

海洋环肽研究进展

蹇敦龙* 龙康侯

(中山大学化学系, 广州)

提 要

近几年从海洋生物中分离到的环肽都具有强烈的生理活性, 而引起了人们的广泛注意, 日本、美国、德国及我国的一些课题组都在从事这方面的研究工作, 而且取得了显著的成果。分离到了近二十个环肽, 其中大多数都确定了结构, 并进行了全合成研究。

近几年从海洋中分离到的环肽几乎都有强烈的生理活性, 引起了人们极大的关注。且有意识的去分离海洋环肽, 这必将促进海洋生物

化学, 海洋药学的发展, 本文就近几年海洋环

* 通讯联系人。

还缺乏防御攻膜复合体 (MAC) 攻击的调节物质。对正常红细胞, 如用抗 DAF 抗体处理后, 其对 C3 转化酶的衰变能力与 PNH 患者体内红细胞上 DAF 对 C3 转化酶的衰变能力一样缓慢。

本文经赵修竹教授审阅, 特致谢。

参 考 文 献

PNH 患者在临床上常伴全血细胞减少或/和发育不全、血栓形成和非淋巴细胞白血病, 提示这种获得性缺乏的克隆并非限于红细胞。体外发现, PNH 患者循环血中有异常的白细胞、血小板及骨髓前体细胞。1985 年, Nicholson-Weller^[16] 研究了四例 PNH 患者, 直接阐明了这些患者体内粒细胞、单核细胞及血小板上缺乏 DAF 抗原。并提出是由于多能干细胞异常造成的。但淋巴细胞却未见异常 (逃避)。由于 PNH 患者体内红细胞、粒细胞、单核细胞及血小板上 DAF 的表达有缺陷, 因而缺乏对补体活化中的 C3 转化酶的调控, 致使上述细胞对自身补体的溶解活性的敏感性增强, 造成红细胞被补体介导而引起溶血。有关 DAF 与 PNH 的关系不断有报道, 进一步弄清它们之间的关系无疑会对 PNH 的预防及诊治提供帮助。

- [1] Hoffmann, E. M. *Immunochemistry*, 1969, 6, 391.
- [2] Hoffmann, E. M.: *Immunochemistry*, 1969, 6, 405.
- [3] Burge, J. et al.: *J. Immunol.*, 1980, 124, 1516.
- [4] Burge, J. et al.: *Fed. Proc.*, 1981, 40, 1016.
- [5] Nicholson-Weller, A. et al.: *J. Immunol.*, 1982, 129, 184.
- [6] Kinoshita, T. et al.: *J. Exp. Med.*, 1985, 162, 75.
- [7] Nicholson-Weller, A. et al.: *Blood*, 1985, 65, 1237.
- [8] Asch, A. S. et al.: *J. Exp. Med.*, 1986, 163, 221.
- [9] Kinoshita, T. et al.: *J. Immunol.*, 1986, 136, 3390.
- [10] Pangburn, M. K. et al.: *J. Exp. Med.*, 1983, 157, 1971.
- [11] Medof, M. E. et al.: *J. Exp. Med.*, 1984, 160, 1558.
- [12] Pangburn, M. K.: *J. Immunol.*, 1986, 136, 2216.
- [13] Nicholson-Weller, A. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1983, 80, 5066.
- [14] Pangburn, M. K. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1983, 80, 5430.
- [15] Burge, R.: *Immunol Today*, 1986, 7, 27.
- [16] Nicholson-Weller, A. et al.: *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 1091.
- [17] Seya, T. et al.: *J. Exp. Med.*, 1986, 163, 837.
- [18] Nicholson-Weller, A. et al.: *J. Immunol.*, 1986, 137, 1275.
- [19] Lablin, D. M. et al.: *J. Immunol.*, 1986, 137, 1629.

[本文于 1987 年 5 月 3 日收到]

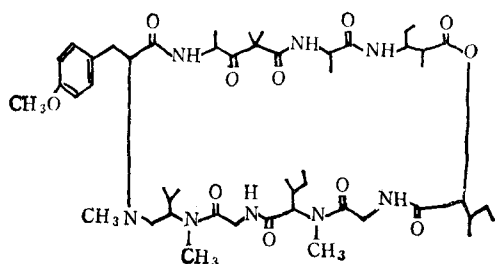
肽的分离, 结构鉴定, 全合成研究的情况作介绍。

一、海洋环肽的分离与结构

就已发表的文献来看, 分离到的环肽是来自海藻类, 海兔和海鞘类, 还未见从其它海洋动植物中分离到环肽的报道。

1. 海藻:

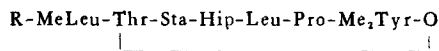
Jon mynderse^[1] 从蓝-绿藻 *lyngbya majuscula* 中分离到一细胞毒性的环 depsipeptide: majusculamide C. 其结构为结构式 1。它对 X-5563 骨髓瘤阻断效果达 35%^[2]。



结构式 1

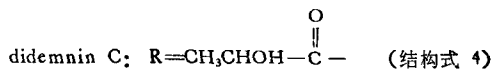
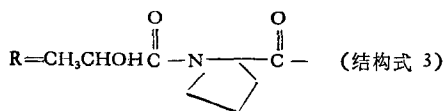
2. 海鞘:

Rinehart 等^[3] 从一加勒比海的海鞘中分离出三个环肽, Didemnins A. B. C. 其结构式如下:



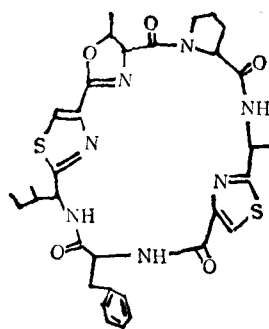
didemnin A: R=H (结构式 2)

didemnin B:

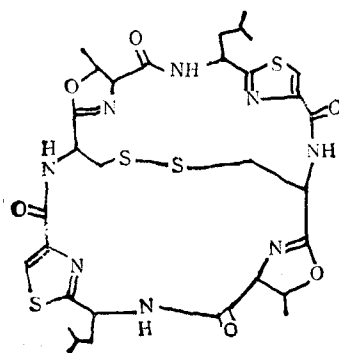


它们都有强烈的抗病毒活性和细胞毒性^[5]。

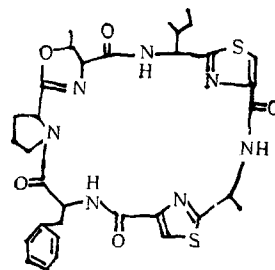
Ireland^[6] 从海鞘 *lissoclinum patell* 中分离出两个含有噻唑啉和噻唑啉的环肽 ulicyclamide 和 ulithiacyclamide, 且后者分子中含有二硫键。其结构最初定为结构式 5、6。后来^[8] 校正为 ulicyclamide 分子中噻唑与噻唑啉不是直接相连的, 见结构式 7。它们有强烈的细胞毒性, 对



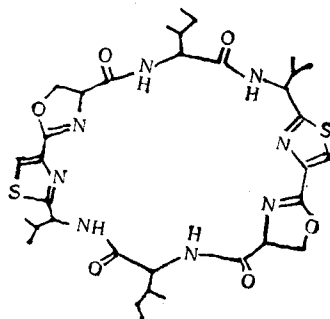
结构式 5



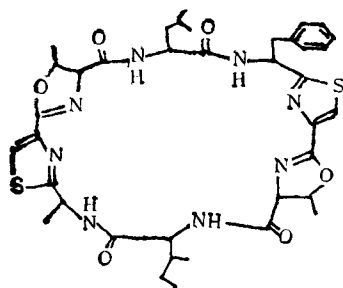
结构式 6



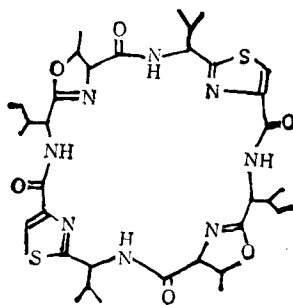
结构式 7



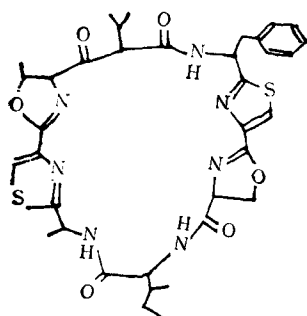
结构式 8



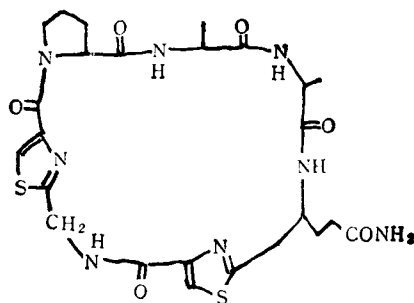
结构式 9



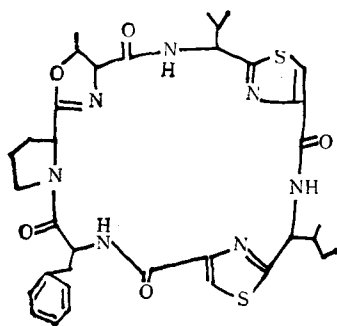
结构式 14



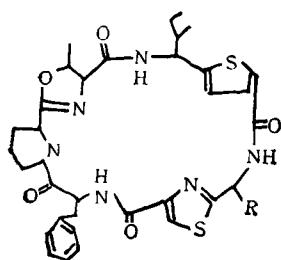
结构式 10



结构式 15



结构式 11



结构式 12 R = -CH₃

结构式 13 R = -CH₂-

白血病细胞阻断的 IC₅₀ 分别是 7.2 μg/ml 及 0.5 μg/ml。

后来 Ireland 又分离出三个环肽 patella-

mides A. B. C^[7]。其结构见结构式 8、9、10。后来全合成证明键连接顺序上有错误。对白血病细胞阻断 IC₅₀ 值分别是 3.9 μg/ml, 2.0 μg/ml, 3.2 μg/ml。且 Patellamide A 对人 ALL 细胞系 CEM 阻断 ID₅₀ 值为 0.028 μg/ml。

Ireland 还从生长在不同地区的同类海鞘中分离到了另外三个环肽^[8]。见结构式 11, 12, 13。

Hamamoto^[9] 从一未鉴定种类的海鞘中分离出环肽 Ascidicyclamide, 其结构见结构式 14。且申请了专利。(CA: 100: 215498n)。它对 PV₁ 细胞有很强的毒性, 100 μg/ml 时 T/C 100%。

3. 海兔:

Pettit 等从印度洋海兔 *Dolabella auricularia* 中分离到九个细胞毒性化合物 Dolastatins 1—9^[10]。其中 Dolastatin 3 是环肽, 给出的结构^[11]见结构式 15 (全合成证明结构是错误的)。有强烈的细胞毒性。能阻断 P₃₈₈ 淋巴白血病细胞, ED₅₀ < 1 × 10⁻⁴ ~ 1 × 10⁻⁷ μg/ml。85 年其中两种申请了专利 (EP: 124,

二、全合成研究

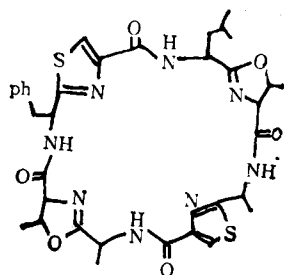
由于分离到的环肽活性强,而天然物量又少,对其结构的进一步确证需要依靠全合成来完成。几个课题组都在从事其全合成及结构与生理活性方面的研究工作,竞争激烈,下面分别介绍。

1. Schmidt 小组

1984 年完成了 Dolastatin 3 的全合成^[12]。结果表明原定结构(结构式 15)是错误的。其结构中有两个噻唑氨基酸,是合成的关键片断。经典的汉斯方法是采用 α -氨基硫代酰胺与溴代丙酮酸酯作用而得到。但得不到光学活性产物。Schmidt 小组则用 α -酰羟基硫代酰胺与溴代丙酮酸酯作用,结果表明能得到光学活性产物,再把羟基转化为氨基。这样合成了(gln)Thz 以及其它噻唑氨基酸。最后采用五氟苯酚活性酯关环而得到环肽。

1985 年完成了 Ulicyclamide 的全合成^[13]。证明了所定结构是正确的。(结构式 7)。关大环与制备噻唑方法与上相同。噻唑啉是亚胺酯与苏氨酸片断作用得到的。合成物与天然理化数据完全一样。

同年对 Patellamides^[14]作了全合成研究。合成了 Patellamide B(结构式 9),其光谱数据与天然物不一致,合成物噻唑啉环上甲基质子化学位移 δ 值为 1.6,而天然物的 δ 值为 1.51,结合 Ascidiacyclamide 及 Ulicyclamide 噻唑啉环上甲基质子化学位移值而推测 Patellamides A. B. C. 中噻唑与噻唑啉不是直接相连的。1986 年合成了真正的 Patellamide B^[15],证实



结构式 16

了上面的推测。Patellamide B 的结构见结构式 16。Patellamide A, C 相似。

2. Hamada 小组

1984 年该课题组完成了 Dolastatin 3 异构体的全合成^[16]。证明原定结构是错误的。(结构式 15)。他们制噻唑氨基酸的方法与 Schmidt 小组不同。是由 α -氨基醛与半胱氨酸酯缩合得四氢噻唑,再用 MnO_2 氧化脱氢而得到的。光学活性纯度达 98.6%。关大环是用 DPPA (diphenyl phosphorazidate) 与线性肽作用完成的。

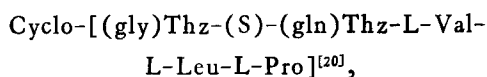
1985 年完成了 Ascidiacyclamide 的合成^[17]。证明了原定结构的正确性(结构式 14)。其中噻唑制备方法与上相同。制噻唑啉是由 SOCl_2 脱水完成的。采用环二聚方法关大环。因异亮氨酸噻唑啉不稳定而结合成带来了很多困难。

同年完成了 Patellamides A, B, C, 的全合成^[18],证明原定结构是错误的,确定了真实结构。结果与 Schmidt 小组一致。

1986 年完成了 Ulithia cyclamide 的全合成^[19]。

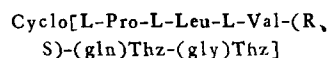
3. Pettit 小组的工作

Dolastatins 是这个小组分离到的,他们的全合成工作都是关于 Dolastatin 3 异构体的合成。Schmidt 小组及 Hamada 小组对 Dolastatin 3 的合成表明原定结构是错误的,至今其真实结构仍未确定。1985 年 Pettit 小组合成了 Cyclo[(gly)Thz-(R)-及



证明都不是真正的 Dolastatin 3。关大环是用三氯苯酚活性酯方法完成的。用汉斯方法制备噻唑氨基酸,再拆分得光学活性体。

1986 年此小组合成了另两个异构体^[20],



及 $\text{Cyclo}[\text{L}-\text{Val}-\text{L}-\text{Leu}-\text{L}-\text{Pro}-(\text{R}, \text{S})-(\text{gln})\text{Thz}-(\text{gly})\text{Thz}]$

光谱数据同天然物极相似, (下转第185页)

但组胺在肿瘤发病中的作用及其机制尚不十分明了。从组胺的免疫效应可看出,组胺与淋巴细胞之间的相互作用可能是宿主抗瘤机制中的一个重要环节,有待更深入地研究证实。组胺胞内效应的研究也颇具吸引力,搞清这一问题,对阐明组胺在肿瘤等增生性疾患中的作用及其机制具有潜在的意义,可能是今后的主攻课题之一。基于 MFMH、甲氰咪呱等的抗瘤作用,调控组胺的生物合成及免疫调节机能可能会成为临床化学防治中的有效措施之一,HDC 的特异抑制剂, H₂ 受体阻断剂等单独或与其它细胞毒性药物联合应用,有望成为一种治疗肿瘤的全新方法。

本文承蒙我室马心合副教授审校,特此致谢。

参 考 文 献

- [1] Kahlson, G. & Rosengreen, E.: *Biogenesis and physiology of histamine*, Edward Arnold, London, 1971, 252.
- [2] Ishikawa, E. et al.: *Biochemistry*, 1970, 68, 347.
- [3] Watanabe, T. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1981, 100, 427.
- [4] Bartholeyns, J. et al.: *Cancer Res.*, 1984, 44, 639.
- [5] Burtin, C. et al.: *Br. J. Cancer*, 1981, 43, 684.
- [6] Umezawa, K. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1983, 110, 733.

- [7] Scheiman, P. et al.: *Agents Actions*, 1979, 9, 95.
- [8] Feldman, J. M.: *Cancer*, 1985, 56(12), 2855.
- [9] Burtin, C. et al.: *Br. J. Cancer*, 1983, 47, 367.
- [10] Välimäki, M.: *Acta Med. Scand.*, 1985, 217(1), 89.
- [11] Prakash, N.J. et al.: *Life Sci.*, 1980, 26, 181.
- [12] Rosengreen, E. et al.: *Med. Biol.*, 1981, 59, 320.
- [13] Burtin, C. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 1985, 74(3), 671.
- [14] Bonnet, M. et al.: *Cell Immunol.*, 1984, 83(2), 280.
- [15] Rocklin, R.E. et al.: *J. Clin. Invest.*, 1976, 57, 1051.
- [16] Schwartz, A. et al.: *Immunopharmacology*, 1980, 2, 179.
- [17] Nair, P.N. et al.: *Cell Immunol.*, 1983, 81(1), 45.
- [18] Avella, J. et al.: *Lancet*, 1978, 1, 624.
- [19] Carlson, R. et al.: *Cell Immunol.*, 1985, 96, 104.
- [20] Garavoy, M.R. et al.: *J. Immunol.*, 1983, 130, 357.
- [21] Osband, M. et al.: *Clin. Res.*, 1980, 28, 356a.
- [22] Burtin, C. et al.: *Br. J. Cancer*, 1982, 45, 54.
- [23] Siegel, J. N. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1982, 79, 5052.
- [24] Rocklin, R.E. et al.: *Cell Immunol.*, 1983, 77, 92.
- [25] Rocklin, R.E. et al.: *Cell Immunol.*, 1983, 76, 243.
- [26] Griswold, D.E. et al.: *J. Immunol.*, 1984, 132(6), 3054.
- [27] Zaiwang, J. et al.: *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1986, 38, 50.
- [28] Osband, M.E. et al.: *Lancet*, 1981, 1, 636.
- [29] Gorczynski, R.M. et al.: *J. Immunol.*, 1985, 134(6), 4261.
- [30] Emami, S. et al.: *Agents Actions*, 1985, 16(3, 4), 195.

[本文于 1987 年 4 月 18 日收到]

(上接第176页)

但仍不是真正的 Dolastatin 3。

参 考 文 献

- [1] Carter, D. C. et al.: *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 236.
- [2] Moore, R. E.: *Pure and Appl. Chem.* 1982, 54, 1919.
- [3] Rinehart, Jr, K. L. et al.: *Science (Washington D. C.)* 1981, 212, 933.
- [4] Rinehart, Jr, K. L. et al.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 1981, 103, 1857.
- [5] Rinehart, Jr, K. L. et al.: *Pure Appl. Chem.*, 1981, 53, 795.
- [6] Ireland, C. M. et al.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 1980, 102, 5688.
- [7] Ireland, C. M. et al.: *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 1807.
- [8] Wasyluk, J. M. et al.: *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 4445.
- [9] Hamamoto, Y. et al.: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1983, 323.

- [10] Pettit, G. R. et al.: *J. Nat. Prod.*, 1981, 44, 482.
- [11] Pettit, G. R. et al.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 1982, 104, 905.
- [12] Schmidt, U. et al.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1984, 23, 725.
- [13] Schmidt, U. et al.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1985, 24, 569.
- [14] Schmidt, U. et al.: *T. Lett.*, 1985, 26, 4367.
- [15] Schmidt, U. et al.: *T. Lett.*, 1986, 27, 163.
- [16] Hamada, Y. et al.: *T. Lett.*, 1984, 25, 5303.
- [17] Hamada, Y. et al.: *T. Lett.*, 1985, 26, 3223.
- [18] Hamada, Y. et al.: *T. Lett.*, 1985, 26, 5155, 6501.
- [19] Kato, S. et al.: *T. Lett.*, 1986, 27, 2653.
- [20] Pettit, G. R. et al.: *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 4580.

[本文于 1987 年 5 月 16 日收到]