

УДК 547.947:944:945

## Природные хлорсодержащие алкалоиды

В. М. ДЕМБИЦКИЙ<sup>1</sup>, Г. А. ТОЛСТИКОВ<sup>2</sup><sup>1</sup>The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem 91904 (Israel)

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

<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии имени Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090 (Россия)

(Поступила 05.02.2001)

### Аннотация

Представлены структуры более 100 природных хлорсодержащих алкалоидов, выделенных из микроорганизмов, морских организмов, наземных животных, грибов и растений. Приведены сведения об их биологической активности.

### Оглавление

Введение . . . . .	169
Алкалоиды микроорганизмов . . . . .	170
Алкалоиды морских организмов . . . . .	173
Алкалоиды наземных животных . . . . .	176
Растительные алкалоиды . . . . .	177

### ВВЕДЕНИЕ

Алкалоиды – обширная группа природных азотсодержащих органических соединений, продуцируемых растениями, микроорганизмами, грибами и морскими организмами.

Первоначально термин алкалоид (ср.-век. лат. *alcali* щелочь + гр. *eidos* вид) использовался для азотсодержащих соединений растительного происхождения, которые имели явно выраженный щелочной характер. В настоящее время границы применения этого термина существенно расширены, распространяясь на природные низкомолекулярные азотсодержащие метаболиты.

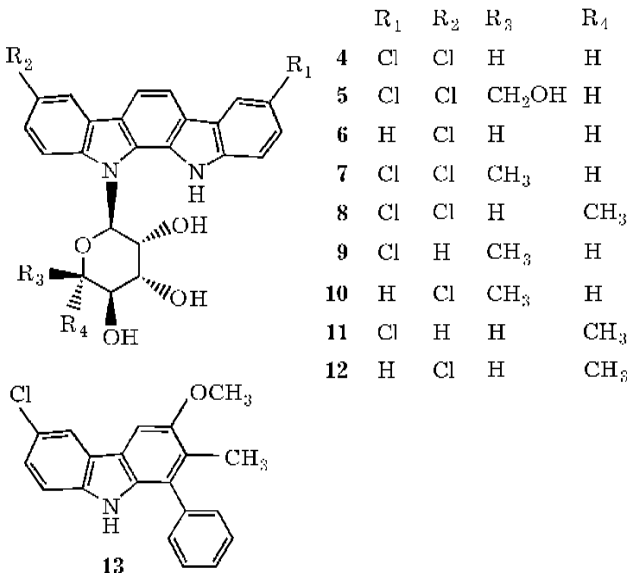
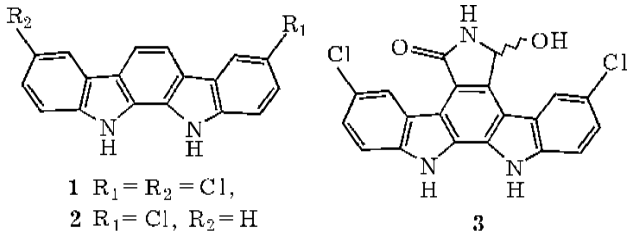
Известно около 16 тысяч алкалоидов, относящихся к более чем 3000 структурным типам [1–16]. Из них только несколько сотен в составе своих молекул содержат атомы га-

логенов. Большая часть галоидированных алкалоидов содержит бром. Эти соединения, продуцируемые преимущественно морскими организмами, отличаются разнообразием структур.

Что касается хлорсодержащих алкалоидов, то удалось обнаружить пока только чуть более сотни соединений.

В последнее время число работ, посвященных биотестированию галоидсодержащих природных метаболитов постоянно увеличивается. Именно биотестирование позволяет сделать заключение, что биологическая активность обсуждаемых соединений в существенной мере, а в ряде случаев исключительно, индуцируется наличием галоида в молекулах метаболитов.

Среди хлорсодержащих метаболитов подлинной жемчужиной является эпибатидин,



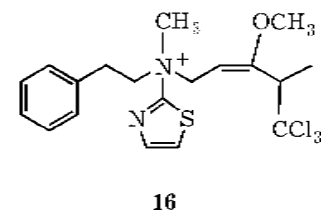
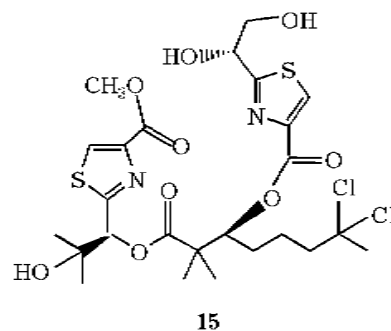
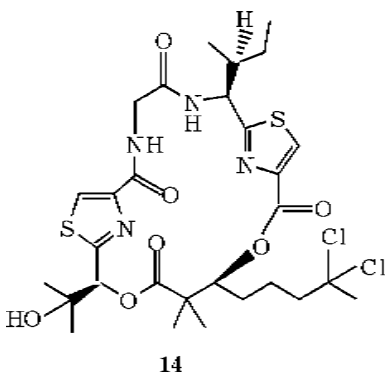
выделенный из секретов эквадорской ядовитой лягушки. Обнаружение высокой анальгетической активности эпibatидина послужило толчком к поиску анальгетиков неопиоидного типа [17-24].

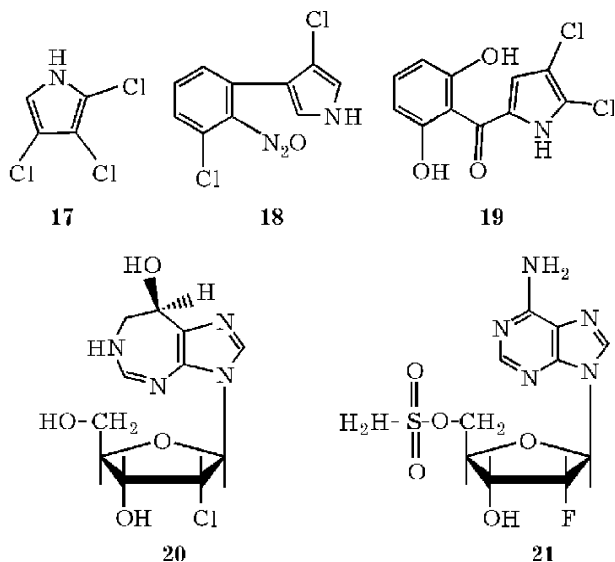
#### АЛКАЛОИДЫ МИКРООРГАНИЗМОВ

Для галоалкалоидов микроорганизмов особенно характерна принадлежность к производным индола и карбазола.

Так, карбазольные алкалоиды тжипаназолы **1-12** выделены из почвенной цианобакте-

рии *Tolypothrix tjipanasensis* [25], причем соединения **1** продуцируют также цианобактерии *Fisherella ambigua* [26]. Тжипаназолы A1 (**7**) и A2 (**8**) проявляют избирательную активность к различным видам патогенных грибов. Все тжипаназолы ингибируют протеинкиназу C, выделенную из мозга крыс. Обращает на себя внимание тот факт, что тжипаназолы **4-12** относятся к довольно редкому типу N-гликозилированных карбазолов. Содержащийся в цианобактерии *Huella caespitosa* 6-хлорхиеллазол **13** также имеет карбазольную структуру [27-28].





Морские цианобактерии сем. *Lingbia*, известные как источники целого ряда токсинов [29–33], продуцируют биоактивные алкалоиды ряда тиазола **14–16** [34–36]. Показано, в частности, что хлоралкалоиды лингбиабеллин **14** и цитотоксин **15**, содержащиеся в цианобактерии *Lyngbia majuscula*, ингибируют рост раковых клеток человека типа KB и LoVo. Барбамин **16** обладает высокой токсичностью по отношению к беспозвоночным и рыбам [37, 38].

Простые производные хлорированного пиррола продуцируются целым рядом бактерий. Так, метаболитом бактерии *Actinosporangium vitaminophilum* sp. является пирролмидин **17** [59]. Штаммы *Pseudomonas fluorescens* в экспериментальных условиях культивирования вырабатывают пиолутеорин **18** и пирролнит-

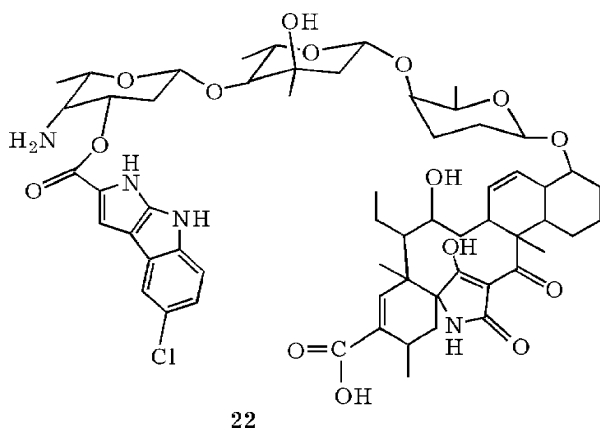
рин **19** [40–42]. Метаболит **18** выделен из штамма *Pseudomonas aeruginosa* [43], а соединение **19** – из *Mycrococcus fulvus* [40].

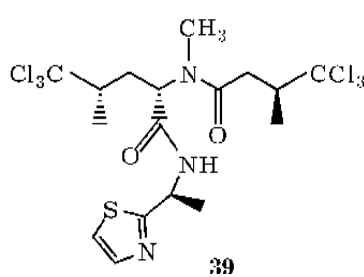
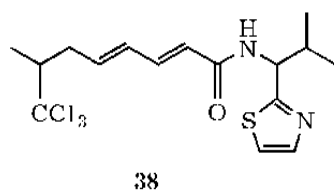
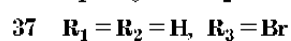
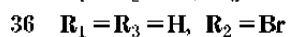
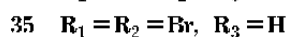
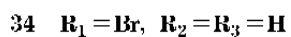
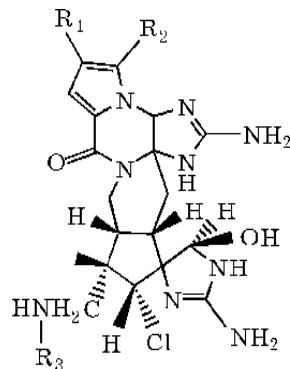
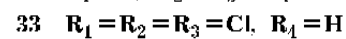
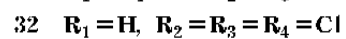
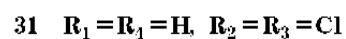
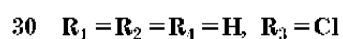
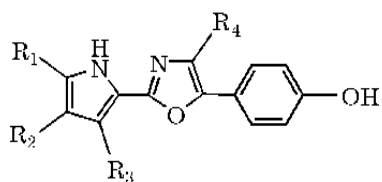
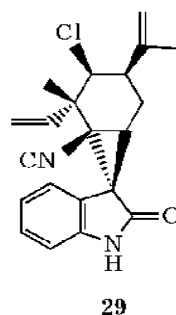
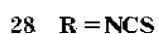
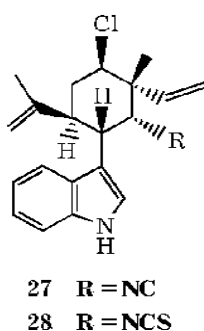
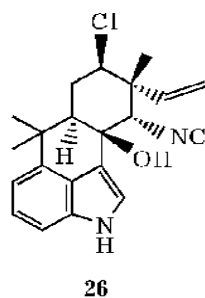
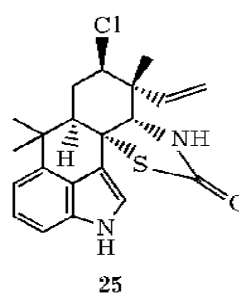
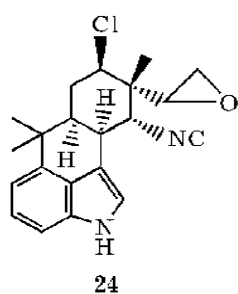
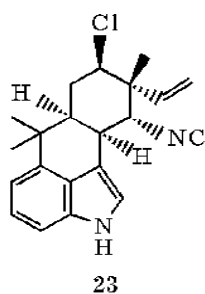
Нуклеозиды пентостатин **20** и нуклеоцидин **21**, обнаруженные в продуктах метаболизма бактерий *Actinomadura* [44] и *Streptomyces calvus* [45], являются представителями весьма редких природных соединений, характеризующихся наличием галогенированных сахаров в качестве важного структурного фрагмента. Обнаружение фторсодержащего нуклеозида **21** особенно примечательно. На сегодняшний день он является единственным известным природным соединением алкалоидного типа, содержащим атом фтора.

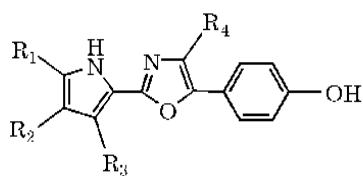
Интереснейшую структуру имеет пирролиндомицин **22**, продуцируемый *Streptomyces rugosporus* и обладающий исключительно высокой активностью против трипаносом [46–47]. Как видно, одним из агликонов этого гликозида является глубоко трансформированный пентациклический тритерпеноид.

Цианобактерии *Fisherella muscicola* и *Nanposiphon fontinalis* продуцируют более двадцати различных алкалоидов, шесть из которых содержат атом хлора [26, 48, 49].

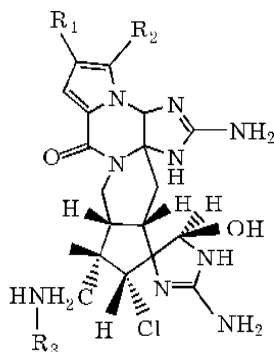
Характерной особенностью этих производных индола **23–29** является наличие изонитрильной группы, которая может быть заменена на изотиоцианатную группировку, либо продукт ее трансформации – фрагмент тиазолиндинона (соединение **25**).



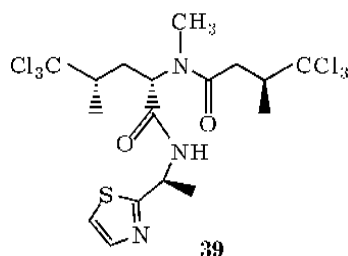
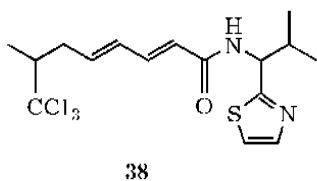




- 30  $R_1 = R_2 = R_3 = H, R_4 = Cl$
- 31  $R_1 = R_3 = H, R_2 = R_4 = Cl$
- 32  $R_1 = H, R_2 = R_3 = R_4 = Cl$
- 33  $R_1 = R_2 = R_3 = Cl, R_4 = H$



- 34  $R_1 = Br, R_2 = R_3 = H$
- 35  $R_1 = R_2 = Br, R_3 = H$
- 36  $R_1 = R_3 = H, R_2 = Br$
- 37  $R_1 = R_2 = H, R_3 = Br$



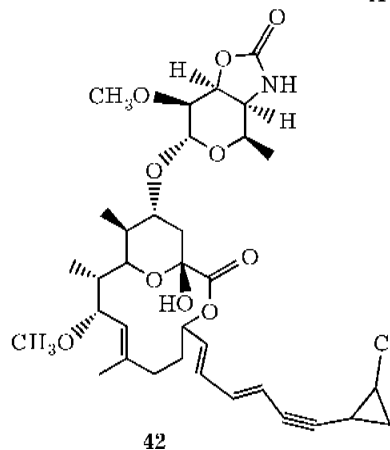
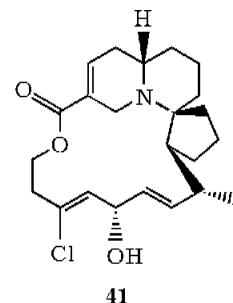
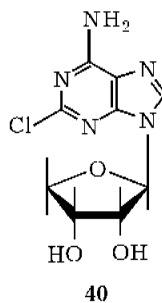
**АЛКАЛОИДЫ МОРСКИХ ОРГАНИЗМОВ**

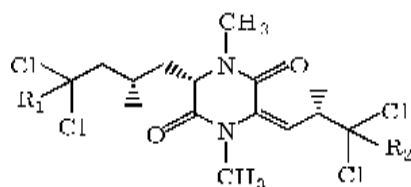
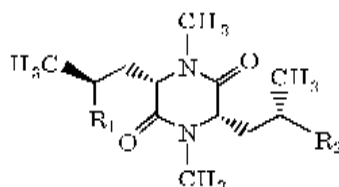
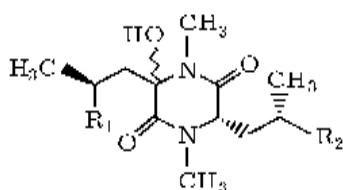
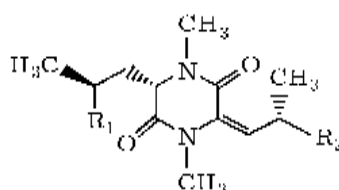
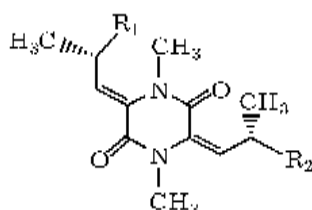
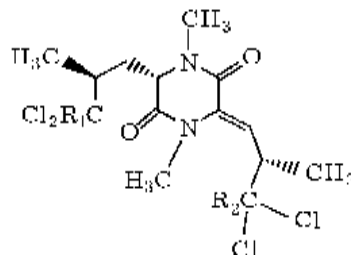
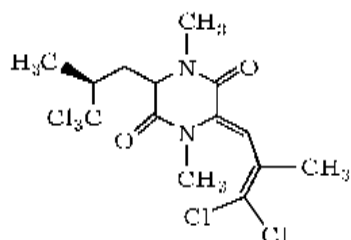
Морские организмы, в особенности примитивные беспозвоночные водоросли, а также, в меньшей степени, другие обитатели океанов и морей, являются источником галогенированных вторичных метаболитов [2-13, 16, 19-21, 50-52]. Галоалкалоиды преимущественно встречаются в таких группах морских беспозвоночных, как губки, мшанки и оболочники.

Именно в губках сем. Poesilosclerida были впервые найдены хлорированные производные 2-(2'-пирролтил)-оксазола. Соединения 30-33, названные форбазолами А-Д, генерируют губки *Phorbas aff. Clathrata* [53].

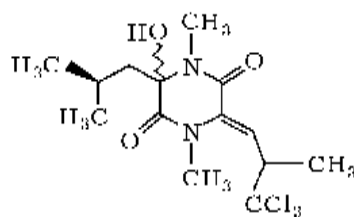
Бистгуанидины - редкий класс алкалоидов, найденных только в морских организмах [54]. Многие из этих соединений обладают иммуносупрессорной, противораковой и антигрибковой активностью [55]. Например, палацаминам 34-37, выделенным из губки *Stylotella aurantium*, присущи все упомянутые виды биологического действия. Характерно, что эти метаболиты наряду с хлором содержат бром, а соединение 37 включает редкую группировку N-Br.

Гербамид А 38 и диседин 39, продуцируемые губкой *Disidea herbacea* [56], можно рассматривать как пептиды (амиды) валина и аланина, у которых карбоксильная группа трансформирована в тиазольный цикл.



43  $R_1 = R_2 = \text{Cl}$ 44  $R_1 = R_2 = \text{H}$ 45  $R_1 = R_2 = \text{CCl}_3$ 46  $R_1 = R_2 = \text{CHCl}_2$ 47  $R_1 = \text{CHCl}_2, R_2 = \text{CCl}_3$ 48  $R_1 = R_2 = \text{CCl}_3$ 49  $R_1 = \text{CHCl}_2, R_2 = \text{CCl}_3, R_3 = \text{CH}_3$ 50  $R_1 = R_2 = \text{CCl}_3, R_3 = \text{OH}$ 51  $R_1 = R_2 = \text{CCl}_3, R_3 = \text{CH}_3$ 52  $R_1 = R_2 = \text{CCl}_3$ 53  $R_1 = R_2 = \text{H}$ 54  $R_1 = R_2 = \text{Cl}$ 55  $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Cl}$ 56  $R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{H}$ 

57



58

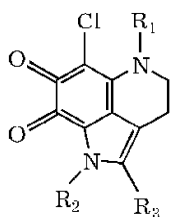
Хлорированный в гетероциклический фрагмент нуклеозид кумузин **40** продуцируют губки двух видов: *Teonella* sp. [57] и *Trachuladus laevispinuliter* [58].

Галихлорид **41**, выделенный из губки *Hali-chondria okadae*, согласно [59], перспективен как действующее начало препаратов для лечения атеросклероза, коронарной недостаточности, ангины и воспалений.

К макролидному типу относится калипелтозид **42**, продуцируемый губкой *Calipella* sp. [60, 61]. Он ингибирует развитие вируса

иммунодефицита человека (ВИЧ-1), а также рост раковых клеток KB и p388.

Губки рода *Dysidea* (сем. *Dysidea*) являются, по-видимому, уникальными среди других семейств по своей способности синтезировать большое количество различных галогенированных органических соединений, среди которых найдены терпеноиды [62, 63], стероиды [64], полибромированные дифенилы [65] и полихлорированные пептиды [66–68]. Например, губки, обитающие на юге Большого барьерного рифа (Австралия), впервые ис-

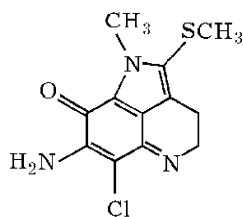


59  $R_1 = CH_3, R_2 = H, R_3 = SCH_3$

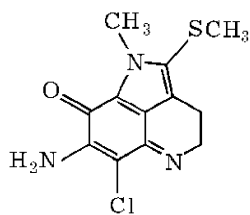
60  $R_1 = R_2 = H, R_3 = SCH_3$

61  $R_1 = R_2 = CH_3, R_3 = SCH_3$

62  $R_1 = CH_3, R_2 = R_3 = H$



63

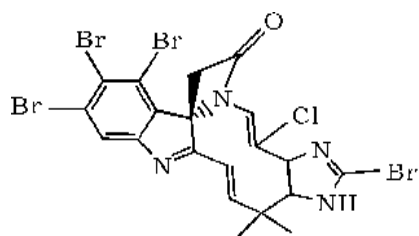


64

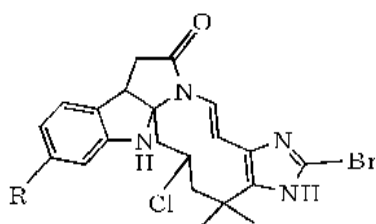
43, 44. Недавно проведенный анализ на содержание галоалкалоидов в губках *Dysidea chlorea* [69] и *Dysidea fragilis* [66] показал, что разнообразие этих соединений весьма значительно: выделено тринадцать новых хлорсодержащих алкалоидов 45–58.

Интересное исследование проведено с губкой *Dysidea herbacea* [70]. Было изучено распределение дикетопиразинов 43, 44 в основных клетках археацитов и хоатоцитов, а также в симбиотической цианобактерии *Oscillatoria spongelliae*. Как выяснилось, хлорсодержащие алкалоиды равномерно распределены в основных клетках губок. Содержание алкалоидов в интактных фракциях цианобактерий (чистота более 99 %) распределялось неравномерно. Таким образом, симбиоты также способны синтезировать вторичные метаболиты в зависимости от физиологической стадии развития.

следованные в работе [68], оказались источниками хлорированных дикетопиразинов. Из губки *Dysidea herbacea* выделены соединения

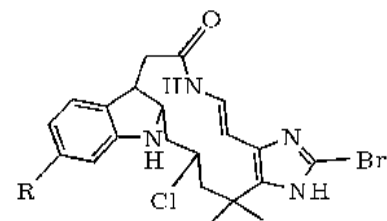


65



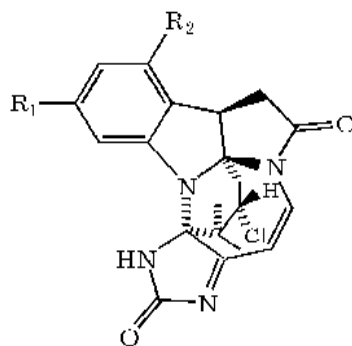
66  $R = H$

67  $R = Br$



68  $R = H$

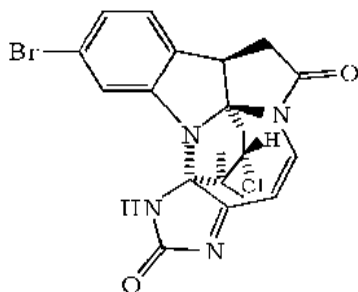
69  $R = Br$



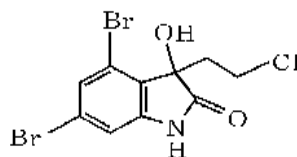
70  $R_1 = Br, R_2 = H$

71  $R_1 = R_2 = Br$

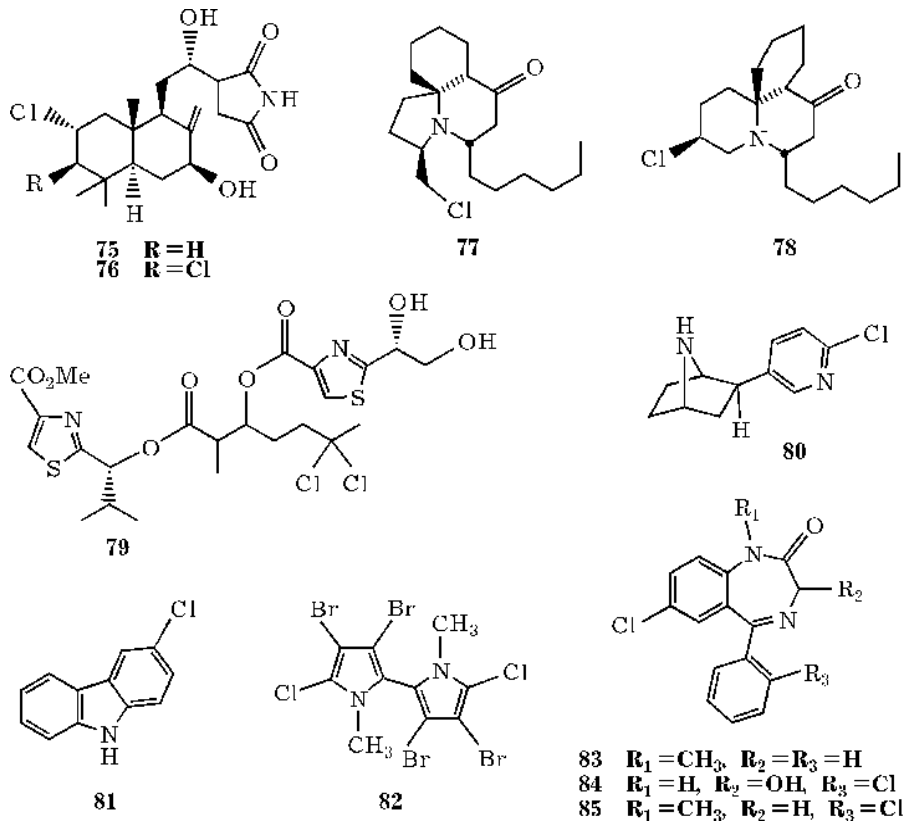
72  $R_1 = R_2 = H$



73



74



Губки *Batzella* sp. содержат производные 6,7-индолохинона батзелены **59–62**, обладающие высокой гербицидной активностью [71, 72]. Изобатзелены **63** и **64**, которые можно рассматривать как производные 4,7-индолохинона, проявили себя в качестве ингибиторов роста клеток лейкемии и спор патогенного гриба *Candida albicans*.

Мшанки – колониальные сидячие фильтрующие животные – широко распространены как в морских, так и пресных водах. Вторичные галометаболиты мшанок известны более 30 лет, однако галоалкалоиды впервые были выделены только в 1979 г. [73, 74]. Эти алкалоиды имеют достаточно сложное строение и содержат, как правило, четыре атома азота, входящие в различные азотсодержащие фрагменты. Например, картелин А **65**, найденный в мшанке *Chartella papyracea* [75, 76], и секурамин **66**, **67**, продуцируемые мшанкой *Sekuriflustra securifrons* [77, 78], содержат фрагмент азациклодекадиена. Из этой же мшанки выделены индольные макроциклические амиды **68**, **69** и алкалоиды каркасного типа **70–73**. Содержащееся в упомянутом объекте простое производное индола **74**,

предположительно является предшественником при биосинтезе секурамина [79].

Асцидии, или оболочники, – самые примитивные животные. Они являются типичными фильтрующими организмами и сходны в этом с губками. Асцидии изучены сравнительно меньше, чем мшанки или губки.

Известны только четыре хлорсодержащих алкалоида, найденных в морских асцидиях. Так, лиссоклимиды **75**, **76**, выделенные из асцидии *Lissoclinum voeltzkowii*, – первые хлорсодержащие метаболиты, найденные в этом классе животных. Эти соединения являются очень активными цитостатическими агентами и блокируют рост раковых клеток р388 и КВ [80]. Асцидия *Clavelina cylindrica*, обитающая в южной Тасмании (Австралия), продуцирует алкалоиды цилиндрины А **77** и **78** [81, 82].

Алкалоид доллабеллин **79** тиазольного типа продуцируется морским зайцем *Dolabella auricularia* [83].

#### АЛКАЛОИДЫ НАЗЕМНЫХ ЖИВОТНЫХ

Токсины древесных лягушек, обитающих в джунглях Южной Америки, используемые



аборигенами в качестве яда для стрел и других средств охоты, внимательно изучаются на протяжении нескольких десятилетий. Однако, вряд ли какое другое соединение этого происхождения, исключая, может быть, токсин стероидного типа батрахотоксин, вызвало такой большой интерес, как эпibatидин **80**.

Согласно [18], из кожи 750 эквадорских древесных лягушек *Epidobates tricolor* экстракцией выделено около одного миллиграмма токсина. Анализ экстрактов кожи других видов древесных лягушек – *Epidobates anthonyi*, *E. yspinosai* и *E. pictus* – показал, что эти животные также вырабатывают эпibatидин, но в меньших количествах.

Установлено, что эпibatидин является неопиоидным анальгетиком, обезболивающее действие которого превышает действие морфина в 200–500 раз. Связывание эпibatидина с опиоидными рецепторами в 9000 раз слабее такового для стандартного препарата <sup>3</sup>H-дигидроморфина. Механизм действия эпibatидина совершенно отличен от действия опиоидных анальгетиков. Достаточно надежно установлена ключевая роль взаимодействия через нейронные никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (*n*-AChRs).

Не исключено, что обнаружение анальгетической активности эпibatидина открывает путь к созданию мощных анальгетиков, не приводящих к наркотическому пристрастию [84–89].

Ингибитор моноаминоксидазы 3-хлоркарбазол **81**, выделенный из мочи быка, предположительно имеет природное происхождение [21]. Хлорированный бипиррол **82** найден в яйцах и печени морских птиц, обитающих на островах Тихого и Индийского океанов [90].

Три хлорбензодиазепина **83–85** найдены в мозгу быка, человека и некоторых других животных. Причем они были выделены из мозга до того как были синтезированы в лаборатории [21]. Поскольку эти метаболиты найдены также в пшенице, то не исключается, что их присутствие в мозгу человека и животных связано с пищевыми продуктами [90, 91].

## РАСТИТЕЛЬНЫЕ АЛКАЛОИДЫ

Хлор – единственный галоген, входящий в структуры известных на сегодняшний день растительных алкалоидов.

Изохинолиновый алкалоид (+)-3-хлор-N-формил-норнантеин **86** выделен из листьев дерева *Lindera glanca* (сем. Lauraceae), широко распространенного в лесах Китая, Японии и Тайваня [92].

Алкалоид акридинового ряда **87** найден в растениях, относящихся к роду *Ruta*: *R. Bracteosa*, *R. macrophylla* и *R. Chalepensis* [93].

Китайское лекарственное растение *Houttynia cordata* (сем. Saviuraceae), широко применяемое в народной медицине, содержит большой набор различных алкалоидов, включая 7-хлор-6-диметилцефарадион В **88** [94].

Антибиотическую активность проявляют алкалоиды пиридинового ряда **89, 90**, которые продуцируются почвенным грибом *Chaetobolissia erysiqphoides* [95].

Выделенный из продуктов метаболизма почвенного грибка *Penicillium multicolor* FO-3216 изохинолиновый алкалоид изохромофилон **91** ингибирует холестеринэстеразу и тормозит рост клеток меланомы В 16 [96].

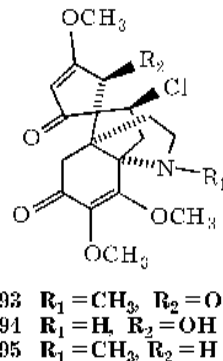
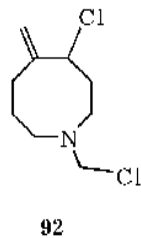
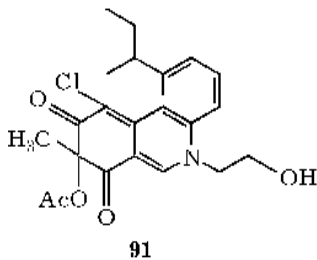
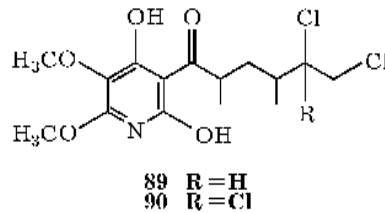
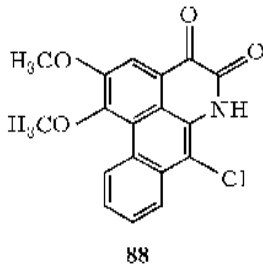
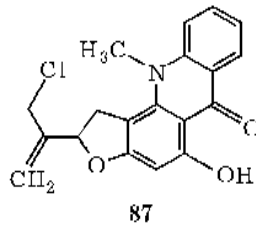
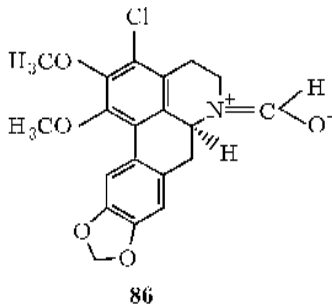
Алкалоид окиптерин **92**, относящийся к редкому структурному типу азациклооктана, найден в растении *Lotononis oxyptera* (сем. Fabaceae) [97].

Полициклический алкалоид спиранового типа акутумин **93** обнаружен в растениях *Menispermum acutum* [98, 99]. Эти же растения содержат производные акутумина **94, 95**.

Бис-индольные алкалоиды **96, 97** выделены из растения *Melodinus celastroides* (сем. Arocynaceae) [109].

Пирролизидиновые алкалоиды, продуцируемые растениями рода *Senecio*, активно исследуются более 50 лет. Среди них обнаружены соединения, ценные для медицины, а также чрезвычайно токсичные вещества, разрушающие функции печени и промотирующие раковые новообразования. Некоторые представители этой обширной группы алкалоидов содержат хлор.

Три из них относятся к типу макроциклических эфиров: джаконин **98**, выделенный из *Senecio jakobaea* L. [101–103], алкалоид **99**, содержащийся в *Senecio sceleratus* L. [104] и



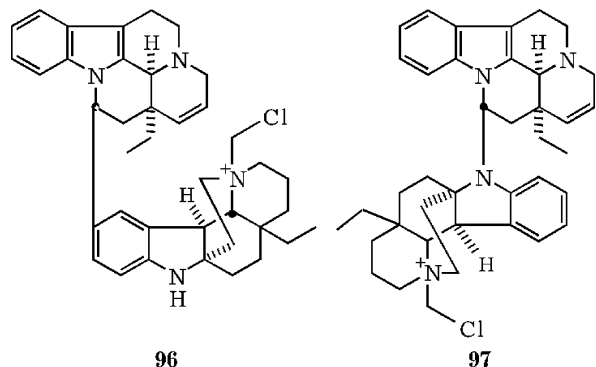
сцелератин **100**, найденный в *Senecio latifolius* Dc. [105]. Четвертый хлорсодержащий макроциклический эфир доронин **101** продуцируется кустарниковым растением *Doronicum macrofileum* Fisch. [106]. Эфиром 2-гидрокси-3-хлормасляной кислоты является алкалоид **102**, выделенный из растений сем. Boraginaceae (род *Cryantha*) [107]. Семена растения *Lolium cuneatum* Nevski содержат лолидин **103** [108].

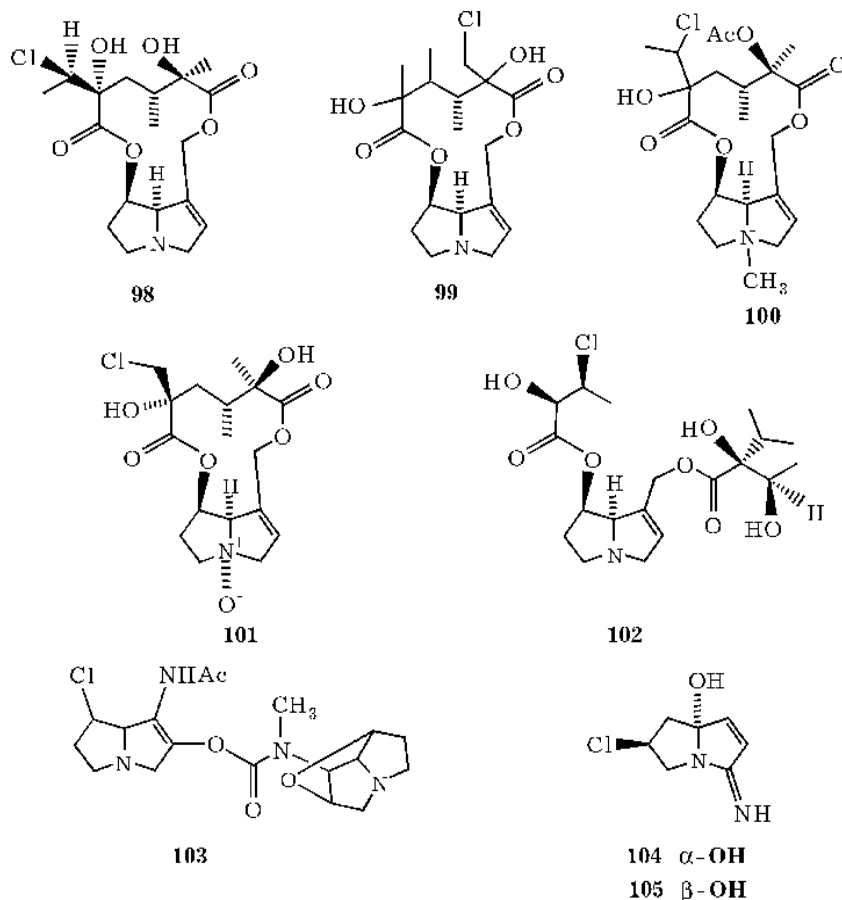
Интересно, что соединения, имеющие скелет пирролизидина, способны синтезировать микроорганизмы. Так, *Streptomyces* продуцируют глазамидины А, В **104**, **105**, обладающие антибиотическим действием [109-111]. Не исключено, что продукты жизнедеятельности микроорганизмов **104**, **105** могут оказаться предшественниками растительных алкалоидов пирролизидинового типа более сложного строения.

Возвращаясь к судьбе наиболее примечательного объекта настоящего обзора - эпибатидина, можно уверенно прогнозировать

новые успехи медицинской химии на пути изучения фармакологических свойств галоидсодержащих алкалоидов.

Эпибатидин является вдохновляющим примером, поскольку полученный методами полного синтеза, он не только занял лидирующие позиции среди агонистов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, используемых в экспериментальной фармакологии, но и послужил моделью для синтеза более активных аналогов. С изучением биологической активности эпибатидина и его аналогов пришли





более глубокие представления о природе и механизмах анальгезии.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 K. W. Bentley, *The Alkaloids*, Interscience Publ. Inc., New York, 1957.
- 2 I. W. Southon and J. Buckingham, *Dictionary of Alkaloids*, Chapman and Hall, Ltd., New York, 1989.
- 3 А. П. Орехов, *Химия алкалоидов*, Изд-во АН СССР, Москва, 1955.
- 4 С. Ю. Юнусов, *Алкалоиды*, ФАН, Ташкент, 1981.
- 5 J. E. Saxton (Ed.), *The Alkaloids. Specialist Periodical Reports*, Vols. 1-5, Royal Society of Chemistry, London, 1971-1975.
- 6 M. F. Grundon (Ed.), *Alkaloids*, Vols. 6-13, Royal Society of Chemistry, London, 1976-1983.
- 7 J. E. Saxton (Ed.), *The Monoterpenoid Indole Alkaloids*, Wiley-Interscience, New York, 1983.
- 8 G. A. Gordell, *Introduction to Alkaloids: A Biogenic Approach*, Wiley-Interscience, New York, 1981.
- 9 S. W. Pelletier (Ed.), *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vols. 1-5, Wiley, New York, 1970-1975.
- 10 R. A. Raffaaf, *A Handbook of Alkaloids and Alkaloid-Containing Plants*, Wiley, New York, 1970.
- 11 R. H. F. Manske (Ed.), *The Alkaloids*, Vols. 1-17, Acad. Press, New York, 1951-1968.
- 12 R. Rodrigo (Ed.), *The Alkaloids*, Vols. 18-20, Acad. Press, New York, 1969-1970.
- 13 A. Brossi (Ed.), *The Alkaloids*, Vols. 21-29, Acad. Press, New York, 1971-1980.
- 14 B. W. Bycroft (Ed.), *Dictionary of Antibiotics and Related Substances*, Chapman and Hall, Ltd., London, 1988.
- 15 J. S. Davies, *Amino-Acids and Peptides*, Chapman and Hall Chemistry Sourcebook Series, 1986.
- 16 J. R. Lewis, *Natur. Prod. Rep.*, 17 (2000) 57.
- 17 B. Janetzky, G. Gille, M. Abdel-Mohsen et al., *Drug Develop. Res.*, 46 (1999) 51.
- 18 T. F. Spande, H. M. Garraffo, M. W. Edwards et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 114 (1992) 3475.
- 19 G. W. Gribble, *Environ. Sci. Technol.*, 28 (1994) 310A.
- 20 G. W. Gribble, *Pure Appl. Chem.*, 68 (1996) 1699.
- 21 G. W. Gribble, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, 68 (1996) 1.
- 22 G. W. Gribble, *Acc. Chem. Res.*, 31 (1998) 141.
- 23 G. W. Gribble, *Chem. Soc. Rev.* 28 (1999) 335.
- 24 C. Boess and K. W. Bohl, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 22 (1996) 495.
- 25 R. Bonjouklian, T. A. Smitka, D. L. Doolin et al., *Tetrahedron*, 47 (1991) 7739.
- 26 B. S. Falch, G. M. Koning, A. D. Wright et al., *J. Org. Chem.*, 58 (1993) 6570.
- 27 E. M. Beccalli, A. Marchesini and T. Pilati, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1 (1994) 579.
- 28 J. H. Cardellina II, M. P. Kirkup, R. E. Moore et al., *Tetrahedron Lett.*, (1979) 4915.
- 29 J. Orjala, D. G. Nagle, V. L. Hsu and W. H. Gerwick, *J. Amer. Chem. Soc.*, 117 (1995) 8281.
- 30 N. Sitachitta and W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.*, 61 (1998) 681.

- 31 H. Luesch, W. Y. Yoshida, R. E. Moore and V. J. Paul, *Ibid.*, 62 (1999) 1702.
- 32 G. G. Harrigan, W. Y. Yoshida, R. E. Moore et al., *Ibid.*, 61 (1998) 1221.
- 33 J. Orjala, D. G. Nagle and W. H. Gerwick, *Ibid.*, 58 (1995) 764.
- 34 W. H. Gerwick, P. J. Proteau, D. G. Nagle et al., *J. Org. Chem.*, 59 (1994) 1243.
- 35 H. D. Yoo and W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.*, 58 (1995) 1961.
- 36 G. J. Hooper, J. Orjala, R. C. Schatzmann and W. H. Gerwick, *Ibid.*, 61 (1998) 529.
- 37 H. Luesch, W. Y. Yoshida, R. E. Moore et al., *Ibid.*, 63 (2000) 611.
- 38 J. Orjala and W. H. Gerwick, *Ibid.*, 59 (1996) 427.
- 39 M. Kamada, S. Nakamura, N. Ezaki and Y. Iitaka, *J. Antibiot.*, 34 (1981) 1363.
- 40 K. Arima, H. Imanaka, M. Kousaka et al., *Agr. Biol. Chem.*, 28 (1964) 575.
- 41 D. H. Lively, M. Gorman, M. E. Haney and J. Mabe, *Antimicrob. Agents Chemother.*, (1966) 462.
- 42 J. N. Roitman, N. E. Maboney and W. J. Janisiewicz, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 34 (1990) 381.
- 43 R. Takeda, *J. Amer. Chem. Soc.*, 80 (1958) 4759.
- 44 J. B. Tunac and M. Underhill, *J. Antibiot.*, 38 (1985) 1344.
- 45 G. O. Morton, J. E. Lancaster, G. E. Van Lear et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 91 (1969) 1535.
- 46 E. J. Tobie, *J. Parasitol.*, 43 (1957) 291.
- 47 S. O. Thomas, V. L. Singleton, J. A. Lowery et al., *Antibiot. Ann.*, (1956-1957) 716.
- 48 R. E. Moore, C. Chenk, X. Q. G. Yang et al., *J. Org. Chem.*, 52 (1987) 1036.
- 49 R. E. Moore, C. Chenk and G. M. C. Patterson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 106 (1984) 6456.
- 50 W. Fenical, *Recent Adv. Phytochem.*, 13 (1978) 219.
- 51 D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.*, 12 (1995) 233.
- 52 D. J. Faulkner, *Ibid.*, 17 (2000) 17.
- 53 A. Rudi, Z. Stein, S. Green et al., *Tetrahedron Lett.*, 35 (1994) 2589.
- 54 A. Brossi, G. A. Cordell (Eds.), *The Alkaloids*, Vol. 41, Acad. Press, New York, Ch. 2.
- 55 R. B. Kinnel, H. P. Gehrken, R. Swali et al., *J. Org. Chem.*, 63 (1998) 3281.
- 56 W. D. Clark and P. Crew, *Tetrahedron Lett.*, 36 (1995) 1185.
- 57 T. Ichiba, Y. Nakao, P. J. Scheuer et al., *Ibid.*, 36 (1995) 3977.
- 58 P. A. Searle and T. F. Molinski, *J. Org. Chem.*, 60 (1995) 4296.
- 59 M. Kuramoto, C. Tong, K. Yamada et al., *Tetrahedron Lett.*, 37 (1996) 3867.
- 60 A. Zampella, M. V. D'Auria and L. Minale, *Tetrahedron*, 53 (1997) 3243.
- 61 A. Zampella, M. V. D'Auria, L. Minale et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 118 (1996) 11085.
- 62 A. D. Patil, A. J. Freyer, L. Killmer et al., *Tetrahedron*, 53 (1997) 5047.
- 63 S. P. Gunasekera, P. J. McCarthy, M. Kelly-Borges et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 118 (1996) 8759.
- 64 A. Casapullo, L. Minale, F. Zollo et al., *Tetrahedron Lett.*, 36 (1995) 2669.
- 65 X. Fu and R. C. Schmitz, *J. Nat. Prod.*, 59 (1996) 1102.
- 66 X. Fu, L. M. Zeng, J. Y. Su and M. Pais, *Ibid.*, 60 (1997) 695.
- 67 R. Kazlauskas, P. T. Murphy and R. J. Walls, *Tetrahedron Lett.*, (1978) 4945.
- 68 E. J. Dundei, J. S. Simpson, M. J. Garson et al., *Austr. J. Chem.*, 50 (1997) 139.
- 69 X. Fu, M. L. G. Ferreira, F. J. Schmitz and M. Kelly-Borges, *J. Nat. Prod.*, 61 (1998) 1226.
- 70 A. F. Flowers, M. J. Garson, R. I. Webb et al., *Cell Tissue Res.*, 292 (1998) 592.
- 71 S. Sakemi, H. H. Sun, C. W. Jefford and G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.*, 30 (1989) 2517.
- 72 H. H. Sun, S. Sakemi, N. Burres and P. McCarthy, *J. Org. Chem.*, 55 (1990) 4964.
- 73 C. Christophersen, in A. Brossi (Ed.), *The Alkaloids*, Vol. 24, Acad. Press, New York, 1985, p. 25.
- 74 M. Alvarez and M. Slas, *Heterocycles*, 32 (1991) 1391.
- 75 L. Chevolot, A. M. Chevolot, M. Gajhede et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 107 (1985) 4542.
- 76 U. Antimoni, K. Block, L. Chevolot et al., *J. Org. Chem.*, 52 (1987) 5638.
- 77 L. Rahbaek, U. Antimoni, C. Christophersen et al., *J. Org. Chem.*, 61 (1996) 887.
- 78 L. Rahbaek and C. Christophersen, *J. Nat. Prod.*, 60 (1997) 175.
- 79 H. P. Zhang, Y. Kamano, Y. Ichihara et al., *Tetrahedron*, 51 (1995) 5523.
- 80 L. Toupet, J. F. Biard and J. F. Verbist, *J. Nat. Prod.*, 59 (1996) 1203.
- 81 A. J. Blackman, C. Li, D. C. R. Hockless et al., *Tetrahedron*, 49 (1993) 8645.
- 82 R. C. Fuson and C. L. Zirkle, *J. Amer. Chem. Soc.*, 70 (1948) 2760.
- 83 H. Sone, T. Kondo, M. Kiryi et al., *J. Org. Chem.*, 60 (1995) 4774.
- 84 C. Qian, T. Li, T. Y. Shen et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 250 (1993) R13-R14.
- 85 B. Badio and J. W. Daly, *Mol. Pharmacol.*, 45 (1994) 563.
- 86 T. Li, C. Qian, J. Eckman et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 3 (1993) 2759.
- 87 M. W. Holladay, M. J. Dart and J. K. Lynch, *J. Med. Chem.*, 40 (1997) 4169.
- 88 J. W. Daly, H. M. Garaffo, T. F. Spande et al., *Nat. Prod. Rep.*, 17 (2000) 131.
- 89 Bai Donglu, Xu Rui and Zhu Xingzu, *Drugs Future*, 22 (1997) 1210.
- 90 L. Sangameswaran, H. M. Fales, P. Friedrich and A. L. De Blas, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 83 (1988) 9236.
- 91 U. Klotz, *Life Sci.*, 48 (1991) 209.
- 92 Y. C. Chang, F. R. Chang and Y. C. Wu, *J. Chinese Chem. Soc.*, 47 (2000) 373.
- 93 A. Baumert, D. Groger, I. N. Kuzovkina and J. Reisch, *Plant Cell, Tissue Organ Cult.*, 28 (1992) 159.
- 94 T. T. Jong and M. Y. Jean, *J. Clin. Chem. Soc.*, 40 (1993) 301.
- 95 T. Otsuka, S. Takase, H. Terano and M. Okuhara, *J. Antibiot.*, 45 (1992) 1970.
- 96 N. Arai, K. Shimoni, H. Tomoda et al., *Ibid.*, 48 (1995) 696.
- 97 G. H. Verdoorn and B. E. Van Wyck, *Phytochem.*, 31 (1992) 1029.
- 98 M. Tomoto, Y. Okamoto, T. Kikuchi et al., *Tetrahedron Lett.*, (1967) 2421.
- 99 Y. Okamoto, E. Yuge, Y. Nagai et al., *Ibid.*, (1969) 1933.
- 100 H. Mehri, S. Baassou and M. Plat, *J. Nat. Prod.*, 54 (1991) 372.
- 101 G. Barger and J. J. Blackie, *J. Chem. Soc.*, C (1937) 584.

- 102 R. B. Bradbury and J. B. Willis, *Austr. J. Chem.*, 9 (1956) 258.
- 103 R. B. Bradbury and S. Maamune, *J. Amer. Chem. Soc.*, 81 (1959) 5201.
- 104 C. G. Gordon-Gay, *Ibid.*, 8 (1967) 781.
- 105 M. W. Bredenkamp, A. Wiechers and P. H. Van Rooyen, *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 929.
- 106 Ш. А. Алиева, У. А. Абдуллаев, М. В. Тележенецкая и С. Ю. Юнусов, *Химия природ. соед.*, 12 (1976) 194.
- 107 F. R. Stemitz, M. A. Pass, R. B. Kelley and J. R. Liddell, *Phytochem.*, 33 (1993) 383.
- 108 Э. Х. Батиров, В. М. Маликов и С. Ю. Юнусов, *Химия природ соед.*, 12 (1976) 63.
- 109 Y. Horiuchi, S. Kondo, T. Ikeda et al., *J. Antibiot.*, 32 (1979) 762.
- 110 H. Nakamura, Y. Iitaka and H. Umezawa, *Ibid.*, 32 (1979) 765.
- 111 L. A. Dolak and C. DeBoer, *Ibid.*, 33 (1979) 83.