

海洋生物碱的合成研究进展

巩伟,李玲¹,易杨华¹,张大志²(1.第二军医大学药学院海洋药物研究中心,上海 200433;2.第二军医大学药学院有机化学教研室,上海 200433)

摘要 海洋生物碱是海洋天然产物的一类重要成分,其结构新颖独特,生物活性广泛,但提取产率较低,限制了相关产物的临床研究和产业化发展,其中采用化学合成的方法进行化合物的全合成是解决药源问题一个重要的手段,有关这类化合物合成方面的研究正逐步成为合成化学的一个热点。本文就近年来海洋生物碱合成研究的现状和进展进行综述。

关键词 海洋天然产物;生物碱;合成;研究进展

中图分类号:R282.77

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2008)05-0327-08

海洋是生命的发源地,是一个巨大的天然产物宝库。生长在海洋这一特殊环境(高盐、高压、缺氧、缺少光照等)中的海洋生物,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并具特殊生理活性和功能的物质。近几十年来,人们从海洋生物中发现了大量的海洋天然产物,但多数产物产率较低,原料采集困难,限制了相关产物的临床研究和产业化发展。因此,寻找经济、人工、对环境无破坏的药源已成为海洋药物开发的紧迫课题,其中采用化学合成的方法进行化合物的全合成是解决药源问题一个重要的手段。海洋生物碱主要来源于海绵动物、藻类、被囊动物、腔肠动物等海洋生物,是一类含有胺型氮功能基和复杂的碳骨架环系结构的具有重要生物活性的碱性有机物,它的主要生物活性为抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗心脑血管疾病、抗老年性痴呆和抗骨质疏松症等。下面就几类海洋生物碱的合成研究进行综述。

1 河豚毒素(Tetrodotoxin)

河豚毒素(Tetrodotoxin, 1)是豚毒鱼类及其它生物体内含有的一种毒性极强的氨基全氢化喹啉生物碱,目前已作为工具药广泛地用于生理学和药理学研究,并具有良好的临床应用价值,临床上已经用作镇痛剂、麻醉剂以及镇痉剂等。人们对 tetrodotoxin 的研究始自上世纪初,但直到 1964 年结构才得以确认,1972 年人工合成成功,得到外消旋的 tetrodotoxin,但合成步骤复杂,无实际开发价值。2003 年,Isobe

等^[1]和 Du Bois 等^[2]各自独立完成了 tetrodotoxin 分子的不对称合成,得到了(-)-tetrodotoxin。二者采取的合成策略不同,Isobe 合成步骤中 C₅-C₆ 键合成由分子内醇醛缩合获得,C-N 键的合成由共轭加成获得,并在此基础上完成了 tetrodotoxin 的核心结构环己烷片段的合成,然后通过 15 步反应得到了(-)-tetrodotoxin(图 1);而 Du Bois 则主要借助催化剂催化以一种新的 CH 键插入方式来完成分子的键合,在此基础上完成了 tetrodotoxin 的核心结构环己烷片段的合成,然后通过 7 步反应得到了(-)-tetrodotoxin(图 2)。

2 Batzelladines

Batzelladines 是从海绵 *Batzella* sp. 中分离出的一系列呱呢啉类生物碱,药理活性显示这类生物碱具有显著的抗病毒活性,可以有效阻止病毒糖蛋白 gp120 与宿主细胞的 CD₄ 抗原分子选择性结合,从而阻止 HIV 进入宿主细胞,抑制 HIV 的复制。一直以来人们对该类化合物的人工合成抱有极大的兴趣。Overman 等^[3]以酮酯,16 为起始原料,通过 Biginelli 缩合反应合成三环,然后通过 2 步反应得到了(-)-dehydrobatzelladine C, 22(图 3)。Nagasawa 等利用硝酮,23 和烯炔的 1,3-偶极环加成反应分别获得双环和三环胍基片段,然后在此基础上两个片段进行缩合、环合、脱保护等得到了生物碱 batzelladine A, 36^[4](图 4)和 batzelladine D, 46^[5]。

Elliot 等^[6]报道运用烯炔吡咯啉、醛和 Si(NCS)₄ 等非立体选择性偶合,巧妙合成了 batzelladines 生物碱的双环核心片段,进而合成了一系列 batzelladines 的类似物。Gin 等则利用[4+2]环化反应巧妙地合成了 batzelladine D, 46^[7](图 5)和 batzelladine A, 36^[8]。

值得一提的是,Overman 在合成 batzelladine F

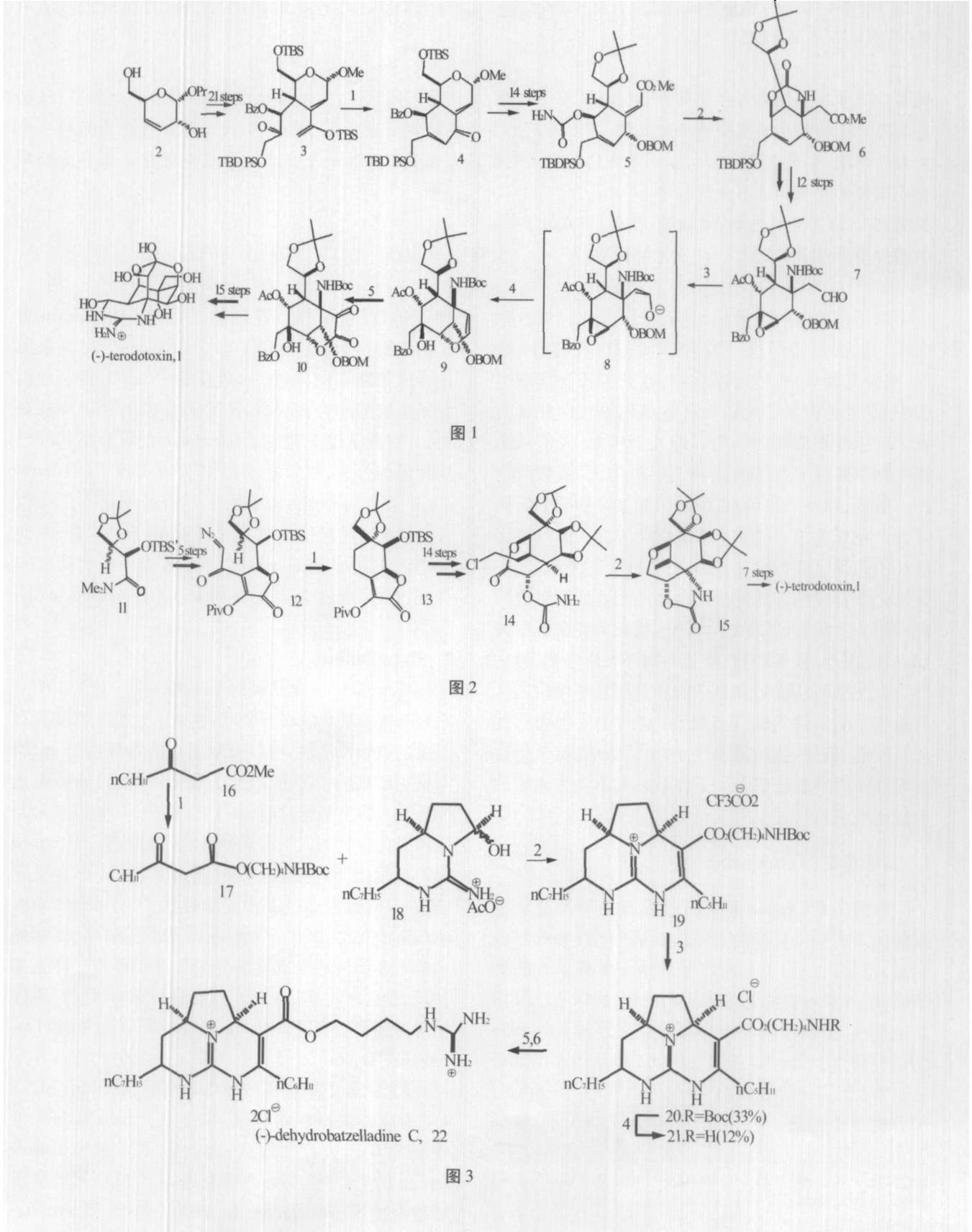
基金项目:1.国家 863 计划课题(2006AA09Z417);2.上海市重点学科建设项目资助(B906)。

作者简介:巩伟(1980-),男,硕士研究生,主管药师。Tel:(021)25074466,E-mail:diwulun@sohu.com。

通讯作者:李玲。Tel:(021)25074466,E-mail:lilingty@hotmail.com。

时发现所得到的目标化合物与文献报道的天然 batzelladine F 的结构不一致, 随即重新核对了当初的 batzelladine F, 47 的原始数据, 发现当时确定的结构

是不正确的^[9], 并给出了新的结构 53, 这个结构可以通过一个合成反应来确证, 合成中核心的一步是片段偶合的 Biginelli 反应^[10] (图 6)。



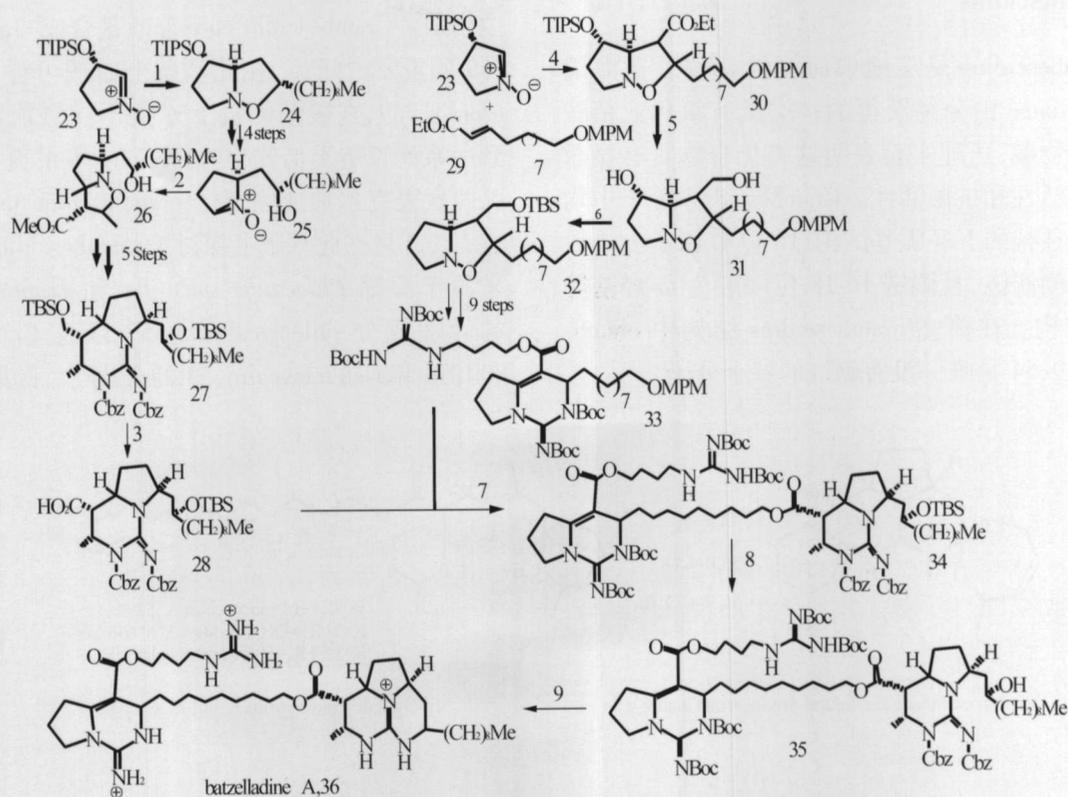


图 4

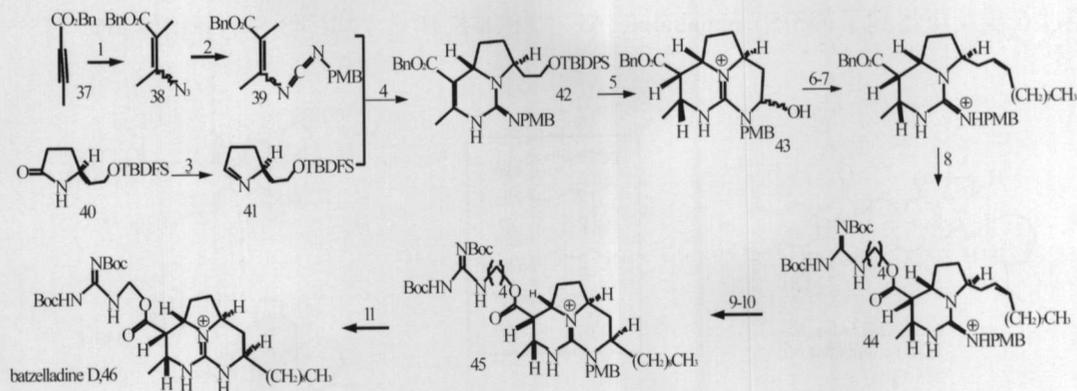


图 5

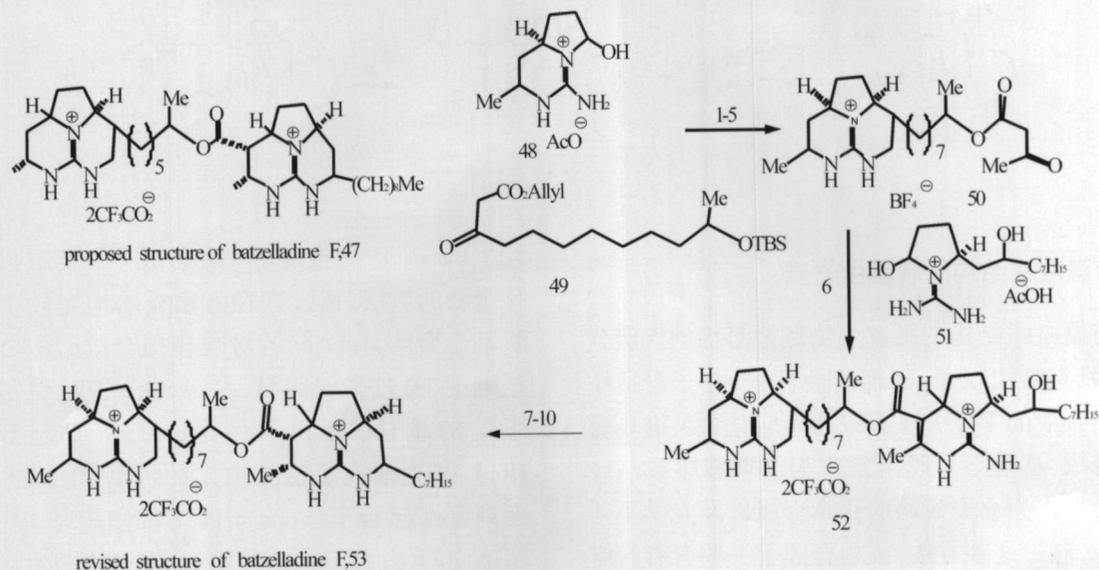
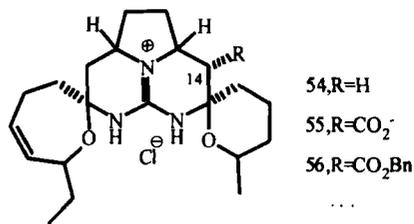


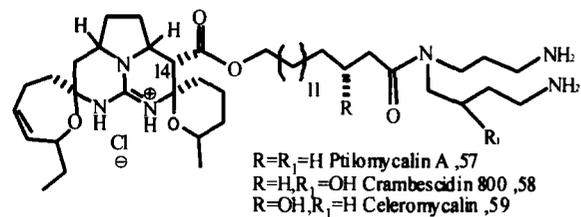
图 6

3 Crambescidins

Crambescidins 是从地中海海绵动物甘蓝海绵 *Crambe crambe* 中分离获得的一类具有氯代亚精胺单位的生物碱,药理实验表明这类化合物具有显著的抗肿瘤活性和抗菌活性。Crambescidins 分子中均含有一个独特的五环胍基结构,14 位 C 原子上一般连有一个酯侧链,且侧链 16-18 位一般为 ω -羟基烷酸取代结构。在诸多 crambescidins 结构中 crambescidin 359,54 是唯一没有侧链的一个分子。



Various crambescidin natural products and analogs.



The structure of Ptilomycalin A and its analogs.

此外,Overman 等^[16]还实现了 crambidine 的全合成(图 7)。合成中以 Biginelli 加成产物,60 为起始原料,经过 6 步反应得到了(43 S)-crambidine,65

和(43 R)-crambidine,66 两种异构体的消旋混合物,但数据表明天然来源的 crambidine 是构型为 3 S,8 S,10 S,19 R,43 S 的异构体,65。

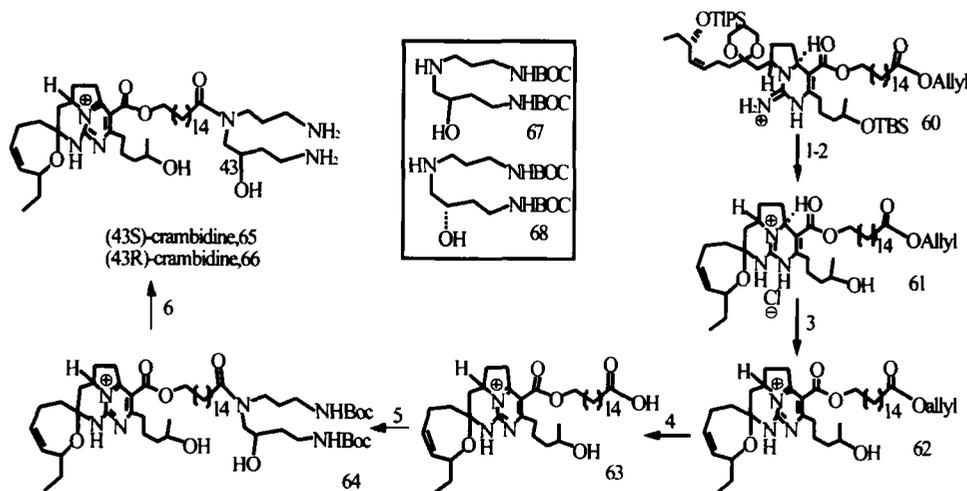


图 7

4 含有溴吡咯结构的胍基生物碱

含有溴吡咯结构的胍基生物碱是海绵的次级代谢产物,具有结构新颖、药理活性显著、分子量适中等特点。合成的主要方法有以仿生转化为关键步骤的生物合成,从吡咯片段出发作为会聚策略或从咪唑片段出发作为会聚策略的化学合成以及光学不对称合成等,通过这些方法,成功合成了一些含有溴吡咯结构的胍基生物碱^[16]。

Baran 等^[17]报道了一种合成手性四取代环丁烷化合物的方法,通过这种方法成功地完成了溴吡咯胍基二聚体 sceptrin 的对映异构合成(图 8)。在此基础上,通过微波照射(-)-sceptrin,77,引发烯基环丁烷的重排,得到了(-)-ageliferin,78。Baran 和 Houk 等^[18]研究了这类重排的机制,他们通过计算发现重排起始于 sceptrin 的二价阳离子,经由双自由基中间体而实现,这表明 agelifेरिन的生物合成路线可能与此有关。

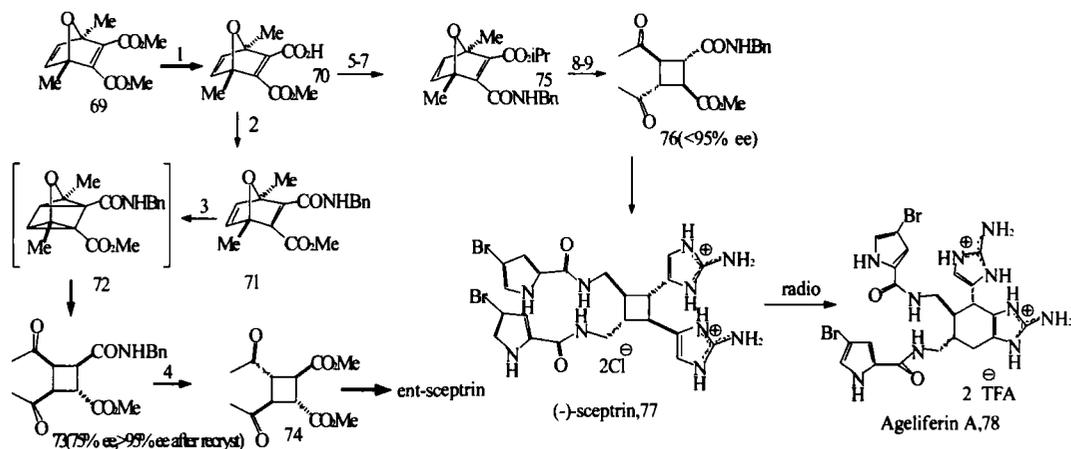


图 8

一般认为化合物的 DA 环化二聚作用会伴随双键的迁移, 比如 oroidin, 80 可以直接重排而生成 ageliferins。但是 Lindel 等^[19] 的研究发现尽管顺丁烯二酰亚胺的 DA 反应可以得到加成物 81, 但并未得到充分证据证实这种环化二聚作用(图 9)。然而, 在不含二烯亲核物的质子溶剂中加热 oroidin, 可以得到 rac-cyclooroidin, 82 及其甲酸盐, 这提示化合物的生物合成路线可能与此有关。Minassian 等^[20] 的研究也说明了这一点, 他们以 (S)-(-)-longamide B 为起始原料, 通过合成得到了 cyclooroidin, 91, 并确定其绝对构型是 S。

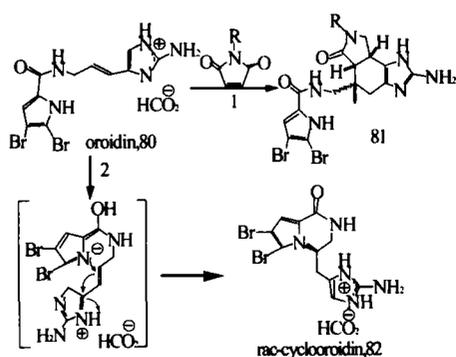


图 9

除此之外, Lindel 等^[21] 以容易获得的 N, O-乙缩醛, 83 为原料通过 5 步高效反应合成了具有良好生物活性的并环类溴吡咯胍基生物碱 rac-dibromophakellstatin, 86(图 10)。

Meketa 等^[22] 以烯基咪唑为原料通过 6 π -电环化得到咪唑吡啶, 然后通过 6 步反应合成了具有血管新生作用的金属蛋白酶抑制剂 ageladine A, 89, Shengule 等^[23] 则利用由 Fusetani 提出的仿生原

理^[24] 采取生物合成路线合成了 ageladine A, 89。

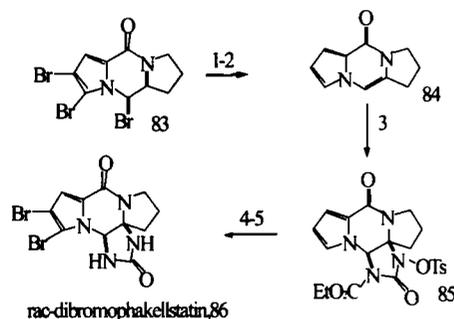


图 10

Weinreb 等^[25] 曾试图采用分子内醛/ β -内酰胺缩合反应策略通过构建十元环而合成 chartelline A, 90, 但是因为分子大环系统上插烯胺的张力作用而未得到目标化合物。但 Baran 等^[26] 利用生物合成策略, 先合成大环化合物, 然后通过溴引导的缩环反应, 最终合成了 chartelline C, 91。

5 Dictyodendrins

Dictyodendrins 是从冲绳海域海绵 *dictyodendrilla* sp. 分离得到的一类结构新颖的吡咯生物碱, 活性测试表明该类化合物具有显著的末端酶抑制活性, 这也是首次从海洋生物中分离得到具有末端酶抑制活性的系列化合物。Furstner 等对其全合成进行了深入研究, 先后成功合成了 dictyodendrin B, 92^[27], dictyodendrin C, 93^[27], dictyodendrin E, 94^[28] 等。

6 片螺素 (Lamellarins)

片螺素 (Lamellarins) 是从海螺、海绵等海洋软体动物中分离得到的一类具有显著肿瘤细胞抑制与

表 1 近几年来报道的首次全合成的海洋生物碱

化合物	化合物	化合物	化合物
Apptamines	Cribostatin 6	Isonaamidines A and C	Perfragolin A
Azumamides A, E	Cyclomarin C	K01-0509B	Phakellistatins 7 ~ 9
Barettin	Debromoflustramine	Latonduine	Phloeodictine A1
Bengacarboline	Dibromophakellstalin	Lepadins B, D, E, and H	Purealin
(+)-Bistramide C	Discorhabdin A	Meridianin	(-)-Pyrnodemin
Bromoindole	Dolastatin 18	(+)-Milnamide A	Scytalidamide
Calafianin	Dysamide	Naamidine A	Sebastianine A
Caulibugulones A-E	Eurypamide A	Neopeltolide	Semiplenamamide C
Chlorodysinosin	Hacgijodines F and G	Oscillarlin	Styelsamine C
Clavulazine	Hallipeptin A	Pachastrissamine	Symbioramide
Convolutamydines	Hallipeptin D	Palauamide	Viscosamine

参考文献:

- [1] Ohyabu N, Nishikawa T, Isohe M. First asymmetric total synthesis of tetrodotoxin [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(29):8798.
- [2] Hinman A, Bois DJ. A stereoselective synthesis of (-)-tetrodotoxin. [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(29):11510.
- [3] Aron ZD, Overman LE. The tethered Biginelli condensation in natural product synthesis [J]. *Chem Commun*, 2004, 7(3):253.
- [4] Goti A, Carciarini M, Cardona F, *et al.* A convenient access to (3S)-3-(triisopropylsilyl)oxy-1-pyrroline N-oxide, a useful intermediate for polyfunctionalized enantiopure indolizidine and pyrrolizidine synthesis [J]. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40(14):2853.
- [5] Shimokawa J, Ishiwata T, Shirai T, *et al.* Total synthesis of (+)-batzelladine A and (-)-batzelladine D, and identification of their target protein [J]. *Chem Eur J*, 2005, 11(23):6878.
- [6] Elliott MC, Long MS. Studies towards the total synthesis of batzelladine A [J]. *Org Biomol Chem*, 2004, 2(14):2003.
- [7] Arnold MA, Duron SG, Gin DY. Diastereoselective [4+2] annulation of vinyl carbodiimides with N-alkyl imines. Asymmetric synthetic access to the batzelladine alkaloids [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(19):6924.
- [8] Arnold MA, Duron SG, Gin DY. Total synthesis of (+)-batzelladine A and (-)-batzelladine D via [4+2]-annulation of vinyl carbodiimides with N-alkyl imines [J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(20):13255.
- [9] Cohen F, Overman LE. Evolution of a strategy for the synthesis of structurally complex batzelladine alkaloids. Enantioselective total synthesis of the proposed structure of batzelladine F and structural revision [J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(8):2594.
- [10] Cohen F, Overman LE. Enantioselective total synthesis of batzelladine F and definition of its structure [J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(8):2604.
- [11] Aron ZD, Overman LE. Total synthesis and properties of the crambescidin core zwitterionic acid and crambescidin 359 [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(10):3380.
- [12] Aron ZD, Pietraszkiewicz H, Overman LE, *et al.* Synthesis and anticancer activity of side chain analogs of the crambescidin alkaloids [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(13):3445.
- [13] Moore CG, Murphy PJ, Williams HL, *et al.* A synthesis of crambescidin 359 [J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44(2):251.
- [14] Moore CG, Murphy PJ, Williams HL, *et al.* Synthetic studies towards pilomycalin A: total synthesis of crambescidin 359 [J]. *Tetrahedron*, 2007, 63(47):11771.
- [15] Overman LE, Rhee LH. Total synthesis of (-)-crambidine and definition of the relative configuration of its unique tetracyclic guanidinium core [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(44):15652.
- [16] 刘家峰, 郭松坡, 姜标. 海洋溴吡咯生物碱的研究进展 [J]. *有机化学*, 2005, 7:788.
- [17] Baran PS, Li K, O'Malley DP, *et al.* Short, enantioselective total synthesis of sceptrin and ageliferin by programmed oxadquadricyclane fragmentation [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2005, 45(2):249.
- [18] Northrop BH, O'Malley DP, Zografos AL, *et al.* Mechanism of the vinylcyclobutane rearrangement of sceptrin to ageliferin and nagelamide E [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2006, 45(25):4126.
- [19] Poverlein C, Breckle G, Lindel T. Diels-Alder reactions of oroidin and model compounds [J]. *Org Lett*, 2006, 8:819.
- [20] Patel J, Pelloux-Leon N, Minassian J, *et al.* Total synthesis of (S)-(-)-cyclooroidin [J]. *Tetrahedron Lett*, 2006, 47(31):5561.
- [21] Zollinger M, Mayer P, Lindel T. Total synthesis of the cytostatic marine natural product dibromophakellstatin via three-component imidazolidinone annulation [J]. *J Org Chem*, 2006, 71(25):9431.
- [22] Meketa ML, Weinreb SM. Total synthesis of ageladine A, an angiogenesis inhibitor from the marine sponge *Agelas nakamura* [J]. *Org Lett*, 2006, 8(7):1443.
- [23] Shengule SR, Karuso P. Concise total synthesis of the marine natural product ageladine A [J]. *Org Lett*, 2006, 8(18):4083.
- [24] Fujita M, Nakao Y, Matsunaga S, *et al.* Ageladine A: an antiangiogenic matrix-metalloproteinase inhibitor from the marine sponge *Agelas nakamura* [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(51):15700.
- [25] Sun C, Lin X, Weinreb SM. Explorations on the total synthesis of the unusual marine alkaloid chartelline A [J]. *J Org Chem*, 2006, 71(8):3159.
- [26] Baran PS, Shenvi RA. Total synthesis of (+/-)-chartelline C [J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128:14028.
- [27] Furstner A, Domostoj MM, Scheiper B. Total synthesis of dictyodendrin B [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(33):11620.

(下转第 336 页)

粘多糖,它是一种活性较强的免疫促进剂^[15,16]。粘多糖中的甘露聚糖等物质对机体淋巴细胞转化功能和巨噬细胞的增殖物有促进作用,可明显提高机体的免疫功能。陶氏太阳海星酸性粘多糖^[17]对增强机体的非特异免疫和特异性免疫都有一定的作用,故其在 AIDS 治疗领域有着广阔的研究应用价值。

研究发现,艾滋病病毒通过降低人体内必需脂肪酸(EFAs)的储存而抑制干扰素的活性。干扰素活性降低将增加艾滋病的感染机会并缩短其发病时间。临床治疗中,在综合治疗的基础上给艾滋病患者加用必需脂肪酸可刺激机体增强免疫力,临床疗效更为显著。挪威的 Johan Martens 公司研制出的 Ecomer 鱼油软胶囊,含有烷氧基甘油,对治疗包括 AIDS 在内的许多恶性疾病具有很好疗效。

21 世纪被誉为海洋世纪,海洋世界中蕴藏着极其丰富的生物多样性,是人类所需各种资源的巨大宝藏。目前抗艾滋病病毒的海洋天然产物研究虽然已经取得了长足的发展,但现在还未找到能彻底治愈艾滋病的药物。从海洋药物中寻找活性成分直接应用以及采用中药配方综合治疗 AIDS 的研究正方兴未艾,如“克艾特”。未来 20 年我国还将在海洋生物材料、海洋生物酶的研究与应用方面取得重大突破,并形成新的产业,在抗艾滋病、卫生保健方面发挥重要作用。随着生物医药科技的飞速发展,从如此丰富的海洋生物中筛选、分离、提取和开发具有高效低毒的抗艾滋病药物,前景广阔,意义深远。

参考文献:

- [1] 危剑安,孙利民,吕维柏,等. 中药系列组方治疗艾滋病生存 10 年以上病例[J]. 河南中医学院学报,2005,20(3):1.
- [2] 鲁朝晖. HIV/AIDS 抗病毒治疗中耐药机制的研究进展[J]. 热带病与寄生虫学,2004,2(3):185.
- [3] Sarin PS, Sun D, Thornton A, et al. Inhibition of replication of the etiologic agent of acquired immune deficiency syndrome (human T-lymphotropic retrovirus/lymphadenopathy-associated virus) by avarol and avarone[J]. J Natl Cancer Inst. 1987, 78(4): 663.
- [4] Pereira HS, Le-ao-Ferreiran LR, et al. Antiviral activity of diterpenes isolated from the Brazilian marine alga *Dictyota menstrualis* against human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)[J]. Antiviral Research, 2004, 64: 69.
- [5] Leng CC, Sarah OQ, Gillian M. Phylloactones A-E: new bis-homocyclohexane sesterterpenes from the marine sponge *Phyllospongia lamellose*[J]. Tetrahedron Letters, 2001, 57: 5731.
- [6] Tawnya C, McKee, John H, et al. Ibisterol sulfate, a novel HIV-inhibitory sulfated sterol from the deep water sponge *Topsentia* sp. [J]. Tetrahedron Letters, 1993, 3: 382.
- [7] Osamu Y, Hideki N, Takashi Y, et al. Sulfation of the immunomodulating polysaccharide lentinan: A novel strategy for antivirals to human immunodeficiency virus (HIV)[J]. Biochemical Pharmacology, 1988, 15(37): 2887.
- [8] 辛现良,耿美玉,管华诗,等. 海洋硫酸多糖 911 抗 AIDS 作用机制的初步探讨[J]. 中国海洋药物,2000,19(4): 15.
- [9] 辛现良,耿美玉,李桂玲,等. 海洋硫酸多糖 911 体外对 HIV-1 作用的研究[J]. 中国海洋药物,2000,19(3): 8.
- [10] 李 静,耿美玉,梁平方,等. 海洋硫酸多糖 911 抗氧化性及其作用机理的初步探讨-911 的抗氧化性与抗艾滋病的关系[J]. 中国海洋药物,2001,20(1): 17.
- [11] 苗本春,耿美玉,李 静,等. 海洋硫酸多糖 911 免疫增强作用的探讨[J]. 中国海洋药物,2002, 21(5): 1.
- [12] Gustafson KR, Cardellina JH, Fuller RW, et al. AIDS-antiviral sulfolipids from cyanobacteria (blue-green algae) [J]. J Natl Cancer Inst, 1989, 81(16): 1254.
- [13] Ondeyka J, Hensens OD, Zink D, et al. L-696,474, a novel cytochalasin as an inhibitor of HIV-1 protease. II. Isolation and structure[J]. J Antibiot (Tokyo), 1992, 45(5): 679.
- [14] Gunawardana GP, Kolumoto S, Gunasekera SP, et al. Dercitin, a new biologically active acridine alkaloid from a deep water marine sponge, *Dercitium* sp.[J]. J Am Chem Soc, 1988, 110(14): 4856.
- [15] 王强基,李春艳. 玉足海参酸性粘多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 中国海洋药物,1984, (1):12.
- [16] 孙 玲,徐迎辉,许华临. 刺参酸性粘多糖对免疫细胞的增强作用[J]. 生物化学与生物物理进展,1991, 18(5): 394.
- [17] 张新江,郑德舰. 陶氏太阳海星酸性粘多糖药物研究[J]. 中国海洋药物,1983, 3(1): 23.

收稿日期:2007-11-13

(上接第 333 页)

- [28] Furstner A, Domostoj MM, Scheiper B. Total syntheses of the telomerase inhibitors dictyodendrin B, C, and E[J]. J Am Chem Soc, 2006, 128(24): 8087.
- [29] Yamaguchi T, Fukuda T, Ishibashi F, et al. The first total synthesis of lamellarin α 20-sulfate, a selective inhibitor of HIV-1 integrase[J]. Tetrahedron Lett, 2006, 47(22), 3755.

- [30] Fujikawa N, Ohta T, Yamaguchi T, et al. Total synthesis of lamellarins D, L, and N[J]. Tetrahedron, 2006, 62(4~5): 594.
- [31] Peschko C, Winkhofer C, Terpin A, et al. Biomimetic Syntheses of Lamellarin and Lukianol-Type Alkaloids[J]. Synthesis, 2006: 3048.

收稿日期:2008-05-19