

扁板海绵属化学成分及生物活性研究进展

王旭东¹, 范伟¹, 于豪冰², 焦伟华², 林厚文², 刘香芳^{2*}

1. 中国人民解放军第425医院, 海南 三亚 572008

2. 第二军医大学长征医院 药学部, 上海 200433

摘要: 扁板海绵属 (*Plakortis* Schulze) 海绵次生代谢产物丰富, 类型多样, 主要含有过氧化物、内酯、呋喃环、鞘糖脂和生物碱等类型的化学成分, 具有独特的生物活性, 包括抗肿瘤、抗微生物、激活肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶、抗疟和免疫抑制等作用, 具有广阔的开发应用前景。对该属海绵化合物类型进行分类归纳, 并对其主要药理活性研究进行综述, 为该属海绵进一步研究开发提供参考。

关键词: 扁板海绵属; 环状过氧化物; 鞘糖脂; 生物碱; 抗肿瘤

中图分类号: R282.77 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)08-1633-13

Advances in studies on chemical constituents in marine sponges of genus *Plakortis* Schulze and their bioactivities

WANG Xu-dong¹, FAN Wei¹, YU Hao-bing², JIAO Wei-hua², LIN Hou-wen², LIU Xiang-fang²

1. The 425th Hospital of PLA, Sanya 572008, China

2. Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Key words: *Plakortis* Schulze; cycloperoxides; glycosphingolipid; alkaloid; antitumor

扁板海绵属 (*Plakortis* Schulze) 海绵为寻常海绵纲 (Demospongiae)、同骨海绵目 (Hamosclerophorida)、多板海绵科 (Plakinidae) 动物, 已有研究报道该属海绵主要有巴拿马海绵 *P. halichondrioides* Wilson、*P. lita* de Laubenfels、*P. angulospiculatus* Carter、*P. simplex* Schulze、*P. nigra* Lévi 5 个种, 其中对巴拿马海绵和 *P. simplex* 的研究最为深入。扁板海绵属海绵所含化学成分丰富, 最具特色的是聚酮类环状过氧化物, 在该属海绵中普遍存在, 与环状过氧化物有相同碳骨架的呋喃类化合物也很常见。扁板海绵属海绵所含化学成分大多具有显著的生物活性, 如抗肿瘤、抗微生物、抗疟、激活肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶和免疫抑制等活性。许多国家对扁板海绵属海绵都有研究报道, 本文根据扁板海绵属海绵化学成分的研究概况, 重点以结构类型进行分类, 对该属海绵的化学成分及其生物活性进行总结。

1 过氧化物

聚酮类环状过氧化物是扁板海绵属海绵中普遍

存在的化合物, 多数都具有良好的生物活性。这些过氧化物可以进一步细分为六元环过氧化物和五元环过氧化物。

1.1 六元环过氧化物

1978 年美国 Faulkner 研究小组首次对扁板海绵属海绵进行了研究, 从巴拿马海绵中分离得到化合物 plakortin (1), 并通过一维光谱数据和化学降解法确定了其结构, plakortin 具有抗菌活性^[1]。1980 年从同种海绵中得到与 plakortin 类似的化合物 3-epiplakortin (2) 和 9, 10-dihydro-3-epiplakortin (3), 以及有较长脂肪链的过氧化脂类化合物 4 和 5, 过氧化内酯类化合物 6 和过氧化酸类化合物 7^[2]。1986 年从 *P. lita* 海绵中分离得到 4 个新的环状过氧化物 8~11, 这 4 个化合物均有较强的抗肿瘤活性, 对 P388 细胞株的 IC_{50} 为 0.05~0.1 $\mu\text{g/mL}$ ^[3]; 随后又完成了其全合成^[4-5]。1989 年从 *Plakortis* sp. 海绵中分离得到 plakorin, 并发现其具有很强的激活 Ca^{2+} -ATP 酶活性, 对 L1210 和 KB 也有细胞毒活性, IC_{50} 分别为 0.85、1.8 $\mu\text{g/mL}$ ^[6]。1990 年从 *P. lita* 海

收稿日期: 2011-01-04

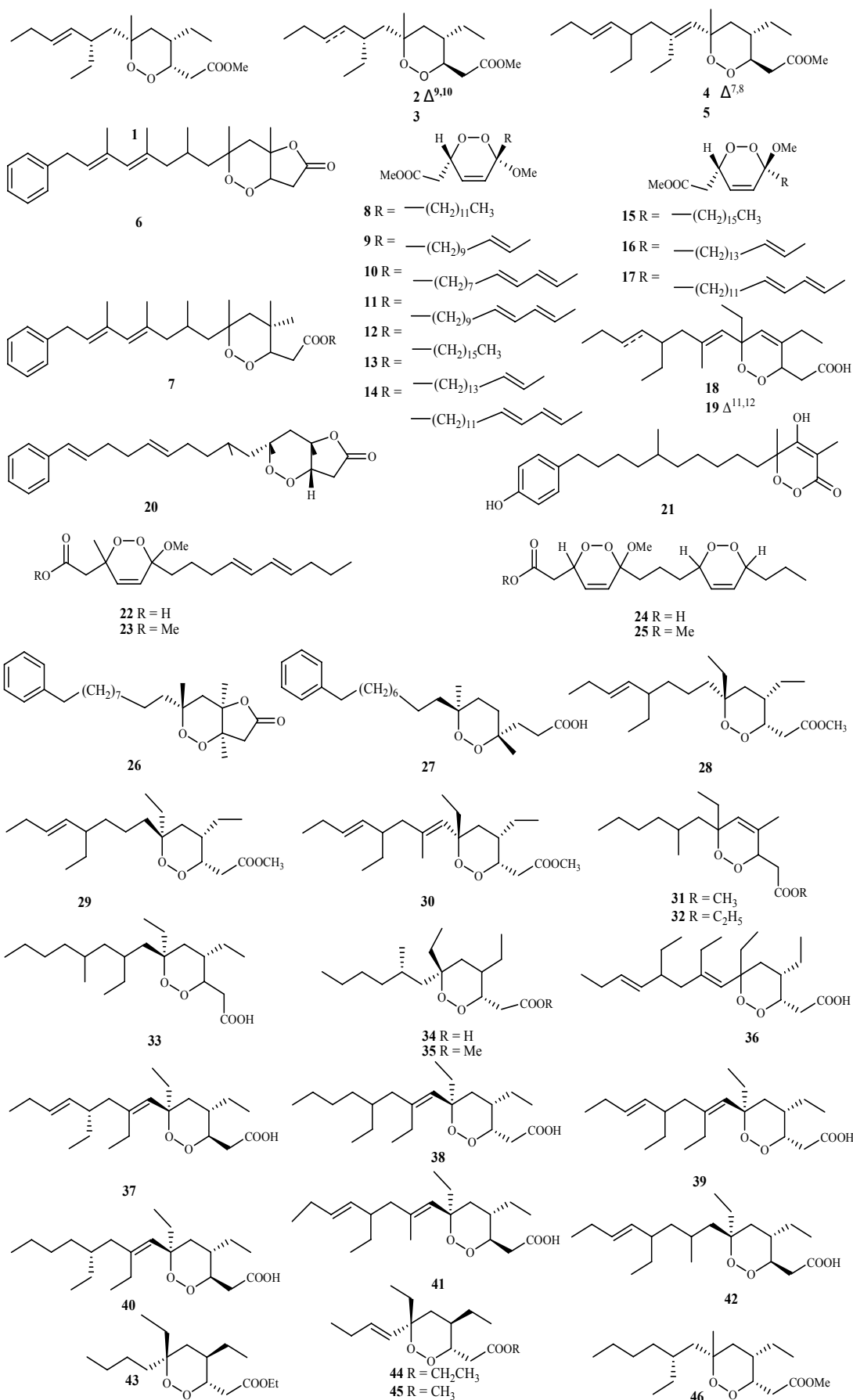
*通讯作者 刘香芳 Tel: (021)65585154 E-mail: liuxiangfang0107@126.com

绵中分离得到六元过氧化物内酯类化合物 **12~17**^[7]。1990 年从海绵 *P. angulospiculatus* 中首次分离得到过氧化物酸 **18** 和 **19**, 研究表明它们具有较强的细胞毒活性, 对 P388 细胞的 IC₅₀ 分别为 0.3、0.2 μg/mL, 并具有抗菌活性, 对微生物 *Candida albicans* 的 MIC 值均为 1.6 μg/mL^[8]。1991 年从 *Plakortis* sp. 海绵中分离得到一种新的过氧化物并内酯环 plakortolide (**20**), 并运用 ROESY 确定了其相对构型^[9]。Faulkner 研究小组又从海绵 *P. angulospiculatus* 中分离得到一个新的过氧化物内酯 plakinidone (**21**), 是第一个含有六元环过氧化物内酯的天然产物^[10]。1993 年从海绵 *P. simplex* 中得到 4 个新的过氧化物 6-methoxy-3, 6-peroxyhexadeca-4, 10, 2-trienoic acid (**22**)、methyl 6-methoxy-3, 6-peroxyhexadeca-4, 10, 12-trienoate (**23**)、methyl 6-methoxy-3, 6, 10, 13-diperoxyhexadeca-11-enoic acid (**24**) 和 methyl 6-methoxy-3, 6, 10, 13-diperoxyhexadeca-11-enoate (**25**), **23** 和 **25** 显示较强的细胞毒活性, 对 P388 细胞的 IC₅₀ 均小于 0.1 μg/mL^[11]。1995 年从 *Plakortis* sp. 中分离得到两个过氧化物酸 manadic acid A (**26**) 和 manadic acid B (**27**)^[12]。1996 年从巴拿马海绵中分离得到 plakortides F~H (**28~30**), 活性研究显示这 3 个化合物能够显著促进心肌肌浆网对 Ca²⁺ 的吸收^[13]。1998 年从 *Plakortis* sp. 海绵中获得过氧化物 **31~33**^[14]。Faulkner 研究小组从海绵 *P. angulospiculatus* 中分离得到 3 个新的过氧化物甲基化产物 methyl (3*S*, 6*R*, 8*S*)-4, 6-diethyl-3, 6-epidioxy-methyldodeca-4-enoic acid (**34**)、methyl 3, 6-epidioxy-4, 6, 8, 10-tetraethyltetradeca-7, 11-dienoic acid (**35**) 和 methyl (3*S*, 6*R*, 8*S*)-4, 6-diethyl-3, 6-epidiorry-8-methyldodeca-4-enoate (**36**), 其中 **34** 和 **36** 有抗利什曼原虫活性^[15]。Kobayashi 研究小组从 *Plakortis* sp. 海绵中分离得到 6 个过氧化物 **37~42**, **38** 对 KB 和 L1210 细胞的 IC₅₀ 分别为 0.4、1.1 μg/mL^[16-17]。从海绵 *P. lita* 中得到化合物 **43~45**^[18]。1999 年从海绵 *P. simplex* 中分离得到一个六元环过氧化物 dihydroplakortin (**46**)^[19]。2000 年从海绵 *P. simplex* 中分离得到 plakortides I、J (**47**、**48**)^[20]。2001 年从扁板海绵属海绵中分离得到 plakortides I~L (**49~52**), 发现 plakortide I 有抗疟活性, 对 W2 克隆 *Plasmodium falciparum* 细胞 IC₅₀ 为 570 ng/mL^[21]。从海绵 *P. lita* 中获得化合物 haterumadioxins A、B

(**53**、**54**)^[22]。2003 年从巴拿马海绵中获得 plakortides M、N (**55**、**56**), 活性研究显示 plakortide M 甲酯有很强的抗疟活性^[23]。从海绵 *P. simplex* 中分离得到两个新的过氧化物并内酯环 plakortolides H、I (**57**、**58**)^[24]。2004 年从海绵 *P. nigra* 中获得两个含环氧片段的过氧化物 plakorstatins 1、2 (**59**、**60**), 对 P388 细胞的 ED₅₀ 分别为 1.1、0.91 μg/mL^[25]。2005 年从海绵 *P. zyggompha* de Laubenfels 中分离得到 7 个过氧化物类 plakortide Q (**61**)、14-nor-plakortide Q (**62**)、11, 12-didehydroplakortide Q (**63**)、11, 12-didehydro-14-norplakortide Q (**64**)、11, 12-didehydro-16-norplakortide Q (**65**)、14, 16-dinorplakortide Q (**66**) 和 14, 18-dinorplakortide Q (**67**)^[26]。同年从海绵 *P. simplex* 中分离得到另一种被命名为 plakortide Q 的过氧化物 (**68**), 并证明其具有抗疟活性^[27]。Michaelis 研究小组从海绵 *P. simplex* 中有获得两个新的过氧化物 methyl (3*R*, 6*S*, *Z*)-4, 6-diethyl-3, 6-epidioxyundeca-4-enoate (**69**) 和 methyl (3*R*, 6*S*, *Z*)-4, 6-diethyl-3, 6-epidioxydodeca-4-enoate (**70**), 其中 **70** 有中等强度的细胞毒活性^[28]。1998 年从海绵 *P. angulospiculatus* 中分离得到 plakortenone (**71**)^[29]。2009 年从 *Plakortis* sp. 海绵中分离得到一个六元环过氧化物 plakinic acid I (**72**), 并首次运用脂质体圆二色谱 (liposomal circular dichroism, LCD) 法确定了脂肪链上单独一个手性碳 C-8 位的绝对构型^[30]。同年, 从一种 *Plakortis* sp. 海绵中分离得到 4 个含苯环的过氧化物 **73~76**^[31]。2010 年从巴拿马海绵中获得 plakinic acid K (**77**), 运用 LCD 法确定了 C-8 和 C-12 位的绝对构型^[32]。2010 年, 从海绵 *P. simplex* 中分离得到 manadoperoxides A~D (**78~81**)^[33]。从一种 *Plakortis* sp. 海绵中分离得到两个新的 plakortide Q 类化合物 11, 12-didehydro-13-oxo-plakortide Q (**82**) 和 10-carboxy-11, 12, 13, 14-tetranorplakortide Q (**83**), 研究显示其具有很强的抗锥体虫活性^[34]。六元环过氧化物结构式见图 1。

1.2 五元环过氧化物

1991 年首次从扁板海绵属海绵中分离得到 4 个五元环过氧化物 plakinic acid C (**84**)、plakinic acid D (**85**)、epiplakinic acid C (**86**) 和 epiplakinic acid D (**87**), 这些化合物对 KB、LoVo 和 L1210 细胞均显示良好的细胞毒活性^[35]。1996 年从巴拿马海绵中分离得到 plakortide E (**88**)^[36]。2002 年从海绵 *P. nigra*



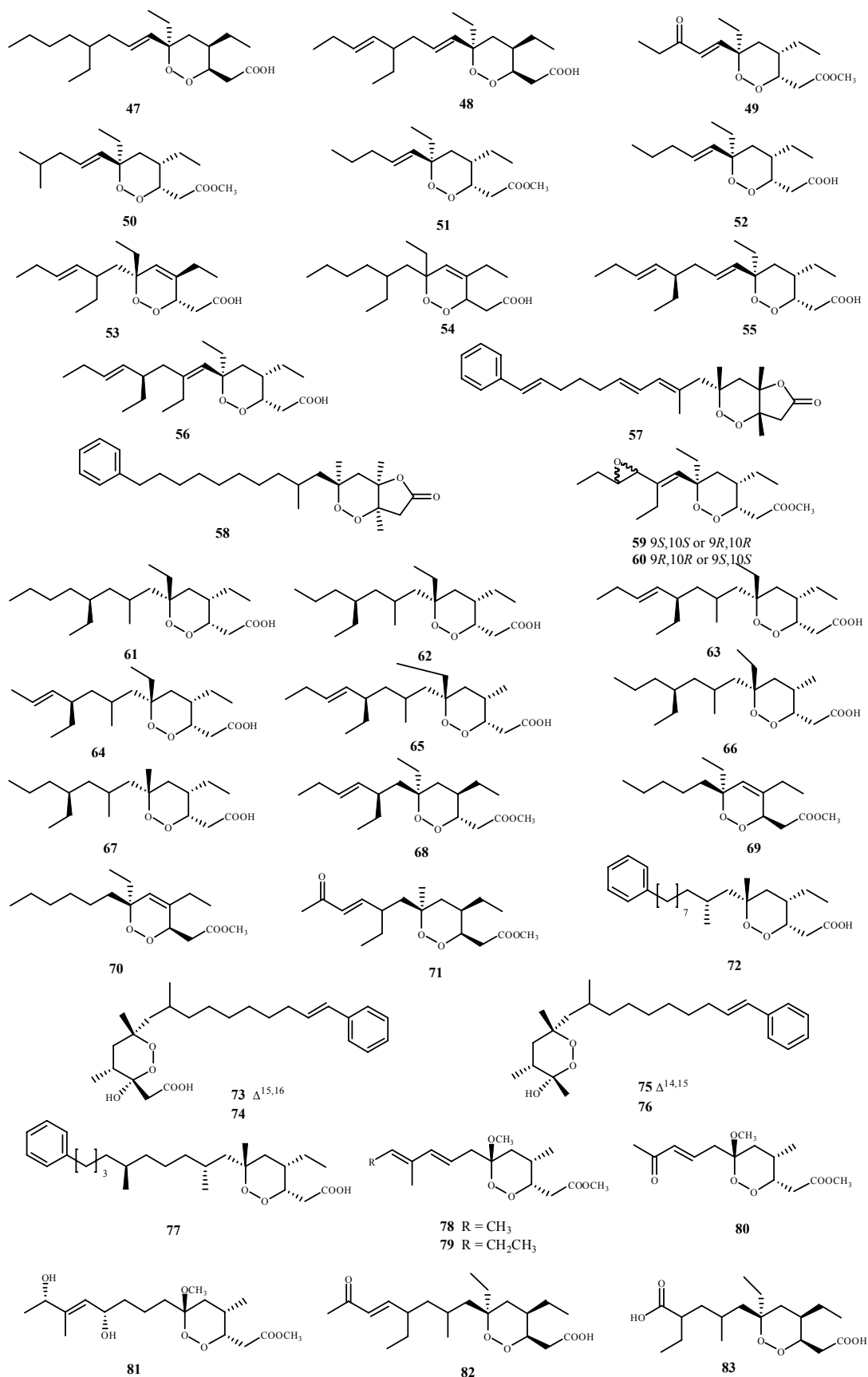


图 1 扁板海绵属海绵中六元环过氧化物结构

Fig. 1 Structures of cyclic peroxides with 1,2-dioxane ring in sponge of *Plakortis* Schulze

中分离得到 epiplakinic acids G、H (89、90) [37]。2003 年从海绵 *P. simplex* 中获得 andavadoic acid (91), 该化合物具有细胞毒活性, 对 13 种人的肿瘤细胞株 GI₅₀ 值为亚微摩尔级, 但是没有选择性[24]。2009 年从 *Plakortis* sp. 海绵中还分离得到一个五元环的过氧化物 plakinic acid L (92), 也用 LCD 法确

定了 C-7 位手性碳的绝对构型[30]。2010 年从海绵 *P. xestospongia* 中分离得到 plakinic acid L (93), 运用 LCD 法确定了 C-7 和 C-11 位的绝对构型[32]。五元环过氧化物结构式见图 2。

2 内酯类

扁板海绵属海绵中还含有一系列内酯类化合

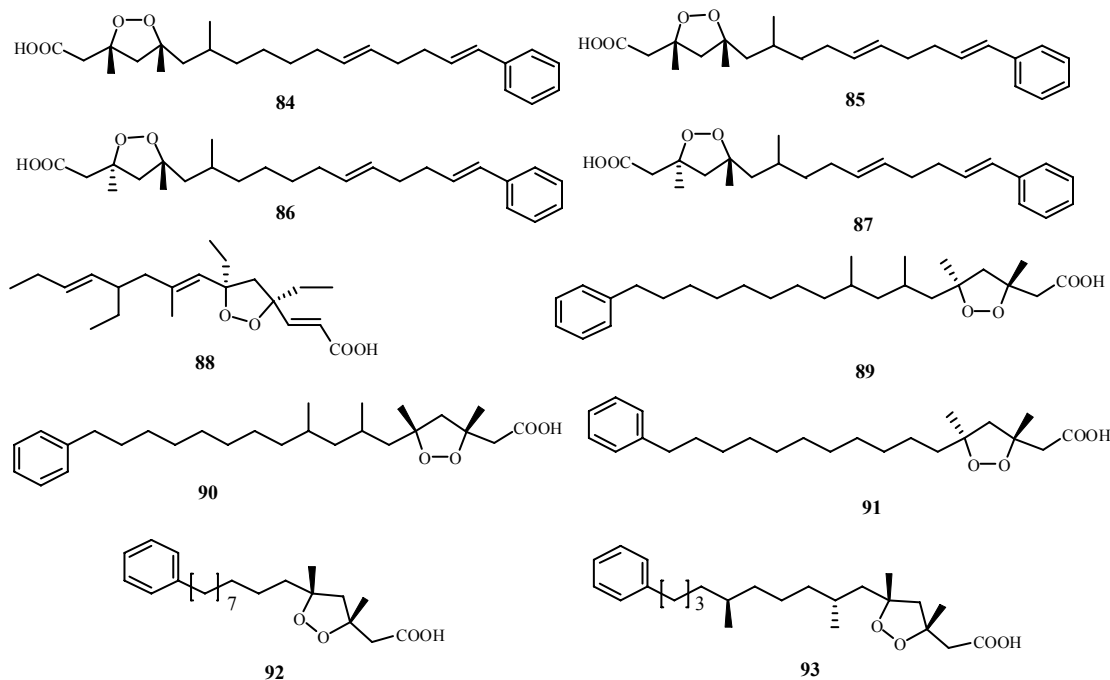


图 2 扁板海绵属海绵中五元环过氧化物结构

Fig. 2 Structures of cyclic peroxides with 1,2-dioxolane ring in sponge of *Plakortis* Schulze

物, 许多都具有显著的激活肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶活性, 是化学合成研究的热点。1980 年从海绵 *P. halichondrioides* 中还分离得到 94~96[2]。1989 年从 *Plakortis* sp. 海绵中得到 97[6]。1990 年从海绵 *P. lita* 中分离得到内酯类化合物 98~100[7]。1996 年从海绵 *P. halichondrioides* 中分离得到 plakortones A~D (101~104), 并发现它们有较强的激活肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶的活性[36], 因此成为化学合成研究的热点[38~46]。1999 年 Cafieri 等[47]从意大利海绵 *P. simplex* 中分离得到 plakortones E、F (105、106), 研究表明 plakortones B~F 对小鼠纤维肉瘤细胞有细胞毒活性, IC₅₀ 分别为 10.0、9.0、9.0、8.0、11.0 $\mu\text{g/mL}$ 。2000 年从海绵 *P. quasiamphaster* 中分离得到一系列 amphasterin 型内酯类化合物 (107~123) [48]。2001 年首次分离得到 Plakortone G (124) [49], 其对 D6、W2 无性恶性疟原虫有抗疟活性, IC₅₀ 值分别为 4.2、4.76 $\mu\text{g/mL}$; plakortone G 还具有很强的细胞毒性,

但是没有对特定肿瘤细胞的选择性[49]。2002 年从海绵 *P. nigra* 中分离得到化合物 125 和 126[37], 125 对人结肠肿瘤细胞 HCT-116 有抑制活性, IC₅₀ 值为 14.5 $\mu\text{mol/L}$, 而 126 没有活性。2004 年从 *Plakortis* sp. 海绵中分离得到 plakolide A (127), 用 CD 法确定了其中 C-4 位手性碳的立体构型, 活性测试表明 127 有较强的抑制诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 活性, IC₅₀ 为 0.2 $\mu\text{g/mL}$, 并且还具有细胞毒活性[50]。内酯类化合物结构式见图 3。

3 呋喃类

呋喃类化合物也是扁板海绵属海绵的主要代谢产物之一。1980 年首次从海绵 *P. halichondrioides* 中分离得到 2 个呋喃类化合物 128 和 129[2]。1998 年从 *Plakortis* sp. 海绵中分离得到 1 个二氢呋喃 130, 活性研究显示其对幼虾有毒性, LD₅₀ 值为 7 mg/L [14]。Compagnone 等[15]从海绵 *P. angulospiculatus* 中获得 3 个呋喃类化合物 131~133 并对呋喃环的形成提出

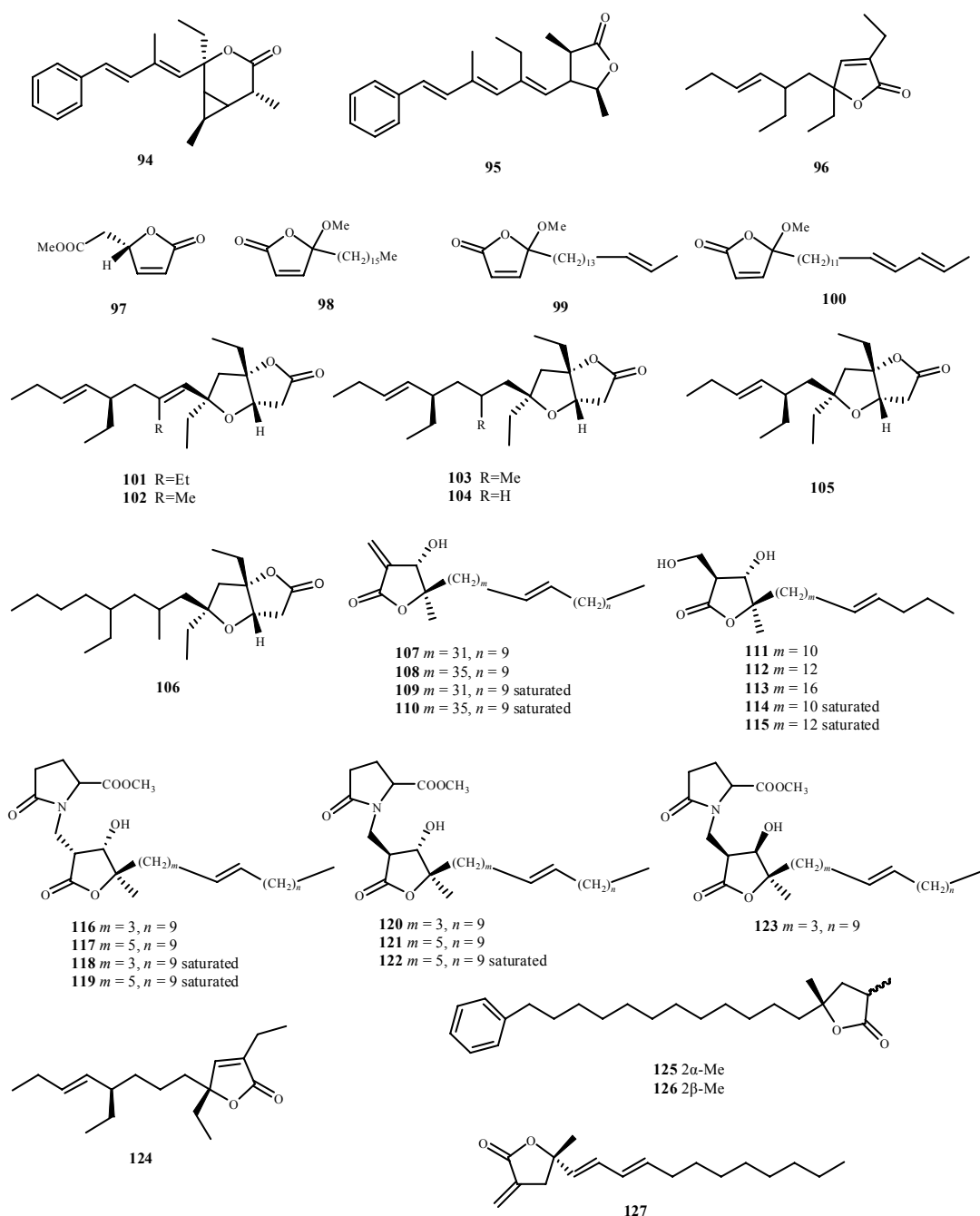


图3 扁板海绵属海绵中内酯类化合物结构

Fig. 3 Structures of lactones in sponge of *Plakortis* Schulze

了一种合理的生物合成途径假说。1999 年从海绵 *P. simplex* 中得到 2 个呋喃类化合物 **134** 和 **135**^[19]。2000 年从海绵 *P. simplex* 中得到 3 个呋喃衍生物 plakorsins A~C (**136**~**138**)，只有化合物 **137** 表现出对 CoLo-250 和 KB-16 细胞很强的细胞毒性，IC₅₀ 值分别为 0.28、3.43 $\mu\text{g/mL}$ ^[51]。2001 年从海绵 *P. halichondrioides* 中分离得到 glauvillic acids A、B (**139**、**140**)^[52]。2005 年从海绵 *P. angulospiculatus*

中获得 2 个新的呋喃衍生物 **141** 和 **142**^[53]。呋喃类化合物结构式见图 4。

4 鞘糖脂类

Fattorusso 研究组对多种海绵的鞘糖脂类化学成分进行了研究。1998 年首次从海绵 *P. simplex* 中分离得到 2 个鞘糖脂类化合物 plakosides A、B (**143**、**144**)，且表现出明显的免疫抑制活性，但无细胞毒性^[54]。1999 年从同种海绵中分离得到 simplexides

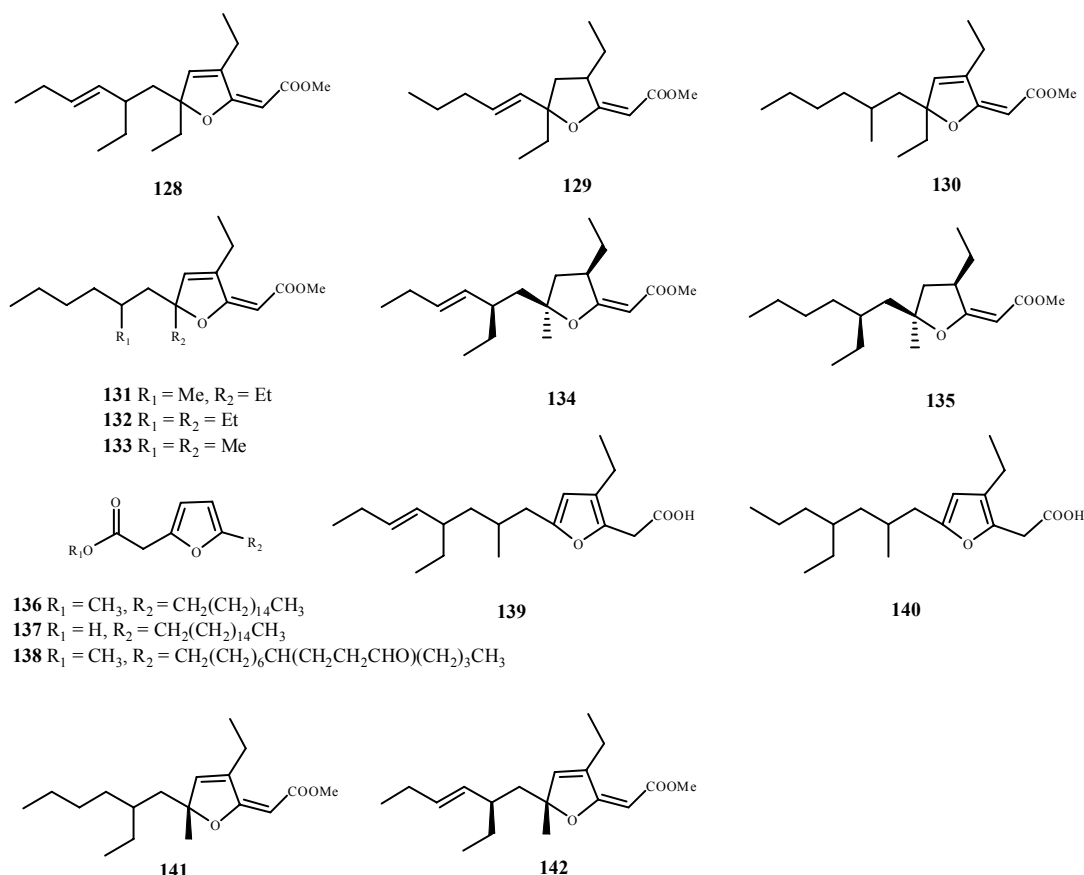


图 4 扁板海绵属海绵中呋喃类化合物结构

Fig. 4 Structures of furans in sponge of *Plakortis* Schulze

型系列化合物(145), 活性测试结果与 plakosides A、B 类似, 能够显著抑制 T 细胞生长, 但并不会杀伤 T 细胞^[55]。2001 年还从海绵 *P. simplex* 中分离得到 plaxyloside (146)^[56]。2002 年从该种海绵中分离得到一系列同分异构体和同系物的混合物 isocrasserides (147-a~i、l、m), 并运用波谱分析和化学降解的方法进行了结构鉴定^[57]。鞘糖脂类化合物结构式见图 5。

5 生物碱类

扁板海绵属海绵中还存在较多的生物碱。1990 年从一种 *Plakortis* sp. 海绵中分离得到 3 个生物碱 plakinidines A~C (148~150), 细胞毒活性显示其对 L1210 细胞的 IC_{50} 值分别为 0.1、0.8、0.7 $\mu\text{g/mL}$ ^[58]。同时有报道从该属海绵中也分离得到了具抗蠕虫活性的生物碱 148 和 149^[59]。1994 年从 *Plakortis* sp. 海绵中分离得到一个新型的含有酪胺的吡咯生物碱 plakoridine A (151)^[60]。2002 年从海绵 *P. nigra* 中分离得到 4 个新的生物碱 plakortamines A~D (152~155), 它们对 HCT-116 细胞的 IC_{50} 分别为 3.2、0.62、2.15、15 $\mu\text{mol/L}$ ^[37]。2003 年从海绵 *P. simplex* 中分离得到 1 个独特的吡

啉生物碱 simplakidine A (156), 并确定了其相对构型^[61]。2004 年从海绵 *P. simplex* 中分离得到 3 个新的碘化吡咯类生物碱 plakohypaphorines D~F (157~159), 活性研究显示其具有抗组胺活性^[62]。2007 年从海绵 *P. quasiampfiaster* 中分离得到一个新的生物碱 plakinidine E (160)^[63]。2008 年从海绵 *P. simplex* 中分离得到生物碱 simplexidine (161)^[64]。生物碱类化合物结构式见图 6。

6 三萜类

何帕烷型三萜对维护细胞膜稳定具有重要作用, 为细菌所特有。然而, 从海绵 *P. simplex* 中分离得到 4 个何帕烷型三萜 162~165^[65-66], 并且这些化合物在该种海绵中大量存在。三萜类化合物结构式见图 7。

7 脂肪酸衍生物

脂肪酸类衍生物在扁板海绵属海绵中也普遍存在, 1992—1995 年, 从 *Plakortis* sp. 海绵中分离得到 11 个脂肪酸衍生物 manzamenones A~H、J、K (166~175) 和 untenone A (176)^[67-70]。1999 年从 *P. lita* 海绵中分离得到 6 个脂肪酸类化合物 177~

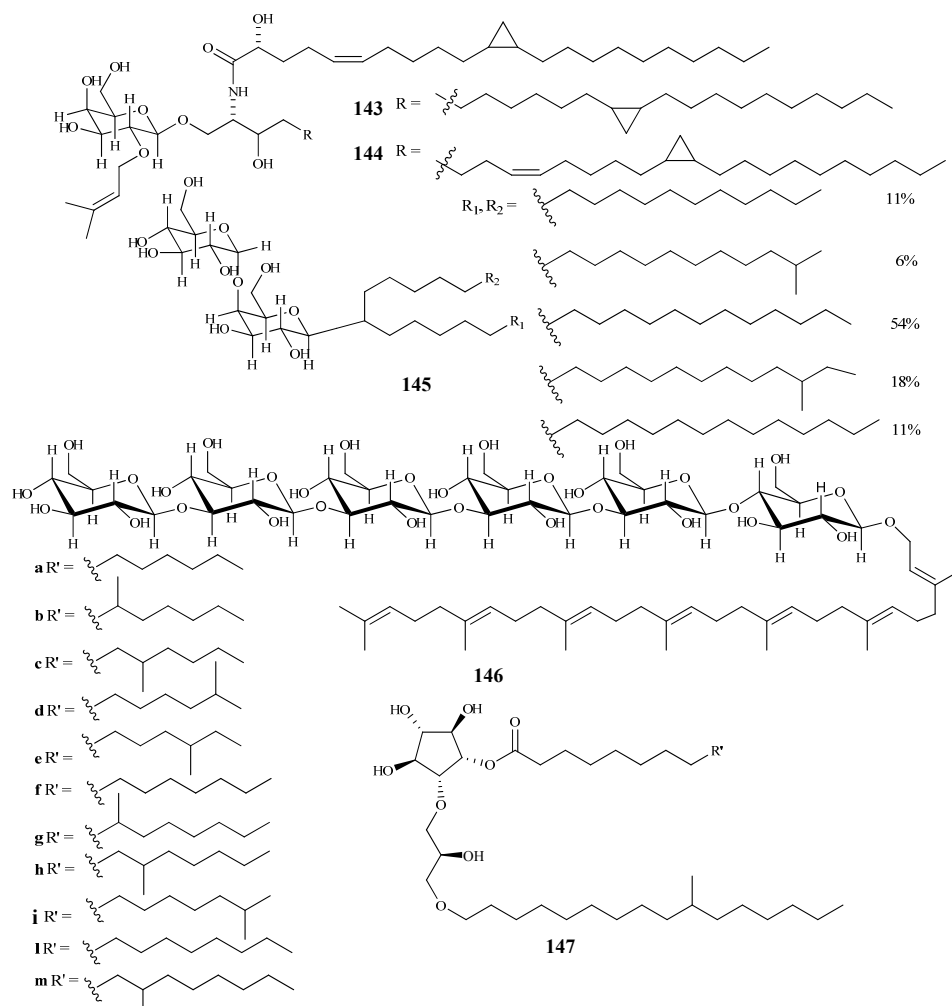


图 5 扁板海绵属海绵中鞘糖脂类化合物结构

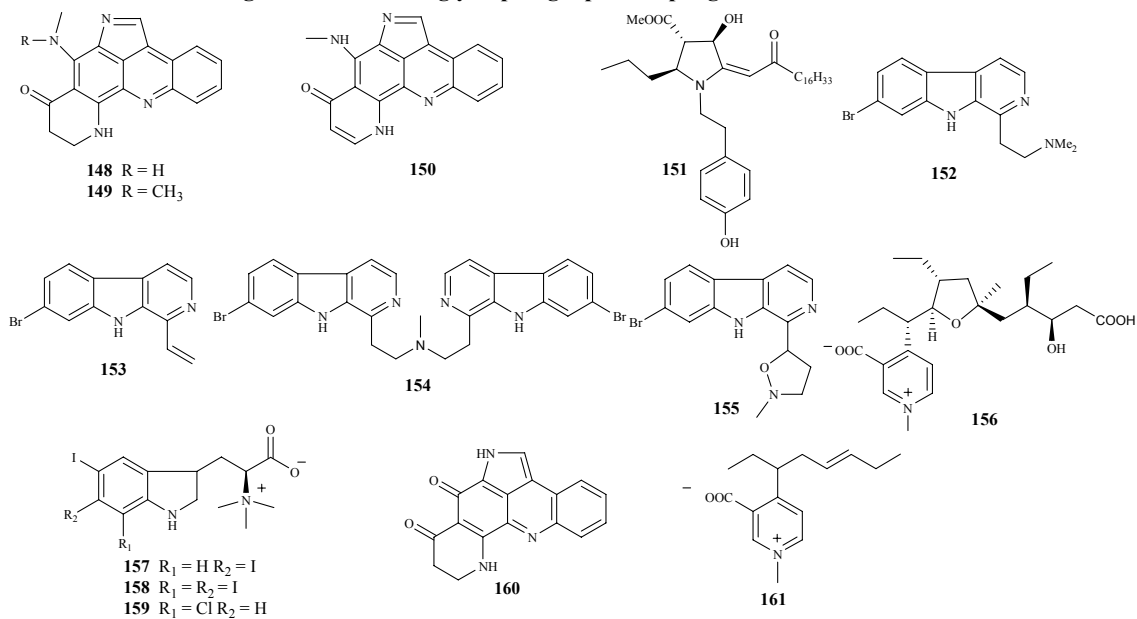
Fig. 5 Structures of glycosphingolipids in sponge of *Plakortis* Schulze

图 6 扁板海绵属海绵中生物碱类化合物结构

Fig. 6 Structures of alkaloids in sponge of *Plakortis* Schulze

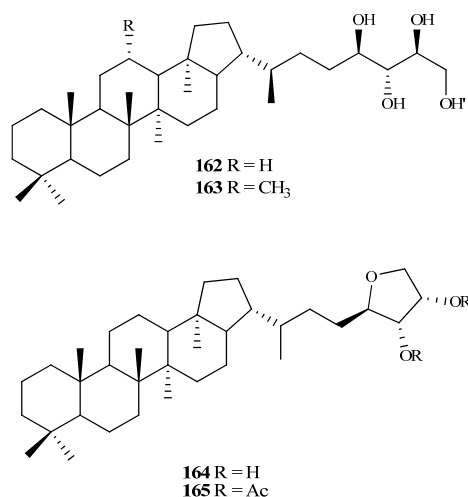


图 7 扁板海绵属海绵中何帕烷型三萜类化合物结构

Fig. 7 Structures of bacteriohopanoids in sponge of *Plakortis* Schulze

182^[71]。从 *P. simplex* 海绵中分离得到脂肪酸类化合物 **183**~**185**^[51]。2003 年从一种 *Plakortis* sp. 海绵中分离得到 plakevulin A (**186**)，活性测试结果表明 **186** 对 α 和 β DNA 聚合酶有抑制活性，IC₅₀ 值分别为 27.4、7.5 $\mu\text{g/mL}$ ^[72]。2004 年从 *P. angulospiculatus* 海绵中分离得到 spiculoic acids A、B (**187**、**188**)，spiculoic acid A 对乳腺癌细胞 MCF-7 有细胞毒活性，IC₅₀ 值为 8 $\mu\text{g/mL}$ ，而 spiculoic acid B 无此活性^[73]。2005 年和 2007 年从 *P. zyggompha* 海绵中分离得到 8 个新的脂肪酸衍生物 **189**~**196**，对这些化合物进行抗肿瘤和抗分枝杆菌研究，其中 **195** 的抗肿瘤活性最强，对 MDA-MB-231 细胞的 IC₅₀ 为 1.2 $\mu\text{mol/L}$ 。脂肪酸类化合物结构式见图 8。

8 其他类

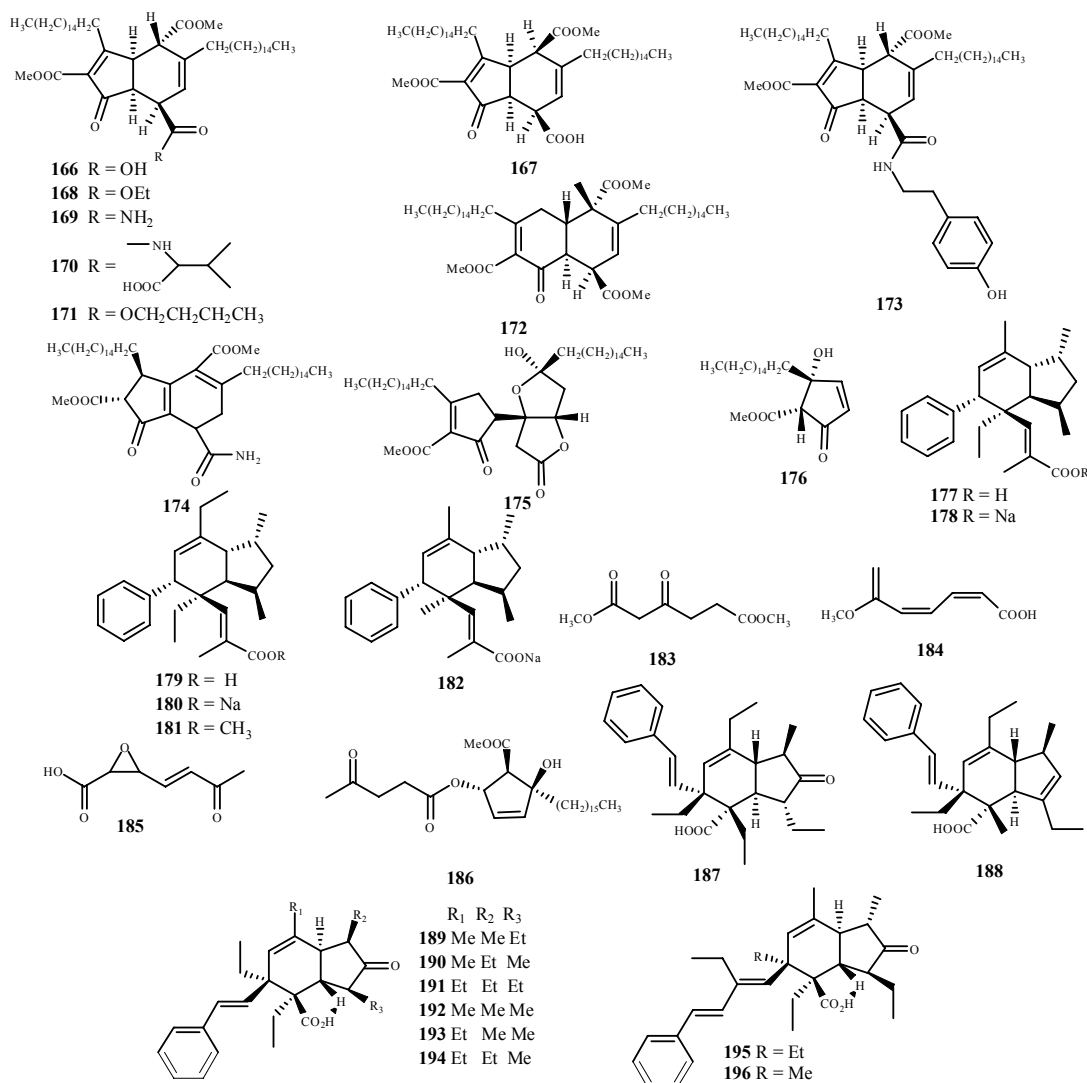


图 8 扁板海绵属海绵中脂肪酸类化合物结构

Fig. 8 Structures of fatty acid derivatives in sponge of *Plakortis* Schulze

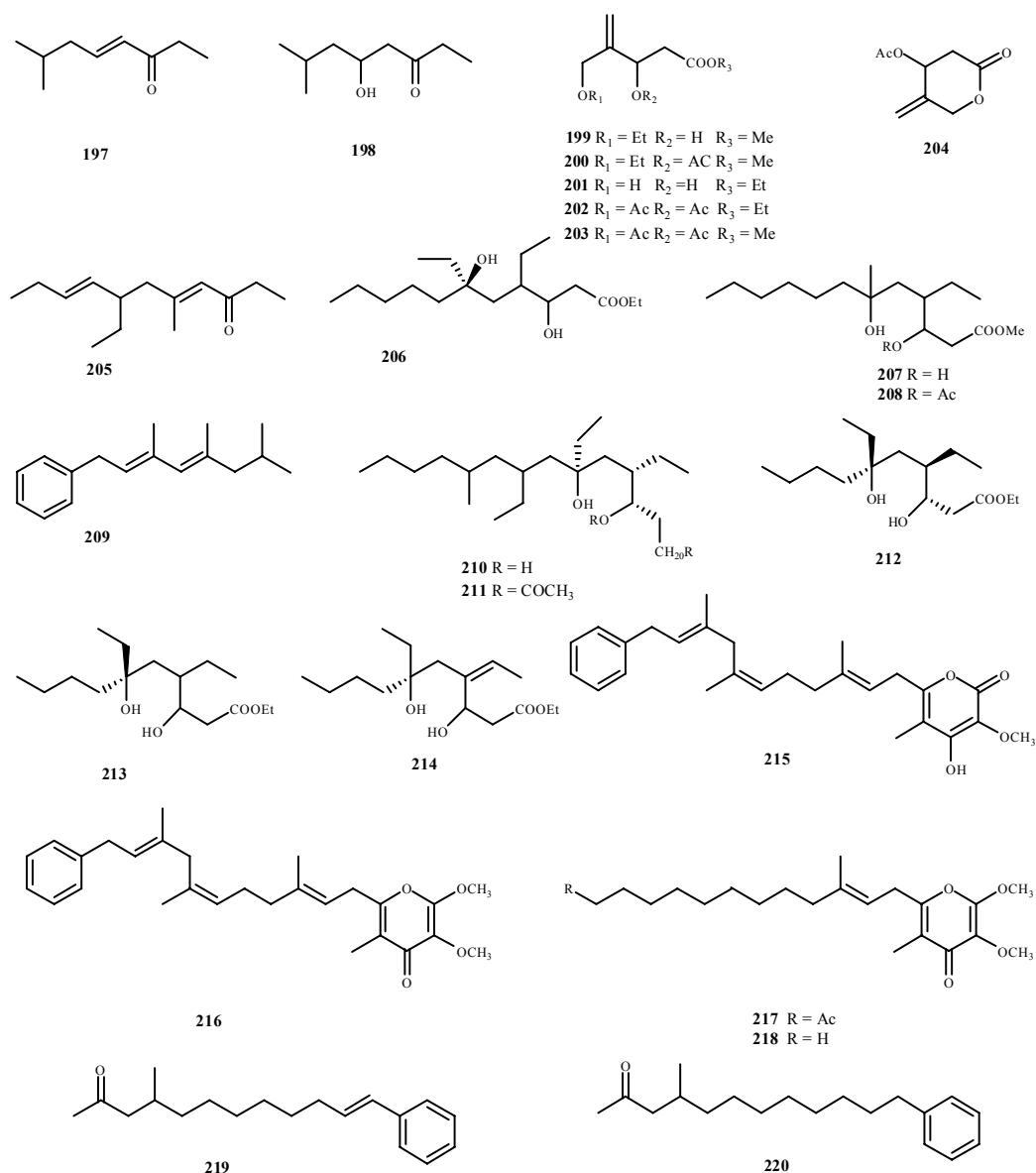


图9 扁板海绵属海绵中其他类化合物结构

Fig. 9 Structures of other type compounds in sponge of *Plakortis* Schulze

扁板海绵属海绵中除含有以上类型的化合物, 还含有少量聚酮类开环的链烃^[2,14,18,31,51,74-75]。其他类化合物结构式见图9。

9 结语

扁板海绵属海绵种类繁多, 次生代谢产物丰富, 具有广泛的药理作用, 应用前景广阔。从1978年至今陆续发现了一些具有较强生理活性的化合物。目前国外对该属海绵的研究很多, 尤其是Faulkner和Kobayashi课题组对该属海绵的研究较深入, Fattorusso课题组主要研究*P. simplex*海绵, 在其中发现了鞘糖脂类和三萜类特殊成分。环状过氧化物和呋喃环还有内酯及一些脂肪酸衍生物等聚酮类化

合物在该属海绵中广泛存在, 这些化合物大多含有乙基分支, 有学者认为这些乙基分支来源于聚酮类生物合成途径中特殊的丁酸盐结构单元^[73,76]。扁板海绵属海绵在我国南海也有分布, 但我国对该属海绵的研究还不够深入, 对其化学成分及相应的药理作用的研究也较少, 可供参考的资料较少。基于此点, 本文对扁板海绵属海绵的化学成分和药理活性进行综述, 为该属海绵的进一步研究开发提供参考。

参考文献

- [1] Higgs M D, Faulkner D J. Plakortin, an antibiotic from *Plakortis halichondrioides* [J]. *J Org Chem*, 1978, 43(18): 3454-3457.

- [2] Stierle D B, Faulkner D J. Metabolites of three marine sponges of the genus *Plakortis* [J]. *J Org Chem*, 1980, 45(17): 3396-3401.
- [3] Sakemi S, Higa T, Anthoni U, *et al.* Antitumor cyclic peroxides from the sponge *Plakortis lita* [J]. *Tetrahedron*, 1987, 43(1): 263-268.
- [4] Snider B B, Shi Z. Synthesis of antitumor cyclic peroxy ketals related to chondrillin and xestins A and B [J]. *J Org Chem*, 1990, 55(22): 5669-5671.
- [5] Snider B B, Shi Z. Total synthesis of ($\pm$)-chondrillin, ($\pm$)-plakorin, and related peroxy ketals [J]. *J Am Chem Soc*, 1992, 114(5): 1790-1800.
- [6] Murayama T, Ohizumi Y, Nakamura H, *et al.* Plakorin, a potent Ca^{2+} -ATPase activator from the Okinawan marine sponge *Plakortis* sp. [J]. *Cel Mol Life Sci*, 1989, 45(9): 898-899.
- [7] De Guzman F S, Schmitz F J. Peroxy aliphatic esters from the sponge *Plakortis lita* [J]. *J Nat Prod*, 1990, 53(4): 926-931.
- [8] Gunasekera S P, Gunasekera M, Gunawardana G P, *et al.* Two new bioactive cyclic peroxides from the marine sponge *Plakortis angulospiculatus* [J]. *J Nat Prod*, 1990, 53(3): 669-674.
- [9] Davidson B S. Plakortolide. A cytotoxic peroxy lactone from a *Plakortis* sponge [J]. *Tetrahedron Lett*, 1991, 32(49): 7167-7170.
- [10] Kushlan D M, Faulkner D J. A novel per lactone from the Caribbean sponge *Plakortis angulospiculatus* [J]. *J Nat Prod*, 1991, 54(5): 1451-1454.
- [11] Rudi A, Talpir R, Kashman Y, *et al.* Four new C16 1, 2-dioxene-polyketides from the sponge *Plakortis aff simplex* [J]. *J Nat Prod*, 1993, 56(12): 2178-2182.
- [12] Ichiba T, J Scheuer P, Kelly-Borges M. Two cytotoxic 3, 6-epidioxy fatty acids from an indonesian sponge, *Plakortis* sp. [J]. *Tetrahedron*, 1995, 51(45): 12195-12202.
- [13] Patil A D, Freyer A J, Carte B, *et al.* Plakortides, novel cyclic peroxides from the sponge *Plakortis halichondrioides*: Activators of cardiac SR- Ca^{2+} -pumping ATPase [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59(3): 219-223.
- [14] Braekman J C, Daloze D, De Groote S, *et al.* New polyketides from the sponge *Plakortis* sp [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(8): 1038-1042.
- [15] Compagnone R S, Pina I C, Rangel H R, *et al.* Antileishmanial cyclic peroxides from the Palauan sponge *Plakortis aff angulospiculatus* [J]. *Tetrahedron*, 1998, 54(13): 3057-3068.
- [16] Fontana A, Ishibashi M, Kobayashi J. New polyketide peroxides from Okinawan marine sponge *Plakortis* sp. [J]. *Tetrahedron*, 1998, 54(10): 2041-2048.
- [17] Fontana A, Ishibashi M, Shigemori H, *et al.* New cyclic polyketide peroxides from okinawan marine sponge *Plakortis* sp. [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(11): 1427-1429.
- [18] Harrison B, Crews P. Cyclic polyketide peroxides and acyclic diol analogues from the sponge *Plakortis lita* [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(8): 1033-1037.
- [19] Cafieri F, Fattorusso E, Taglialatela-Scafati O, *et al.* Metabolites from the sponge *Plakortis simplex* [J]. *Tetrahedron*, 1999, 55(22): 7045-7056.
- [20] Fattorusso E, Taglialatela-Scafati O, Di Rosa M, *et al.* Metabolites from the sponge *Plakortis simplex*. Part 3: isolation and stereostructure of novel bioactive cycloperoxides and diol analogues [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56(40): 7959-7967.
- [21] Hu J F, Gao H F, Kelly M, *et al.* Plakortides I—L, four new cyclic peroxides from an undescribed Jamaican sponge *Plakortis* sp. (Homosclerophorida, Plakinidae) [J]. *Tetrahedron*, 2001, 57(46): 9379-9383.
- [22] Takada N, Watanabe M, Yamada A, *et al.* Isolation and structures of haterumadioxins A and B, cytotoxic endoperoxides from the okinawan sponge *Plakortis lita* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(3): 356-359.
- [23] Del Sol Jimenez M, Garzon S P, Rodriguez A D. Plakortides M and N, bioactive polyketide endoperoxides from the Caribbean marine sponge *Plakortis halichondrioides* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(10): 1404.
- [24] Rudi A, Afanii R, Gravalos L G, *et al.* Three new cyclic peroxides from the marine sponge *Plakortis aff simplex* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(5): 682-685.
- [25] Pettit G R, Nogawa T, Knight J C, *et al.* Antineoplastic agents. 535.¹ isolation and structure of plakorstatins 1 and 2 from the indo-pacific sponge *Plakortis nigra* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(9): 1611-1613.
- [26] Berru F, Thomas O P, Bon C F L, *et al.* New bioactive cyclic peroxides from the Caribbean marine sponge *Plakortis zyggompha* [J]. *Tetrahedron*, 2005, 61(50): 11843-11849.
- [27] Campagnuolo C, Fattorusso E, Romano A, *et al.* Antimalarial polyketide cycloperoxides from the marine sponge *Plakortis simplex* [J]. *Eur J Org Chem*, 2005, 23: 5077-5083.
- [28] Holzwarth M, Trendel J M, Albrecht P, *et al.* Cyclic peroxides derived from the marine sponge *Plakortis simplex* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(5): 759-761.
- [29] Kossuga M H, Nascimento A M, Reimao J Q, *et al.*

- Antiparasitic, antineuroinflammatory, and cytotoxic polyketides from the marine sponge *Plakortis angulospiculatus* collected in Brazil [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(3): 334-339.
- [30] Dalisay D, Quach T, Gillian N, *et al.* Amplification of cotton effects of a single chromophore through liposomal ordering. Stereochemical assignment of plakinic acids (I–J) from *Plakortis sp.* [J]. *Angew Chem Int*, 2009, 48(24): 4367-4371.
- [31] Manzo E, Ciavatta M L, Melck D, *et al.* Aromatic cyclic peroxides and related keto-compounds from the *Plakortis sp.* component of a sponge consortium [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(8): 1547-1551.
- [32] Dalisay D S, Quach T, Molinski T F. Liposomal circular dichroism. assignment of remote stereocenters in plakinic acids K and L from a *Plakortis-xestospongia* sponge association [J]. *Org Lett*, 2010, 12(7): 1524-1527.
- [33] Fattorusso C, Persico M, Calcinaï B, *et al.* Manadoperoxides A-D from the indonesian sponge *Plakortis cfr. simplex*. [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(6): 1138-1145.
- [34] Feng Y, Davis R A, Sykes M, *et al.* Antitrypanosomal cyclic polyketide peroxides from the australian marine sponge *Plakortis sp* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(4): 716-719.
- [35] Davidson B S. Cytotoxic five-membered cyclic peroxides from a *Plakortis sponge* [J]. *J Org Chem*, 1991, 56(23): 6722-6724.
- [36] Patil A D, Freyer A J, Bean M F, *et al.* The plakortones, novel bicyclic lactones from the sponge *Plakortis halichondrioides*: Activators of cardiac SR- Ca^{2+} -pumping ATPase [J]. *Tetrahedron*, 1996, 52(2): 377-394.
- [37] Sandler J S, Colin P L, Hooper J N A, *et al.* Cytotoxic β -carboline and cyclic peroxides from the palauan sponge *Plakortis nigra* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(9): 1258-1261.
- [38] Bittner C, Burgo A, Murphy P J, *et al.* A synthetic approach to the plakortones [J]. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40(17): 3455-3456.
- [39] Paddon-Jones G C, Hungerford N L, Hayes P, *et al.* Efficient palladium(II)-mediated construction of functionalized plakortone cores [J]. *Org Lett*, 1999, 1(12): 1905-1907.
- [40] Semmelhack M F, Shanmugam P. Development of an approach to the synthesis of the plakortones [J]. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41(19): 3567-3571.
- [41] Hayes P Y, Kitching W. Total synthesis and absolute stereochemistry of plakortone D [J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124(33): 9718-9719.
- [42] Kowashi S, Ogamino T, Kamei J, *et al.* The first total synthesis and absolute stereochemistry of plakortone G from the Jamaican sponge *Plakortis sp* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45(22): 4393-4396.
- [43] Akiyama M, Isoda Y, Nishimoto M, *et al.* Stereocontrolled synthesis of ($\pm$)-methyl 3, 6-epoxy-4, 6, 8-triethyl-2, 4, 9-dodecatrienoate, a major metabolite of Caribbean sponge, *Plakortis halichondrioides*, using reactions of alkylidenecarbenes in one pot [J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46(44): 7483-7485.
- [44] Akiyama M, Isoda Y, Nishimoto M, *et al.* Total synthesis and absolute stereochemistry of plakortone E [J]. *Tetrahedron Lett*, 2006, 47(14): 2287-2290.
- [45] Semmelhack M F, Hooley R J, Kraml C M. Synthesis of plakortone B and analogs [J]. *Org Lett*, 2006, 8(23): 5203-5206.
- [46] Xie X G, Wu X W, Lee H K, *et al.* Total synthesis of plakortone B [J]. *Chem Eur J*, 2010, 16(23): 6933-6941.
- [47] Cafieri F, Fattorusso E, Tagliatalata-Scafati O, *et al.* Metabolites from the sponge *Plakortis simplex*. II.: Isolation of four bioactive lactone compounds and of a novel related amino acid [J]. *Tetrahedron*, 1999, 55(48): 13831-13840.
- [48] Zampella A, Giannini C, Debitus C, *et al.* Amphisterins: a new family of cytotoxic metabolites from the marine sponge *Plakortis quasiampister* [J]. *Tetrahedron*, 2001, 57(1): 257-263.
- [49] Gochfeld D J, Hamann M T. Isolation and biological evaluation of filiformin, plakortide F, and plakortone G from the Caribbean sponge *Plakortis sp* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(11): 1477-1479.
- [50] Gunasekera S P, Isbrucker R A, Longley R E, *et al.* Plakolide A, a new-lactone from the marine sponge *Plakortis sp* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 67(1): 110-111.
- [51] Shen Y C, Prakash C V S, Kuo Y H. Three new furan derivatives and a new fatty acid from a taiwanese marine sponge *Plakortis simplex* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(3): 324-327.
- [52] Williams D E, Allen T M, Van Soest R, *et al.* Glanvillic acids a and b and methyl capucinoate a, new metabolites isolated from the Caribbean sponges *Plakortis halichondrioides* and *Plakinastrella onkodes* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(3): 281-285.
- [53] Epifanio R, Pinheiro L, Alves N. Polyketides from the marine sponge *Plakortis angulospiculatus* [J]. *J Brazil Chem Soc*, 2005, 16: 1367-1371.
- [54] Costantino V, Fattorusso E, Mangoni A, *et al.* Glycolipids from sponges. 6.¹ plakoside A and B, two unique

- prenylated glycosphingolipids with immunosuppressive activity from the marine sponge *Plakortis simplex* [J]. *J Am Chem Soc*, 1997, 119(51): 12465-12470.
- [55] Costantino V, Fattorusso E, Mangoni A, *et al.* Glycolipids from sponges. VII. 1 simplexides, novel immunosuppressive glycolipids from the Caribbean sponge *Plakortis simplex* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9(2): 271-276.
- [56] Costantino V, Fattorusso E, Imperatore C, *et al.* Plaxyloside from the marine sponge *Plakortis simplex*: an improved strategy for nmr structural studies of carbohydrate chains [J]. *Eur J Org Chem*, 2001, 23: 4457-4462.
- [57] Costantino V, Fattorusso E, Imperatore C, *et al.* Glycolipids from sponges 11.¹ isocrasserides, novel glycolipids with a five-membered cyclitol widely distributed in marine sponges [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(6): 883-886.
- [58] West R R, Mayne C L, Ireland C M, *et al.* Plakinidines: cytotoxic alkaloid pigments from the fijian sponge *Plakortis sp* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1990, 31(23): 3271-3274.
- [59] Inman W D, O'Neill-Johnson M, Crews P. Novel marine sponge alkaloids. 1. plakinidine A and B, anthelmintic active alkaloids from a *Plakortis* sponge [J]. *J Am Chem Soc*, 1990, 112(1): 1-4.
- [60] Takeuchi S, Ishibashi M, Kobayashi J. Plakoridine A, a new tyramine-containing pyrrolidine alkaloid from the Okinawan marine sponge *Plakortis sp* [J]. *J Org Chem*, 1994, 59(13): 3712-3713.
- [61] Fattorusso C, Fattorusso E, Ianaro A, *et al.* Simplakidine A, a unique pyridinium alkaloid from the Caribbean sponge *Plakortis simplex* [J]. *Org Lett*, 2003, 5(5): 673-676.
- [62] Borrelli F, Campagnuolo C, Capasso R, *et al.* Iodinated indole alkaloids from plakortis simplex - new plakohypaphorines and an evaluation of their antihistamine activity [J]. *Eur J Org Chem*, 2004, 15: 3227-3232.
- [63] Ralifo P, Sanchez L, Gassner N C, *et al.* Pyrroloacridine alkaloids from plakortis quasiamphiaster: structures and bioactivity [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(1): 95-99.
- [64] Fattorusso E, Romano A, Scala F, *et al.* Simplexidine, a 4-alkylpyridinium alkaloid from the Caribbean sponge *Plakortis simplex* [J]. *Molecules*, 2008, 13(7): 1465.
- [65] Costantino V, Fattorusso E, Imperatore C, *et al.* The first 12-methylhopanoid: 12-methylbacteriohopanetetrol from the marine sponge *Plakortis simplex* [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56(23): 3781-3784.
- [66] Costantino V, Fattorusso E, Imperatore C, *et al.* A biosynthetically significant new bacteriohopanoid present in large amounts in the Caribbean sponge *Plakortis simplex* [J]. *Tetrahedron*, 2001, 57(18): 4045-4048.
- [67] Tsukamoto S, Takeuchi S, Ishibashi M, *et al.* Manzamenones A-F from the Okinawan marine sponges *Plakortis Sp.*: novel dimeric fatty acid derivatives possessing a bicyclo [4. 3. 0]nonane skeleton [J]. *J Org Chem*, 1992, 57(19): 5255-5260.
- [68] Ishibashi M, Takeuchi S, Kobayashi J I. Untenone A, a new cyclopentenone from the Okinawan marine sponge *Plakortis sp.* corresponding to the dienophile in the biosynthesis of manzamenones [J]. *Tetrahedron Lett*, 1993, 34(23): 3749-3750.
- [69] Kobayashi J I, Tsukamoto S, Takeuchi S, *et al.* Manzamenones G and H, new dimeric fatty-acid derivatives from the Okinawan marine sponge *Plakortis sp* [J]. *Tetrahedron*, 1993, 49(27): 5955-5960.
- [70] Takeuchi S, Kikuchi T, Tsukamoto S, *et al.* Three new oxylipins related to 3, 6-dioxo-4-docosenoic acid from Okinawan marine sponges, *Plakortis spp* [J]. *Tetrahedron*, 1995, 51(21): 5979-5986.
- [71] Qureshi A, Stevenson C S, Albert C L, *et al.* Homo- and nor-plakotenin, new carboxylic acids from the palauan sponge *Plakortis lita* [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62(8): 1205-1207.
- [72] Tsuda M, Endo T, Perpelescu M, *et al.* Plakevulin A, a new oxylipin inhibiting DNA polymerases α and γ from sponge *Plakortis* species [J]. *Tetrahedron*, 2003, 59(8): 1137-1141.
- [73] Huang X H, van Soest R, Roberge M, *et al.* Spiculoic acids A and B, new polyketides isolated from the Caribbean marine sponge *Plakortis angulospiculatus* [J]. *Org Lett*, 2003, 6(1): 75-78.
- [74] Faulkner D J, Ravi B N. Metabolites of the marine sponge [J]. *Tetrahedron Lett*, 1980, 21(1): 23-26.
- [75] Abinsay H, Yoshida W Y, Horgen F D, *et al.* Lehualides A-D, metabolites from a hawaiian sponge of the genus *Plakortis* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(9): 1400-1403.
- [76] Kubanek J, Andersen R. Evidence for the incorporation of intact butyrate units in the biosynthesis of triophamine [J]. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38(36): 6327-6330.