

天然产物中的 β -咔啉生物碱及其生物活性研究进展

邓 余¹, 王秋入², 王建华^{1,3}, 李成洪¹, 王晓中¹

1. 重庆市畜牧科学院, 重庆 402460

2. 山东大学医学院, 山东 济南 250012

3. 重庆大学生物工程学院, 重庆 400044

摘 要: β -咔啉生物碱是一类广泛存在于自然界中的生物碱, 具有结构简单且易于合成和结构修饰的特点。 β -咔啉生物碱及其衍生物呈现广泛的生物活性, 如抗肿瘤、抗疟疾、治疗阳痿、降血糖、抗病毒、抗真菌等。 β -咔啉生物碱的结构特点和良好活性得到了制药企业和研究机构的持续关注, 目前已经成为有机合成和药物化学研究的热点, 尤其是通过高通量筛选和计算机辅助药物设计技术设计合成了不少活性很好的药物先导物。对近 20 年来从海洋生物、陆生植物和高等真菌中提取分离的 β -咔啉生物碱及其生物活性进行了综述。

关键词: 天然产物; β -咔啉生物碱; 抗肿瘤活性; 抗疟疾活性; 海洋生物; 陆生植物; 高等真菌

中图分类号: R916 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)11-2353-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.11.032

Advances in β -carboline alkaloids from natural products and their biological activities

DENG Yu¹, WANG Qiu-ru², WANG Jian-hua^{1,3}, LI Cheng-hong¹, WANG Xiao-zhong¹

1. Chongqing Academy of Animal Sciences, Chongqing 402460, China

2. School of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China

3. School of Biological Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China

Abstract: β -carboline alkaloids are widely distributed in nature. Their structures are usually simple and thus are easy to synthesized or modified. β -carboline alkaloids exhibit a wide range of biological activities, such as antitumor, antimalarial, cure impotence, treatment for type 2 diabetes, antiviral, antifungal, etc. Since its structural features and good biological activities, pharmaceutical corporations and research institutes have focused on it in a long time, which results in β -carboline alkaloids become a research hotspot in organic synthesis and medicinal chemistry areas, especially some pharmaceutical corporations designed and synthesized many β -carboline alkaloids derivatives with excellent biological activities by high throughput screening and computer aided drug design technologies. This review summarizes the recent progress on β -carboline alkaloids extracted from marine organism, terrestrial plant, and fungi together with their biological activities over the past 20 years.

Key words: natural products; β -carboline alkaloids; antitumor; antimalarial; marine organism; terrestrial plant; fungi

咔啉(carboline)生物碱是一类具有吲哚并吡啶的三环骨架结构的化合物, 属于色胺吲哚类生物碱。根据吡啶环中氮原子的位置将咔啉分为 α -、 β -和 γ -咔啉。从天然产物中分离得到的咔啉生物碱大多数都是 β -咔啉生物碱。自 Gobel 于 1841 年分离得到第 1 个 β -咔啉生物碱以来, 目前有 300 多个 β -咔啉生物碱被分离和鉴定^[1]。 β -咔啉生物碱广泛存

在于自然界中的植物、海洋生物、蓝藻、蘑菇、昆虫以及哺乳动物的体液和组织中。研究表明 β -咔啉类化合物具有抗肿瘤、抗疟疾、抗病毒、抗炎和抗菌等生物活性。 β -咔啉生物碱作为一种重要的生物活性物质, 得到了广泛的关注。近年来, 研究人员从陆地和海洋动植物及微生物中分离鉴定了不少新的 β -咔啉生物碱。为进一步了解 β -咔啉生物碱的研

收稿日期: 2016-12-29

基金项目: 重庆市自然科学基金重点项目(cstc2013jjB0011); 重庆市应用开发计划项目(cstc2013yykfB10013); 重庆市农发资金项目(17412)

作者简介: 邓 余, 硕士, 助理研究员, 研究方向为天然产物化学、药物化学及有机合成。Tel: (023)46791139 E-mail: tianyahumou@hotmail.com

究现状, 本文对从海洋生物、陆生植物和高等真菌中提取分离的 β -咔啉生物碱的化学结构、生物活性和构效关系等进行综述。

1 海洋生物中的 β -咔啉生物碱及其生物活性

2001 年, Rashid 等^[2]从海鞘 *Eudistoma gilboverde* 分离了 3 个新的 β -咔啉生物碱 (1~3)。吡啶环上的氮原子甲基化后成为季氮盐在陆生植物中比较常见, 但是在海洋生物中则很稀少。活性研究显示, 1 和 2 具有中等抗肿瘤活性, IC_{50} 在 15~20 $\mu\text{g/mL}$, 而 3 则表现出较好的抗肿瘤活性, 其 IC_{50} 小于 1.0 $\mu\text{g/mL}$, 可见 C-1 上的氨基硫酸基是重要的活性基团。

2002 年, Patil 等^[3]从密克罗尼西亚海绵得到了 haploscleridamine (4)。plakortamine A~D (5~8) 是 Sandler 等^[4]在 2002 年从帕劳海绵 *Plakortis nigra* 分离鉴定出的 4 个 β -咔啉生物碱。这 4 个化合物的共同特点是在 C-8 都有 1 个溴原子取代。从结构可以看出, 7 是 5 的二聚体。抑制人结肠癌 HCT-116 细胞增殖的活性测试结果显示, 6 的活性最好 (IC_{50} 为 0.62 $\mu\text{mol/L}$), 而 5、7、8 的 IC_{50} 分别为 2.15、3.2、15 $\mu\text{mol/L}$ 。由此可推断 C-1 上的乙烯基对增强这类化合物的抑制肿瘤活性非常重要, 而 C-8 上的溴原子则对活性没有影响。

2003 年, Schupp 等^[5]从密克罗尼西亚海鞘 *Eudistoma* sp. 中发现 2 个新的 β -咔啉生物碱 (9、10), 抑菌活性实验显示 9 对谷草芽孢杆菌生长具有较好的抑制活性, 10 则对白色念珠菌有较好的抑制活性; 2004 年该研究组^[6]又从安达曼海域的海绵 *Drummacidon* sp. 中发现了 2 个 β -咔啉生物碱 drummacidonamine A 和 B (11、12), 在 C-3 位有羧基和甲硫醚取代的咪唑盐结构在海洋天然 β -咔啉生物碱中非常稀有。活性研究表明只有 11 对抑制小鼠白血病 L5178Y 细胞增殖具有中等强度的活性, 这表明 C-1 上的硫醚取代的咪唑基并非活性必需的官能团。

2008 年, Kearns 等^[7]从海鞘 *Didemnum* sp. 中分离到 3 个微量的非对称的 β -咔啉二聚体 (13~15)。同年, Wang 等^[8]从被囊动物 *Eudistoma* sp. 中得到了 7 个 β -咔啉生物碱 (16~22), 这 7 个化合物结构不同于以前提取分离到的海洋次生代谢产物, 其 C-1 位上有苄基。对这 7 个化合物进行体外活性测试, 发现只有 19 具有中等强度的抗菌活性。

2009 年, Till 等^[9]报道了在新西兰海洋苔藓动

物 *Pterocella vesiculosa* 中发现的 β -咔啉生物碱 (23) 具有中等强度 ($IC_{50}=5.089 \mu\text{g/mL}$) 的抑制小鼠白血病 P338 细胞增殖的活性, 对谷草芽孢杆菌、白色念珠菌和须发癣菌的 MID 分别为 2~4、4~5、4~5 $\mu\text{g/mL}$ 。构效关系研究表明, C-1 上的甲基和 C-8 上的甲氧基都不是活性官能团, 反而会降低化合物的生物活性; C-5 上的溴原子则为抑制 P338 细胞增殖和抗菌活性所必需的官能团。

2010 年, Inman 等^[10]从巴布亚新几内亚海绵 *Hyrtios reticulatus* 中得到了 1 个新的 β -咔啉生物碱 (24)。活性测试表明该化合物能抑制非小细胞肺癌 H522-T1 细胞、黑色素瘤 MDA-MB-435 细胞和淋巴瘤 U937 细胞的增殖, IC_{50} 分别是 1.2、3.0 和 1.5 $\mu\text{g/mL}$ 。与 11 相比, 24 没有硫醚取代, 其抗肿瘤活性更好。Takahashi 等^[11]在海鞘 *Eudistoma glaucus* 中提取到了四氢 β -咔啉类化合物 (25), 其抑制小鼠白血病 L1210 细胞的 IC_{50} 为 4.8 $\mu\text{g/mL}$ 。

2011 年和 2016 年, Copp 课题组^[12-13]先后从新西兰海鞘 *Pseudodistoma opacum* 中分离到 5 个含有胍基的 β -咔啉生物碱 (26~30)。研究发现 27、28 和 30 具有较好的抗恶性疟原虫活性, IC_{50} 值分别是 2.5、4.5 和 3.82 $\mu\text{mol/L}$; 27 和 28 对布锥虫具有中等强度的抑制活性, IC_{50} 分别是 30 和 27 $\mu\text{mol/L}$ 。28 比 27 在 C-9 多了个羟基, 但是活性没有提高, 表明 C-9 上的羟基非活性基团。同时, 研究人员对这 2 个化合物的去溴类似物进行了合成并测试了生物活性, 发现抗寄生虫活性并没有得到显著提高, 表明 C-7 上的溴原子为非活性基团。

2011 年, Huang 等^[14]从中国南海深 3 865 m 处的放线菌新种 *Marinactinospora thermotolerans* 中发现 4 个新 β -咔啉生物碱 (31~34)。这 4 个化合物显示出了较好的抗疟原虫活性 ($IC_{50}=1.92\sim36.03 \mu\text{mol/L}$)。其中, 33 和 34 对药物敏感系和多耐药系恶性疟原虫的抑制活性均较好, IC_{50} 分别为 3.09、3.38 $\mu\text{mol/L}$ 、和 5.39、3.59 $\mu\text{mol/L}$; 而 31 对多耐药系恶性疟原虫的抑制活性是这 4 个化合物中最好的 ($IC_{50}=1.92 \mu\text{mol/L}$), 对药物敏感系的恶性疟原虫抑制活性则最差 ($IC_{50}=36.03 \mu\text{mol/L}$)。这些结果表明 C-3 侧链取代苯环上的甲氧基对于抗疟活性很重要。同年, Suzuki 等^[15]在海鞘 *Eudistoma glaucus* 中再次分离得到了 4 个新的 β -咔啉生物碱 (35~38), 活性研究表明 37 具有抑制小鼠白血病细胞 P338 ($IC_{50}=0.043 \mu\text{g/mL}$) 和 L1210 ($IC_{50}=0.047$

μg/mL) 以及表皮癌细胞 KB (IC₅₀=0.063 μg/mL) 增殖的活性, 其他 3 个化合物的 IC₅₀ 则大于 10 μg/mL。这说明 37 的 C-1 位上的氨基亚砷为重要的活性基团, C-7 位上的羟基对活性则影响很小。

Manzamine 型 β-咔啉生物碱具有非常独特的结构, 除了具有 1 个咔啉骨架外, 在 C-1 还连了 1 个结构复杂的环。Sakai 等^[16]于 1986 年首次从冲绳海绵 *Haliclona* sp. 中分离得到这类新型 β-咔啉生物碱衍生物 manzamine A, 其对肿瘤细胞株 P338 增殖具有显著的抑制作用 (IC₅₀=3.8 μg/mL), 通过 X 射线晶体衍射确定绝对构型; 药动学实验表明, 该化合物的口服生物利用度和半衰期非常适合作为药物, 是很好的先导化合物, 且其抗疟活性比现有的氯喹和青蒿素还高。2000 年以前, 有 30 个这种类型的 β-咔啉生物碱从 9 种不同的海绵中分离得到。随后, Hamann 研究组从 *Acanthostrongylophora* 属中 1 个未被鉴定出种的海绵中分离得到了一系列 manzamine 型生物碱 (39~51、53)^[17-22]; 还从该海绵中分离到 2 个新的哈尔满型 β-咔啉生物碱 (52a、52b)。体外活性测试表明 39 和 40 表现出较强的抗弓形虫活性。40 在 10 μmol/L 的浓度下能够抑制 37% 的弓形虫并且对宿主细胞没有毒性, 而

39 在 1 μmol/L 时可以抑制 71% 的寄生虫, 但是 37% 的宿主细胞受到了抑制。51 抗 HIV 病毒的 EC₅₀ 是 22.2 μmol/L, 并且具有中等强度的抑制杜利什曼原虫活性。

2009 年, Takahashi 等^[23]报道从冲绳海域的海绵 *Amphimedon* sp. 中分到 2 个 manzamine 型 β-咔啉生物碱新骨架化合物 (54、55)。54 和 55 具有中等的抑制小鼠白血病细胞 P338 增殖的活性, IC₅₀ 分别是 13.8 和 14.8 μg/mL, 表明 55 的成环对活性没有影响。2014 年, Furusto 等^[24]报道了从海绵 *Acanthostrongylophora ingens* 中分离到了 5 个含有 β-咔啉结构的 manzamine 生物碱 (56~60)。与 Hamann 研究组分离的 manzamine 生物碱不同的是, 化合物 56 和 57 C-12 上的氧原子与 E 环上的氮原子结合, 形成了 1 个噁唑环。58 的 E 环裂解, 形成酰胺和 1 个共轭羧酸; 59 则在 E 环内形成氧桥。59 对人宫颈癌 HeLa 细胞增殖具有中等强度的抑制活性 (IC₅₀=16 μmol/L), 对蛋白酶具有较好的抑制活性 (IC₅₀=0.34 μmol/L)。59 (20 μmol/L) 可以抑制 91% 的胆固醇酯的蓄积。

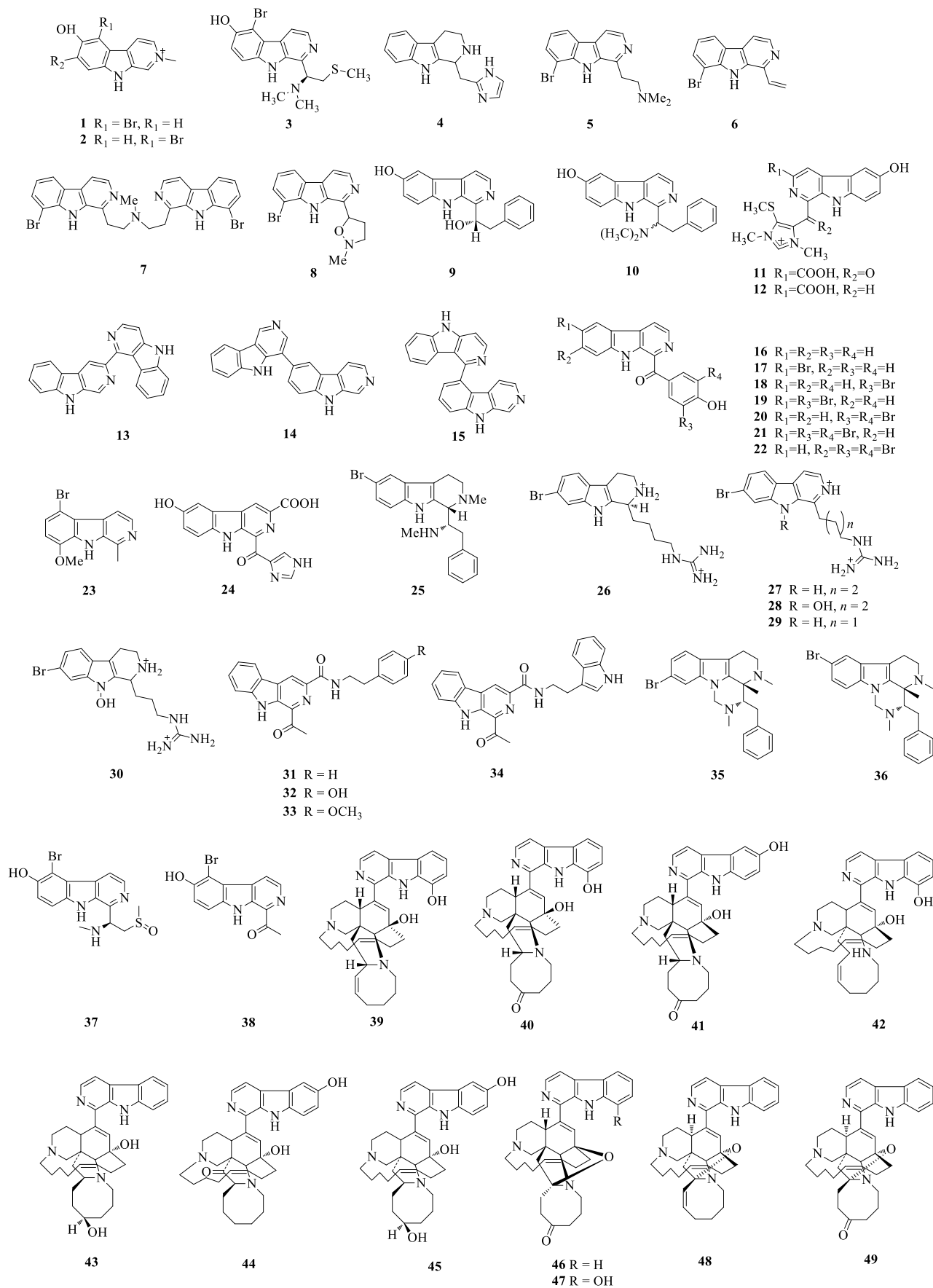
来源于海洋生物的 β-咔啉生物碱结构见表 1 和图 1。

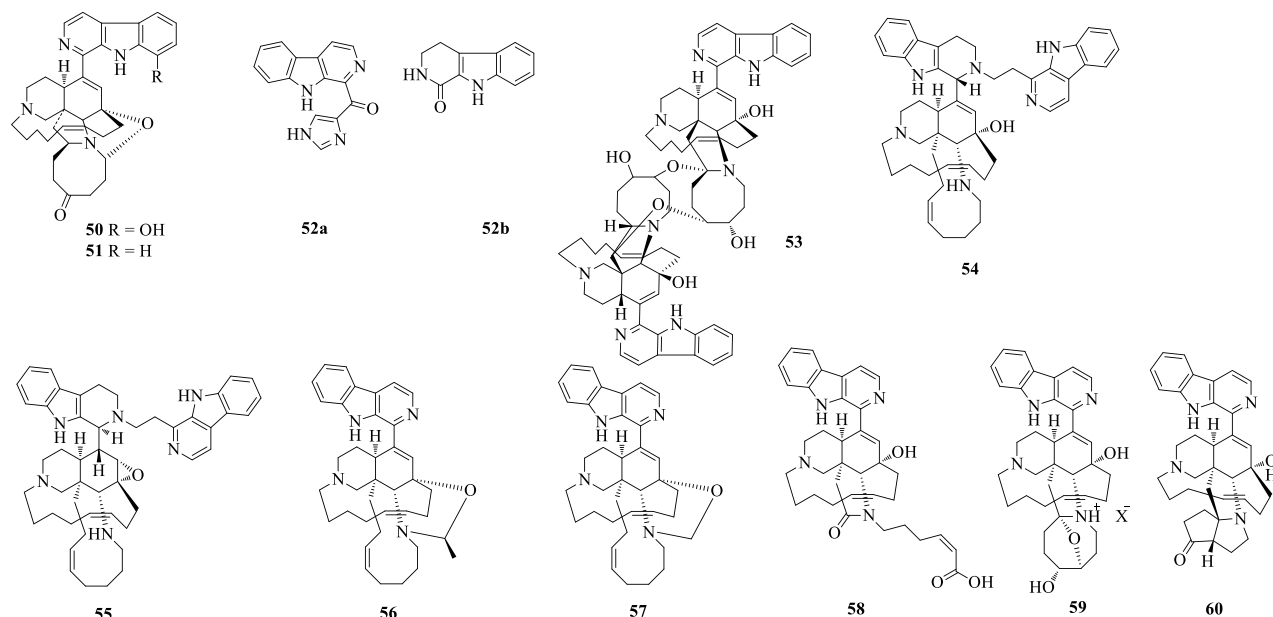
表 1 海洋生物中的 β-咔啉生物碱
Table 1 β-Carbolines from marine organisms

化合物	名称	来源	文献
1	2-methyleudistomin D	<i>Eudistoma gilboverde</i>	2
2	2-methyleudistomin J		2
3	14-methyleudistomidin C		2
4	haploscleridamine	order Haplosclerida	3
5	plakortamine A	<i>Plakortis nigra</i>	4
6	plakortamine B		4
7	plakortamine C		4
8	plakortamine D		4
9	eudistomin W	<i>Eudistoma</i> sp.	5
10	eudistomin X		5
11	dragmacidonamine A	<i>Dragmacidon</i> sp.	6
12	dragmacidonamine B		6
13	N',C-3 非对称 β-咔啉二聚体	<i>Didemnum</i> sp.	7
14	N',C-6 非对称 β-咔啉二聚体		7
15	5,9'-bi-9H-pyrido[3,4-b]indole		7
16	eudistomin Y1	<i>Eudistoma</i> sp.	8
17	eudistomin Y2		8
18	eudistomin Y3		8
19	eudistomin Y4		8
20	eudistomins Y5		8

续表 1

化合物	名称	来源	文献
21	eudistomin Y ₆	<i>Eudistoma</i> sp.	8
22	eudistomin Y ₇		8
23	5-bromo-8-methoxy-1-methyl- β -carboline	<i>Pterocella vesiculosa</i>	9
24	hyrtiocarboline	<i>Hyrtios reticulatus</i>	10
25	eudistomidin G	<i>Eudistoma glaucus</i>	11
26	(-)-7-bromohomotrypargine	<i>Pseudodistoma opacum</i>	12
27	opacaline A		12
28	opacaline B		12
29	opacaline C		12
30	distaminolyne A		13
31	marinacarboline A	<i>Marinactinospora thermotolerans</i>	14
32	marinacarboline B		14
33	marinacarboline C		14
34	marinacarboline D		14
35	eudistomidin H	<i>Eudistoma glaucus</i>	15
36	eudistomidin I		15
37	eudistomidin J		15
38	eudistomidin K		15
39	ent-8-hydroxymanzamine A	<i>Acanthostrongylophora</i>	17
40	ent-manzamine F		17
41	6-hydroxymanzamine E		17
42	8-hydroxymanzamine J		20
43	32,33-dihydro-31-hydroxymanzamine A		19
44	32,33-dihydro-6,31-dihydroxymanzamine A		19
45	32,33-dihydro-6-hydroxymanzamine A-35-one		19
46	ent-12,34-oxamanzamine E		18
47	ent-12,34-oxamanzamine F		18
48	12,34-oxamanzamine A		18
49	12,34-oxamanzamine E		20
50	12,28-oxamanzamine E		21
51	12,28-oxa-8-hydroxymanzamine A		21
52a	des-N-methylxestomanzamine A		19
52b	1,2,3,4-tetrahydronorharman-1-one		19
53	neo-kauluamine		17
54	zamamidine A	<i>Amphimedon</i> sp.	23
55	zamamidine B		23
56	acanthomanzamine A	<i>Acanthostrongylophora ingens</i>	24
57	acanthomanzamine B		24
58	acanthomanzamine C		24
59	acanthomanzamine D		24
60	acanthomanzamine E		24



图 1 海洋生物中 β -咔啉生物碱的结构Fig. 1 Chemical structures of β -carbolines from marine organisms

2 陆生生物中的 β -咔啉生物碱及其生物活性

苦木科植物含有丰富的 β -咔啉生物碱。2001 年 Kanchanapoom 等^[25]从 *Eurycoma harmandiana* Pierre 根中分离到 2 个新的 β -咔啉生物碱 (**61**、**62**)。2003 年 Kuo 等^[26]从 *Eurycoma longifolia* Jack 根中分离出 3 个 β -咔啉类生物碱 (**63**~**65**)。2010 年 Jiao 等^[27]从苦木 *Picrasma quassioides* Bennet 中分到 4 个新的 β -咔啉生物碱 (**66**~**69**)；**66** 是首次从天然产物中分离到具有环丁烷的双 β -咔啉生物碱。研究人员对这 4 个化合物的生源途径作了推测，认为色胺为起始底物，**66** 经过缩合、氧化、脱氨和 [2+2] 环加成得到；**67**~**69** 则需经过缩合、亲核取代、脱羧、脱氨和一系列氧化得到。2015 年 Jiao 等^[28]从苦木中分离得到 2 对双 β -咔啉生物碱(**70** 和 **71**、**72** 和 **73**)，这是首次成功分离出外消旋的双 β -咔啉生物碱。手性拆分和活性实验研究显示 *S* 构型的化合物 **71** 和 **73** 抑制 HeLa 细胞和胃癌 MKN-28 细胞的活性 ($IC_{50}=4.03\sim6.30\ \mu\text{mol/L}$) 比 *R* 构型的化合物 **70** 和 **72** 更好 ($IC_{50}=9.64\sim12.3\ \mu\text{mol/L}$)，表明构型对活性有影响。但是在抑制小鼠黑色素瘤细胞活性方面，2 种构型的化合物则没有太大差别。研究者对化合物发生消旋的机制进行推测，认为是在提取分离过程中三氯甲烷溶剂中的 H^+ 发挥了作用。

2009 年，Mansoor 等^[29]从蟾蜍树 *Tabernaemontana elegans* Staph. 叶中分离到 3 个 β -

咔啉生物碱 (**74**~**76**)，这也是第 1 次从蟾蜍树中分离到该类化合物。活性研究显示 **74** 和 **76** 具有弱的调节小鼠淋巴瘤细胞株多药耐药活性。

2010 年，Chen 等^[30]从银柴胡 *Stellaria dichotoma* L. var. *lanceolata* Bunge 中分离得到了 13 个新的 β -咔啉生物碱 (**77**~**89**)，测试了其中 **77** 和 **84** 的活性，结果显示 2 个化合物对经脂多糖 (LPS) 处理的巨噬细胞 RAW 264.7 产生一氧化氮的抑制活性较好， IC_{50} 分别为 17.3 、 $11.3\ \mu\text{mol/L}$ 。2012 年，Kong 课题组^[31-32]从银柴胡中分离得到了 7 个新的 β -咔啉生物碱 (**90**~**96**)。

2007 年，Teichert 等^[33]从姬松茸菌类 *Cortinarius brunneus* (Pers.) Fr. 丝膜的子实体中提取分离得到 3 个 β -咔啉生物碱 (**97**~**99**)。2008 年，Fotso 等^[34]从陆生链霉菌 *Terrestrial streptomyces* isolate, GW21/1313 的醋酸乙酯提取部位中分离得到了 2 个新的 β -咔啉生物碱 (**100**、**101**)。2012 年，Ding 等^[35]从桐花树 *Aegiceras corniculatum* (Linn.) Blanco 上的镰孢菌 *Fusarium incarnatum* 中分离得到 1 个新的 β -咔啉生物碱 (**102**)。体外活性测试研究表明 **102** 具有弱的抑制细胞增殖作用，对人脐静脉内皮细胞 HUVEC 和人慢性髓原白血病细胞 K-562 的 GI_{50} (处理的细胞生长减少到未处理细胞的一半所需的浓度) 分别是 41.1 和 $33.3\ \mu\text{mol/L}$ ，并对 HeLa 细胞具有细胞毒性， CC_{50} (杀死半数细胞浓度) 为 23.8

μmol/L。

2013 年, Jaeger 等^[36]利用高分辨基质辅助激光质谱 (HR-MALDI-MS) 成像技术从小菇 *Mycena metata* (Fr.) Kumm. 中分离到 1 个 β-咔啉生物碱 (103)。HR-MALDI-MS 能够比较准确地定位次生代谢产物在生物体中的空间分布, 在化学防御和代谢交换的研究中也得到运用。只是相对于 HPLC-UV 和 LC-HR-ESI-MS 技术, 其成本高很多。

2014 年, Wang 等^[37]从骆驼蓬 *Peganum harmala* L. 种子中分离鉴定了 1 个新的 β-咔啉生物碱骨架——四氢咔啉二聚体 peganumine A (104)。该化合物的骨架新颖性在于 C₂ 碳桥和五元环的 γ-内酰胺在天然产物中尚属首次发现。其对早幼粒白血病 HL-60 细胞增殖的抑制活性最高, IC₅₀ 为 5.8 μmol/L。同年, Wang 等^[38]报道从骆驼蓬种子中分离到具有螺环和稠环的 β-咔啉生物碱 (105、106)。这 2 个化合物对 HL-60 细胞增殖具有中等强度的抑制活性, IC₅₀ 分别为 9.4 和 13.6 μmol/L。

2014 年, Li 等^[39]从吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. 果实中分离得到 1 个新的 β-咔啉生物碱 (107)。2015 年, Zhang 等^[40]从满天星 *Gypsophila oldhamiana* Miq. 根中提取到 1 个新的 β-咔啉生物碱 (108)。

2012 年, Li 等^[41]报道了从孟仑三宝木 *Trigonostemon lii* Y. T. Chang 中分离得到 6 个新的 β-咔啉生物碱 (109~114)。活性研究表明 110 的抗癌

活性较好, 抑制部分癌细胞增殖的活性甚至优于顺铂。110 抑制肝癌 SMMC-7721 细胞、肺癌 A549 细胞、人乳腺癌 MCF-7 细胞和结肠癌 SW480 细胞的 IC₅₀ 分别是 4.78、8.67、2.98 和 3.55 μmol/L。

2014 年, Figueiredo 等^[42]进一步研究了茜草科植物 *Galianthe thalictroides* K. Schum. 根的化学成分, 从中分离得到 1 个新的 β-咔啉生物碱 (115)。研究者对 115 进行抗肿瘤 (乳腺癌 MCF-7 细胞、肾癌 786-0 细胞、人类黑色素瘤 UACC62 细胞、鼠黑色素瘤 B16F10 细胞) 活性测试, 结果显示该化合物对前 3 种细胞株的增殖具有较好的抑制活性, GI₅₀ 分别是 3.0、3.0、2.5 μg/mL。

来源于陆生生物中的 β-咔啉生物碱结构见表 2 和图 2。

3 结语与展望

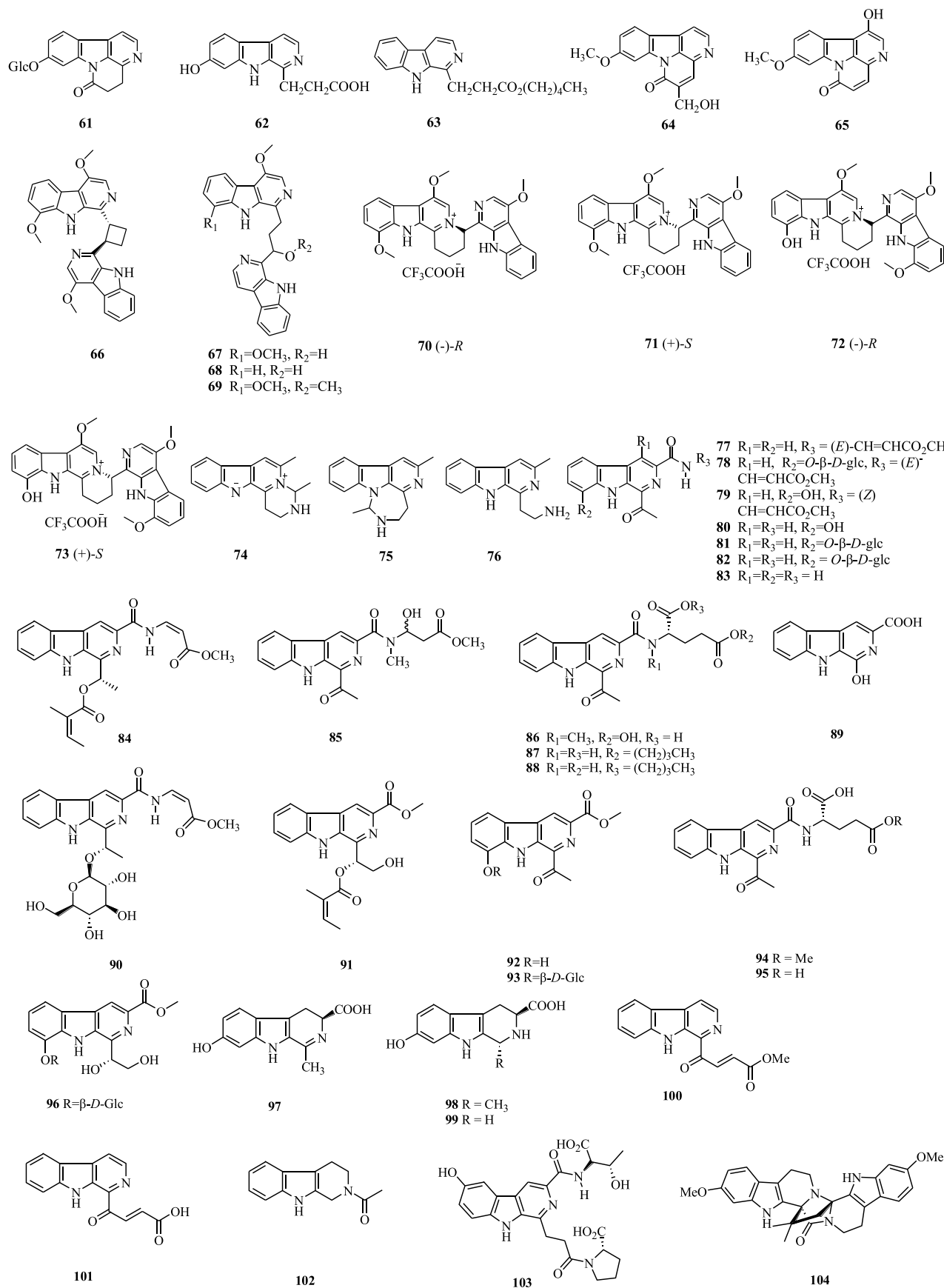
综上所述, 近二十年来研究人员提取分离的 β-咔啉生物碱主要来源于海洋生物中的海绵和海藻, 在陆生植物和高等真菌中也有不少结构新颖的 β-咔啉生物碱。除了 manzamine 型 β-咔啉生物碱结构比较复杂外, 其他 β-咔啉生物碱的结构比较简单。β-咔啉生物碱中还有一类四元稠环化合物——铁屎米酮, 但是近年来从天然产物中提取分离得到的比较少, 鲜有报道。可以看出, 海洋天然产物中的 β-咔啉生物碱的结构和官能团的种类比陆生植物和高等真菌中更为丰富; 同时, 从海洋生物中分离到的 β-咔啉生物碱的生物活性普遍优于陆生生物中得到的

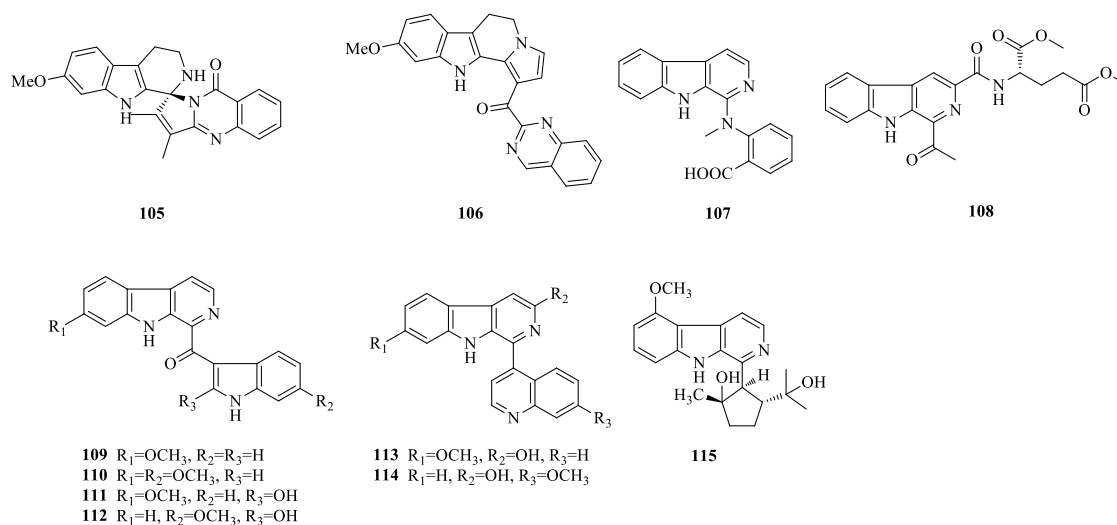
表 2 陆生生物中的 β-咔啉生物碱
Table 2 β-Carbolines from terrestrial organisms

化合物	名称	来源	文献
61	canthin-6-one-9-O-β-glucopyranoside	<i>E. harmandiana</i>	25
62	7-hydroxy-β-carboline-1-propionic acid		25
63	<i>n</i> -pentyl-β-carboline-1-propionate	<i>E. longifolia</i>	26
64	5-hydroxymethyl-9-methoxycanthin-6-one		26
65	1-hydroxy-9-methoxycanthin-6-one		26
66	quassidine A	<i>P. quassioides</i>	27
67	quassidine B		27
68	quassidine C		27
69	quassidine D		27
70	(-)- <i>R</i> -quassidine I		28
71	(+)- <i>S</i> -quassidine I		28
72	(-)- <i>R</i> -quassidine J		28
73	(+)- <i>S</i> -quassidine J		28

续表 2

化合物	名称	来源	文献
74	tabernine A	leaves of <i>T. elegans</i>	29
75	tabernine B		29
76	tabernine C		29
77	dichotomide III	<i>S. dichotoma</i> var. <i>lanceolata</i>	30
78	dichotomide IV		30
79	dichotomide V		30
80	dichotomide VI		30
81	dichotomide VII		30
82	dichotomide VIII		30
83	dichotomide IX		30
84	dichotomide X		30
85	dichotomide XI		30
86	dichotomide XII		30
87	dichotomide XIII		30
88	dichotomide XIV		30
89	dichotomide E		30
90	dichotomide K		31
91	dichotomide L		31
92	dichotomide F		32
93	dichotomide G		32
94	dichotomide H		32
95	dichotomide I		32
96	dichotomide J		32
97	brunneins A	<i>C. brunneus</i>	33
98	brunneins B		33
99	brunneins C		33
100	4-(9 <i>H</i> - β -carbolin-1-yl)-4-oxobut-2-enoic acid methyl ester	<i>T. streptomyces</i> isolate	34
101	4-(9 <i>H</i> - β -carbolin-1-yl)-4-oxobut-2-enoic acid		34
102	6-hydroxymetatacarboline D	<i>F. incarnatum</i>	35
103	2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline	fruiting bodies of <i>M. metata</i>	36
104	peganumine A	seeds of <i>P. harmala</i>	37
105	pegaharmaline A		38
106	pegaharmaline B		38
107	evollionine A	<i>E. rutaecarpa</i>	39
108	oldhamiaine B	roots of <i>G. oldhamiana</i>	40
119	trigonostemine A	leaves of <i>T. lii</i>	41
110	trigonostemine B		41
111	trigonostemine C		41
112	trigonostemine D		41
113	trigonostemine E		41
114	trigonostemine F		41
115	1-methyl-3-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(5-methoxy-9 <i>H</i> - β -carbolin-1-yl)-cyclopentanol	roots of <i>G. thalictroides</i>	42



图2 陆生生物中的 β -咔啉生物碱Fig. 2 Chemical structures of β -carbolines from terrestrial organisms

该类化合物，但是都比 manzamine A 的活性差很多。另一方面，关于天然产物中的 β -咔啉生物碱的构效关系研究不够深入，对具有较好活性的化合物没有进行衍生合成来增加其官能团的多样性和扩大活性范围。通过对动植物和高等真菌的进一步研究，充分挖掘天然产物中的 β -咔啉生物碱，对其进行活性筛选和结构修饰，以及探寻结构独特的 β -咔啉生物碱的生源途径显得尤为必要。基于 β -咔啉生物碱具有结构简单、易于修饰以及生物活性良好等特点，国内外众多药物化学家和研究人员通过化学合成手段合成了大量的 β -咔啉生物碱衍生物，并对这些化合物的生物活性做了深入而广泛的研究。可以预见， β -咔啉生物碱在新药研发中具有广阔前景。

参考文献

- [1] May T G A, Strauss S, Heineke D, *et al.* Comparison of the *in vitro* binding characteristics of the β -carbolines harman and norharman in rat brain and liver and in bovine adrenal medulla [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 1994, 349(3): 308-317.
- [2] Rashid M A, Gustafson K R, Boyd M R. New cytotoxic N-methylated β -carboline alkaloids from the marine ascidian *Eudistoma gilboverde* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64 (11): 1454-1456.
- [3] Patil A D, Freyer A J, Carte B, *et al.* Haploscleridamine, a novel tryptamine-derived alkaloid from a sponge of the Order Haplosclerida: An inhibitor of cathepsin K [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(4): 628-629.
- [4] Sandler J S, Colin P L, Hooper J N A, *et al.* Cytotoxic β -carbolines and cyclic peroxides from the Palauan sponge *Plakortis nigra* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(9): 1258-1261.
- [5] Schupp P, Poehner T, Edrada R, *et al.* Eudistomins W and X, two new β -carbolines from the Micronesian tunicate *Eudistoma* sp. [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(2): 272-275.
- [6] Pedpradab S, Edrada R, Ebel R, *et al.* New β -carboline alkaloids from the Andaman sea sponge *Dragmacidon* sp [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(12): 2113-2116.
- [7] Kearns P S, Rideout J A. Nonsymmetrical β -carboline dimers from an ascidian, *Didemnum* sp [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(7): 1280-1282.
- [8] Wang W, Nam S J, Lee B C, *et al.* β -Carboline alkaloids from a Korean tunicate *Eudistoma* sp. [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(2): 163-166.
- [9] Till M, Prinsep M. 5-Bromo-8-methoxy-1-methyl- β -carboline, an alkaloid from the New Zealand Marine Bryozoan [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(4): 796-798.
- [10] Inman W D, Bray W M, Gassner N C, *et al.* A β -carboline alkaloid from the Papua new guinea marine sponge *Hyrtios reticulatus* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(2): 255-257.
- [11] Takahashi Y, Ishiyama H, Kubota T, *et al.* Eudistomidin G, a new β -carboline alkaloid from the Okinawan marine tunicate *Eudistoma glaucus* and structure revision of eudistomidin B [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 40(51): 4100-4103.
- [12] Chan S T, Pearce, A N, Page M J, *et al.* Antimalarial beta-carbolines from the New Zealand Ascidian

- Pseudodistoma opacum* [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(9): 1972-1979.
- [13] Wang J, Pearce A N, Chan S T, *et al.* Biologically active acetylenic amino alcohol and *N*-hydroxylated 1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline constituents of the New Zealand Ascidian *Pseudodistoma opacum* [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(3): 607-610.
- [14] Huang H, Yao Y, He Z, *et al.* Antimalarial β -carboline and indolactam alkaloids from *Marinactinospora thermotolerans*, a deep sea isolate [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(10): 2122-2127.
- [15] Suzuki T, Kubota T, Kobayashi J. Eudistomidins H-K, new β -carboline alkaloids from the Okinawan marine tunicate *Eudistoma glaucus* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(14): 4220-4223.
- [16] Sakai R, Higa T, Jefford C W, *et al.* Manzamine A, a novel antitumor alkaloid from a sponge [J]. *J Am Chem Soc*, 1986, 108(20): 6404-6405.
- [17] El Sayed K A, Kelly M, Kara U A K, *et al.* New manzamine alkaloids with potent activity against infectious diseases [J]. *J Am Chem Soc*, 2001, 123(9): 1804-1808.
- [18] Yousaf M, El Sayed K A, Rao K V, *et al.* 12, 34-Oxamanzamines, novel biocatalytic and natural products from manzamine producing Indo-Pacific sponges [J]. *Tetrahedron*, 2002, 58(37): 7397-7402.
- [19] Rao K V, Santarsiero B D, Mesecar A D, *et al.* New manzamine alkaloids with activity against infectious and tropical parasitic diseases from an Indonesian sponge [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(6): 823-828.
- [20] Rao K V, Kasanah N, Wahyuono S, *et al.* Three new manzamine alkaloids from a common Indonesian sponge and their activity against infectious and tropical parasitic diseases [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(8): 1314-1318.
- [21] Yousaf M, Hammond N L, Peng J, *et al.* New manzamine alkaloids from an Indo-Pacific sponge. Pharmacokinetics, oral availability, and the significant activity of several manzamines against HIV-I, AIDS opportunistic infections, and inflammatory diseases [J]. *J Med Chem*, 2004, 47(14): 3512-3517.
- [22] Rao K V, Donia M S, Peng J, *et al.* Manzamine B and E and ircinal A related alkaloids from an Indonesian *Acanthostrongylophora* sponge and their activity against infectious, tropical parasitic, and Alzheimer's diseases [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(7): 1034-1040.
- [23] Takahashi Y, Kubota T, Fromont J, *et al.* Zamamidines A and B, new manzamine alkaloids from the sponge *Amphimedon* species [J]. *Org Lett*, 2009, 11(1): 21-24.
- [24] Furusato A, Kato H, Nehira T, *et al.* Acanthomanzamines A-E with new manzamine frameworks from the marine sponge *Acanthostrongylophora ingens* [J]. *Org Lett*, 2014, 16(15): 3888-3891.
- [25] Kanchanapoom T, Kasai R, Chumsri P, *et al.* Canthin-6-one and β -carboline alkaloids from *Eurycoma harmandiana* [J]. *Phytochemistry*, 2001, 56(4): 383-386.
- [26] Kuo P C, Shi L S, Damu A G, *et al.* Cytotoxic and antimalarial β -carboline alkaloids from the roots of *Eurycoma longifolia* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(10): 1324-1327.
- [27] Jiao W H, Gao H, Li C Y, *et al.* Quassidines A-D, bis- β -carboline alkaloids from the stems of *Picrasma quassioides* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(2): 167-171.
- [28] Jiao W H, Chen G D, Gao H, *et al.* (+/-)-Quassidines I and J, two pairs of cytotoxic bis-beta-carboline alkaloid enantiomers from *Picrasma quassioides* [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(1): 125-130.
- [29] Mansoor T A, Ramalheite C, Molnár J, *et al.* Tabernines A-C, β -carbolines from the leaves of *Tabernaemontana elegans* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(6): 1147-1150.
- [30] Chen Y F, Kuo P C, Chan H H, *et al.* β -Carboline alkaloids from *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* and their anti-inflammatory activity [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(12): 1993-1998.
- [31] Luo J G, Cao L H, Kong L Y. Two new β -carboline-type alkaloids from *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* [J]. *Chin Chem Lett*, 2012, 43(12): 1385-1388.
- [32] Cao L H, Zhang W, Luo J G, *et al.* Five new β -carboline-type alkaloids from *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* [J]. *Helv Chim Acta*, 2012, 95(6): 1018-1025.
- [33] Teichert A, Schmidt J, Porzel A, *et al.* Brunneins A-C, β -carboline alkaloids from *Cortinarius brunneus* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(9): 1529-1531.
- [34] Fotso S, Maskey R P, Schröder D, *et al.* Furan oligomers and β -carbolines from *Terrestrial streptomycetes* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(9): 1630-1633.
- [35] Ding L, Dahse H M, Hertweck C. Cytotoxic alkaloids from *Fusarium incarnatum* associated with the mangrove tree *Aegiceras corniculatum* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(4): 617-621.
- [36] Jaeger R J R, Lamshöft M, Gottfried S, *et al.* HR-MALDI-MS imaging assisted screening of

- β -carboline alkaloids discovered from *Mycena metata* [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(2): 127-134.
- [37] Wang K B, Di Y T, Bao Y, *et al.* Peganumine A, a β -carboline dimer with a new octacyclic scaffold from *Peganum harmala* [J]. *Org Lett*, 2014, 16(15): 4028-4031.
- [38] Wang K B, Yuan C M, Xue C M, *et al.* Pegaharmalines A and B, two novel [small beta]-carboline alkaloids with unprecedented carbon skeletons from *Peganum harmala* [J]. *RSC Adv*, 2014, 96(4): 53725-53729.
- [39] Li Y H, He J, Li Y, *et al.* Evollionines A-C, three new alkaloids isolated from the fruits of *Evodia rutaecarpa* [J] *Helv Chim Acta*, 2014, 97(11): 1481-1486.
- [40] Zhang Y, Wang G, Lv H, *et al.* Two new β -carboline alkaloids from the roots of *Gypsophila oldhamiana* [J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(13): 1207-1211.
- [41] Li S F, Zhang Y, Li Y, *et al.* β -Carboline alkaloids from the leaves of *Trigonostemon lii* Y. T. Chang [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(6): 2296-2299.
- [42] Figueiredo P O, Perdomo R T, Garcez F R, *et al.* Further constituents of *Galianthe thalictroides* (Rubiaceae) and inhibition of DNA topoisomerases I and II α by its cytotoxic β -carboline alkaloids [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(5): 1358-1361.