

海洋天然产物化学研究新进展

史清文*, 李力更, 王于方, 霍长虹, 张嫚丽

(河北医科大学药学院天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017)

摘要: 近年来海洋天然产物越来越引起科学家们的关注。在浩瀚的海洋中存在着大量令人激动、活性独特、结构新颖的次生代谢产物。海洋天然产物已成为发现重要药物先导物和新生物作用机制药物的主要源泉。本文简要综述近 5 年海洋天然产物化学研究进展。

关键词: 海洋天然产物化学; 海洋药物; 最新进展

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 10-1212-12

The recent research progress of chemistry of marine natural products

SHI Qing-wen*, LI Li-geng, WANG Yu-fang, HUO Chang-hong, ZHANG Man-li

(Department of Medicinal Natural Product Chemistry, College of Pharmaceutical Sciences,
Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

Abstract: Ocean is a unique and excellent resource that provides a diverse array of intriguing natural products. Marine natural products have demonstrated significant and extremely potent biological activities and have captured the attention of natural products chemists in the past few decades. It is increasingly recognized that a wealth of fascinating natural products and novel chemical entities will play a dominant role in the discovery of useful leads for the development of pharmaceutical agents and provide useful probes to lead to breakthroughs in a variety of life-science fields. This article focused on the research progress of chemistry of marine natural products in recent five years.

Key words: chemistry of marine natural products; marine medicine; research progress

生命起源于海洋, 海洋特殊生态环境中的生物资源已成为拓展天然药用资源的新空间, 也是目前资源最丰富、保存最完整、最具新药开发潜力的新领域。海洋生物的多样性加之特殊的生活环境决定了海洋生物次生代谢产物的多样性, 其多样性不仅表现在元素种类、取代基类型等特点上, 更主要表现为骨架类型的特殊性, 海洋天然产物结构的多样性甚至远远超出科学家们的想象。国内曾有专家对海洋天然产物研究的历史、现状和未来等做了一定介绍^[1, 2]。

本文对近 5 年发现的结构特殊或生物活性显著的海洋天然产物如大环内酯类、聚醚类以及海洋萜类、甾醇类、多肽类、生物碱、前列腺素类等代表性化合物的研究进展做简要总结。

1 大环内酯类 (macrolides)

大环内酯类是海洋生物中常见的一类化合物, 研究表明大环内酯类化合物通常有抗肿瘤活性。如早期发现的 Ecteinascidin 743 (Et-743) 为含有四氢异喹啉的海洋大环内酯类生物碱, 对晚期软组织癌症如直肠癌、乳腺癌、肺癌、黑色素瘤等疗效显著, 2007 年 9 月欧盟已批准该药 (商品名 Yondelis) 用于晚期软组织肿瘤的治疗, 从而成为第一个现代海洋药物^[3]。

从 *Amphidinium* 属不同的菌株培养液中分离得到 45 个含 12~26 元环不等的大环内酯类化合物如

收稿日期: 2010-03-31.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81072551); 河北省自然科学基金资助项目 (08B032, C2010000489); 河北省留学回国人员科技活动项目 (2006-02); 河北医科大学教改重点课题资助项目 (09zd-17).

*通讯作者 Tel: 86-311-86265634, E-mail: shiqingwen@hebm.edu.cn

amphidinolides B、C、J、H、N (1~5) 和 amphidinolides B4 (6) 等, 这几个化合物具有很强的细胞毒性, 对 L1210 和 KB 细胞的 IC_{50} 最低分别可达到 0.14 和 0.06 $ng \cdot mL^{-1}$ [4]。化合物 1~6 的结构式见图 1。

从海洋甲藻 *Prorocentrum* sp. 中分离出来 2 个具有 17 元环的大环内酯类毒素 formosolides A、B (7、8, 图 1), 其分子结构中的双键均为顺式, 而且含四氢吡喃环和四氢呋喃环, 同时还含有一个 14 个碳的侧链 [5]。体外实验表明 formosolides A、B 具有很好的抗人类 T 细胞白血病淋巴瘤 (LD_{50} 分别为 0.54 和 0.43 $\mu g \cdot mL^{-1}$) 和 DLD-1 恶性腺瘤 (LD_{50} 分别为大于 40 和 2.73 $\mu g \cdot mL^{-1}$) 活性。

从 *Symbiodinium* sp. 中得到 6 个目前已发现内酯化合物中具有最大内酯环的化合物, 其中含六十二元环、分子量高达 2 859 的 symbiodinolide (9, 图 1) 是强效电压依赖性 N 型 Ca^{2+} 通道激动剂 [6, 7]。

Swinholide A (10) 是 1985 年首次从海洋海绵 *Theonella swinhoei* 中发现的, 具有强抑制癌细胞的作用。最近又从马达加斯加海域的蓝藻 *Geitlerinema* sp. 中发现了 2 个在 swinholide A 母核上连接糖基的化合物 ankaraholides A 和 B (11、12, 图 1), 实验研究表明糖基的增加对其生物活性没有影响 [8]。

此外, 还从海洋微生物中分离出一些含有硼、镁和镍等原子的大环内酯类化合物。对已知海洋大环内酯化合物的各种活性研究也在不断深入进行之中, 有报道 [9] 称发现著名的大环内酯 azaspir acids (AZAs) 类毒素中的 azaspiracid-2 对 P388 细胞显示很强的毒性 ($IC_{50} = 0.72 ng \cdot mL^{-1}$), 并能在 S 期抑制细胞分裂。同时, 大环内酯类化合物由于在细胞毒性、神经毒性、抗病毒和抗真菌等多方面的生物活性也引起了有机合成化学家的极大兴趣 [10]。

2 聚醚类化合物 (polyethers)

聚醚类化合物是海洋生物二次代谢物中最重要的成分之一, 也是最重要的海洋毒素。此类化合物具有结构新颖特殊、分子量很大甚至超大、生物活性超强且剧毒、作用机制独特等特点, 如著名的西加毒素 (ciguatoxin, CTX)、岩沙海葵毒素 (palytoxin, PTX)、刺尾鱼毒素 (maitotoxin, MTX)、虾夷扇贝毒素 (yessotoxin, YTX)、大田软海绵酸 (okadaic acid, OA) 等。目前已发现海洋聚醚类毒素类化合物约 100 余个。研究表明, 聚醚类毒素有望在研制新型心血管药物和抗肿瘤药物中发挥重要作用。

最近从鱼类和藻类中又分离到几个 CTX 的同系物, 目前共发现 30 多个该类化合物 [11]。最近有报道 [12]

CTX 是电压依赖性 Na^{+} 通道激动剂, 可作为研究兴奋细胞膜结构与功能以及局麻药作用机制的分子探针。从 *Gambierdiscus toxicus* 中分离得到的 gambierol (13, 图 2) 为 PTX 的类似物 [13], 其可抑制 K^{+} 通道, $IC_{50} = 1.8 ng \cdot mL^{-1}$, $LD_{50} = 50 \mu g \cdot kg^{-1}$ 。

Azaspir acids (AZAs) 类毒素在结构上与其他海洋毒素结构显著不同, 它们是末端含有羧基、螺环的含氮聚醚。最近研究发现 [14], AZA-1 并不能显著地改变电压门控的 Na^{+} 或 Ca^{2+} 的流量, 说明这种毒素不是依赖电压门控通道而影响突触在神经网络传递的。目前已发现 [15] 此类化合物 11 个 (14~24, 图 2)。

大田软海绵酸最初是从海绵 *Halichondria okadaei* 中分离得到含有 38 个碳脂肪酸的多醚结构化合物。近期研究表明 [16] 大田软海绵酸不仅是一种肿瘤促进剂还能抑制由钙激活的磷脂依赖的蛋白激酶, 是特殊的蛋白质磷酸酯酶抑制剂, 可用作研究细胞调控的工具药, 目前共发现 20 余个此类化合物。化合物 25 (图 2) 是从 *Dinophysis acuta* 中首次发现的大田海绵酸-C8-二羟基酯的顺式异构体 [17], 此前大田海绵酸-C8-二羟基酯的反式异构体也曾从其中得到。

目前已鉴定了 36 个虾夷扇贝毒素类化合物的结构, 最近研究表明此类化合物一般不会引起腹泻、也不抑制蛋白硫酸酯酶 [18, 19]。从赤潮甲藻 *Karenia mikimotoi* 中分离出具有细胞毒性的聚醚 gymnocin-B (26, 图 2), 其分子结构中含有 15 个连续的饱和醚环, 这是迄今已知的含连续醚环数量最多的聚醚类化合物 [20]。Gymnocin-B 在 1.7 $\mu g \cdot mL^{-1}$ 即显示了对小鼠白血病细胞 P388 的细胞毒作用。

从海洋链霉菌代谢物 *Streptomyces* sp. strain H668 中分离出 1 个新的聚醚类化合物 (27, 图 2), 体外活性试验表明其对抗恶性疟原虫有非常明显的活性 (IC_{50} 值范围在 100~200 $ng \cdot mL^{-1}$), 但对正常的细胞没有毒性, 有望成为第一个来自海洋的抗疟药物 [21]。

从新西兰海绵 *Lissodendoryx* sp. 中分离得到 [22] 4 个骨架异构化的 halichondrin B (28) 类化合物 (29~32, 图 2), 在对体外小鼠白血病细胞 P388 活性试验中, 这些化合物与 halichondrin B 一样, 都具有非常好的活性, 研究还证明影响生物活性的部位主要是 C1~C30 之间的结构, 而这几个化合物在此部位均具有相同的结构。

近年在海洋生物的二次代谢物中发现了较多数量的长链多羟基聚醚类化合物, 如线形长链多羟基化合物 amphidinols、luteophanols、lingshuiols、

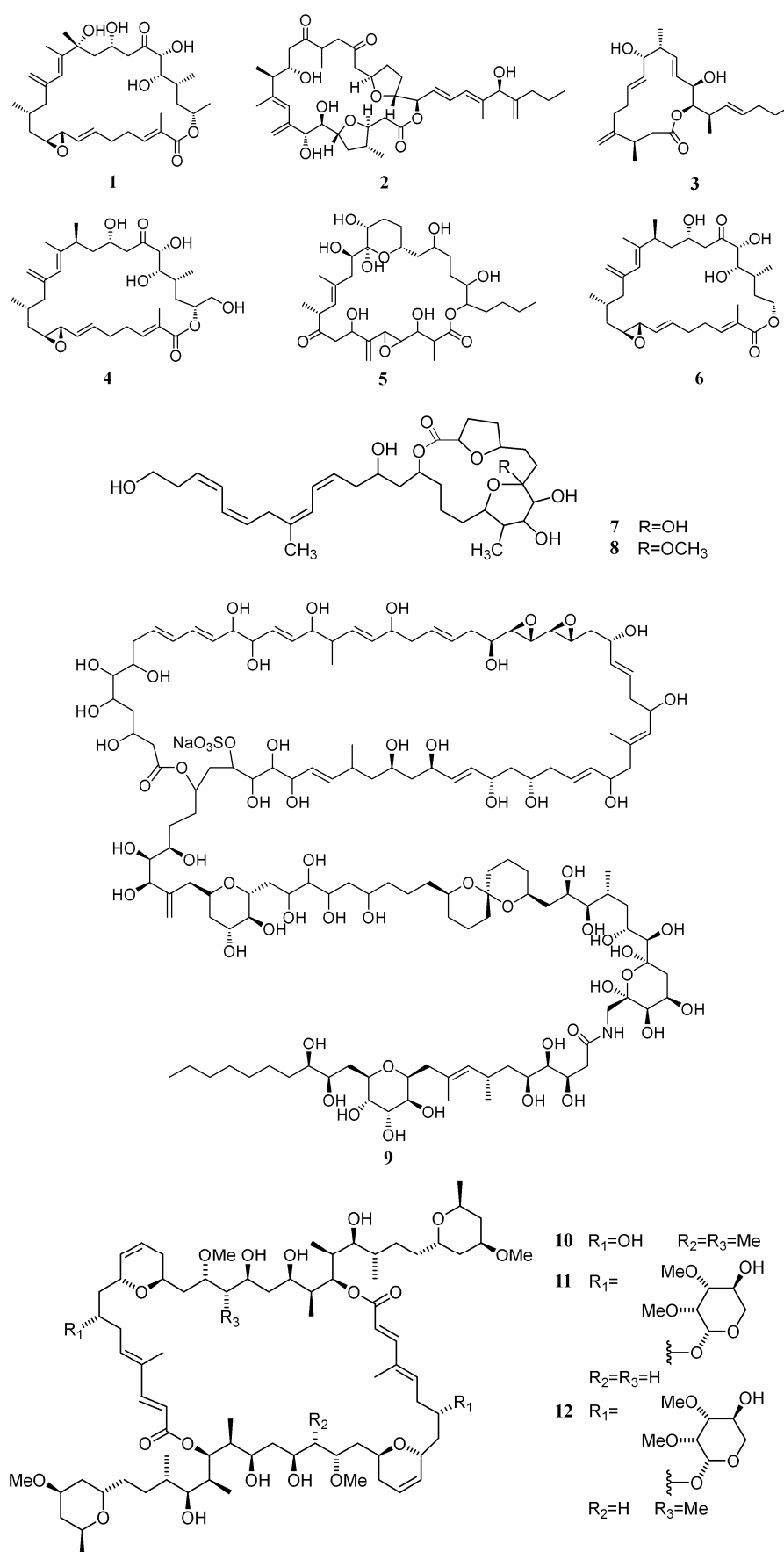
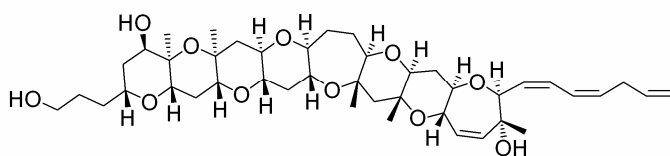
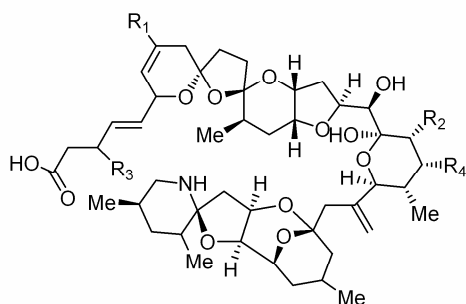


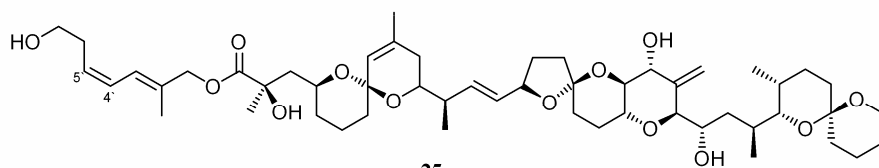
Figure 1 Structures of compounds 1-12



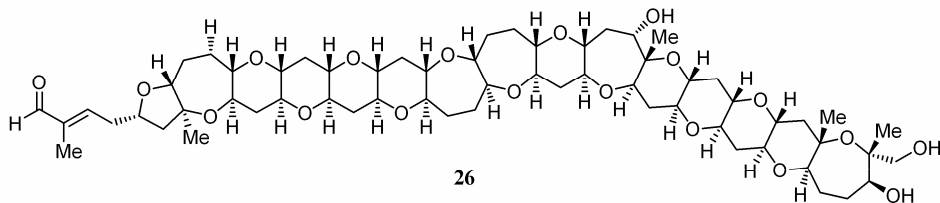
13



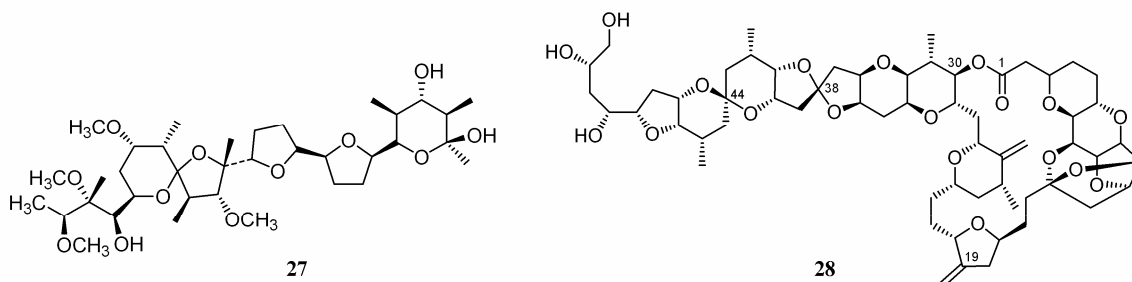
Name	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
14 AZA-1	H	Me	H	H
15 AZA-2	Me	Me	H	H
16 AZA-3	H	H	H	H
17 AZA-4	H	H	OH	H
18 AZA-5	H	Me	H	OH
19 AZA-6	Me	H	H	H
20 AZA-7	H	Me	OH	H
21 AZA-8	H	Me	H	OH
22 AZA-9	Me	H	OH	H
23 AZA-10	Me	He	H	OH
24 AZA-11	Me	Me	OH	H



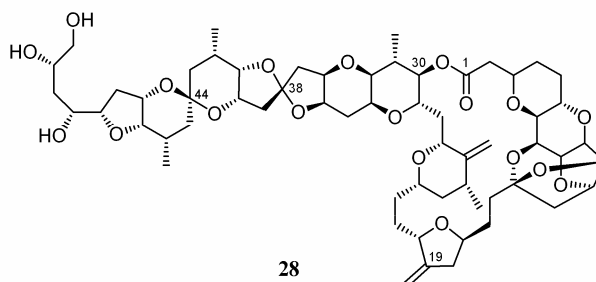
25



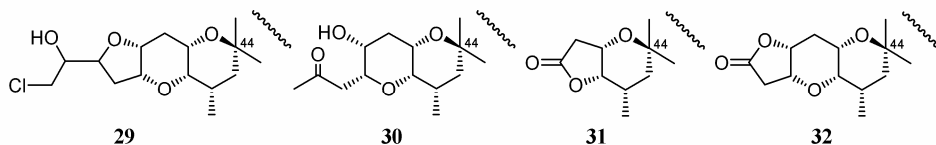
26



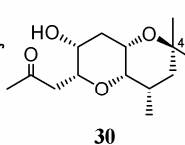
27



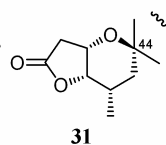
28



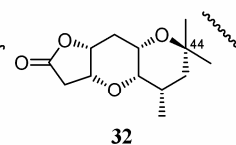
29



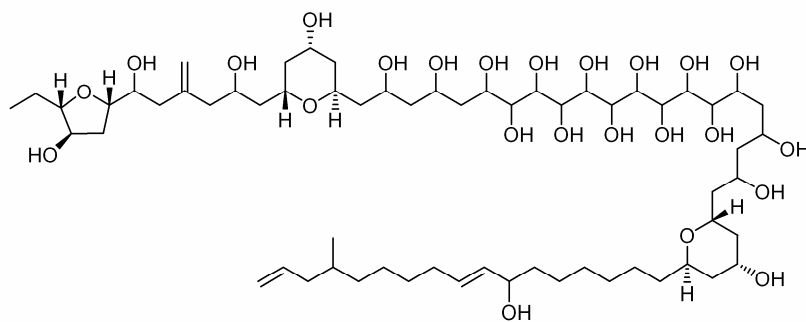
30



31



32



33

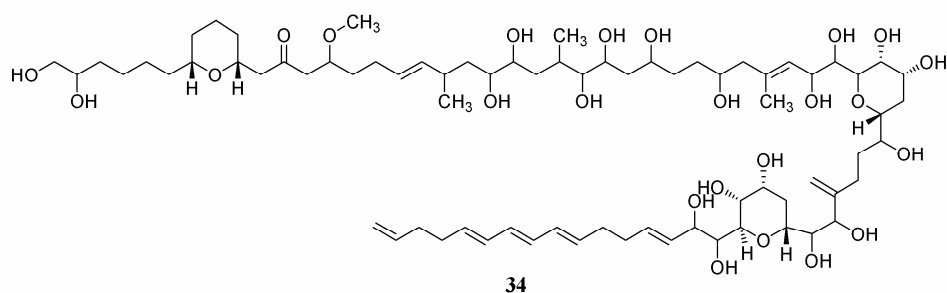


Figure 2 Structures of compounds 13-34

karatungiols 和 colopsinols 等, 它们很可能是聚醚类的前体化合物。很多研究表明此类化合物具有溶血、抗菌和抗肿瘤细胞毒等生物活性。从海洋甲藻 *Amphidinium* sp. 中分离出来的多羟基代谢物 amphezonol A (33), 其结构中含有 60 个碳原子的线形骨架^[23], 并显示出对 DNA 聚合酶 α (DNA polymerase α) 一定的抑制活性 ($IC_{50} = 15 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。从海洋甲藻 *Amphidinium carterae* 菌株中新分离出 1 个多羟基鱼毒素化合物 carteraol E (34, 图 2), 在其 69 个碳原子组成的线性结构中含有 3 个四氢吡喃环和 19 个羟基以及羰基等^[24], carteraol E 具有非常强的鱼毒性 (ichthyotoxicity, $LD_{50} = 0.28 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和抗真菌活性。化合物 33、34 的结构见图 2。

最近还从甲藻 *Amphidinium klebsii* 中分离出 10 余个多羟基长链代谢物 amphidinols 类化合物, 具有最短碳骨架主链和含有硫酸酯基等特点。构效关系研究表明此类化合物结构中具有疏水性的多烯链是增强生物活性所必须的, 而多羟基链的长度与化合物分子形成的中心通道孔径大小没有太大关系^[25, 26]。多羟基结构可能在进入细胞膜中起着关键作用, 所以此类化合物也可用于聚合羟基链与细胞膜通透性关系方面的研究。

3 海洋萜类 (marine terpenoids)

海洋萜类的生物活性也比较广泛, 如海洋二倍半萜的生理活性主要包括细胞毒性、抗微生物、拒食抗血小板凝聚等, 尤其是在抗炎活性方面更为突出。在陆生生物中比较少见的二倍半萜类化合物在海洋微生物和海绵中却较多发现, 有报道^[27] 1996~2006 年间仅从海绵中分离出的呋喃二倍半萜就达 260 多个。从中国台湾南部海岸采集的软珊瑚 *Sinularia flexibilis* 中分离得到了 10 个西松烷 (cembrane) 型二萜类成分 flexilarins A~J, 其中 flexilarin D (35, 图 3) 表现出很强的抗 Hep2 肿瘤细胞毒性 ($IC_{50} = 0.07 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)^[28]。Scalarial (36) 是从海绵 *Cacospongia*

mollior 中得到的含有 1, 4-二醛基特殊结构的二倍半萜类化合物, 体外和体内试验表明其可通过选择性抑制 sPLA₂ 酶而具有抗炎活性^[29]。从海绵 *Coscinoderma mathewsi* 中也分离到 2 个新的含 N 原子的粉背蕨烷型 (cheilanthane) 二倍半萜类化合物 coscinolactams A、B (37、38), 具有中等程度的抗炎活性, 如抑制 PGE₂ 和促进 NO 生成^[30]。此 3 个化合物均可作为新型抗炎药物的前体化合物。化合物 35~38 的结构见图 3。

从日本冲绳采集的海绵中得到 2 个连接有酞式结构的二聚倍半萜类化合物 nakijiquinones E、F (39、40, 图 3), 此结构类型的化合物还是首次发现^[31]。

从生长在希腊海域的海草 *Cymodocea nodosa* 中分离得到 4 个新的代谢物^[32] (40~43, 图 3), 其中化合物 43 是从海洋生物中发现的第 1 个含溴原子的西松烷 (briarane) 型二萜化合物。在对它们进行多药耐药性 (multidrug-resistant, MDR) 以及抗菌活性试验中发现化合物 40~42 的活性均强于现有抗金葡萄球菌 ATCC-25923 药物标准, 特别是化合物 42 的活性最强, 由于它们结构比较简单, 或可成为通过结构修饰或化学合成开发抗菌药物的前体化合物。

海洋生物代谢产物中也发现了含过氧化物的萜类。从生长在太平洋巴布亚新几内亚海域海绵 *Diacarnus levii* 中分离得到的具有细胞毒性的降倍半萜类化合物 diacarnoxides A、B (44、45, 图 3)。Diacarnoxide B 也是第 1 个与广泛应用于研究缺氧活化细胞毒素替拉扎明 (tirapazamine) 结构完全不同的、新类型的缺氧细胞毒素, 研究还发现其结构中的过氧基团会使活性增加^[33]。

从红藻 *Peyssonnelia* sp. 中分离到 2 个有较强抗菌活性和一定抗肿瘤活性、含有对苯二酚结构的倍半萜 peyssonnoic acids A、B (46、47)^[34]。在对日本海域的红藻 *Laurencia* 的代谢物化学成分的进一步研究中^[35] 发现 1 个新的含有溴原子的半日花烷 (labdane) 型二萜

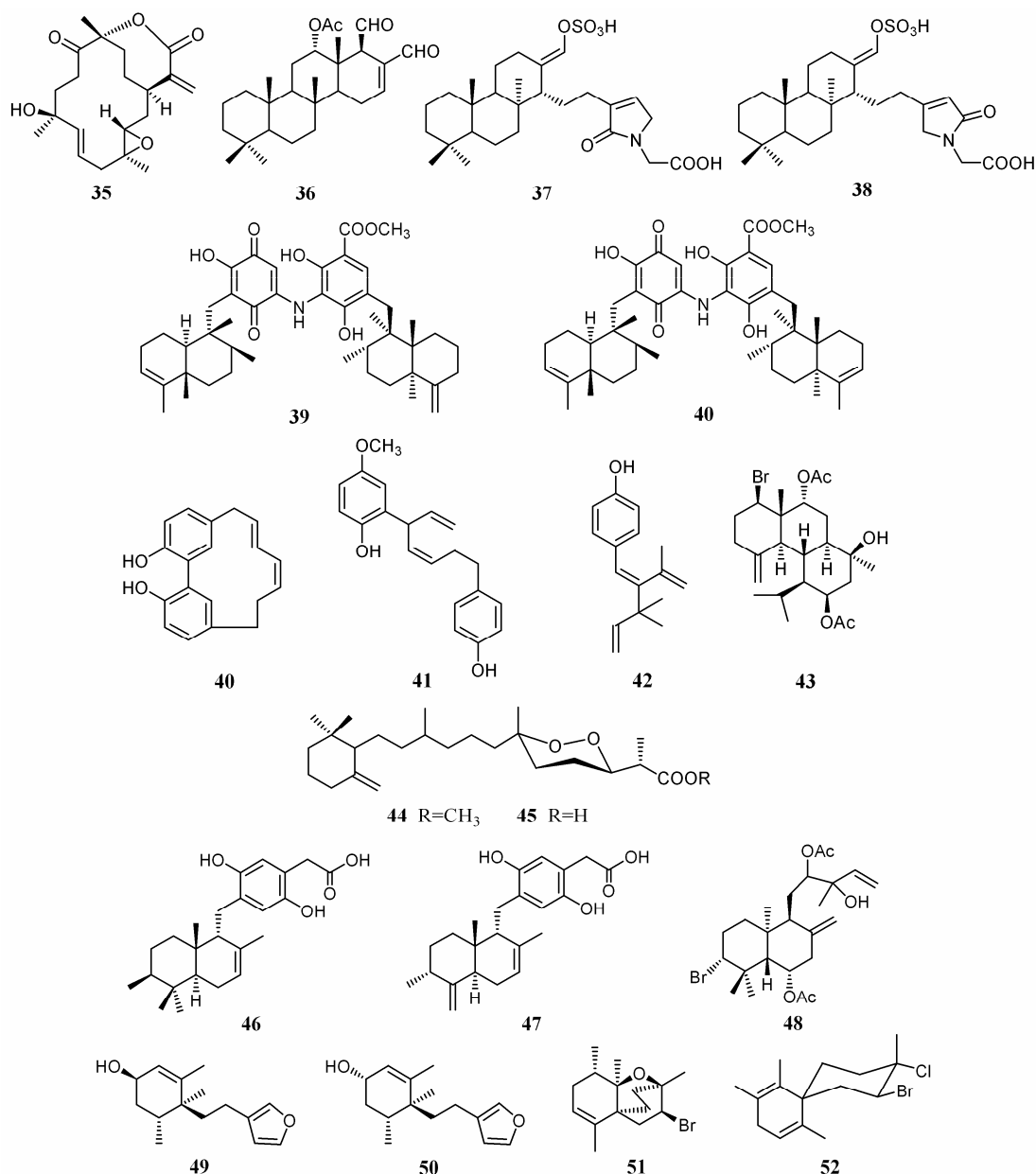


Figure 3 Structures of compounds 35–52

(48)。从生长在大西洋的海兔 *Doriopsilla pelseneeri* 中分离到了 2 个新的呋喃倍半萜醇类化合物 pelseneeriol-1 和-2 (49、50)^[36]。从中国东海采集的红藻 *Laurencia composita* 中发现了 2 个新的倍半萜类化合物 2-bromospironippol 和 laurencomposidiene (51、52)^[37]。这些化合物都是结构非常有特点的海洋萜类。化合物 46~52 结构见图 3。

4 海洋生物碱类 (marine alkaloids)

在海洋生物中也存在着类似陆生植物那样数量众多、生理活性特殊、结构复杂的生物碱类化合物, 如最著名的含有胍基 (guanidyl) 的生物碱河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX) 等。除河豚毒素外, 含有胍基的

著名海洋生物碱就是石房蛤毒素类化合物 (saxitoxins, STXs; paralytic shellfish poisons, PSPs), 目前已发现 STXs 类化合物 30 多个。2008 年从加拿大贻贝 *Alexandrium tamarense* 中又检测出 5 个石房蛤毒素的类似物^[38], 现已确定了其中 4 个化合物的结构 (53~56, 图 4), 它们的发现扩充了 PSPs 毒素类的结构类型, 尤其是相邻碳上分别具有罕见偕二醇结构的化合物 55、56 的发现。

从生长在牙买加海域的海绵 *Monanchora unguifera* 中又分离得到了 5 个新的多环胍类生物碱, 其中 batzelladines L、M (57、58, 图 4) 显示了抗 AIDS-OIs 的强活性^[39]。Batzelladine L 抗结核分枝杆

菌 (*Mycobacterium intracellulare*) 的活性 ($IC_{50} = 0.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 甚至略高于环丙沙星 (ciprofloxacin), 对抗常见肿瘤细胞也有明显的活性 ($GI_{50} = 0.23 \sim 4.96 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。

从生长在澳大利亚的海绵 *Acanthella costata* 中得到 1 个新的 phakellins 类生物碱 (–)-dibromophakellin (59), 其可作为 α_{2B} 肾上腺激动剂 ($EC_{50}=4.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。通过衍生化反应对化合物 59 进行构效关系研究, 表明 C-5 位上的 Br 原子若被其他基团取代则其肾上腺激动活性将消失^[40]。从越南海绵 *Aaptos aaptos* 中得

到 1 个含有罕见的 2 个邻位羰基及 1, 6-二氮杂萘核骨架的两性化合物 aaptanoneo (60)^[41], 此化合物的发现是海洋产物结构多样性的又一例证, 但生物活性试验并没有发现此化合物有抗菌活性, 也没有表现出对小鼠艾氏癌细胞的杀伤活性。化合物 59、60 的结构见图 4。

Aplicyanins A~F (61~66, 图 4) 是从生长在极洲的海洋生物 *Aplidium cyaneum* 中分离出来的含溴原子和胍基的吡啶类生物碱衍生物^[42]。在对人类肿瘤细胞如 HT-29、A-549 和 MDA-MB-231 的细胞

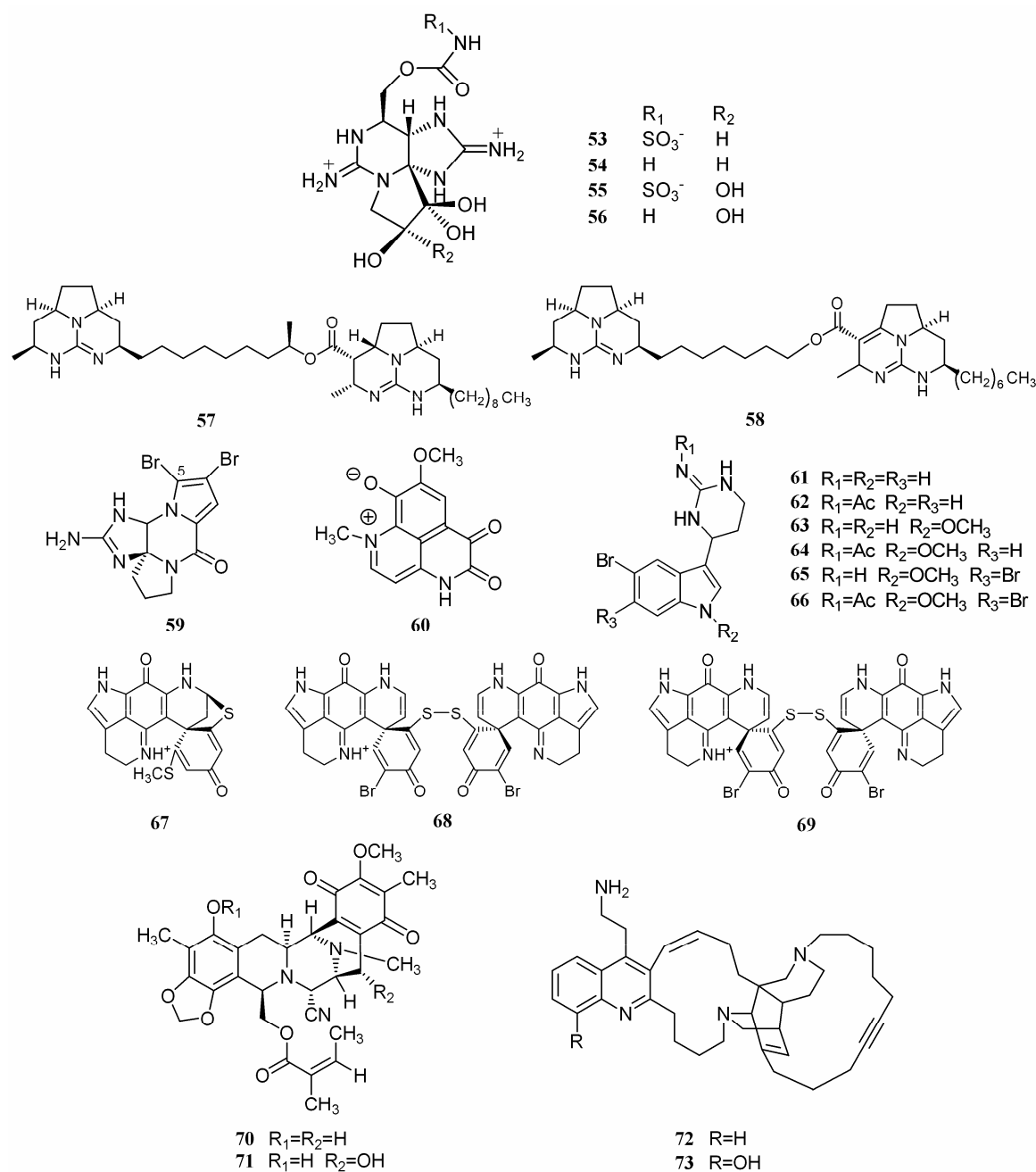


Figure 4 Structures of compounds 53–73

毒性和抗有丝分裂活性测试中, aplicyanin B、D 和 F 显示了很好的活性, 而 aplicyanin A、C 和 E 无活性或活性很低, 说明 N-16 位上乙酰基的存在对活性非常重要。

从新西兰海绵 *Latrunculia* sp. 中发现了 3 个属于 discorhabdins 类生物碱的二次代谢产物 (+)-(6*R*, 8*S*)-1-thiomethyldiscorhabdin G*/I (**67**) 和一对对映体 16*α*, 17*α*-dehydrodiscorhabdin W (**68**、**69**), 生物活性实验表明它们具有非常强的抗大鼠白血病 P388 恶性肿瘤细胞抗增殖的活性 (IC_{50} 分别为 0.28 和 0.45 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[43]。化合物 **67**~**69** 的结构见图 4。

最近有报道^[44]从海绵 *Xestospongia* sp. 中发现 2 个分子中含二聚四氢四喹啉结构的生物碱即同时含有 ecteinascidin 结构和 renieramycin 结构的天然产物 renieramycins T、U (**70**、**71**), 生物活性试验表明 renieramycins T 显示对几种人类肿瘤细胞具有很强的毒性 (IC_{50} 值范围在 4.7~98 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。从海绵 *Neopetrosia* sp. 中分离到 2 个含有多环结构的生物碱

njaoamines G、H (**72**、**73**), 它们的毒性非常强, LD_{50} 值分别为 0.17 和 0.08 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[45]。化合物 **70**~**73** 的结构见图 4。

5 海洋肽类化合物 (matrine peptides)

海洋肽类特别是环肽化合物 (cyclopeptides) 的发现是近年对海洋天然产物研究的一个重要成果, 目前已从海洋生物中分离出 300 多种海洋环肽类化合物。具有抗炎活性的海洋环肽类化合物从前很少有报道, 但从海绵 *Theonella swinhoei* 中分离得到了 2 个新的环肽类化合物 perthamides C、D (**74**、**75**, 图 5), 体内实验表明其具有显著的抗炎活性, 更深入的活性研究正在进行中^[46]。

从巴布亚新几内亚海域采集的海绵 *Acremonium* sp. 菌株培养液中分离到 2 个罕见的高度 *N*-甲基化的线型八肽 RHM1、RHM2 (**76**、**77**, 图 5), 生物活性试验表明它们对小鼠肿瘤细胞毒性较弱, 但 RHM1 具有一定的抗菌活性^[47]。

海洋真菌 *Microsporum* cf. *gypseum* 培养物中

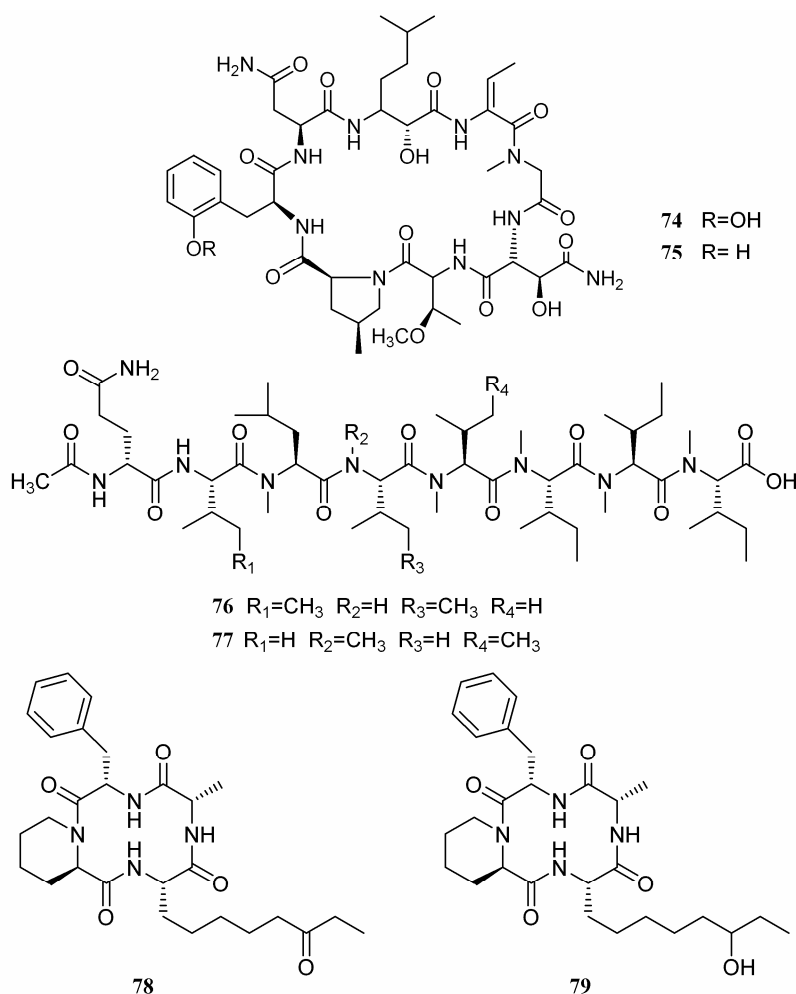


Figure 5 Structures of compounds 74-79

从得到 2 个新的环肽化合物 microsporins A、B (**78**、**79**, 图 5)^[48], 生物活性试验表明它们都具有很强的抑制组蛋白去乙酰酶作用、对人类结肠腺癌 HCT-116 细胞毒性以及对其他肿瘤细胞等杀伤活性, 同时还提供了固相合成 microsporin A 的方法。

6 C₁₅ 乙酸原类化合物 (C₁₅-acetogenins)

此类化合物指从乙酸乙酯或乙酰辅酶 A 生物合成的一类非萜类天然产物, 主要发现于红藻 *Laurencia* 属中, 分子中多含有氧原子和卤素原子。最近从希腊南部海域生长的红藻 *Laurencia glandulifera* 中分离出来 5 个含八元醚环、侧链端基为顺式烯炔结构 (*cis* ene-yne moiety) 的 C₁₅ 乙酸原类化合物^[49], 生物活性试验表明这几个化合物抑制葡萄球菌活性的最小浓度范围 (MICs) 为 8~256 μg·mL⁻¹, 其中的 1 个化合物 (**80**) 活性最强 (MIC = 8~16 μg·mL⁻¹), 可能是其结构中存在的 2 个乙酰基使分子的亲脂性增强从而使药物吸收度提高的原因。含有丙二烯或乙炔键的海洋次生代谢产物如从红藻 *Laurencia decumbens* 中得到的 laurendecumallenes A、B (**81**、**82**) 及 laurendecumenynes A、B (**83**、**84**) 也属于 C₁₅-乙酸原类化合物, 其中 laurendecumenyne A 还含有过氧基团^[50]。在对日本海域的红藻 *Laurencia* 的代谢物化学成分的进一步研究中^[51], 发现了 1 个结构新颖的 C₁₅-乙酸原类化合物 (**85**)。化合物 **80**~**85** 的结构见图 6, 它们的结构都非常有特点。这些化合物的发现再次证明了海洋中的溴原子在此类物质的生物合成途径中很可能起到非常重要的作用。

7 海洋甾体类 (marine steroids)

目前从海洋生物二次代谢物中已发现超过 500 个甾体类化合物, 其大多与陆生甾体类化合物具有迥然不同的结构, 如在结构上含有较多的含氧取代基、C17 位上没有侧链或仅含烷基化的侧链或侧链在

12 个 C 之间以及不同的立体取代构型等等。含多个氧原子的甾体类化合物具有更好地参与细胞增殖作用, 很可能是潜在的治疗癌症的药物。文献^[52]对海洋甾体类化合物进行了非常全面的总结。

8 含硫大环化合物 (sulfur-containing macrocyclic compounds)

2007 年完成了第 1 个海洋环状多硫化物 2-methylpropane-1, 2-dithio (**86**) 的全合成^[53]。最近从生长在中国广东的红树林 *Bruguiera gymnorrhiza* 中首次发现^[54] 2 个含多硫原子的十元环化合物 (**87**、**88**), 其生物活性研究正在进行中。这些特殊结构化合物的发现再次表明含硫大环化合物结构的复杂性和多样性。化合物 **86**~**88** 的结构见图 7。

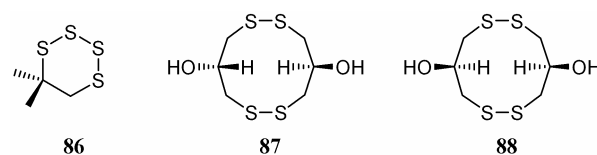


Figure 7 Structures of compounds **86**–**88**

9 前列腺素类化合物 (prostanoids, prostaglandins, PGs)

前列腺素类化合物是一类具有重要生理活性、含 20 个碳的不饱和脂肪酸衍生物。从海洋生物柳珊瑚中发现前列腺素类化合物曾经是海洋天然产物研究最重大的成果之一, 它们的发现不但推动了对前列腺素类化合物研究的发展, 也促进了对海洋生物活性物质更深入的研究。目前从海洋生物中得到的前列腺素类化合物约有 90 个。研究表明前列腺素类除了具有前列腺素样活性外, 还表现出一定的抗肿瘤活性, 如从日本海洋动物 *Palythoa kochii* 中分得的 PGA₂ (**89**, 图 8) 具有与紫杉醇相同的促微管聚集作用机制, 但细胞毒性 (IC₅₀ = 70 μg·mL⁻¹) 较紫杉醇弱^[55]。

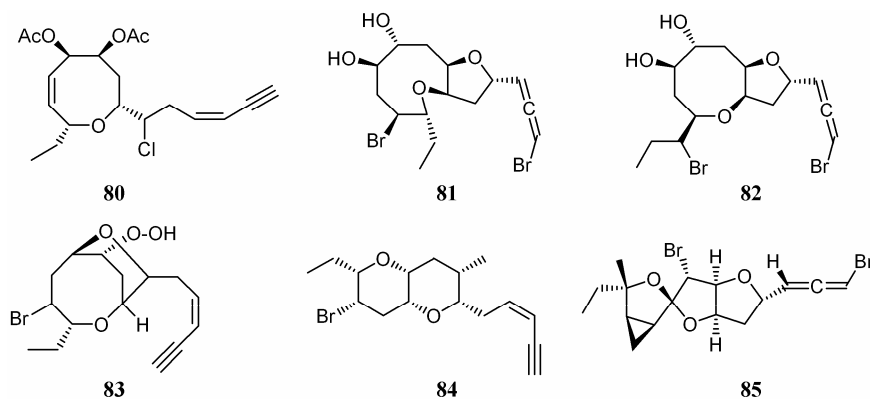


Figure 6 Structures of compounds **80**–**85**

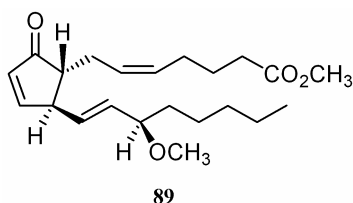


Figure 8 Structure of compound 89

10 其他类型的海洋天然产物 (other marine compounds)

从朝鲜海域采集的海绵 *Haliclona* sp. 中分离到 1 个具有特殊骨架的大环酰胺类化合物 haliclonin A (90), 其表现出中等强度的细胞毒性和对不同菌株的抗菌活性^[56]。从海绵 *Axinyssa aphysinoides* 得到的 axiplyn A (91) 是含有特殊官能团异硫氰基的倍半萜^[57], LD₅₀ 约为 1.5~1.8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。化合物 90、91 的结构见图 9。

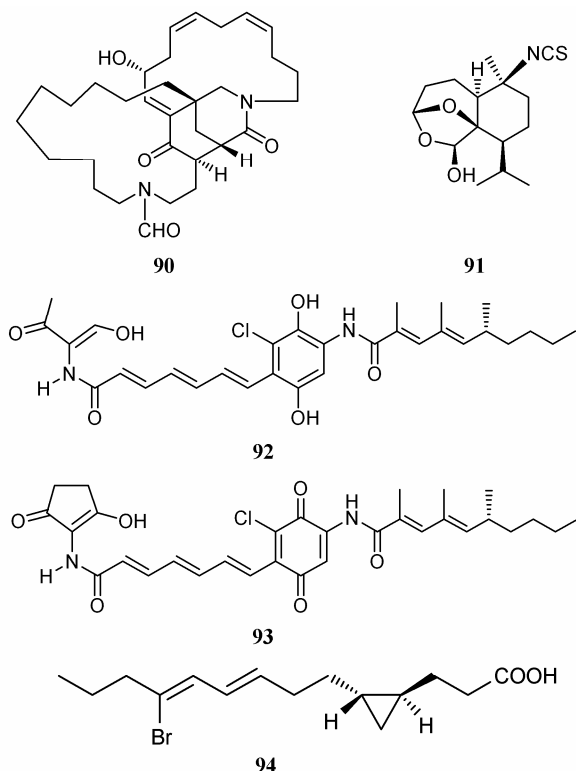


Figure 9 Structures of compounds 90–94

从海洋链霉菌 (Marine streptomyces) 中发现了 2 个结构新颖的抗肿瘤抗生素化合物 chinikomycins A、B (92、93, 图 9), 后者实际为前者的醌式结构^[58]。体外抗肿瘤活性实验表明它们对肺癌、乳腺癌、黑色素瘤、肾肿瘤和子宫癌等人体肿瘤细胞有明显的抑制作用, 可为药物开发提供新型结构的先导化合物。

另外从海洋青蓝菌中得到的脂肪酸 majusculoic acid (94, 图 9) 发现具有显著的抗真菌活性 (MIC =

8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[59]。

11 结语

近 30 多年来各国科学家对海洋生物及其代谢产物进行了较广泛深入地研究。海洋天然产物与陆生天然产物相比所具有的更加复杂多样、新颖奇特的结构以及多元化的生物活性和机制远远超出科学家们的想象。目前已从海洋生物中分离鉴定出超过 3 万个海洋天然产物, 这些丰富多彩的海洋次生代谢产物已经成为研制开发新药的基础, 其中已有 50 余种生物活性显著的海洋天然产物进入了 I 期和 II 临床或临床前研究, 有望成为人类目前亟需的药物^[60–63]。随着科技的飞速发展和人类对药物的巨大需求以及对海洋研究与开发的逐渐重视, 我们相信: 占地球表面积 71.2% 即 3.6 亿平方公里、生物总量占地球总生物量 87% 即生物总种类达 30 多万种海洋生物必将为人类健康的发展做出更大贡献^[64–66]!

References

- [1] Guo YW. The history, current status and future perspective of marine natural products and marine drugs research [J]. Chin J Nat (自然杂志), 2009, 31: 27–32.
- [2] Shi QW, Huo CH, Li LG, et al. History retrospection on chemistry research of marine natural products [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2009, 40: 1687–1695.
- [3] Cuevas C, Francesch A. Development of Yondelis (trabectedin, ET-743). A semisynthetic process solves the supply problem [J]. Nat Prod Rep, 2009, 26: 322–337.
- [4] Kobayashi J. Amphidinolides and its related macrolides from marine dinoflagellates [J]. J Antibiot, 2008, 61: 271–284.
- [5] Lu CK, Chen YM, Wang SH, et al. Formosolides A and B, cytotoxic 17-membered ring macrolides from a marine dinoflagellate *Prorocentrum* sp. [J]. Tetrahedron Lett, 2009, 50: 1825–1827.
- [6] Onodera K, Nakamura H, Oba Y, et al. Zooxanthellamide Cs: vasoconstrictive polyhydroxylated macrolides with the largest lactone ring size from a marine dinoflagellate of *Symbiodinium* sp. [J]. J Am Chem Soc, 2005, 127: 10406–10411.
- [7] Kita M, Ohishi N, Konishi K, et al. Symbiodinolide, a novel polyol macrolide that activates N-type Ca^{2+} channel, from the symbiotic marine dinoflagellate *Symbiodinium* sp. [J]. Tetrahedron, 2007, 63: 6241–6251.
- [8] Andrianasolo EH, Gross H, Goeger D, et al. Isolation of Swinholid A and related glycosylated derivatives from two field collections of marine cyanobacteria [J]. Org Lett, 2005, 7: 1375–1378.
- [9] Ueoka R, Ito A, Izumikawa M, et al. Isolation of azaspiracid-2

- from a marine sponge *Echinoclathria* sp. as a potent cytotoxin [J]. *Toxicon*, 2009, 53: 680–684.
- [10] Shindo M. Total synthesis of marine macrolides [J]. *Top Heterocycl Chem*, 2006, 5: 179–254.
- [11] Yasumoto T. Chemistry, etiology, and food chain dynamics of marine toxins [J]. *Proc Japan Acad Ser B*, 2005, 81: 43–51.
- [12] Nicholson GM, Lewis RJ. Ciguatoxins: cyclic polyether modulators of voltage-gated ion channel function [J]. *Mar Drugs*, 2006, 4: 82–118.
- [13] Ghiaroni V, Sasaki M, Fuwa H, et al. Inhibition of voltage-gated potassium currents by gambierol in mouse taste cells [J]. *Toxicol Sci*, 2005, 85: 657–665.
- [14] Kulagina NV, Twiner MJ, Hess P, et al. Azaspiracid-1 inhibits bioelectrical activity of spinal cord neuronal networks [J]. *Toxicon*, 2006, 47: 766–773.
- [15] Amzil Z, Sibat M, Royer F, et al. First report on azaspiracid and yessotoxin groups detection in French shellfish [J]. *Toxicon*, 2008, 52: 39–48.
- [16] Xing ML. Toxic Effects of Toxins Present in Eutrophicated Water Body on Human Amnion Cells (富营养化水体毒素对人羊膜细胞 FL 的毒性研究) [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2008, 1–127.
- [17] Miles CO, Wilkins AL, Hawkes AD, et al. Isolation and identification of a *cis*-C₈-diol-ester of okadaic acid from *Dinophysis acuta* in New Zealand [J]. *Toxicon*, 2006, 48: 195–203.
- [18] Bowden BF. Yessotoxins-polycyclic ethers from dinoflagellates: relationships to diarrhetic shellfish toxins [J]. *Toxin Rev*, 2006, 25: 137–157.
- [19] Paz B, Daranas AH, Norte M, et al. Yessotoxins, a group of marine polyether toxins: an overview [J]. *Mar Drugs*, 2008, 6: 73–102.
- [20] Satake M, Tanaka Y, Ishikura Y, et al. Gymnocin-B with the largest contiguous polyether rings from the red tide dinoflagellate, *Karenia* (formerly *Gymnodinium*) *mikimotoi* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46: 3537–3540.
- [21] Na MK, Meujo DAF, Kevin D, et al. A new antimalarial polyether from a marine *Streptomyces* sp. H668 [J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49: 6282–6285.
- [22] Hickford SJH, Blunt JW, Munro MHG. Antitumor polyether macrolides: four new halichondrins from the New Zealand deep-water marine sponge *Lissodendoryx* sp. [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17: 2199–2203.
- [23] Takaaki K, Yusuke S, Kazutaka S, et al. Amphezanol A, a novel polyhydroxyl metabolite from marine dinoflagellate *Amphidinium* sp. [J]. *Tetrahedron Lett*, 2006, 47: 4369–4371.
- [24] Huang SJ, Kuo CM, Lin YC, et al. Carteraol E, a potent polyhydroxyl ichthyotoxin from the dinoflagellate *Amphidinium carterae* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2009, 50: 2512–2515.
- [25] Nagy M, Shigeru M, Toshihiro H, et al. Isolation and structure elucidation of a new amphidinol with a truncated polyhydroxyl chain from *Amphidinium klebsii* [J]. *Tetrahedron*, 2005, 61: 8606–8610.
- [26] Morsy N, Houdai T, Matsumori N, et al. Structures of new amphidinols with truncated polyhydroxyl chain and their membrane-permeabilizing activities [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14: 6548–6554.
- [27] Liu YH, Zhang S, Jung JH, et al. Bioactive furanosesterterpenoids from marine sponges [J]. *Top Heterocycl Chem*, 2007, 11: 231–258.
- [28] Lin YS, Chen CH, Liaw CC, et al. Cembrane diterpenoids from the Taiwanese soft coral *Sinularia flexibilis* [J]. *Tetrahedron*, 2009, 65: 9157–9164.
- [29] Maria CM, Agostino C, Claudio NC, et al. Scalaradiol, a dialdehyde-containing marine metabolite that causes an unexpected noncovalent PLA2 inactivation [J]. *Chem Biochem*, 2007, 8: 1585–1591.
- [30] Simona DM, Carmen F, Maria VD, et al. Coscinolactams A and B: new nitrogen-containing sesterterpenoids from the marine sponge *Coscinoderma mathewsi* exerting anti-inflammatory properties [J]. *Tetrahedron*, 2009, 65: 2905–2909.
- [31] Yohei T, Takaaki K, Junichi K, et al. Nakijiquinones E and F, new dimeric sesquiterpenoid quinones from marine sponge [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17: 2185–2188.
- [32] Kontiza L, Stavri M, Zloh M, et al. New metabolites with antibacterial activity from the marine angiosperm *Cymodocea nodosa* [J]. *Tetrahedron*, 2008, 64: 1696–1702.
- [33] Dai J, Liu Y, Zhou YD, et al. Hypoxia-selective antitumor agents: norsesterterpene peroxides from the marine sponge *Diacarnus levii* preferentially suppress the growth of tumor cells under hypoxic conditions [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70: 130–133.
- [34] Amy LL, Laurlynn M, Elizabeth JD, et al. Ecological leads for natural product discovery: novel sesquiterpene hydroquinones from the red macroalga *Peyssonnelia* sp. [J]. *Tetrahedron*, 2010, 66: 455–461.
- [35] Suzuki M, Kawamoto T, Vairappan CS, et al. Halogenated metabolites from Japanese *Laurencia* sp. [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66: 2787–2793.
- [36] Gaspar H, Gavagnin M, Calado G, et al. Pelseneeriol-1 and -2: new furanosesquiterpene alcohols from porostome nudibranch *Doriopsilla pelseneeri* [J]. *Tetrahedron*, 2005, 61: 11032–11037.
- [37] Ji NY, Li XM, Li K, et al. Halogenated sesquiterpenes and non-halogenated linear C₁₅-acetogenins from the marine red alga *Laurencia composita* and their chemotaxonomic

- significance [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2009, 36: 938–941.
- [38] Aversano CD, Walter IA, Burton IW, et al. Isolation and structure elucidation of new and unusual saxitoxin analogues from mussels [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71: 1518–1523.
- [39] Hua HM, Peng J, Dunbar DC, et al. Batzelladine alkaloids from the caribbean sponge *Monanchora unguifera* and the significant activities against HIV-1 and AIDS opportunistic infectious pathogens [J]. *Tetrahedron*, 2007, 63: 11179–11188.
- [40] Davis RA, Fechner GA, Sykes M, et al. (–)-Dibromophakellin: an α_{2B} adrenoceptor agonist isolated from the Australian marine sponge, *Acanthella costata* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17: 2497–2500.
- [41] Utkina NK, Denisenko VA, Pushilin MA, et al. Aaptanone, a novel zwitterionic metabolite of the aaptamine class with an oxygenated 1, 6-naphthyridine core from the Vietnamese marine sponge *Aaptos aaptos* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2009, 50: 2580–2582.
- [42] Reyes F, Fernandez R, Rodriguez A, et al. Aplcyanins A–F, new cytotoxic bromindole derivatives from the marine tunicate *Aplidium cyaneum* [J]. *Tetrahedron*, 2008, 64: 5119–5123.
- [43] Grkovic T, Copp BR. New natural products in the discorhabdin A- and B-series from New Zealand-sourced *Latrunculia* spp. Sponges [J]. *Tetrahedron*, 2009, 65: 6335–6340.
- [44] Daikuhara N, Tada Y, Yamaki S, et al. Chemistry of renieramycins. Part 7: renieramycins T and U, novel renieramycin–ecteinascidin hybrid marine natural products from Thai sponge *Xestospongia* sp. [J]. *Tetrahedron Lett*, 2009, 50: 4276–4278.
- [45] Sorek H, Rudi A, Benayahu Y, et al. Njaoamines G and H, two new cytotoxic polycyclic alkaloids and a tetrahydroquinolone from the marine sponge *Neopetrosia* sp. [J]. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 7691–7694.
- [46] Festa C, Marino SD, Sepe V. Perthamides C and D, two new potent anti-inflammatory cyclopeptides from a Solomon Lithistid sponge *Theonella swinhoei* [J]. *Tetrahedron*, 2009, 65: 10424–10429.
- [47] Boot CM, Tenney K, Valeriote FA, et al. Highly *N*-methylated linear peptides produced by an atypical sponge-derived *Acremonium* sp. [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69: 83–92.
- [48] Gu W, Cueto M, Jensen PR, et al. Microsporins A and B: new histone deacetylase inhibitors from the marine-derived fungus *Microsporum* cf. *gypseum* and the solid-phase synthesis of microsporin A [J]. *Tetrahedron*, 2007, 63: 6535–6541.
- [49] Kladi M, Vagias C, Stavri M, et al. C15 acetogenins with antistaphylococcal activity from the red alga *Laurencia glandulifera* [J]. *Phytochemistry Lett*, 2008, 1: 31–36.
- [50] Ji NY, Li XM, Li K, et al. Laurendecumallenes A–B and laurendecumenynes A–B, halogenated nonterpenoid C15-acetogenins from the marine red alga *Laurencia decumbens* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70: 1499–1502.
- [51] Suzuki M, Kawamoto T, Vairappan CS, et al. Halogenated metabolites from Japanese *Laurencia* spp. [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66: 2787–2793.
- [52] Sarma NS, Krishna MS, Pasha SG, et al. Marine metabolites: the sterols of soft coral [J]. *Chem Rev*, 2009, 109: 2803–2828.
- [53] Sobik P, Grunenberg J, Böröczky K, et al. Identification, synthesis, and conformation of tri- and tetrathiacycloalkanes from marine bacteria [J]. *J Org Chem*, 2007, 72: 3776–3782.
- [54] Huang XY, Wang Q, Liu HL, et al. Diastereoisomeric macrocyclic polydisulfides from the mangrove *Bruguiera gymnorhiza* [J]. *Phytochemistry*, 2009, 70: 2096–2100.
- [55] Han C, Qi J, Shi X, et al. Prostaglandines from a zoanthid: paclitaxel like neurite-degenerating and macrotube-stabilizing activities [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2006, 70: 706–711.
- [56] Jang KH, Kang GW, Jeon J, et al. Haliclonin A, a new macrocyclic diamide from the sponge *Haliclona* sp. [J]. *Org Lett*, 2009, 11: 1713–1716.
- [57] Sorek H, Zelikoff AL, Benayahu Y, et al. Axiplins A–E, new sesquiterpene isothiocyanates from the marine sponge *Axinyssa aplysinoides* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49: 2200–2203.
- [58] Li F, Maskey RP, Qin S, et al. Chinikomycins A and B: isolation, structure elucidation, and biological activity of novel antibiotics from a marine *Streptomyces* sp. [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68: 349–353.
- [59] MacMillan JB, Molinski TF. Majusculoic acid, a brominated cyclopropyl fatty acid from a marine cyanobacterial mat assemblage [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68: 604–606.
- [60] Molinski TF, Dalisay DS, Lievens SL, et al. Drug development from marine natural products [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8: 69–85.
- [61] Glaser KB, Mayer AMS. A renaissance in marine pharmacology: from preclinical curiosity to clinical reality [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78: 440–448.
- [62] Folmer F, Houssen WE, Scott RH, et al. Biomedical research tools from the seabed [J]. *Curr Opin Drug Discov Dev*, 2007, 10: 145–152.
- [63] Tan LT. Bioactive natural products from marine cyanobacteria for drug discovery [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68: 954–979.
- [64] Yasuhara-Bell J, Lu Y. Marine compounds and their antiviral activities [J]. *Antiviral Res*, 2010, 86: 231–240.
- [65] Mayer AM, Glaser KB, Cuevas C, et al. The odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2010, 31: 255–65.
- [66] El-Gamal AA. Biological importance of marine algae [J]. *Saudi Pharm J*, 2010, 18: 1–25.