

Eudistomin 类海洋生物碱的研究进展

董肖椿, 缪宇平, 林志刚, 余凡, 闻韧*

(复旦大学药学院药物化学教研室, 上海 200032)

关键词: 海洋药物; eudistomin; 生物碱

中图分类号: 282.77

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2003)11-0876-05

Advances in studies on eudistomin marine alkaloids

DONG Xiao-chun, MIAO Yu-ping, LIN Zhi-gang, YU Fan, WEN Ren*

(Department of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Key words: marine drugs; eudistomin; alkaloids

海洋是一个巨大的天然产物宝库。海洋生物不同于陆地生物,它们生活在高盐、高压、缺氧和缺少光照的特殊环境中,在其生长和代谢过程中,产生并积累了大量具有特殊化学结构和独特生理活性的物质。海洋天然产物是寻找新药的重要资源。

从上世纪 60 年代起,世界各国便开始了海洋生物活性物质的研究。从海洋植物、动物、真菌和微生物中分离得到了大量结构各异的天然产物,它们的主要生物活性表现在抗肿瘤、抗菌、抗病毒和抗心脑血管病等方面。在过去的几十年间,大约 6 000 多种海洋天然产物被发现,其中有重要生物活性并已申请专利的新化合物有 200 多种^[1,2]。尤其重要的是,从海洋生物中发现了一系列高效低毒的抗肿瘤化合物,目前已有十多个化合物进入临床前或临床试验阶段^[3]。如从海兔 *Dolabella auricularia* 分离到的 dolastatin 10 在 $11 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 给药剂量下对 B16 黑素瘤的治愈率达 80%,已进入 II 期临床^[4]。从总合草苔虫 *Bugula neritina* 分离到的 bryostatins 1 也已进入 II 期临床,能显著延长黑素瘤、卵巢癌和肾脏肿瘤患者

的生存期^[5]。从膜海鞘 *Trididemnum solidum* 分离到的脱氢 didemnin B 对肺癌、上皮卵巢肿瘤及恶性黑瘤等有较好疗效^[6];从加勒比海鞘 *Ecteinascidia turbinata* 分离到的 ecteinascidin 743 对平滑肌肉瘤、腹膜和卵巢肿瘤等有较好疗效^[7],两者已进入 II/III 期临床试验。

海洋被囊动物属于尾索动物亚门,其中含有多结构独特的含氮次生代谢化合物,许多化合物具有多种生物活性。1984 年, Rinehart 等人从加勒比海被囊动物 *Eudistoma olivaceum* 中分离得到 17 种化合物,并把它们命名为 eudistomin A ~ Q^[8-10]。此后,其他几个研究小组对 *Eudistoma* 进行了大量的分离工作,又陆续从中得到另外 19 个此类化合物^[11-20,26]。由生源考虑,可将此类化合物归为 eudistomin 类生物碱。通过结构分析可知 eudistomin 类生物碱的生物合成是通过色氨酸残基与其他氨基酸如半胱氨酸、谷氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸等缩合(图 1),然后再通过氧化、脱氢、脱羧等一系列代谢反应完成的。这种基于生源考虑的分类方法使 eudistomin 类海洋生物碱与其他从海洋中得到的 1 位取代的 β -吡啶生物碱相区分,也与从 *Eudistoma* 中的分离得到的其他代谢物相区分。

收稿日期: 2003-01-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(298-72029); 国际合作项目(20010140417)

* 通讯作者 Tel: 86-21-54237365, Fax: 86-21-64033265, E-mail: rwen@shmu.edu.cn

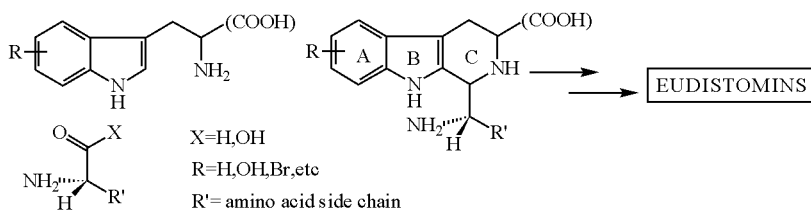


Figure 1 Biosynthesis of eudistomins

本文基于生源将 eudistomin 类生物碱分别以半胱氨酸、谷氨酸或脯氨酸、苯丙氨酸、其他为来源分为 4 类进行讨论。

1 以半胱氨酸为来源的 eudistomin 类生物碱

对加勒比海被囊动物 *Eudistoma olivaceum* 的抗病毒提取成分进行初步分离和结构鉴定所得到活性代谢物的结构中都含有 1,3,7-氧硫氮杂䓬的特殊杂环,如 eudistomin C, E, F, K, L^[18](图 2)。这些化合物对 1 型/2 型单纯疱疹病毒、牛痘病毒等多种 DNA 病毒及 RNA 病毒有较强抗病毒活性。后来还发现其具有广泛的抗菌活性,对大肠杆菌、枯草杆菌和酵母菌等多种细菌有抗菌作用^[10],对于他们的合成也进行了较深入的研究。此后在对新西兰海鞘 *Ritterella sigillnoids* 的分离过程中又发现了两个新化合物 eudistomin K 亚砷^[15]和脱溴 eudistomin K^[16]。生物活性研究显示它们对 1 型单纯疱疹病毒和 1 型脊髓灰质病毒有抗病毒活性,在 200 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下显示较

强抗病毒作用,但活性弱于 eudistomin K。Eudistomin K 对多种人肿瘤病毒有体内抗病毒作用,其对 P388 肿瘤细胞的 IC_{50} 值可达 0.01 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[16]。Eudistomin E 对人鼻咽癌 KB 细胞显示很强的细胞毒性($\text{ED}_{50} = 5.0 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)^[19]。从 Okinawan 被囊动物 *Eudistoma glaucus* 中分离到的 eudistomidin C 是结构简化了的三环的半胱氨酸衍生物,其对鼠白血病 L1210 细胞显示细胞毒性($\text{IC}_{50} = 0.36 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$),另外它还具有钙调素拮抗活性^[13]。2001 年 Rashid 等人从海洋被囊动物 *Eudistoma giboverdel* 中分离到的 14-甲基 eudistomidin C 对 LOX, OVCAR-3, COLO-205, MOLT-4 4 种人肿瘤细胞均显示很强的细胞毒性($\text{IC}_{50} < 1.0 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)^[26]。对 *Eudistoma glaucus* 进行进一步分离得到四环的亚砷 eudistomidin E 和硫醚 eudistomidin F^[14]。

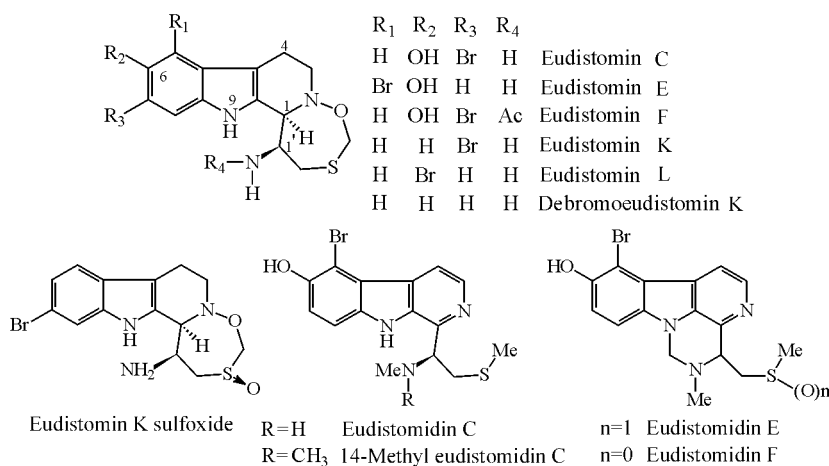


Figure 2 Structures of eudistomins derived from cysteine residue

以上这些含有氧硫氮杂䓬环的代谢物及 eudistomidin 都来源于色氨酸与半胱氨酸结合的中间体。

2 以谷氨酸或脯氨酸为来源的 eudistomin 类生物碱

从 *Eudistoma olivaceum* 中分离得到的 eudistomin

G, H, I, P 和 Q 在 β -吡啶 G-1 位上都有 2-吡咯啉基取代^[9-11](图 3)。它们的二溴类似物 eudistomin V 此后也从澳大利亚海鞘 *Pseudodistoma aureum* 分离得到^[18]。从 Okinawan 被囊动物 *Eudistoma glaucus* 中分离到的 eudistomidin A 也与它们结构类似,具有钙调

素拮抗活性,抑制钙调素激活大脑磷酸二酯酶的 IC_{50} 值达 $0.66 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,有望成为研究钙调素生理功能的工具药物^[12]。同样从 *Eudistoma olivaceum* 中分离得到的 eudistomin A, M 在 β 咪啉 C-1 位上都有 2-吡咯基取代^[9]。对苏格兰被囊动物 *Eudistoma fragrum* 进行研究后发现结构类似的代谢物 woodinine 具有抗菌活性,对大肠杆菌和金葡菌有一定的抗菌作用^[17]。

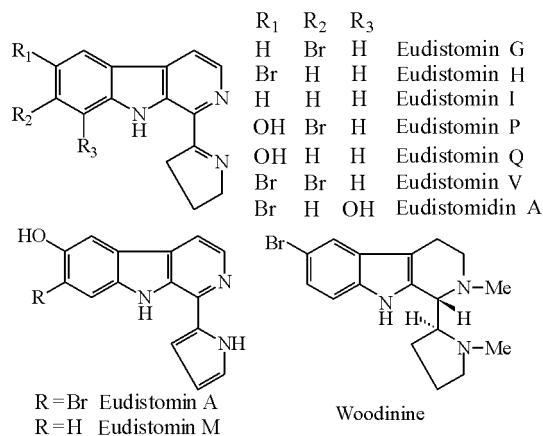


Figure 3 Structures of eudistomins derived from glutamic acid or proline residue

以上这些在 β 咪啉 C-1 位上都有 2-吡咯基或 2-吡咯基取代的 eudistomin 生物碱都来源于色氨酸与谷氨酸或脯氨酸结合的中间体。

3 以苯丙氨酸为来源的 eudistomin 类生物碱

对百慕大 *Eudistoma olivaceum* 生物群体进行分离研究得到了 3 个新的代谢物 eudistomin R, S, T, 它们在 β 咪啉 C-1 位上都有 2-苯乙酰基取代^[11] (图 4)。Eudistomin T 经研究发现具有广谱抗菌活性,对金葡菌、曲霉菌和棒状杆菌等有抗菌作用^[21]。从 Okinawan 被囊动物 *Eudistoma glaucus* 中分离到与它们结构相关的 eudistomidin B 具有对白血病 L1210 细胞中等强度的活性 ($IC_{50} 3.4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)^[13], 从它的结构可推测 eudistomin R, S, T 的生物合成来源可能同 eudistomidin B 一样来源于苯丙氨酸。Eudistomidin B 是由 C-甲基化的 L-苯丙氨酸残基与色氨酸缩合而得,而 eudistomin R, S, T 可能是在类似中间体基础上进一步进行脱氢反应、氨基转移或氧化反应而得。

4 其他 eudistomin 类生物碱

从加勒比海被囊动物 *Eudistoma olivaceum* 中还分离得到 β 咪啉 C-1 位上无取代的 eudistomin D, J, N, O^[9] (图 5)。Eudistomin O 还在新西兰海鞘 *Ritterella sigillnoids* 中被分离到^[16], 它对 I 型单纯疱

疹病毒和 I 型脊髓灰质病毒有中等强度的抗病毒作用,其抗病毒作用弱于包含氧硫氮杂环的 eudistomin C 和 K,只有它们的十分之一。构效关系研究表明,对于这两个系列的 eudistomin 生物碱 7 位上引入 Br 后抗病毒作用均明显增强^[16]。从 Okinawan 被囊动物 *Eudistoma glaucus* 中分离到的吡啶 N-甲基化的 eudistomidin D 对鼠白血病 L1210 细胞显示一定的细胞毒性 ($IC_{50} 2.4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)^[13]。此类化合物的天然及合成衍生物还显示磷酸二酯酶抑制活性^[22],从而调节体内 cAMP 和 cGMP 的浓度,在 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下能诱导钙离子的释放和肌肉收缩^[23,24]。从生源上考虑,可认为 β 咪啉 C-1 位上无取代 eudistomin 生物碱是由甘氨酸或乙醛酸与色氨酸衍生物缩合,再氧化脱氢和脱羧反应而得^[25]。2001 年 Rashid 等人从海洋被囊动物 *Eudistoma gibovendel* 中分离到的 2-甲基 eudistomin D 和 2-甲基 eudistomin J 对 LOX、OVCAR-3、COLO 205、MOLT-4 4 种人肿瘤细胞均显示细胞毒性^[26]。

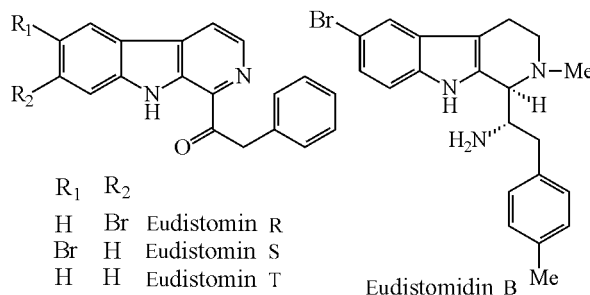


Figure 4 Structures of eudistomins derived from phenylalanine residue

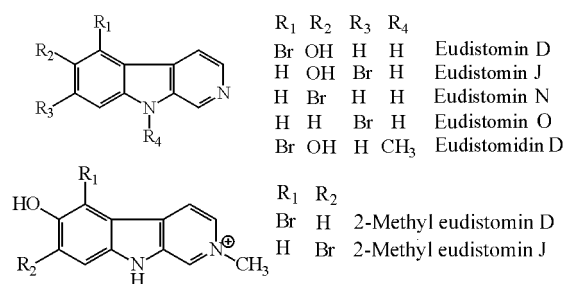


Figure 5 Structures of eudistomins derived from glycine or glyoxylate residue

对苏格兰被囊动物 *Eudistoma album* 的细胞毒性提取物进行分离后,得到两个新的代谢物 eudistalbin A 和 B (图 6)。Eudistalbin A 对人鼻咽癌 KB 细胞显示中等强度的细胞毒性 ($ED_{50} 3.2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$),而 eudistalbin B 则无效^[19]。从构效关系分

析, C-1' 位有氨基取代的 eudistomidin B 和 eudistalbin A 有类似强度的抗肿瘤活性, 而 C-1' 位上的酮基衍生物 eudistomin T 和 eudistalbin B 则无抗肿瘤作用, 因此 C-1' 位的氨基取代对于生物活性相当重要^[16]。

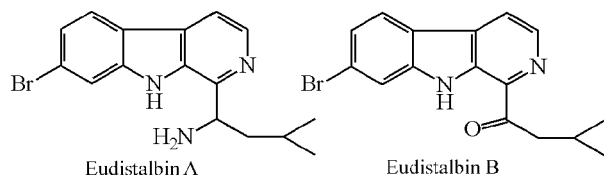


Figure 6 Structures of eudistalbin A and B

1994 年, Francisco 等从拉丁美洲瓜德罗普岛海鞘 *Lissoclium fragile* 中分离报道了 eudistomin U^[20] (图 7), 初步生物试验表明其能与 DNA 结合并有很强的抗菌活性, 预计有抗肿瘤活性。它的两个类似物 isoeudistomin U 和 bromo isoeudistomin U 在澳大利亚 *Eudistoma* 中分离到。最近, 作者对全合成的 eudistomin U 进行体外初步抗肿瘤活性测试, 发现其对 P388 小鼠白血病肿瘤株具有抑制活性 (10^{-5} mol·L⁻¹ 浓度下抑制率为 92.9%)^[27]。结构分析可知 eudistomin U 及其类似物是由色氨酸与吲哚-3-羧酸衍生物缩合而来, 而吲哚-3-羧酸衍生物已知也是海洋被囊动物的代谢物。

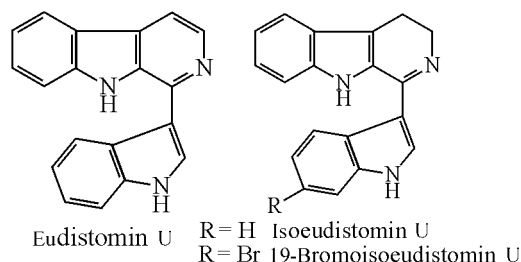


Figure 7 Structures of eudistomin U and its derivatives

综上所述, 海洋天然产物已被广泛证实是寻找新药的重要资源, 也是新药先导化合物的重要资源。Eudistomin 类海洋生物碱由于其生物合成来源方式相似而具有独特的结构, 目前已显示出多种生物活性, 特别是抗病毒和抗肿瘤活性。Eudistomin 类海洋生物碱及其衍生物的生物活性和合成研究已受到广泛的关注。海洋药物特别是海洋抗肿瘤药物的良好发展必将推动 eudistomin 类海洋生物碱的研究的进一步深入^[28]。

References:

[1] Yi YH, Li L, Tang HF. Advance in the research of marine

drugs [A]. *Shanghai Pharmaceutical Association Annual Meeting Reports* 2002[C]. 20 - 23.

- [2] Ling WH. Marine organism —new resource of the research of Chinese nature drugs [A]. Tian NX, Tu PF. *Perspective and Research of Pharmacy* [M]. Beijing: Science Press, 1999. 18 - 26.
- [3] Pettit GR. Progress in the discovery of biosynthetic anticancer drugs [J]. *J Nat Prod*, 1996, **59**(8): 812 - 821.
- [4] Maddeu T, Tran HT, Beck D, et al. Novel marine-derived anticancer agents: a phase I clinical pharmacological and pharmacodynamic study of Dolastatin 10 (N376128) in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, **6**(4): 1293 - 1301.
- [5] Varterasian ML, Ramzi M, Shurafa MS, et al. Phase II of Bryostatin 1 in patients with replaced low-grade non-hodgkin's lymphoma and chronic lymphatic leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, **6**(3): 825 - 828.
- [6] Vera MD, Joullie M. Natural products as probes of cell biology: 20 years of Didemnin research [J]. *Med Res Rev*, 2002, **22**(2): 102 - 145.
- [7] Calero MA, Eckhardt SG, Weiss G, et al. A phase I and pharmacokinetic study of Ecetecinacidir-743 on a daily 5 schedule in patients with solid malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, **8**(1): 75 - 85.
- [8] Rinehart KL, Kobayashi J, Harbour GC, et al. Eudistomins C, E, F and L, potent antiviral compounds containing a novel oxathiazepine ring from the Caribbean tunicate *Eudistoma olivaceum* [J]. *J Am Chem Soc*, 1984, **106**(5): 1524 - 1526.
- [9] Kobayashi J, Harbour GC, Gilmore J, et al. Eudistomins A, D, G, H, I, J, M., O, P and Q, bromo-, hydroxy pyrrolyl- and 1-pyrrolynyl-β-carboline from the antiviral Caribbean tunicate *Eudistoma olivaceum* [J]. *J Am Chem Soc*, 1984, **106**(5): 1526 - 1528.
- [10] Rinehart KL, Kobayashi J, Harbour GC, et al. Eudistomins A-Q: β-carboline from the antiviral Caribbean tunicate *Eudistoma olivaceum* [J]. *J Am Chem Soc*, 1987, **109**(11): 3378 - 3387.
- [11] Kinzer KF, Cardellina JH. Three new β-carboline from the bermudian tunicate *Eudistoma olivaceum* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1987, **28**(9): 925 - 926.
- [12] Kobayashi J, Nakamura H, Ohizumi Y, et al. Eudistomadin A novel calmodulin antagonist from the okinawan tunicate *Eudistoma glaucus* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1986, **27**(10): 1191 - 1194.
- [13] Kobayashi J, Cheng J, Ohta T, et al. Eudistonidin B, C and D, novel antileukemic alkaloids from the okinawan marine tunicate *Eudistoma glaucus* [J]. *J Org Chem*, 1990, **55**(11): 3666 - 3670.
- [14] Murata O, Shigemori H, Ishibashi, M, et al. Eudistomins E and F new β-carboline alkaloids from the okinawan marine tunicate *Eudistoma glaucus* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1991, **32**(29): 3539 - 3542.
- [15] Lake RJ, Brennan MM, Blunt JW, et al. Eudistomin K sulfoxide —an antiviral sulfoxide from the New Zealand

- ascidian ritterella sigillinoides [J]. *Tetrahedron Lett* , 1988 , **29**(18) :2255 - 2256 .
- [16] Lake RJ, Blunt JW, Munro MHG. Eudistomins from the New Zealand ascidian ritterella sigillinoides [J]. *Aust J Chem* , 1989 ,**42**(7) :1201 - 1206 .
- [17] Debitus C, Laurent D, Pais M. Alcaloides . Alcaloides d' une ascidre neocaledonienne *Eudistoma fagum* [J]. *J Nat Prod* , 1988 ,**51**(4) :799 - 801 .
- [18] DAVIS RA, Carroll AR, Quinn RJ. Eudistomin V, a new β -carboline from the Australian ascidian pseudodistoma aureum [J]. *J Nat Prod* , 1988 ,**61**(7) :959 - 960 .
- [19] Adesanya SA, Chbani M, Pais MDC. Brominated β -carbolines from the marine tunicate eudistoma album [J]. *J Nat Prod* , 1992 ,**55**(4) :525 - 527 .
- [20] Badre A, Boulanger A, Abour Mansour E, *et al* . Eudistomin U and isoeudistomin U, new alkaloids from the caribbean ascidian lissoclinum fragile [J]. *J Nat Prod* , 1994 ,**57**(4) : 528 - 533 .
- [21] Van Wagenen BC, Cardellina JH. Short, efficient synthesis of the antibiotic eudistomins I and T [J]. *Tetrahedron Lett* , 1989 ,**30**(28) :3605 - 3608 .
- [22] Kobayashi J, Taniguchi M, Hino T, *et al* . Eudistomin derivatives , novel phosphodiesterase inhibitors : synthesis and relative activity [J]. *J Pharm Pharmacol* , 1988 ,**40**(1) :62 - 63 .
- [23] Kobayashi J, Ishibashi M, Nagai U, *et al* . 9-Methyl-7-bromoeudistomin D, a potent inducer of calcium release from sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle [J]. *Experientia* , 1989 ,**45**(8) :782 - 783 .
- [24] Nakamura Y, Kobayashi J, Gilmore J, *et al* . Bromo-eudistomin D, a novel inducer of calcium release from fragmented sarcoplasmic reticulum that causes contractions of skinned muscle fibers [J]. *J Biol Chem* , 1986 ,**261**(9) : 4139 - 4142 .
- [25] Ho BT, Walker KE. 1,2,3,4-tetrahydro β -carboline [J]. *Org Synth* , 1971 ,**51**:136 - 138 .
- [26] Rashid MA, Gustafson KR, Boyd MR. New cytotoxic N-methylated β -carboline alkaloids from the marine ascidian *Eudistoma gilboverde* [J]. *J Nat Prod* , 2001 ,**64**(11) :1454 - 1456 .
- [27] Dong XC, Wen R. Research of the marine alkaloid eudistomin U and its derivative I [J]. *Chin J Med Chem (中国药物化学杂志)* , 2003 ,**13**(4) :67 - 69 .
- [28] McNulty J, Still I WJ. Synthesis approaches to the eudistomin marine alkaloids [J]. *Curr Org Chem* , 2000 ,**4**(2) :127 - 138 .