中 国 科 学 (B 辑)
第 23 卷 第 9 期 SCIENCE IN CHINA (Series B) 1993 年 9 月

海洋萜类化合物的生源合成途径*

郑其煌 苏镜娱 黄起鹏
王植材 刘 璇 高 碧 曾陇梅
(中山大学化学系,广州 510275)
郑德炫
(第一军医大学化学教研室,广州 510515)

摘 要

本文根据生源学说对海洋萜类化合物——卤代萜、西松烷型二萜内酯和四环四萜在海洋生物体中的生源合成途径作出合理的理论解释,并讨论化学合成法和分子探针法研究生源合成途径的可能性.

关键词 海洋萜类化合物、生源合成途径、生源学说、化学合成法、分子探针法

海洋天然产物是目前天然有机化学中最活跃的研究领域之一[1]. 由于海洋中的生物资源非常丰富,海洋中的生态环境与陆地显著不同,因此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;同时对于寻找新型药物、防治重大疾病也具有重要意义. 探讨海洋萜类化合物的生源合成途径将使萜类化学的研究提高到一个新的水平.

1 卤代萜的生源合成途径

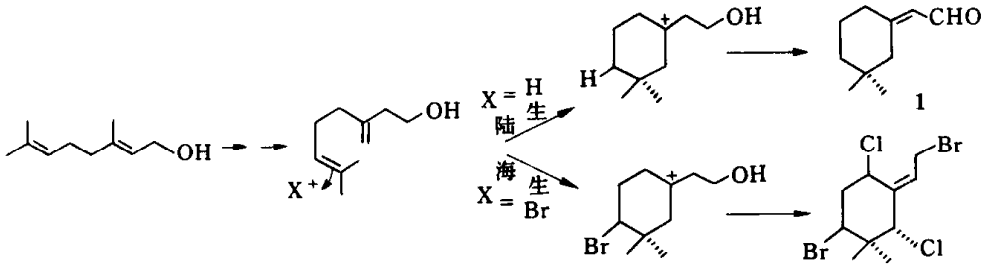
对海洋生物生命过程的探索引起人们很大的兴趣. 海洋生物次级代谢的途径与陆地对应生物几乎完全不同. 一个重要的区别是元素的组成. 由于海水富含卤素,因而导致海洋萜类有许多共价结合的卤代萜,常见的是含溴,其次是氯,然后是碘. 多卤代萜是海洋天然产物中所特有的,特别是溴代物迄今尚未见于陆源生物中. 海水中的卤素不仅能进入各种结构的化合物中,而且在各类化合物的生源合成中起着重要的作用. 由卤离子,特别是溴离子诱导作用而产生的分子环化或重排过程称为海洋卤化过程. 在陆上生物的次级代谢中卤素的利用仅在极少数细菌中观察到,而卤化过程则是海洋生物中常见的. 最近从红藻中分离到溴化酶和溴过氧化酶,还报道了它对选择性底物的溴化,从而进一步证实了卤化过程的理论. 海洋卤

1992-05-04 收稿,1993-01-18 收修改稿.
*国家自然科学基金和中山大学科学研究基金资助项目.

代过程产生了大量结构独特的萜类.

1.1 卤代单萜、卤代倍半萜、卤代二萜的生源合成途径

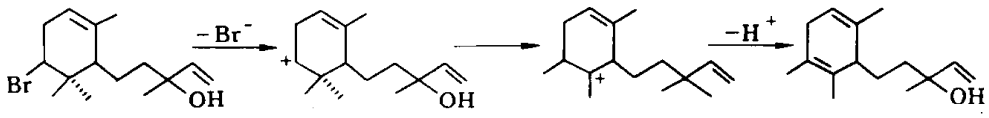
海洋环境中次级代谢最明显的不同是萜类的生源合成. 陆地生物中,一个显著的特征是合成单萜,它们构成了植物中有香味的挥发油. 而在海洋生物中则是生成大量的分子量较高的萜类,特别是二萜. 很多奇特的重排萜,卤代萜和环状萜都是卤素参与的结果. 陆地上环萜的生成是由氢离子诱发的,在海洋环境中则是由卤离子,特别是由溴离子诱导环合的[2]. 以雄棉铃象鼻虫性外激素环单萜1和海洋卤代萜2为例,两者碳架相同,其生源合成途径设想如下:



1　　2

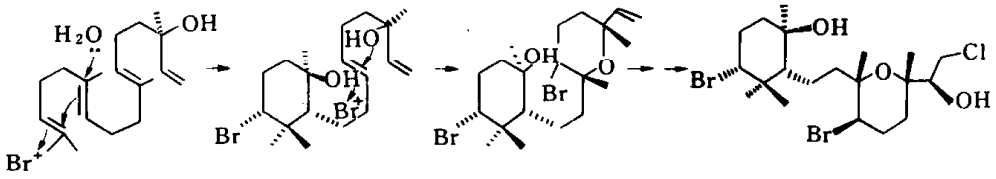
由此可以比较氢离子和溴阳离子之间进行脱离子的环化作用.

海洋萜类中遇到很多特殊碳架,可以认为是卤代萜母体在失去卤离子时发生重排而形成的. 例如倍半萜(Synderol, 4)的生源合成可设想为包括溴的溶剂解和甲基从规则萜 3 上进行移位的过程[3].



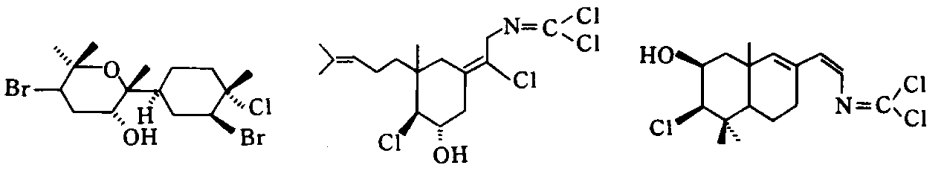
3　　4

卤代二萜(Laurencianol, 5)[4] 是 1982 年从大西洋海岸产的钝形凹顶海藻中分离得到的一种强力抗生物质. 生源合成途径如下:



5

海洋卤代萜中含此类环结构的颇多,化合物 6 以及从海绵中分离得到的一些奇异卤代萜 7 和 8,它们的环结构可以认为是经氯诱导产生的. 而二氯代碳酰亚胺基团则是自然界中从未见过的,这些稀有的功能基似乎是异腈母体经生物氯化作用生成的,已发现这个基团存在于多种从海绵分离到的萜类化合物中. 这一发现扩大了天然存在的基团的概念.

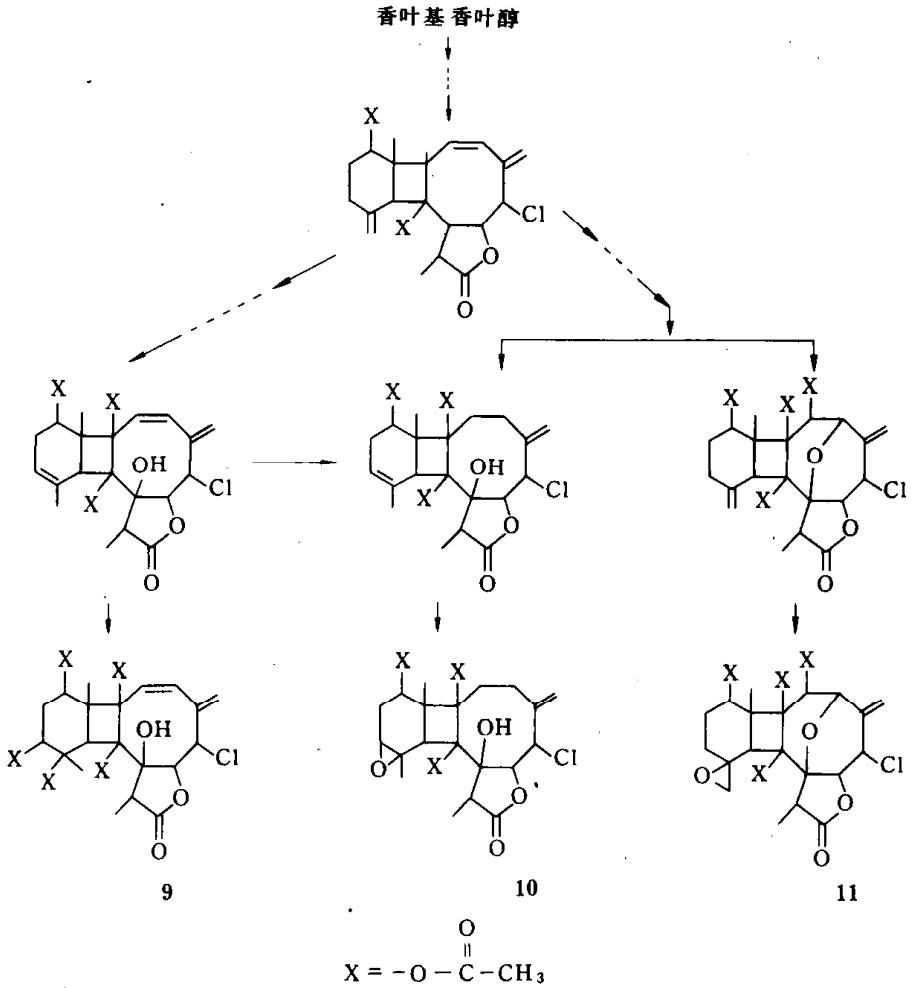


6　　7　　8

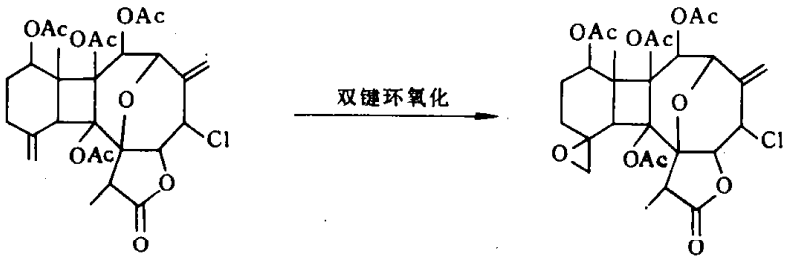
1.2 含氯二萜内酯的生源合成途径

1974年以来，从柳珊瑚或海笔中先后分离出具有 1, 5, 11-三甲基-8-异丙基-双环[8.4.0]十四烷碳骨架的多乙酰氧含氯二萜内酯类化合物，即 Briarien A **9**, Stylatulide **10** 等，其中一些结构已由 X 射线单晶衍射证实. 1982年，从产自我国广东省湛江市硇洲岛附近海域的长小月柳珊瑚(*Menella praelonga, Ridley*)中亦分离出一个具有上述碳骨架的化合物 Praelolide **11**[9]. 这个化合物在海洋中的一些其他生物体，其至不同种类的珊瑚(如软珊瑚)中至今未发现过，因而对生物的化学分类具有重要的意义. 此外，柳珊瑚的含氯二萜内酯大多具有毒性，是柳珊瑚本身的化学保护剂，研究它们对于了解其毒性作用机制也是有意义的.

11 似乎是一最终的氯代代谢产物. **9, 10, 11** 可能沿着下面的还原、氧化等生源合成路线而生成:



随后不久，从中国柳珊瑚(*Junceella squamata*)分离出两个含氯二萜内酯化合物 **11** 和 Junceellin **12**[6], **12** 是一新化合物. 考虑到 **11** 和 **12** 来源于同一种珊瑚生物体，结构又极为相似，显然它们之间存在生源关系，**12** 可能是 **11** 的生源前身，即 **12** 在柳珊瑚生物体中小环上的双键环氧化生成 **11**.



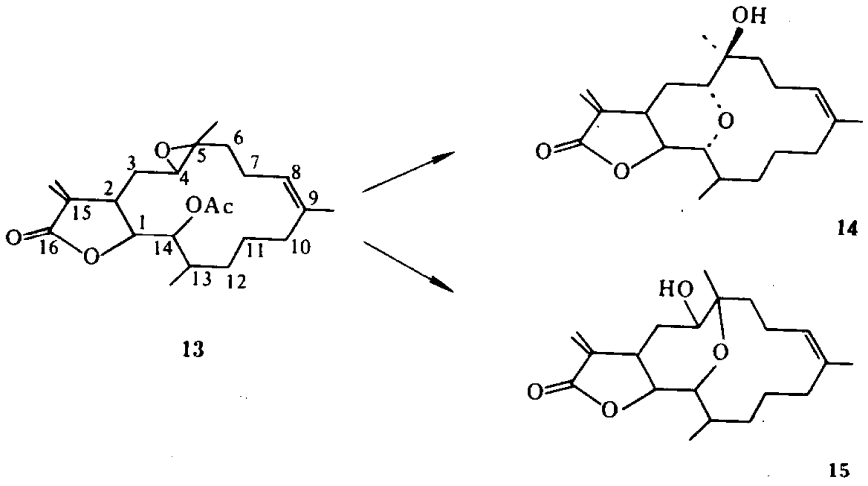
12　　11

上述几个含氯二萜内酯均有强烈的生理活性,例如有毒性或抑制乙酰胆碱酯酶、血清胆碱酯酶等作用.

2　西松烷型二萜内酯的生源合成途径

从珊瑚中分离得到的西松烷型二萜内酯是一类重要的海洋萜类化合物[7],具有明显的细胞毒性和抗肿瘤活性,存在于珊瑚中的抗肿瘤活性物质主要为该类化合物.

从同一种珊瑚,常常可分离到生源上密切相关的一对或几个萜类化合物. Weinheimer 等[8]报道了从乳矶柳珊瑚 (*Eunica mammosa*) 中分离出矶柳珊瑚素 (Eunicin, **14**)、j-矶柳珊瑚素



13　　14　　15

(Jeunicin, **15**) 和优棕榈矶柳珊瑚素乙酸酯 (Eupalmerin acetate, **13**). 根据环氧丙烷环容易在珊瑚生物体开环的萜类生源学说,可以推测 **13** 是 **14** 和 **15** 的生源前身. 其生源合成途径是:环氧环转变为邻二醇,然后 4-位羟基与 14-乙酰氧基结合形成 **14**,而 5-位羟基与 14-乙酰氧基结合则得 **15**.

从采自中国南海的豆荚软珊瑚 (*Lobophytum* sp.) 分出中国豆荚软珊瑚内酯 A (Chilobolide A, 16) 和 B(Chilobolide B, 17)[9]. B 具有一个不常见的十三元环二萜内酯碳架,是一个变形的



16　　17

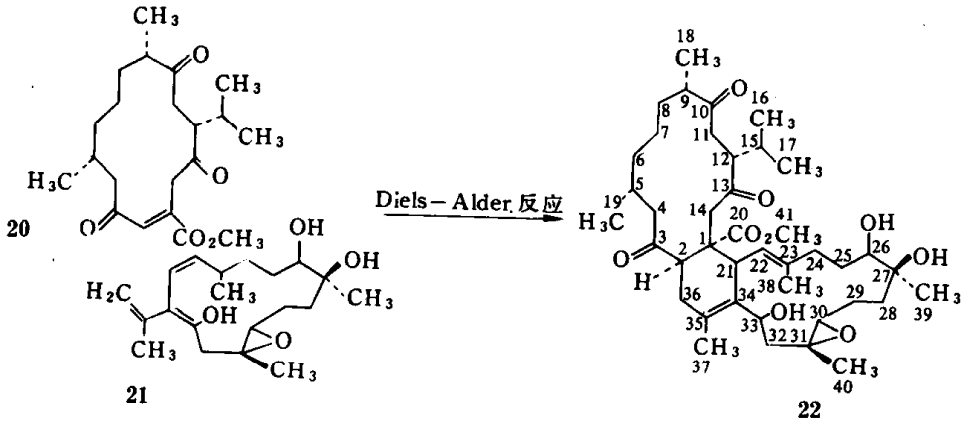
二萜，是由 A 在珊瑚生物体中环氧丙烷环转变为酮基得来的．这两个化合物的发现进一步验证萜类的生源合成规则．

肉芝软珊瑚素 (Sarcophine, **18**) 和肉芝软珊瑚素酮 (Sarcophinone, **19**) 也是一对具有生源关系的二萜内酯[10]，从南海第氏肉芝软珊瑚 (*Sarcophyton decaryi*) 分离得到．**19** 是新化合物，比 **18** 多一个酮基而少一个环氧丙烷环，根据上述环氧丙烷环容易在珊瑚生物体中转变为酮基的生源学说，很快确定 **19** 的结构，并得到 X 射线单晶衍射分析结果的确证．其生源合成途径如下：

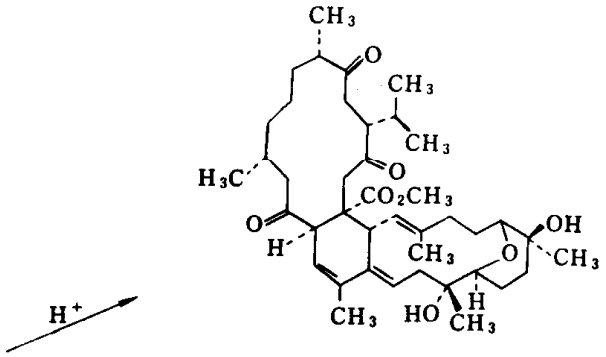


18 **19**

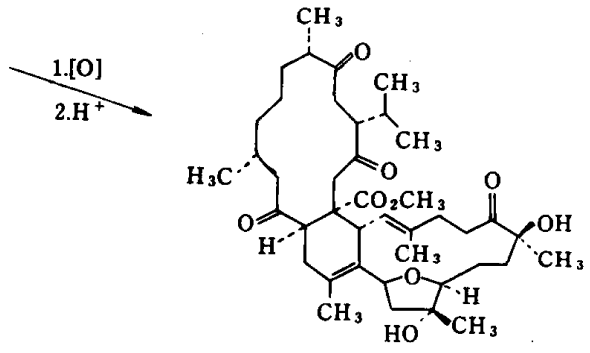
3 四环四萜的生源合成途径



20 **21** **22**



23



24

从软珊瑚(*Sarcophyton tortuosum Tixier-Durivault*)中分离及测定了两个结构新颖独特的四萜化合物——扭曲肉芝甲酯(Methyl Sartortuoate, **23**)和异扭曲肉芝甲酯(Methyl Isosartortuoate, **24**)[11]. 药理试验表明,**23**具有强烈地使子宫收缩的作用,其效价相当于目前临床用的缩宫素的一半. 同时,它在小白鼠体内对S180有显著的抗癌活性. 文献报道的所有四萜类都离不开胡萝卜素类型的线型链状碳架,这一发现结束了四萜只有一种碳架的历史. **23**和**24**具有相同的四萜碳架**22**,这种四萜碳架显然与软珊瑚中普遍存在的西松烷型二萜碳架有关,推测它们是由两个西松烷型的大环二萜**20**和**21**按Diels-Alder反应结合而成. **22**的33-OH进攻环氧的30位碳,同时26-OH被氧化就生成**24**;若是26-OH进攻环氧的30位碳,同时33-OH与36-H脱水并伴随Δ^{34}-双键移位就衍生为**23**. 虽然这两个明显合理的生源前体尚未在同种珊瑚中分离到,但各种官能化的西松烷二萜——西松烷型二萜内酯在海洋生物软珊瑚中是很多的.

X射线分析表明两个四萜的2-H和1-CO_2CH_3有顺式关系,体现了Diels-Alder反应顺式环合的特征,为以上生源合成途径提供了旁证.

4　化学合成法和分子探针法研究生源合成途径

海洋萜类化合物生源合成途径的证实和有生源关系的海洋萜类化合物的生源合成是海洋天然有机化学的研究热点和前沿领域. 化学合成法和分子探针法在这一领域的应用,有助于阐明海洋萜类化合物的生源学说,也将揭示其生源合成途径或代谢途径.

4.1　化学合成法

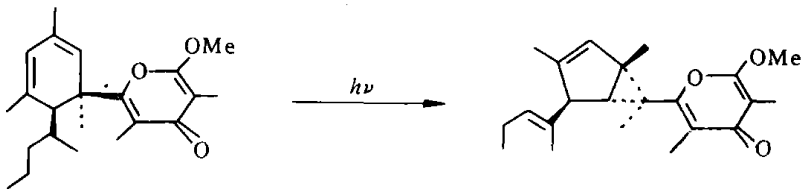
作者首先完成**18**的全合成[12],然后以**18**为原料首次成功地合成**19**[13]. **18**用催化量的高氯酸在二氯甲烷中进行反应,室温下几分钟即可完成反应且极易处理得到纯**19**,合成品的物理常数和波谱数据均与文献[10b]报道一致. 由**18**到**19**化学合成转变的实现证实了上述**18**是**19**

$$\mathbf{18} \xrightarrow[\text{r. t.}]{HClO_4,\ CH_2Cl_2} \underset{95\%}{\mathbf{19}}$$

的生源前身的假设. 作者也已完成消旋的**16**的全合成[14],并正在研究生源学说指导下的由**16**到**17**的化学合成转变.

4.2　分子探针法

Ireland等[15]以标记同位素的方法研究海洋天然产物的生源合成取得了不少成果. 例如,利用这种方法已观察到蛞蝓(*Placobranchus ocellatus*)能利用叶绿体将放射性无机碳酸盐的^{14}C组合进化合物**25**中,经过特殊的光化学异构化慢慢形成有放射性的化合物**26**.



25　　26

我们拟设计和合成用放射性同位素标记的二萜化合物**20**和**21**,以之作为分子构件探针引进活体珊瑚或用分离得到的珊瑚合成酶研究由二萜生源合成四萜**23**和**24**的可能性及作用机制.

参 考 文 献

[1] 曾陇梅，有机化学，1989, 9:402.

[2] Fenical, W., *Science*, 1982, **215**:923.

[3] 龙康候、林永成，有机化学，1985, 5:369.

[4] Caccamese, S., Toscano, S. M., Cerrini, S. *et al.*, *Tetrahecdron Lett.*, 1982, **23**:3415.

[5] 戴金壁、万柱礼、饶子和等，中国科学，B 辑，1985, (3):220.

[6] 林永成、龙康候，中山大学学报(自然科学版)，1983, **22**(2):46.

[7] 郑其煌、曾陇梅，化学通报，1990, (9):9.

[8] Weinheimer, A. J., Meddlebrook, R. E., Bledson, J. O. *et al.*, *Chem. Commun.*, 1968, (7):384.

[9] a) 龙康候、苏镜娱、简志刚，中山大学学报(自然科学版)，1981, **20**(2):8.
b) 苏镜娱、简志刚、龙康候，中山大学学报(自然科学版)，1982, **21**(2):89.

[10] a) 颜忠愈、陈传琼、曾陇梅，热带海洋，1984, **3**(3):78; b) 1985, **4**(1):80.
c)Liu, Y. X., Zeng, L. M., Trueblood, K. M., *Acta Crystallogr.*, Sect. C, 1986, **42**:373.

[11] a)Su Jingyu, Long Kanghou, Peng Tangsheng, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**:177; b) 苏镜娱、龙康候、彭唐生等，中国科学，B 辑，1988, (1):8.

[12] 郑其煌、苏镜娱、曾陇梅，科学通报，1991, **36**(11):878.

[13] 郑其煌、黄起鹏、王植材等，科学通报，1992, **37**(21):2014.

[14] 郑其煌、王植材、黄起鹏等，科学通报，1992, **37**(19):1801.

[15] Ireland, C., Faulkner, J., *Tetrahedron Suppl.*, 1981, (9):233.