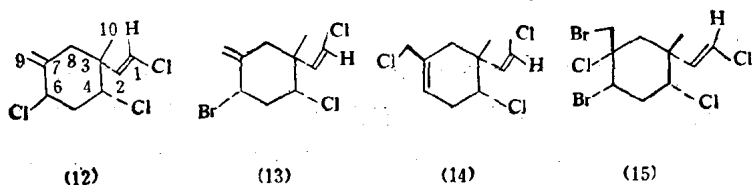
红藻 *P. cartilagineum* 的己烷提取物浓缩后得到一种暗黄色油状物。经多种方法反复层析，从这种油状物得到十一种多卤单萜。这些化合物都具有相同的 3, 7-二甲基-1, 5, 7-庚三烯骨架，其结构如(1)—(11)所示^[10]。





2. 环状多卤单萜

海藻 *P. cartilagineum* 含有直链多卤单萜已如上述, 但是从不同产地的种中, 发现含有多种环状多卤单萜, 这在海洋天然产物的研究中, 是很常见的现象。曾将其粗提取物在箔层上展开, 然后喷上真菌 *Cladosporium cucumerinum* 的孢子, 并进行培养, 观察到箔层板上有几个斑点具有很强的抗菌活性。经高压液体层析, 得到四种环状多卤单萜 (12) — (15)^[11]。



由高分辨质谱确定, 对应(12)的分子式为 $C_{10}H_{13}Cl_3$, 其结构主要靠 1H NMR 和 ^{13}C NMR 确定下来。从分子式可知, (12)的不饱和度为 3, ^{13}C NMR 指出(12)有四个 sp^2 杂化碳原子, 即两个双键。因此, 这个化合物应有一个环。 ^{13}C NMR 还指出一个二取代双键 (δ 120.3, 134.1, 双重峰) 的存在, 这个双键上的质子核磁共振出现一对双重峰 (δ 6.00, δ 6.10)。

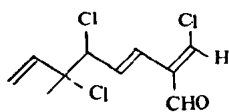
从偶合常数 $J = 13.1 \text{ Hz}$ 可以看出这个双键是反式的， ^{13}C NMR 和 ^1H NMR 数据还暗示着双键上联着一个氯原子。 ^{13}C NMR 在 $\delta 113.6$ (三重峰)， 140.9 (单峰) 的信号说明第二个双键是环外双键， ^1H NMR ($\delta 4.93, 5.18$ 宽单峰) 也支持环外双键的判断。 ^{13}C NMR 中 $\delta 63.5, 61.5$ (双重峰) 是两个次甲基碳原子的信号，并指出各联着一个氯原子，相应的 ^1H NMR 信号是 $\delta 4.72$ 和 $\delta 4.33$ 处的两个三重峰。两个次甲基质子都能与亚甲基 ($\delta 2.18-2.43$ 多重峰) 质子偶合，这说明应存在 $-\text{CHCl}-\text{CH}_2-\text{CHCl}-$ 的部分结构。 ^{13}C NMR $\delta 41.5, \delta 41.1$ (三重峰) 指出两个亚甲基碳原子的存在，其中之一存在于 $-\text{CHCl}-\text{CH}_2-\text{CHCl}-$ 中；另一个则是孤立的。 ^{13}C NMR $\delta 43.5$ (单峰) 和 $\delta 26.6$ (四重峰) 的信号分别指出一个四级碳原子和一个四级碳原子上的甲基的存在。

通过上述数据的综合分析，确定了 *P. cartilagineum* 中第一个环状多卤单萜化合物 (12) 的结构，其它三种化合物 (13) — (15) 的结构通过与 (12) 的比较和化学关联也确定了下来。

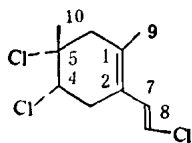
加利福尼亚红藻 *Plocamium cartilagineum* 和 *P. violaceum*，动物试验表明具有毒性。将这两种海藻分别用 CHCl_3 冷浸，提取物再经层析，得到主要成分 cartilagineal (16) 和 plaocamenB (17) 以及一种共同的成分 violacene (18)，此外，还有一系列的类似物^[12]。

化合物 (17) 和 (18) 对金鱼毒性很大，对蚊子幼虫的成长有高度抑制作用， LC_{50} 分别为 0.03 ppm 和 0.09 ppm 。这些化合物的结构主要通过光谱方法来确定。

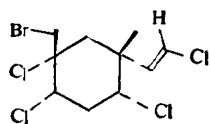
在海藻中除发现上述的直链单萜和单环单萜外，还从澳大利亚的 *P. cartilagineum* 中分离出骨架发生重排的单环单



(16)

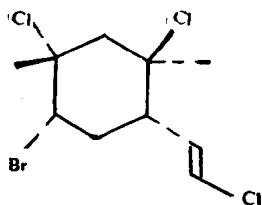


(17)

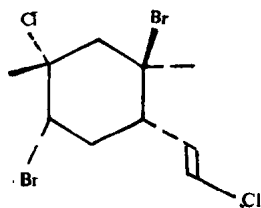


(18)

萜^[13]。将冷冻干燥的海藻用二氯甲烷提取，经层析分离得到两种主要成分，完全靠光谱数据确定了这两种成分的结构，分别为(19)—(20)所示。

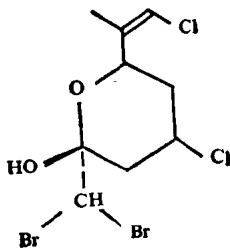


(19)

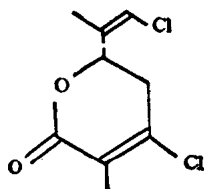


(20)

从海藻 *Plocamium* sp. 中还发现含氧的卤代单萜，南澳大利亚的红藻 *Plocamium costatum* 用甲醇提尽可溶成分，浓缩后，乙醚可溶部分经硅胶层析得到两种新的含氧单萜化合物(21)—(22)^[13a]。



(21)



(22)

(二) 倍半萜

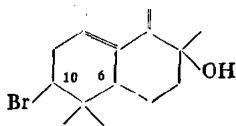
海藻存在多种多样的倍半萜类化合物。这些化合物的发现,对有机化学家提出了许多要求解决的新问题。同时,促进了新的有机反应和合成方法的发展。近二十年来,倍半萜化学发展很快,这与分离分析现代技术的飞快发展是分不开的。

据 1964 年估计,从陆地上的植物中发现了三百多种倍半萜,包括四十种类型的骨架。到 1971 年,倍半萜增加到一千多种,骨架类型则达一百种之多。最近对海洋生物,特别是对海藻化学成分的深入研究,使倍半萜化合物的骨架类型更加多样化,这对萜类化合物的生源理论提供了丰富的事实和充分的证据。

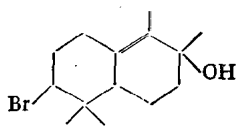
迄今,海藻倍半萜化合物可分成 18 种骨架类型,其中有 11 种是新发现的。这些化合物多数具有碳卤共价键,其生源形成的机理也许与陆地生物的代谢有所不同。

1. 单环金合欢烷型化合物

海藻 *Laurencia* 属的一些种主要存在溴代倍半萜类化合物,曾从 *Laurencia obtusa* 发现具有单环金合欢烷型的倍半萜化合物 α -斯尼醇 (α -snyderol) (23) 及从 *Laurencia snyderae* 分离出 β -斯尼醇 (β -snyderol) (24)^[14]。



(23)

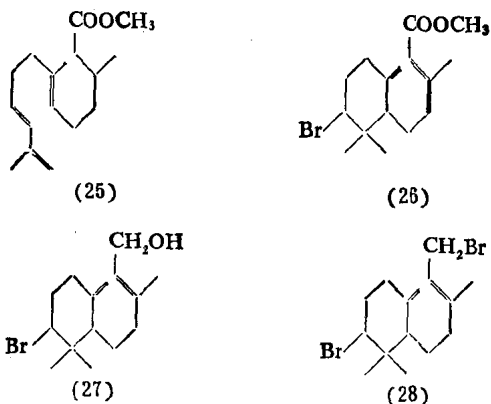


(24)

这两种海藻, *Laurencia obtusa* 和 *L. snyderae* 分别是来自西班牙和美国加利福尼亚海岸采集的。¹H 和 ¹³C 核磁共振清楚地指出这两个化合物的特征,每个化合物的分子式表明不

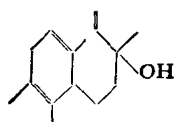
饱和度为 3, 由于 ^{13}C 核磁共振显示了两个双键, 因此, 必须是单环化合物。两种 *snyderol* 的催化氢化产物相同, 这证实了两种代谢产物化学上的联系。氢化产物具有可比较的旋光度, 说明这两种成分的绝对构型也是相同的。

最近通过合成, 证实了 α -*snyderol* 及 β -*snyderol* 的结构, β -异构体的第一次合成包括用 N-溴代丁二酰亚胺和醋酸铜在叔丁醇及乙酸中, 将反、反-金合欢酯(25)进行溴阳离子诱导的环化, 生成化合物(26), 在反应混合物中, 主要为溴代环外亚甲基衍生物(26), 产率为 12%^[15]。当用溴代丁二酰亚胺在含水四氢呋喃中进行反应时, 则生成双环化合物^[16]。用氢化铝锂在醚中将化合物(26)还原, 生成了溴代单环金合欢醇衍生物(27), 接着用三溴化磷将(27)处理, 得到了二溴衍生物(28)。当将化合物(28)溶于己烷中, 加入含水 2% 的硅胶, 并不断搅拌时, 定量地形成 β -斯尼醇(24)。

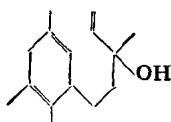


夏威夷海藻 *Laurencia nidifica* 的代谢产物是一类与斯尼醇密切相关的化合物。从风干的海藻的乙醚提取物, 经硅胶柱层析, 得到两种成分(29)和(30)。化合物(29)很不稳定,

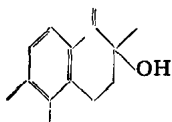
在室温下放置几天时便转变为(30)，这说明两种成分之间的密切联系。化合物(31)、(32)和(29)、(30)一样，似乎也能符合所有的光谱数据，但根据芳香族化合物红外光谱的详细分析，有理由将(31)、(32)放弃^[17]。



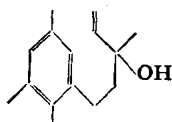
(29)



(31)



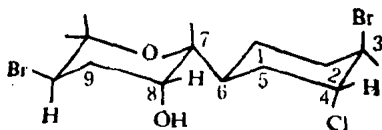
(30)



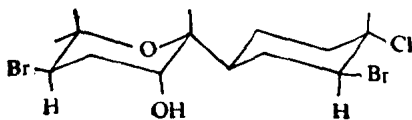
(32)

2. 甜没药烷(bisabolane)及其有关化合物

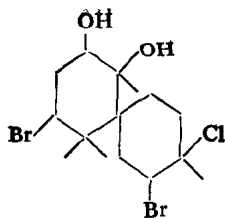
将海藻 *Laurencia caespitosa* 的乙醚提取物，分别用稀酸和稀碱溶液洗涤后，得到一种中性油状物，再经层析，得到两种异构的结晶性化合物，caespitol，熔点 109—110°C 和 isocaespitol，熔点 92—93°C。经X-射线衍射的方法，确定了 isocaespitol 的结构为(33)；caespitol 的结构纠正为(34)，而以前则认为是(35)^[18]。



(33)

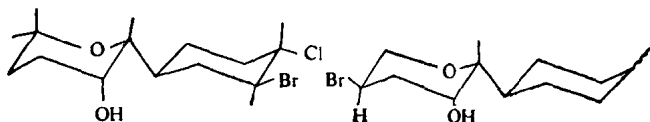


(34)



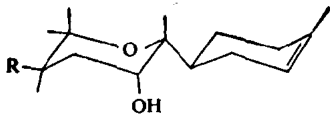
(35)

当将(34)用氢化铝锂还原时,得到一种复杂的混合物,由此分离出部分脱卤化合物(36)—(38)、三脱卤衍生物(39),以及不饱和的乙二醇类化合物(40)和(41)。在相同的条件下还原(33),则得到了三个主要的产物,经证明与由(34)衍生出来的(38)、(39)和(41)是相同的。这些结果证实了 caespitol (34) 中 C_7 、 C_8 、 C_{10} 和 C_6 的构型。根据光谱数据,并通过 isocaespitol 在熔融时重排为 caespitol 的事实,确定了 C_3 和 C_4 的构型。这种重排是由已知的分子内重排机理而发生的。



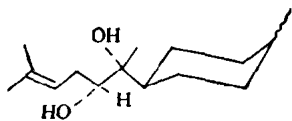
(36)

(37)

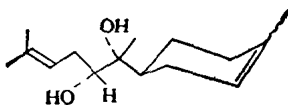


(38) R = Br

(39) R = H



(40)



(41)

最近发表了(±)-isocaespitol的全合成^[19], 关键的一步包括溴代醇(42)的不对称环氧化为(43)。isocaespitol的骨架是通过将环氧化物(43)用酸-诱导的环化得以形成的, 产率为63%。通过在己烷中的分步结晶, 成功地分离出较难溶解的组分(38), 再将(38)用氯化溴处理, 便得到(±)-isocaespitol(33)。合成过程的反应如下式所示:

