



УДК 547.947.06:593.114

**БРОМ- И ЙОДСОДЕРЖАЩИЕ АЛКАЛОИДЫ
МОРСКИХ МИКРООРГАНИЗМОВ И ГУБОК**

© 2002 г. В. М. Дембицкий

Факультет медицинской химии и природных соединений, Фармацевтический институт, п/я.12065;
Еврейский университет, Иерусалим. 91120, Израиль

Поступила в редакцию 20.07.2001 г. Принята к печати 20.12.2001 г.

Рассмотрены данные о таксономическом распределении, строении и биологической активности галогенированных алкалоидов, выделенных из морских микроорганизмов и губок. Представлены структуры около 140 природных бром- и йодсодержащих алкалоидов.

Ключевые слова: алкалоиды бромсодержащие, алкалоиды йодсодержащие; микроорганизмы; морские губки.

ВВЕДЕНИЕ

В морских организмах в отличие от наземных часто обнаруживают галогенированные вторичные метаболиты. Среди них видное место принадлежит различным алкалоидам, которые встречаются в некоторых водорослях и морских беспозвоночных. Ряд таких алкалоидов проявляют высокую биологическую активность, включая антимикробную и антиопухолевую. Среди галоалкалоидов, бромсодержащие – наиболее широко распространенная группа природных соединений, найденных преимущественно в морских организмах и значительно реже в микроорганизмах, и практически отсутствуют в наземных растениях и животных [1–6]. Йодсодержащие алкалоиды – редкая группа природных соединений, выделенных только из морских организмов [1–7]. Одним из самых богатых природных источников галогенированных алкалоидов являются губки – примитивные морские беспозвоночные (тип Porifera). Известно, что только одно семейство Spongilidae обитает в пресных водах, и представители этого семейства не содержат галоалкалоидов [3]. Многие губки являются симбиотическими организмами, причем содержание микробиальных эндосимбионтов в них может быть весьма значительным и сопоставимым по весу и объему с клетками самого хозяина. Это обстоятельство, по-видимому, отчасти объясняет огромное разнообразие вторичных метаболитов, которое обнаружено в губках. В настоящей статье приведена краткая информация о бром- и йодсодержащих алкалоидах губок и морских микроорганизмов.

Эл. почта: dvalery@cc.huji.ac.il.

**АЛКАЛОИДЫ МОРСКИХ
МИКРООРГАНИЗМОВ**

Сравнительно недавно открыта немногочисленная группа природных соединений, в основе углеродного скелета которых лежит карбазол [8]. Йод- и бромсодержащие алкалоиды (1)–(3), относящиеся к этой группе, выделены из морской цианобактерии *Kyrtuthrix maculans* (Stigonemataceae) [9]. Эти цианобактерии образуют черно-зеленый налет на камнях в литоральной зоне на морском побережье близ Гонконга, вызывая отравление некоторых моллюсков и ракообразных [10, 11].

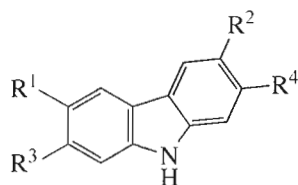
Морские бактерии *Chromobacterium* sp. и *Pseudomonas bromoutilis* продуцируют бромированные токсические пирролы (4)–(6) [12–15]. Некоторые из соединений этой группы обладают антимикробной активностью.

Морские грибки *Actinosporangium vitaminophilum* продуцируют ряд галогенированных пирромицинов F₁ (7), F_{2a} (8), F_{2b} (9) и F₃ (10), если бром добавляется в инкубационную среду, в которой их выращивали [16, 17].

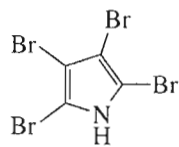
Морская цилиата (простейшее) *Pseudokeronopsis rubra* продуцирует защитные соединения – керонопины A₁, A₂, B₁ и B₂ (11)–(14) соответственно [18].

Серию бромированных бисиндольных алкалоидов (15)–(21) выделители из морской сине-зеленой водоросли *Rivularia firma* [19], причем соединения (15)–(19) несмотря на отсутствие асимметрических центров были оптически активными из-за асимметрии их молекул в целом.

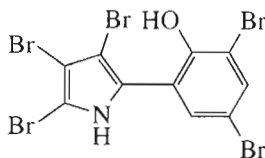
Таким образом, галогенированные алкалоиды представлены в самых различных группах морских микроорганизмов от бактерий до простейших. Обращает на себя внимание высокая степень



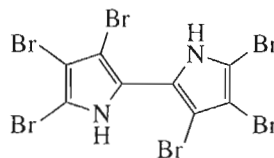
- (1) $R^1 = R^2 = I, R^3 = R^4 = H$
 (2) $R^1 = R^2 = Br, R^3 = R^4 = H$
 (3) $R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = Br$



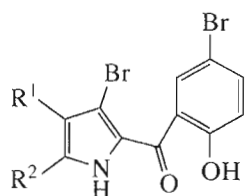
(4)



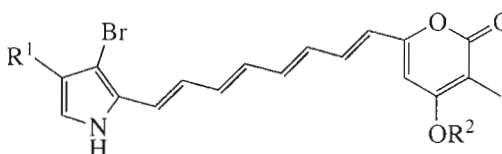
(5)



(6)



- (7) $R^1 = R^2 = Br$
 (8) $R^1 = Br, R^2 = Cl$
 (9) $R^1 = Cl, R^2 = Br$
 (10) $R^1 = R^2 = Cl$



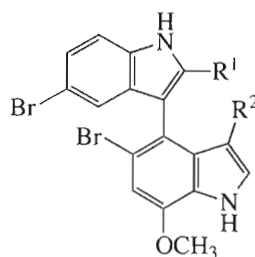
- (11) $R^1 = H, R^2 = SO_3Na$
 (12) $R^1 = Br, R^2 = SO_3Na$
 (13) $R^1 = R^2 = H$
 (14) $R^1 = Br, R^2 = H$

галогенирования в некоторых алкалоидах из микроорганизмов. Например, в пирроле (4) на долю брома приходится около 90% от молекулярной массы. Как видно из приведенных выше сведений, производные индола и пиррола являются наиболее характерными галогенированными вторичными метаболитами морских микроорганизмов.

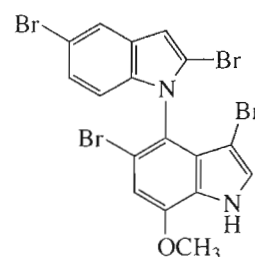
АЛКАЛОИДЫ ГУБОК

Среди всех морских организмов губки представляют уникальную группу беспозвоночных, содержащих наибольший по сравнению с другими таксономическими группами набор разнообразных физиологически активных метаболитов, в том числе природных галоалкалоидов [2, 6, 20 и цитируемые работы]. Бромфакелины (22), (23) впервые были выделены из губки *Phakellia flabellata* [21, 22], близкий по структуре дибромизофакелин (24) обнаружен в губке *Acanthella carteri* [23]. Дибромагеласпонгин (25) выделен из губки *Agelas* sp. [24]. Похожие по структуре гимениалдисины (26)–(28) были найдены в различных видах губок: например, соединение (27) – в *Axinella verrucosa* и *Ac. aurantica*, обитающих в Средиземном [25] и Красном морях [26], а также в губке *Hymeniacidon* sp. (Окинава, Япония) [27], в губках *Ac. carteri* [28] и *Axinella* sp. [29]. Метаболиты (26) и (28) выделены из губки, обитающей в Японском море [30], а

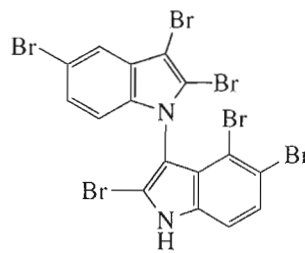
также из неидентифицированного вида губки [31]. 2-Бромалдизин (29) найден в губках *H. aldis* и *Lissodendoryx* sp. [32]. Для соединений этого класса характерна умеренная противомикробная актив-



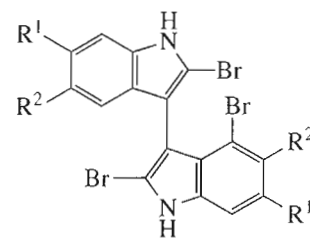
- (15) $R^1 = R^2 = Br$
 (16) $R^1 = Br, R^2 = H$
 (17) $R^1 = H, R^2 = Br$



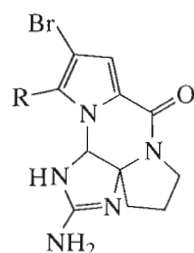
(18)



(19)

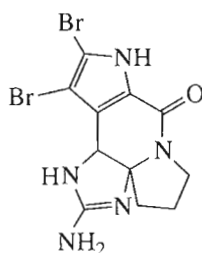


- (20) $R^1 = Br, R^2 = H$
 (21) $R^1 = H, R^2 = Br$

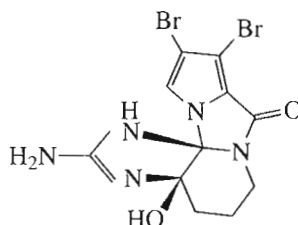


(22) R = Br

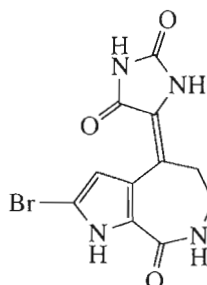
(23) R = H



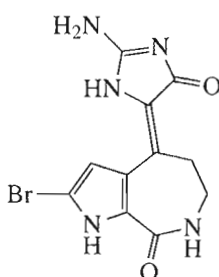
(24)



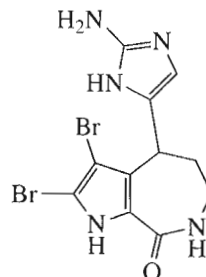
(25)



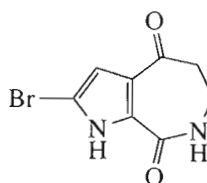
(26)



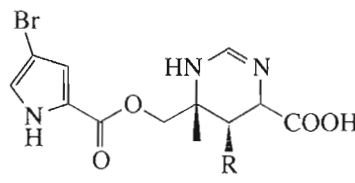
(27)



(28)



(29)



(30) R = H

(31) R = OH

ность. Соединение (27) обладает инсектицидной активностью по отношению к личинкам *Spodoptera littoralis* и цитотоксичностью к клеткам лимфомы L5178y с ИК₅₀ равной 3.9 мкг/мл.

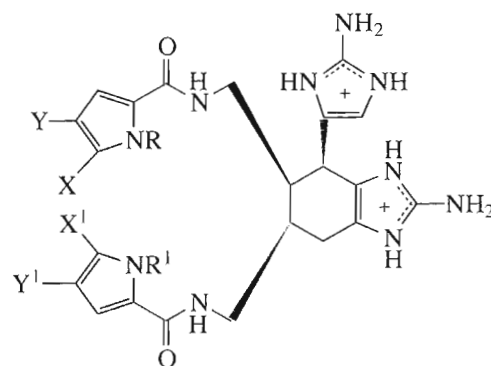
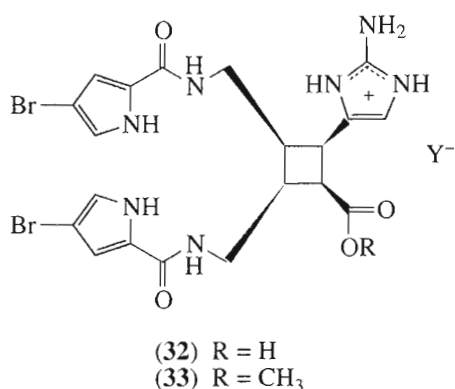
Губка *Hymeniacidon* sp. является источником гетероциклических производных бромпирролкарбонной кислоты – так называемых манзацидинов А (30), В (31) [33], структурный фрагмент этой или родственных кислот встречается в галоалкалоидах губок очень часто (например, в метаболитах (22)–(29)). Манзацидины А (30) и В (31) являются первыми представителями тетрагидропиримидинов, обнаруженных в морских организмах [33].

Димерные бромпиррольные алкалоиды, характерные для губки рода *Agelas*, обладают сложной химической структурой [34–36] и показывают антибиотическую и антиобрастательную активности [34, 37, 38]. Антиобрастателями называют вещества, препятствующие заселению различными микро- и макроорганизмами поверхности неподвижных морских организмов, а также днищ судов и различных подводных сооружений. Хотя далеко не все морские галоалкалоиды протестированы на этот тип биологического действия, очевидно,

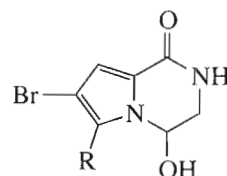
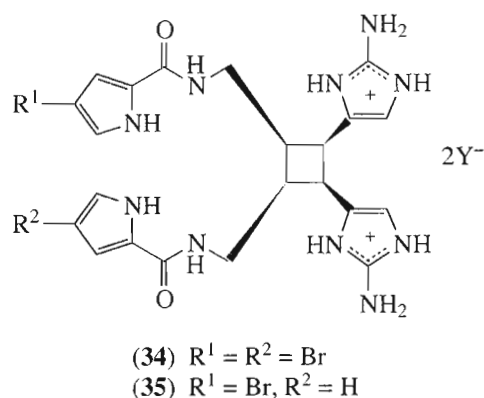
что многие из них проявляют такую активность или являются пищевыми детеррентами, т.е. веществами, защищающими морские микроорганизмы и губки от хищников.

Среди галоалкалоидов весьма распространены производные циклобутана, имеющие пиррольные и имидазольные заместители, например накамуровая кислота (32) и ее метиловый эфир (33) из губки *Agelas nakamurai* [39]. Сцептрин (34), дебромосцептрин (35) и родственный агелиферин (36) также были найдены в этом виде губок. Кроме того, соединения (32)–(36) выделяли из различных других губок, относящихся к семейству *Agelasidae*, в том числе *A. willeyana* [40], *A. sceptrum* [35], *A. conifera* [36, 41], *A. cf. mauritiana* [36, 41], а также ряда видов, обитающих на Окинаве (Япония) [42]. Водорастворимые соединения (32)–(36) являются крайне нестойкими и выделены в виде солей трифторуксусной кислоты [39].

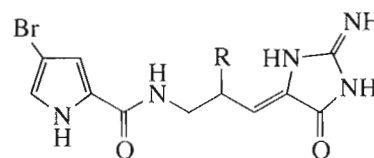
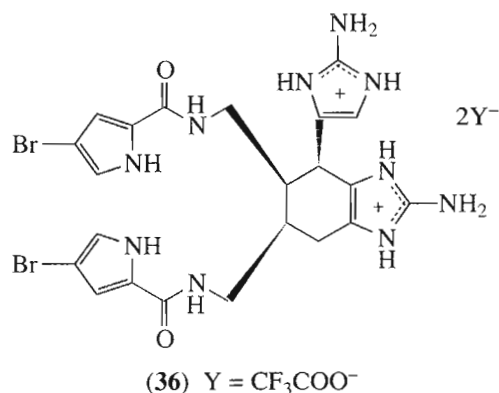
Виллиамс и Фолкнер [40] выделили девять близких по структуре к агелиферину (36) новых производных (37)–(44) из губки *Astrosclera willeyana*. Все эти алкалоиды проявляли антибактериальную активность против *Bacillus subtilis*, и изби-



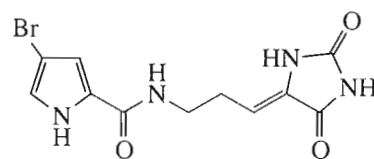
- (37) R = X = X' = H, R¹ = CH₃, Y = Y¹ = Br
(38) R = R¹ = CH₃, X = X' = H, Y = Y¹ = Br
(39) R = X = Y¹ = H, R¹ = CH₃, X¹ = Y = Br
(40) R = R¹ = CH₃, X = Y¹ = H, X¹ = Y = Br
(41) R = X = H, R¹ = CH₃, X = Y = Y¹ = Br
(42) R = H, R¹ = CH₃, X¹ = X = Y = Y¹ = Br
(43) R = R¹ = X¹ = H, X = Y = Y¹ = Br
(44) R = R¹ = H, X = X¹ = Y = Y¹ = Br



- (45) R = H
(46) R = Br



- (47) R = OH
(48) R = H



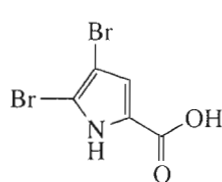
(49)

рательно – против *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

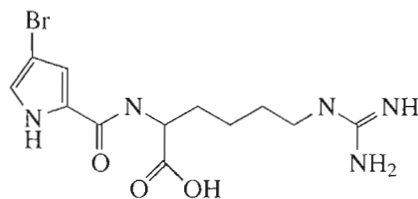
Уемото и сотр. [43] из губки *A. nakamurai*, обитающей на Окинаве (Япония), выделили серию новых бромпиррольных алкалоидов (45)–(49). Ассманн и сотр. [44] нашли четыре бромпиррольных соединения (50)–(53) в губке *A. wiedenmayeri*, распространенной у побережья Флориды (North Dry Rocks). Сама 4,5-дибромпиррол-2-карбоновая кислота (50), ороидин (52) и бромгелиферин (53), давно известные морские алкалоиды, ранее были выделены из ряда губок этого же семейства [45–49], а недавно был найден новый алкалоид – 4-бромпиррол-2-карбосигмоаргинин (51) [44]. Таким образом, бром-

пиррольные алкалоиды широко представлены в губках, особенно в семействе Agelasidae. К этой же группе можно отнести и пирролоимидазольные производные, многие из которых биосинтезируются из ороидина (52). Более пятидесяти соединений этой серии найдены в губках отрядов Agelasida, Axinellida и Halichondrida.

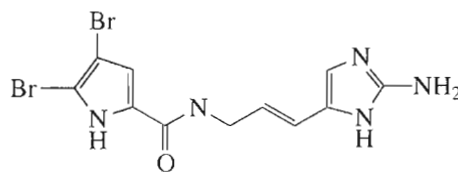
Бисиндольные алкалоиды – другая широко распространенная группа вторичных метаболитов,



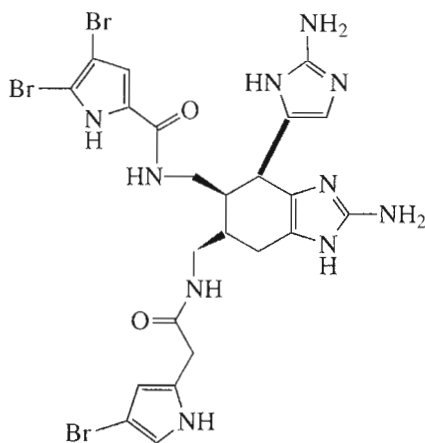
(50)



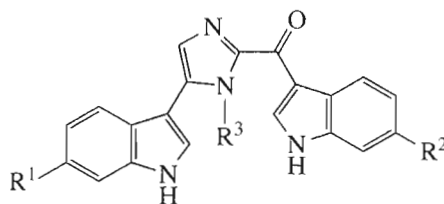
(51)



(52)



(53)

(54) $R^1 = \text{Br}, R^2 = R^3 = \text{H}$ (55) $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{H}$ (56) $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{OH}, R^3 = \text{H}$ (57) $R^1 = R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{CH}_3$

встречающаяся преимущественно в морских губках [50–52]. Например, новые бромбисиндолные алкалоиды (54)–(57), обладающие высокой селективной цитотоксичной активностью к клеткам лейкемии (К-562), выделены из губки *Spongosorites genitrix* [52]. Бис- и трисбромированные индолные алкалоиды (58)–(65) найдены в экстрактах глубоководных тихоокеанских (Новая Каледония) губок *Orina* sp. [53] и *Gellius* sp. [54]. Эти алкалоиды блокировали серотониновый и нейропептидный Y-рецепторы [53, 54]. Губка *Rhaphisia lacazei* помимо алкалоидов (56), (57) содержит также хамакатнины (66)–(68) и топсентины (69)–(71) [55]. Дополнительно метилированные в пиперазиновом цикле топсентины (72), (73) выделены из губки *Hexadella* sp. [56]. Этим метаболитам свойственен широкий спектр фармакологического действия: противовирусная (противогриппозная), цитотоксическая и противогрибковая активности [57].

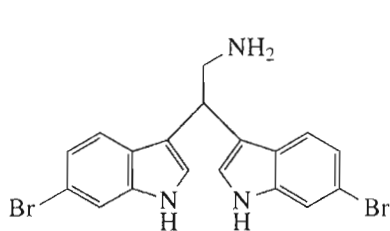
Бромтирозиновые алкалоиды – одна из самых распространенных в губках группа вторичных метаболитов. Остатки тирозина в них часто циклизуются. Образующиеся при этом изоксазолиновые (74)–(76), (78) и бисоксазолидиновые (77) производные ингибируют Na,K-АТФ-азу и используются для изучения механизмов ее действия [58]. Эти соединения выделены из губок *Psammaphysilla purea* [59] и *Aplysina aerophoba* [60]. Семейство псаммаплизинов – А–Е (79)–(81), (83), (85) и цера-

тинамидов (82), (84) из *Aplysinella* sp., обладающих высокой токсичностью к различным линиям раковых клеток, блокируют рост бактерий *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus* [61].

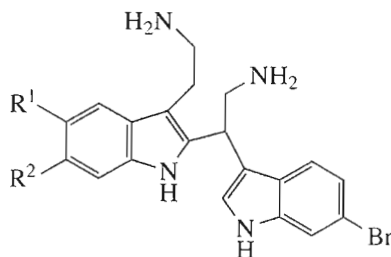
Гуанидиновые производные – относительно редкая группа алкалоидов, выделенных из морских организмов [62, 63]. Два представителя этой группы: бромфакелин (86) из *Stylorella aurantium* [63] и дибромфакелин (87) из *Phakellia carduus* [64] по своему биогенезу близки к алкалоидам семейства Agelasidae. Впервые бромфакелин (86) был выделен в 1969 г. из губки *P. carduus* [65].

Пирролохинолиновые алкалоиды интересны не только своей необычной структурой, но и высокой физиологической активностью. Так, прианозин А (88), обладающий супервысокой токсичностью для опухолевых клеток (IC_{50} лежит в пределах от нескольких сотых до нескольких тысячных долей мкг/мл), выделен из губки *Prianos melanos* [66]. Два других алкалоида этого семейства: дискорхабдин С (89) и дискорхабдин В (90) выделены из губки *Latrunculia* sp. [67, 68]. Как и соединение (88), дискорхабдины (89), (90) высоко активны против клеток лейкемии мышей [67, 68].

Губка *Zyzya cf. marsailis*, обитающая на островах Фиджи, продуцирует макалувамин F (91) и макалувон (92) [69] – алкалоиды, содержащие скелетную систему индолопиридинового типа. Более сложное строение имеет петросамин (93) из губки *Petrosia* sp., который существует также и в еноль-

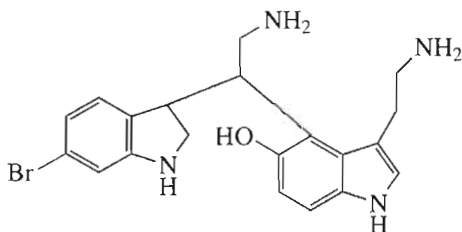


(58)

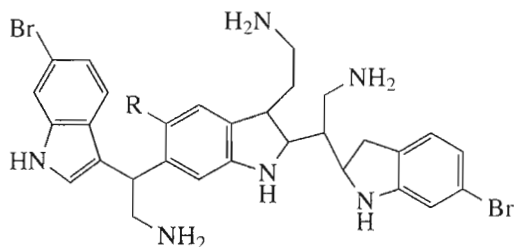


(59) R¹ = H, R² = Br

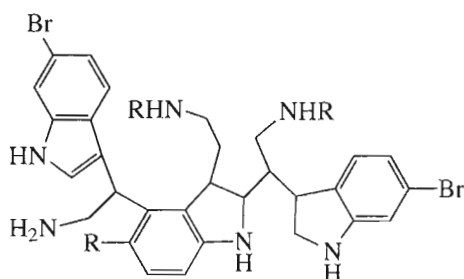
(60) R¹ = OH, R² = H



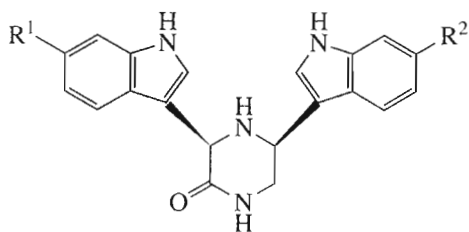
(61)



(62) R = H, (63) R = Ac



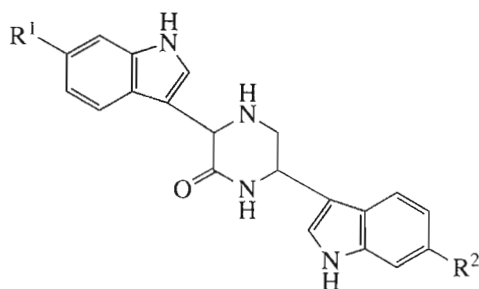
(64) R = H, (65) R = Ac



(66) R¹ = R² = Br

(67) R¹ = H, R² = Br

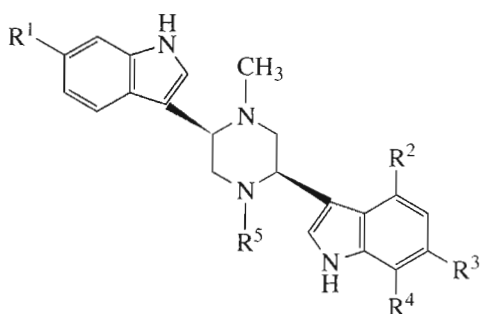
(68) R¹ = Br, R² = H



(69) R¹ = R² = Br

(70) R¹ = H, R² = Br

(71) R¹ = Br, R² = H



(72) R¹ = R³ = R⁴ = Br, R² = OH, R⁵ = H

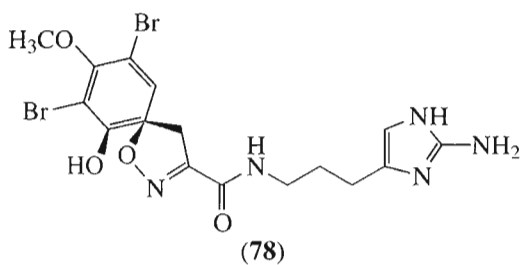
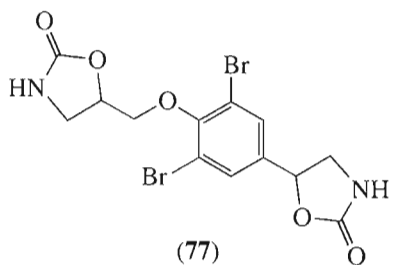
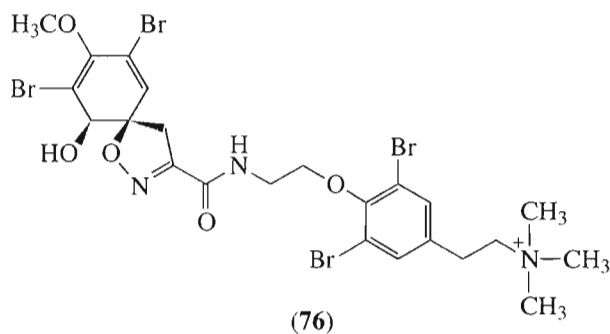
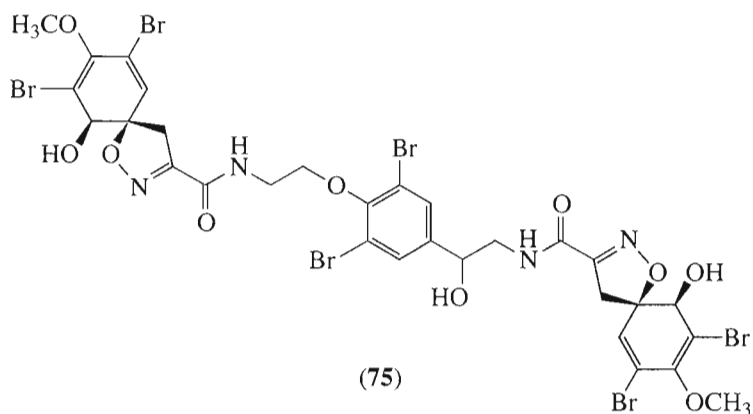
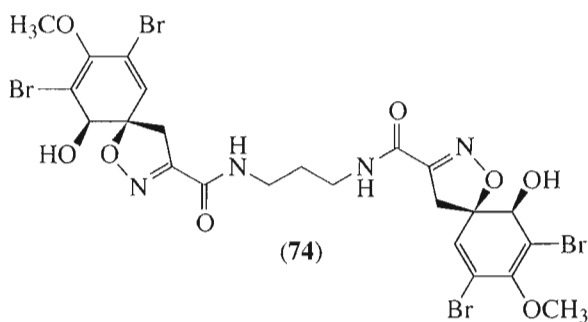
(73) R¹ = R³ = Br, R² = R⁴ = H, R⁵ = CH₃

ной форме [70]. Теонеберин (94) – первый из семейства тетрагидропротобербериновых алкалоидов – был найден из морской губки *Trididemnum* sp. [71].

Пептидный алкалоид целенамид Е (95) обладает ингибирующей активностью против грамположительных бактерий, таких, как *St. aureus*, *Mi-*

crococcus luteus, *B. subtilis* и *Enterococcus faecalis*. Он был выделен из губки *Cliona chilensis* [72].

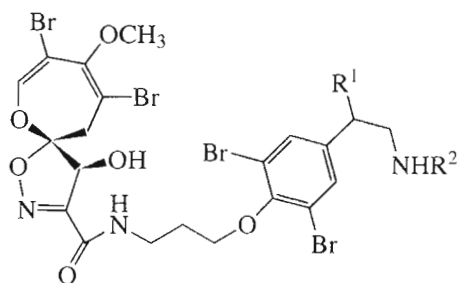
Драгмацидин F (97) – новый броминдольный антивирусный алкалоид, и его биосинтетический предшественник (96), найденные в средиземноморской губке *Halicortex* sp. [73], по-видимому,



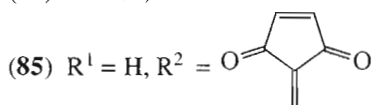
близки по биогенезу к алкалоидам бисиндольной серии. Существенно отличается от них агелазин G (98), который так же как бисиндольные алкалоиды драгмацидоны (56), (58) и топсентины (69)–(72), обладает высокой активностью против лейкемии и выделен из губки *Agelas* sp. [74].

Анализ структур многих галоалкалоидов из губок показывает, что они образуются из трипто-

фана или, по крайней мере, с его участием в качестве биосинтетического предшественника. Известно, что триптофан является одной из основных аминокислот эукариотических организмов, поэтому не было большим сюрпризом, что галогенированные индолы были обнаружены во многих природных источниках, включая морских беспозвоночных [75]. Броминдольные алкалоиды (99)–(121)



- (79) $R^1 = R^2 = H$
- (80) $R^1 = OH, R^2 = H$
- (81) $R^1 = OH, R^2 = CH_3$
- (82) $R^1 = H, R^2 = CO(CH_2)_{11}CH(CH_3)_2$
- (83) $R^1 = H, R^2 = CH_3$
- (84) $R^1 = H, R^2 = CHO$



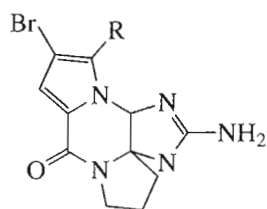
выделены из самых различных видов морских губок. Так, сам 3-броминдол [76] и 6-бром-3-индолальдегид (99) найдены в губках *Oceanapia bartschi* [77], *Pleroma menoui* [78], *Plocamissa igzo* [79] и *Pseudosuberites hyalinus* [80]. Губки *Iotrochota* sp. из Кораллового моря и губка *Penares* sp. из Японского моря продуцируют индолилакрилаты (100) и (101) [81, 82], которые как кальцевые индьюсо-ры в десять раз эффективнее, чем кофеин [82].

Неидентифицированная глубоководная губка, обитающая на глубинах более 400 м, содержит бромпроизводные индола (102)–(105) [80], а соединения (106), (107) найдены в губке *P. menoui* [78].

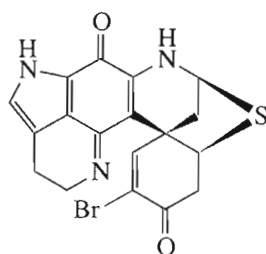
Игзамид (108) – новый алкалоид из губки *Plocamissa igzo* [79] – представляет собой галогенированный триптамин. 6-Бром-*L*-гипафорин (109) найден в губке *Pachymatisma johnstoni* [83], а его *D*-эпимер (110) – в губке *Aplysina* sp. [84]. Ряд бромированных триптаминов и их производных обнаружен в морских губках. Так, 5,6-дибромтриптамин (111) и его *N*-метилпроизводное (112) найдены в *Polyfibrospongia maynardii* [85], а *N*-метилтриптамины (113), (114) выделены из губки *Smenospongia aurea* [86, 87].

Большое разнообразие имидазольных производных индольного ряда обнаружено в различных видах морских беспозвоночных, таких, как губки, кораллы, асцидии. Первый из них 6-бромаплисифон (115) был выделен из губки *Dercitus* sp. [88], а другие аналоги (116)–(119) найдены в губке *S. aurea* [86, 87]. Наконец, индольные алкалоиды челонин В (120) и бромчелонин (121) выделены из экстрактов *Chelonaplysia* sp. [89].

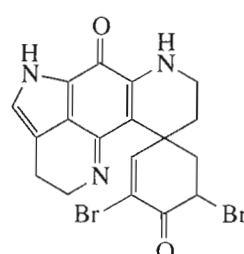
Таким образом, в губках, новом природном источнике разнообразных физиологически активных вторичных метаболитов, наиболее широко представлены следующие большие группы галоалкалоидов: индольные алкалоиды, включая разнообразные производные триптамина, бис- и трисиндольные соединения; пирролсодержащие алкалоиды, включая циклобутансодержащие производные, и, наконец, алкалоиды, образующиеся из дибромтирозина. К некоторым другим менее многочисленным сериям соединений относятся пирролохинолиновые алкалоиды, пептидные алкалоиды, алкалоиды, содержащие гуанидиновые фрагменты, и др. Из атомов галогенов в галоалкалоидах наиболее часто присутствует бром, очень редко йод. Хлорсодержащие алкалоиды, так же как и бром-



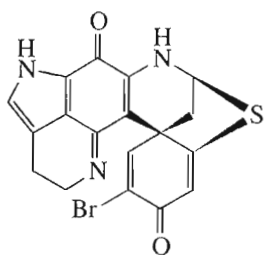
- (86) $R = H$
- (87) $R = Br$



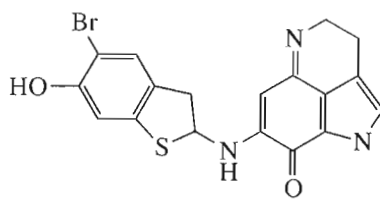
(88)



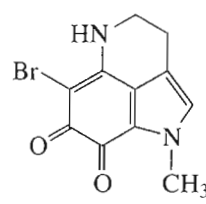
(89)



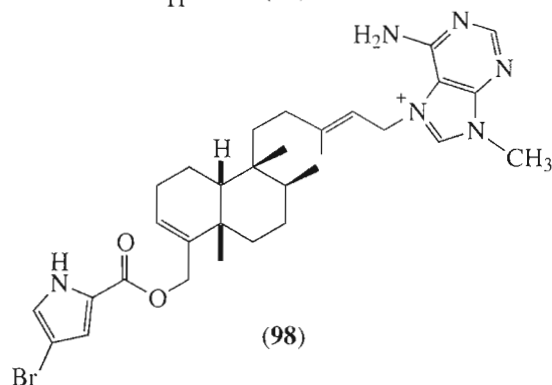
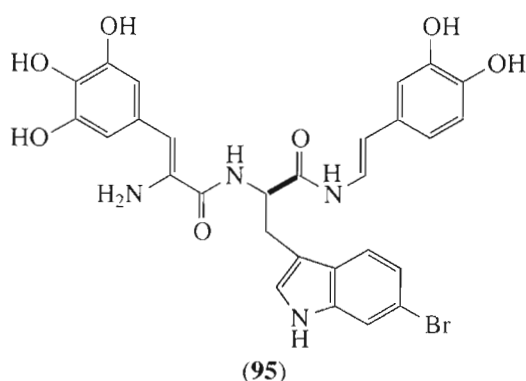
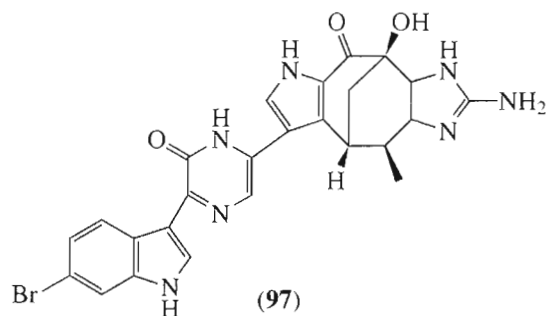
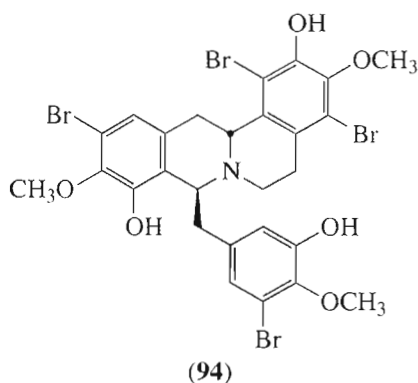
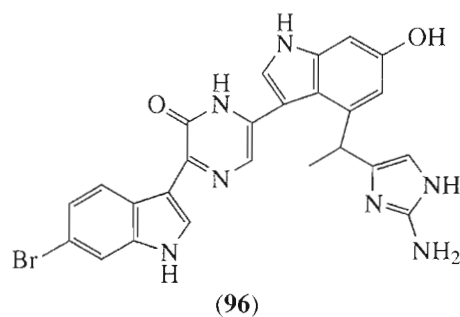
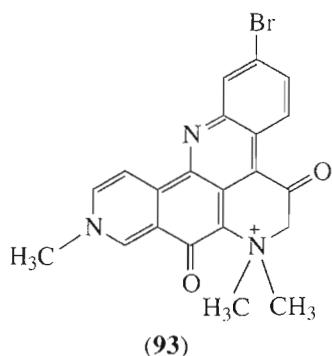
(90)



(91)



(92)



содержащие, широко распространены в природе и выделены из микроорганизмов, растений, наземных животных и морских беспозвоночных [90].

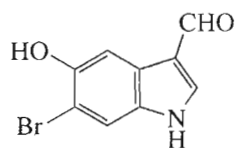
Для галоалкалоидов губок характерны цитотоксичность в отношении опухолевых клеток, антимикробная активность и антифунгальное действие. Другие типы биологической активности обнаруживают редко. Интересно, что в морских микроорганизмах найдены некоторые сходные соединения, в том числе индольные алкалоиды, включая бисиндольные производные, а также алкалоиды пиррольной серии.

Ряд новых работ, посвященных галоалкалоидам губок, опубликованы после представления работы в редакцию журнала. Так, из средиземноморской губки *Agelas oroides* группой проф. Э. Фатаруссо из Италии выделено два новых галоалкалоида пирролоимидазольного типа: циклооридин (122) и тауродиспакамид (123) [91]. Ранее было известно

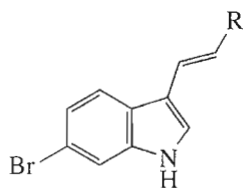
пять типов пирролоимидазольных алкалоидов, соответствующих пяти возможным направлениям циклизации ороидина (52) [46]. Циклооридин является первым представителем новой группы таких алкалоидов – продуктом N1–C9-циклизации. Тауродиспакамид (123) проявляет значительную антигистаминную активность.

Новые бисиндольные алкалоиды, косцинамиды А–С (124)–(126) из губки *Coscinaderma* sp., интересны тем, что частично предохраняют клетки от вируса иммунодефицита человека [92]. Три бисиндольных алкалоида (127)–(129) из средиземноморской губки *Rhaphisia lacazei* обладают умеренной цитотоксической активностью в отношении некоторых клеточных линий рака легкого человека [93]. Соединения (127)–(129) являются изомерами (66)–(68) соответственно.

Новые бромтирозиновые алкалоиды (130), (131) были выделены из Окинавской *Suberea* sp. [94], а также из губки *Suberea* sp., обитающей в водах у острова Хоккайдо [95]. Матемон (132) – новый бромированный оксиндол из *Iotrochota purpurea* ингибирует деление эмбрионов морских ежей,

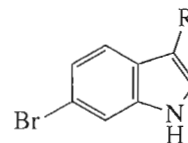


(99)



(100) R = COOCH₃

(101) R = COOH



(102) R = COOH

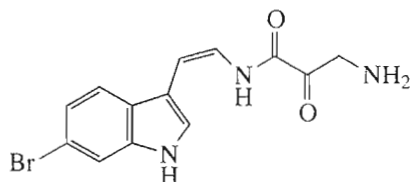
(103) R = CH₂CN

(104) R = CH₂CONH₂

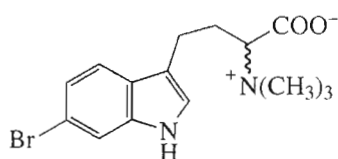
(105) R = CH₂COOCH₃

(106) R = COOCH₂CH₃

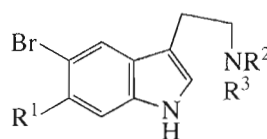
(107) R = COCH₂OH



(108)



(109), (110) *L, D*-Эпимеры

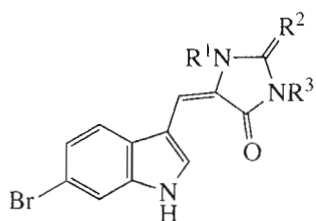


(111) R¹ = Br, R² = R³ = H

(112) R¹ = Br, R² = H, R³ = CH₃

(113) R¹ = H, R² = R³ = CH₃

(114) R¹ = Br, R² = R³ = CH₃



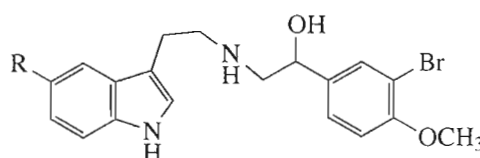
(115) R¹ = H, R² = NH, R³ = CH₃

(116) R¹ = R³ = H, R² = O

(117) R¹ = R³ = CH₃, R² = NH

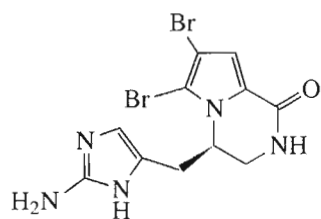
(118) R¹ = CH₃, R² = NH, R³ = H

(119) R¹ = R³ = CH₃, R² = O

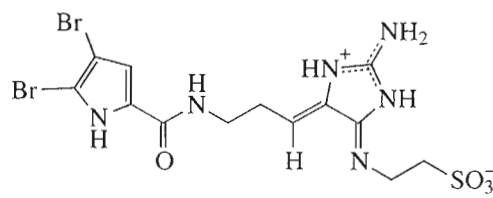


(120) R = H

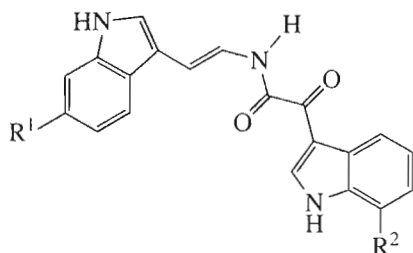
(121) R = Br



(122)



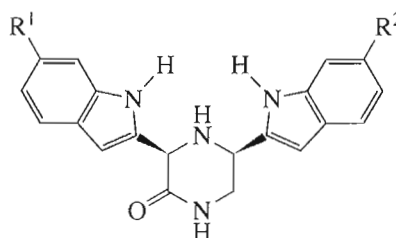
(123)



(124) R¹ = Br, R² = H

(125) R¹ = R² = H

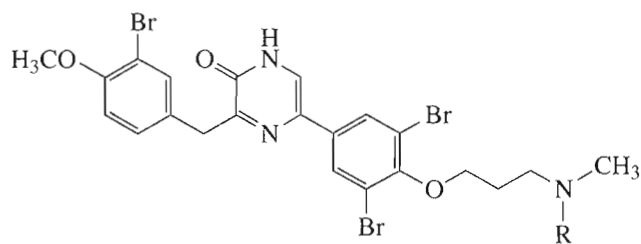
(126) R¹ = Br, R² = OH



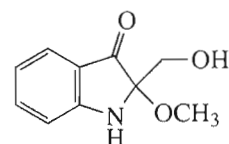
(127) R¹ = R² = Br

(128) R¹ = H, R² = Br

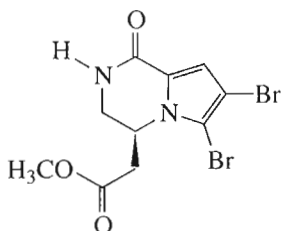
(129) R¹ = Br, R² = H

(130) R = CH₃

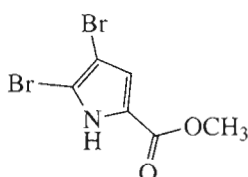
(131) R = H



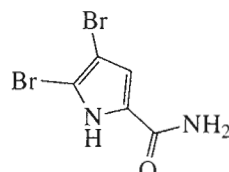
(132)



(133)



(134)



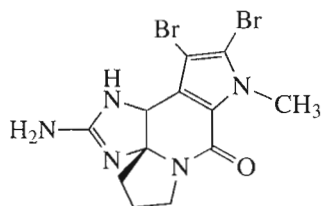
(135)

обладает цитотоксической и антимикробной активностями [96].

Три алкалоида: ханишин (133) – производное от бромпиррольного алкалоида (46), (134) и (135) –

метилловый эфир и амид соединения (50) выделены из губки *Agelas ceylonica* [97]. Ранее смесь метиловых эфиров *R*- и *S*-ханишина (133) найдена в экстракте губки *Homaxinella* sp. [98], (134) – в губке *Axinella tenuidigitata* [99], а (135) – в губке *Acanthella carteri* [100]. Ханишин (133) показал антибактериальную активность против *Bacillus subtilis* [97].

Новый бромпиррольный алкалоид *N*-метилдибромизофакелин (136), который является производным соединения (24), а также алкалоиды (53) и (24) выделены из губки *Stylissa caribica* из Карибского моря [101]. Алкалоид (136) показал высокую антифидантную активность против большинства рыб, живущих на рифах.

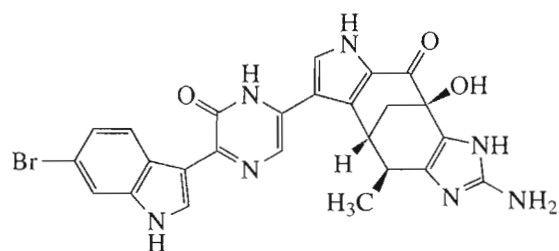


(136)

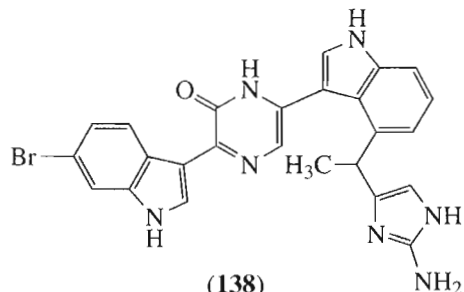
Новые броминдолные алкалоиды драгмацидины F (137) и D (138) с высокой антивирусной активностью против HSV-1 (ИК₅₀ 95.8 мкг/мл) и HIV-1 (ИК₅₀ 0.91 мкг/мл) выделены из средиземноморской губки *Halicortex* sp. [102].

Работы, выполненные в самое последнее время, подтверждают мнение о разнообразии структур и высокой биологической активности галоалкалоидов, выделенных из морских губок.

Автор выражает признательность проф. В.А. Стонику (ТИБОХ, Россия) за обсуждение рукописи и ценные советы.



(137)



(138)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gribble G.W. // Environ. Sci. Pollut. Res. Intern. 2000. V. 7. P. 37–49.
2. Gribble G.W. // Pure Appl. Chem. 1996. V. 68. P. 1699–1712.
3. Gribble G.W. // Prog. Chem. Org. Nat. Prod. 1996. V. 68. P. 6–424.
4. Gribble G.W. // Acc. Chem. Res. 1998. V. 31. P. 141–152.

5. Gribble G.W. // Chem. Soc. Rev. 1999. V. 28. P. 335–346.
6. Southon I.W., Buckingham J. Dictionary of Alkaloids. New York: Chapman and Hall, Ltd., 1989. P. 1–1161.
7. Faulkner D.J. // Nat. Prod. Reports. 1995. V. 12. P. 223–269.
8. Chakraborty D.P. // Fortschr. Chem. Org. Naturst. 1977. V. 34. P. 300–372.
9. Lee S.C., Williams G.A., Brown G.D. // Phytochemistry. 1999. V. 52. P. 537–540.
10. Kaehler S., Williams G.A. // Mar. Biol. 1996. V. 125. P. 177–187.
11. Kaehler S. // Asian Mar. Biol. 1994. V. 11. P. 41–52.
12. Anderson R.J., Wolf M.S., Faulkner D.J. // Mar. Biol. 1974. V. 27. P. 281–285.
13. Lovell F.M. // J. Amer. Chem. Soc. 1966. V. 88. P. 4510–4511.
14. Burkholder P.R., Prister P.M., Leitz F.H. // Appl. Microbiol. 1966. V. 14. P. 649–653.
15. Hanessian S., Kaltenbronn J.S. // J. Amer. Chem. Soc. 1966. V. 88. P. 4509.
16. Ezaki N., Koyama M., Shomura T., Tsuruoka T., Inouye S. // J. Antibiot. 1983. V. 36. P. 1263–1271.
17. Koyama M., Ezaki N., Tsuruoka T., Inouye S. // J. Antibiot. 1983. V. 36. P. 1483–1489.
18. Hofle G.S., Pohlan S., Uhlig G., Kabbe K., Schumacher D. // Angew. Chem. Intern. Engl. Ed. 1994. V. 33. P. 1495–1497.
19. Norton R.S., Wells R.J. // J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 3628–3635.
20. Alvarez M., Salas M. // Heterocycles. 1991. V. 32. P. 1391–1429.
21. Sharma G.M., Burkholder P.R. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1971. P. 151–153.
22. Sharma G., Magdoff-Fairchild B. // J. Org. Chem. 1977. V. 42. P. 4118–4124.
23. Fedoreev S.A., Utkina N.K., Ilyin S.G., Reshetnyak M.V., Maximov O.B. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. P. 3177–3180.
24. Fedoreev S.A., Ilyin S.G., Utkina N.K., Maximov O.B., Reshetnyak M.V., Antipin M.Yu., Struchkov Yu.T. // Tetrahedron. 1989. V. 45. P. 3487–3492.
25. Cimino G., De Rosa S., De Stefano S., Mazzarella L., Pulitti R., Sodano G. // Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. P. 767–768.
26. Mattia C.A., Mazzarella L., Puliti R. // Acta Cryst. 1982. V. 38B. P. 2513–2519.
27. Kitagawa I., Kobayashi M., Kitanaka K., Kido M., Kyogoku Y. // Chem. Pharm. Bull. (Japan) 1983. V. 31. P. 2321–2329.
28. Уткина Н.К., Федореев С.А., Максимов О.Б. // Химия природ. соед. 1984. № 4. С. 535–536.
29. Pettit G.R., Herald C.L., Leet J.E., Gupta R., Schaufelberger D.E., Bates R.B., Clewlow P.J., Doubek D.L., Manfredi K.P., Rutzler K., Schmidt J.M., Tackett L.P., Ward F.B., Bruck N., Camou F. // Can. J. Chem. 1990. V. 68. P. 1621–1624.
30. Kobayashi J., Onizumi Y., Nakamura H., Hirata Y., Wakamatsu K., Miyazawa T. // Experientia. 1986. V. 42. P. 1064–1069.
31. Albizati K.F., Faulkner D.L. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. P. 4163–4164.
32. Schmitz F.J., Gunasekera S.P., Lakshmi V., Tillekeratne L.M.V. // J. Nat. Prod. 1985. V. 48. P. 47–53.
33. Kobayashi J., Kanda F., Ishibashi M., Shigemori H. // J. Org. Chem. 1991. V. 56. P. 4574–4578.
34. Braekman J.C., Dalozze D., Stoller C., van Soest R.W.M. // Biochem. Syst. Ecol. 1992. V. 20. P. 417–424.
35. Walker R.P., Faulkner D.J., van Engen D., Clardy J. // J. Amer. Chem. Soc. 1981. V. 103. P. 6772–6773.
36. Keifer P.A., Schwartz R., Koker M.E.S., Huger R.G., Jr., Rittschof D., Rinehart K.L. // J. Org. Chem. 1991. V. 56. P. 2965–2975.
37. Tsukamoto S., Kato H., Hirota H., Fuzetani N. // J. Nat. Prod. 1996. V. 59. P. 501–503.
38. Shen X., Perry T.L., Dunbar C.D., Kelly-Borges M., Hamann M.T. // J. Nat. Prod. 1998. V. 61. P. 1302–1303.
39. Eder C., Proksch P., Wray V., van Soest R.W.M., Ferdinandus E. // J. Nat. Prod. 1999. V. 62. P. 1295–1297.
40. Williams D.H., Faulkner D.J. // Tetrahedron. 1996. V. 52. P. 5381–5390.
41. Rinehart K.I. // Pure Appl. Chem. 1989. V. 61. P. 525–528.
42. Kobayashi J., Tsuda M., Murayama T., Nakamura H., Ohizumi Y., Ishibashi M., Iwamura M., Ohta T., Nozoe S. // Tetrahedron. 1990. V. 46. P. 5579–5586.
43. Uemoto H., Tsuda M., Kobayashi J. // J. Nat. Prod. 1999. V. 62. P. 1581–1583.
44. Assmann M., Lichte E., van Soest R.W.M., Kock M. // Org. Lett. 1999. V. 1. P. 455–458.
45. Cafieri F., Carnuccio R., Fattorusso E., Tagliatela-Scafati O., Carnuccio F. // Bioorgan. Med. Chem. Lett. 1995. V. 5. P. 799–804.
46. Cafieri F., Fattorusso E., Mangoni A., Tagliatela-Scafati O. // Tetrahedron. 1996. V. 52. P. 13713–13720.
47. Cafieri F., Fattorusso E., Mangoni A., Tagliatela-Scafati O. // Tetrahedron Lett. 1996. V. 37. P. 3587–3590.
48. Cafieri F., Carnuccio R., Fattorusso E., Tagliatela-Scafati O., Vallefucio T. // Bioorgan. Med. Chem. Lett. 1997. V. 7. P. 2283–2288.
49. Cafieri F., Fattorusso E., Tagliatela-Scafati O. // J. Nat. Prod. 1998. V. 61. P. 122–126.
50. Faulkner D.J. // Nat. Prod. Rep. 1997. V. 14. P. 259–302.
51. Braekman J.C., Dalozze D., Moussiaux B., Stoller C., De-neuborg F. // Pure Appl. Chem. 1989. V. 61. P. 509–512.
52. Shin J., Seo Y., Cho K.W., Rho J.R., Sim C.J. // J. Nat. Prod. 1999. V. 62. P. 647–649.
53. Bifulco C., Bruno I., Riccio R., Lavayre J., Bourdy G. // J. Nat. Prod. 1995. V. 58. P. 1254–1260.
54. Bifulco C., Bruno I., Minale L., Riccio R., Calignano A., Debitus C. // J. Nat. Prod. 1994. V. 57. P. 1294–1299.
55. Casapullo A., Bifulco G., Bruno I., Riccio R. // J. Nat. Prod. 2000. V. 63. P. 447–451.
56. Morris S.A., Andersen R.J. // Tetrahedron. 1990. V. 46. P. 715–720.
57. Sakemi S., Sun H.H. // J. Org. Chem. 1991. V. 56. P. 4304–4307.
58. Takio J., Nakamura H., Kobayashi J., Ohizumi Y. // Biochim. Biophys. Acta. 1987. V. 912. P. 404–407.
59. Kobayashi J., Tsuda M., Agemi K., Shigemori H., Ishibashi M., Sasaki T., Mikami Y. // Tetrahedron. 1991. V. 47. P. 6617–6622.
60. Ebel R., Brenzinger M., Kunze A., Cross H.J., Proksch P. // J. Chem. Ecol. 1997. V. 23. P. 1451–1462.
61. Liu S., Fu X., Schmitz F.J., Kelly-Borges M. // J. Nat. Prod. 1997. V. 60. P. 614–615.

62. Christophersen C. // *The Alkaloids* / Ed. A. Brossi. New York: Academic Press, 1983. P. 24–89.
63. Kinnel R.B., Gehrken H.P., Swali R., Skoropowski G., Scheuer P.J. // *J. Org. Chem.* 1988. V. 63. P. 3281–3286.
64. Barrow R.A., Capon R.J. // *Aust. J. Chem.* 1994. V. 47. P. 1901–1918.
65. Burholder P.R., Sharma G.M. // *Lloydia.* 1969. V. 32. P. 466–483.
66. Kobayashi J., Cheng J.F., Ishibashi M., Nakamura H., Ohizumi Y., Hirata Y., Sasaki T., Lu H., Clardy J. // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. P. 4939–4942.
67. Perry N.B., Blunt J.W., McComb J.D., Munro M.H.G. // *J. Org. Chem.* 1986. V. 51. P. 5476–5478.
68. Perry N.B., Blunt J.W., Munro M.H.G. // *Tetrahedron.* 1988. V. 44. P. 1727–1734.
69. Radinsky D.C., Radinsky E.S., Barrows L.R., Copp B.R., Kramer R.A., Ireland C.M. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1993. V. 115. P. 1632–1638.
70. Molinski T.F., Fany E., Faulkner D.J., van Duyne G.D., Clardy J. // *J. Org. Chem.* 1988. V. 53. P. 1340–1341.
71. Kobayashi J., Kondo K., Shigemori H., Ishibashi M., Sasaki T., Mikami Y. // *J. Org. Chem.* 1992. V. 57. P. 6680–6682.
72. Palermo J.A., Brasco M.F.R., Cabezas E., Balzaretto V., Seldes A.M. // *J. Nat. Prod.* 1998. V. 61. P. 488–490.
73. Cutignano A., Bifulco G., Bruno I., Casapullo A., Gomez-Paloma L., Riccio R. // *Tetrahedron.* 2000. V. 56. P. 3743–3748.
74. Ishida K., Ishibashi M., Shigemori H., Sasaki T., Kobayashi J. // *Chem. Pharm. Bull. (Japan)* 1992. V. 40. P. 766–771.
75. Urban S., Hickford S.J.H., Blunt J.W., Munro M.H.G. // *Curr. Org. Chem.* 2000. V. 4. P. 765–807.
76. McLachlan D., Arnason T., Lam J. // *Photochem. Photobiol.* 1992. V. 55. P. 177–183.
77. Cafieri F., Fattorusso E., Mahajnah Y., Mangoni A. // *Z. Naturforsch.* 1993. V. 48B. P. 1408–1410.
78. Guella G.I., Mancini D., Duhet D., Richer de Forges B., Pietra E. // *Z. Naturforsch.* 1998. V. 44C. P. 914–919.
79. Dumdei E., Andersen R.J. // *J. Nat. Prod.* 1993. V. 56. P. 792–794.
80. Rasmussen T., Jensen J., Anthoni U., Christophersen C., Nielsen P.H. // *J. Nat. Prod.* 1993. V. 56. P. 1553–1558.
81. Dellar G., Djura P., Sargent M.V. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1981. P. 1679–1680.
82. Kobayashi J., Cheng J., Yamamura S., Sasaki T., Ohizumi Y. // *Heterocycles.* 1990. V. 31. P. 2205–2208.
83. Raverty W.D., Thomson R.H., King T.J. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1977. P. 1204–1211.
84. Kondo K., Nishi J., Ishibashi M., Kobayashi J. // *J. Nat. Prod.* 1994. V. 57. P. 1008–1011.
85. van Lear G.E., Morton G.O., Fulmor W. // *Tetrahedron Lett.* 1973. V. 14. P. 299–300.
86. Djura P., Stierle D.B., Sullivan B., Faulkner D.J., Arnold E., Clardy J. // *J. Org. Chem.* 1980. V. 45. P. 1435–1441.
87. Tymiak A.A., Rinehart K.L., Bakus G.J. // *Tetrahedron.* 1985. V. 41. P. 1039–1047.
88. Djura P., Faulkner D.J. // *J. Org. Chem.* 1980. V. 45. P. 735–737.
89. Bobzin S.C., Faulkner D.J. // *J. Org. Chem.* 1991. V. 56. P. 4403–4407.
90. Дембицкий В.М., Толстиков Г.А. // *Химия в интересах устойчивого развития (Новосибирск).* 2001. Т. 9. С. 169–181.
91. Fattorusso E., Tagliatalata-Scafati O. // *Tetrahedron Lett.* 2000. V. 41. P. 9917–9922.
92. Bokesch H.R., Pinnel L.K., McKee T.C., Boyd M.R. // *Tetrahedron Lett.* 2000. V. 41. P. 6305–6308.
93. Cartelli I., Banaigs B., Amade P. // *J. Nat. Prod.* 2000. V. 63. P. 981–983.
94. Hirano K., Kubota T., Tsuda M., Watanabe K., Fromout J., Kobayashi J. // *Tetrahedron.* 2000. V. 56. P. 8107–8110.
95. Tsuda M., Sakima Y., Kobayashi J. // *J. Nat. Prod.* 2001. V. 64. P. 980–982.
96. Casapullo A., Bifulco G., Bruno I., Riccio R. // *J. Nat. Prod.* 2000. V. 63. P. 447–451.
97. Srinivasa Reddy N., Venkateswarlu Y. // *Biochem. Syst. Ecol.* 2000. V. 28. P. 1035–1037.
98. Umeyama A., Ito S., Yuasa E., Arihara S., Yamada T. // *J. Nat. Prod.* 1998. V. 61. P. 1433–1436.
99. Srinivasa Reddy N., Ramesh P., Prabhakara Rao T., Venkateswara Rao J., Venkateswarlu Y. // *Indian J. Chem.* 1999. V. 37B. P. 1145–1151.
100. Mancini I., Guella G., Amade P., Roussakis C., Pietra F. // *Tetrahedron Lett.* 1997. V. 38. P. 6271–6273.
101. Assmann M., van Soest R.W.M., Kock M. // *J. Nat. Prod.* 2001. V. 64. P. 1345–1347.
102. Cutignano A., Bifulco G., Bruno I., Casapullo A., Gomez-Paloma L., Riccio R. // *Tetrahedron.* 2000. V. 56. P. 3743–3748.

Bromo- and Iodo-containing Alkaloids from Marine Microorganisms and Sponges

V. M. Dembitsky

E-mail: dvalery@cc.huji.ac.il

Department of Pharmaceutical Chemistry and Natural Products, School of Pharmacy, P.O. Box 12065; The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, 91120 Israel

The taxonomic distribution, structure, and biological activity of halogenated alkaloids isolated from marine microorganisms and sponges are reviewed. The structures of nearly 140 natural bromo- and iodo-containing alkaloids are shown. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2002, vol. 28, no. 3; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: bromo-containing alkaloids, iodo-containing alkaloids, microorganisms, marine sponges