

Artigo

Alcaloides Marinhos Bromopirrólicos

Lacerda, R. B.*

Rev. Virtual Quim., 2015, 7 (2), 713-729. Data de publicação na Web: 30 de dezembro de 2014<http://www.uff.br/rvq>**Bromopyrrole Marine Alkaloids**

Abstract: Organic small molecules that are part of the secondary metabolites produced by plants, insects, microorganisms and marine organisms are a rich source of diversity and complexity of unique chemical structures and inspire researchers from different areas of science. Among marine organisms, sponges produce a wide variety of secondary metabolites, many of them having original scaffolds, arousing great interest to medicinal chemistry and pharmacology. These compounds represent an important natural resource in the discovery of new drugs against cancer and other serious diseases. Among them, bromopyrrole alkaloids are part of a family of exclusively marine compounds and are representatives of the chemical diversity of secondary metabolites biosynthesized by marine invertebrates. The interest in this class of natural products has increased due its intriguing and promising pharmacological properties, such as α -blockers, serotonin antagonists, kinase activity inhibitors, neuroprotective, antimalarial, analgesic, anticancer, antibacterial, antifungal and antihistamine. Since the discovery of oroidin, the first member of this alkaloids family, hundreds of structurally related compounds have been described, with many different pharmacological activities. Oroidin alkaloids became a relevant source of inspiration for medicinal chemists and has been widely used as prototypes for the design of new chemical entities with pharmacological activity and have already led to several bioactive synthetic analogs described in the literature.

Keywords: Marine natural products; bromopyrrole alkaloids; pharmacologic activity; bioactive synthetic analogs.

Resumo

As micromoléculas orgânicas que fazem parte dos metabólitos secundários produzidos por plantas, insetos, microorganismos e organismos marinhos constituem uma rica fonte de diversidade e complexidade de estruturas químicas originais que servem de inspiração para as pesquisas nas diversas áreas da ciência. Dentre os organismos marinhos, as esponjas produzem uma grande diversidade de metabólitos secundários, muitos dos quais tem estruturas originais de grande interesse para a farmacologia e química medicinal. Esses compostos representam um importante recurso natural, pois podem levar à produção de novos medicamentos contra o câncer e outras doenças graves. Dentre esses compostos, os alcaloides bromopirrólicos fazem parte de uma família de compostos exclusivamente marinhos e são um exemplo da diversidade química dos metabólitos secundários biossintetizados pelos invertebrados marinhos. O grande interesse nesta classe de produtos naturais tem aumentado particularmente devido a suas intrigantes e promissoras propriedades farmacológicas, tais como bloqueadores α -adrenérgicos, antagonistas serotoninérgicos, inibidores da atividade quinase, neuroprotetores, antimaláricos, analgésicos, anticâncer, antibacterianos, antifúngicos e anti-histamínicos. Desde a descoberta da oroidina, primeiro membro desta família de alcaloides, centenas de compostos originais estruturalmente relacionados, com diferentes atividades farmacológicas, foram descobertos e descritos na literatura. Esses alcaloides oroidínicos tem sido importante fonte de inspiração para os químicos medicinais e vem sendo amplamente utilizados como protótipos para o planejamento de novas entidades químicas com atividade farmacológica e, já originaram diversos análogos sintéticos bioativos descritos na literatura.

Palavras-chave: Produtos naturais marinhos; alcaloides bromopirrólicos; atividade farmacológica; análogos sintéticos bioativos.

* Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Seropédica-RJ, Brasil.

✉ renlacerda@ufrj.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20150032](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150032)

Alcaloides Marinhos Bromopirrólicos

Renata B. Lacerda*

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Seropédica-RJ, Brasil.

* renlacerda@ufrj.br

Recebido em 2 de dezembro de 2014. Aceito para publicação em 2 de dezembro de 2014

1. Produtos Naturais de Origem Marinha

2. Os Alcaloides Bromopirrólicos

2.1. Oroidina

2.2. Dispacamidas

2.3. Nagelamidas

2.4. Himenialdisina

3. Análogos Sintéticos Bioativos

4. Conclusões

1. Produtos Naturais de Origem Marinha

A natureza é a responsável pela produção da maioria das substâncias orgânicas conhecidas, sendo o reino vegetal o principal responsável por grande parte da diversidade e complexidade química conhecida e registrada na literatura até os dias atuais.¹ A variedade de micromoléculas orgânicas que fazem parte dos metabólitos secundários produzidos por plantas, insetos, micro-organismos e organismos marinhos é uma consequência de milhões de anos de evolução de diferentes organismos e espécies e, apesar do papel antipredatório ser considerado sua principal função ecológica, estes metabólitos constituem uma rica fonte de diversidade e complexidade de estruturas químicas originais e propriedades

farmacológicas que servem de inspiração para as pesquisas nas diversas áreas da ciência.^{2,3}

A maioria das moléculas naturais marinhas são produzidas por invertebrados, como esponjas, corais, briozoários e ascídias, e pertencem a diferentes classes estruturais, como poliéteres, terpenos, alcaloides, macrolídeos e polipeptídeos.^{2,3} As esponjas produzem uma grande diversidade de metabólitos secundários, muitos dos quais tem estruturas químicas originais de grande interesse para as pesquisas nas áreas de farmacologia e química medicinal.^{4,5} Esses compostos representam um importante recurso natural, pois podem levar à produção de medicamentos mais eficazes contra o câncer e várias outras doenças graves, como as causadas por vírus, bactérias ou fungos. Dentre os organismos marinhos, as esponjas são um dos grupos com maior percentagem

de espécies produtoras de compostos com atividades antibióticas, antitumorais e antivirais.⁵

Os alcaloides são reconhecidos pelo seu importante papel na química medicinal devido a seu amplo espectro de atividades biológicas.⁶ Entre os alcaloides de origem marinha, os bromopirrólicos se destacam por constituírem uma família de alcaloides

exclusivamente marinhos os quais são amplamente distribuídos em esponjas do mar⁷ pertencentes ao gênero *Agelas*, *Axinella*, *Acanthella*, *Pseudoaxinyssa* e *Hymeniacion*, e representam um importante exemplo da grande variedade de metabólitos secundários formados por esponjas marinhas (Figura 1).

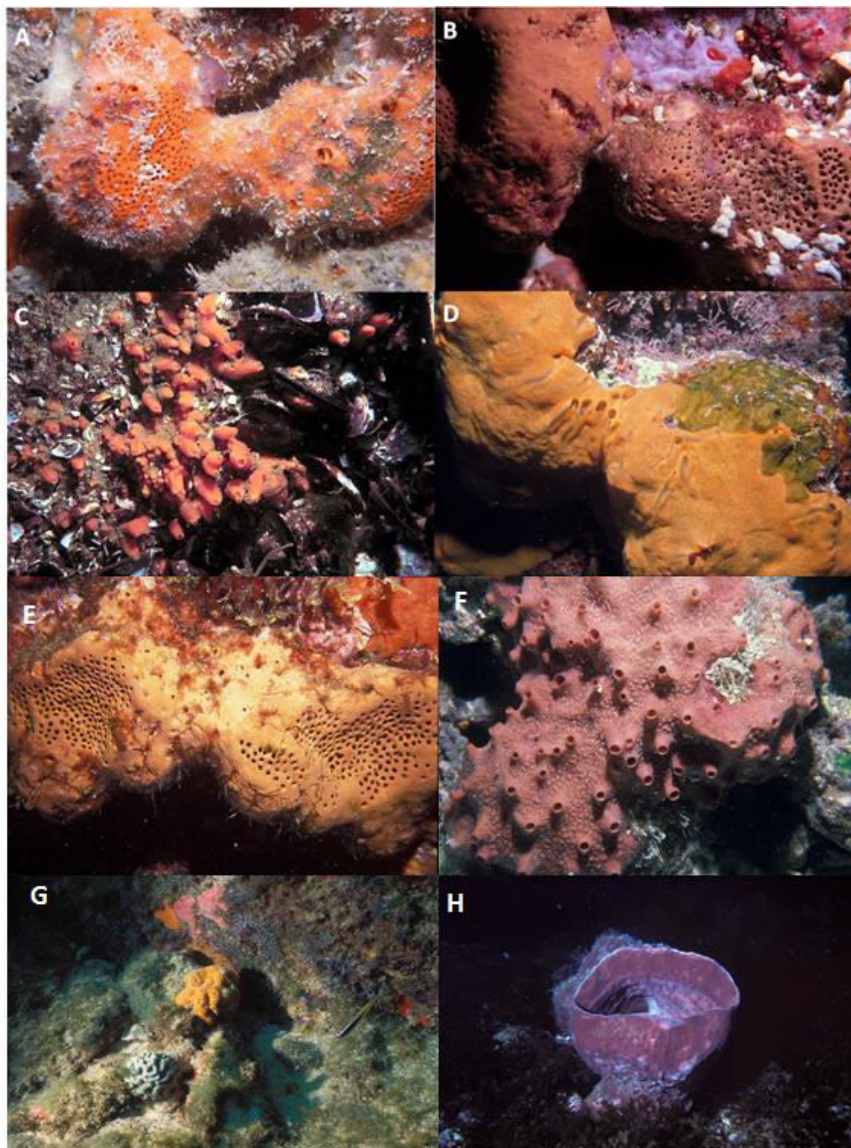


Figura 1. Esponjas marinhas. **A-** *Agelas clathrodes* parcialmente recoberta por algas e sedimentos. Fotografada na Baía Potiguar - RN (Foto F. Moraes, 2007); **B-** *Agelas díspar*. Espécime fotografado em Lúias ou Pedras Secas (Fernando de Noronha), a 15-18 m de profundidade (Foto G. Muricy, 1990); **C-** *Hymeniacion heliophila* Parker. Fotografia feita no costão do Clube Costa Brava (Rio de Janeiro), a 3 m de profundidade (Foto G. Muricy); **D-** *Spirastrella hartmani* fotografada no Atol das Rocas (Foto F. Moraes); **E-** *Agelas díspar* (Foto F. Moraes); **F-** *Amphimedon compressa* (Foto F. Moraes); **G-** *Axinella corrugata* (Foto F. Moraes); **H-** *Xestospongia muta* (Foto F. Moraes)

2. Os Alcaloides Bromopirrólicos

Os alcaloides bromopirrólicos fazem parte de uma família de compostos exclusivamente marinhos e são um exemplo da diversidade química dos metabólitos secundários biossintetizados pelos invertebrados do mar.^{8,9} Dentre os organismos marinhos as esponjas do mar são conhecidas por serem a mais rica e importante fonte desta fascinante classe de alcaloides, que se destacam tanto pela sua diversidade e originalidade estrutural como pela riqueza de atividades farmacológicas.¹⁰

Estes metabólitos secundários são caracterizados estruturalmente pela presença das subunidades mono ou dibromopirrólica, carboxamida e imidazólica funcionalizada, conectadas através de uma

cadeia espaçadora alifática, geralmente propílica, funcionalizada ou não. Esses compostos podem existir como monômeros ou dímeros deste quimiotipo, aumentando ainda mais a variabilidade estrutural desta classe de alcaloides.¹¹ A maioria dos alcaloides marinhos bromopirrólicos são coletivamente chamados de alcaloides oroidínicos, em referência ao primeiro e mais simples membro representante da classe, a oroidina (**1**).^{12,13} Dentre os mais de cento e sessenta membros conhecidos desta classe de alcaloides, isolados de mais de vinte esponjas de vários gêneros, podemos citar alguns exemplos como a himenidina (**2**),¹⁴ midpacamida (**3**),¹⁵ ageladina (**4**),¹⁶ as dispacamidas (**5A-D**),¹⁷ taurodispacamida A (**6**),¹⁸ a 2-bromoceramadina (**7**),¹⁹ dispirina (**8**)²⁰ e muknadinas E (**9**)²¹ e G (**10**)¹⁹ (Figura 2).

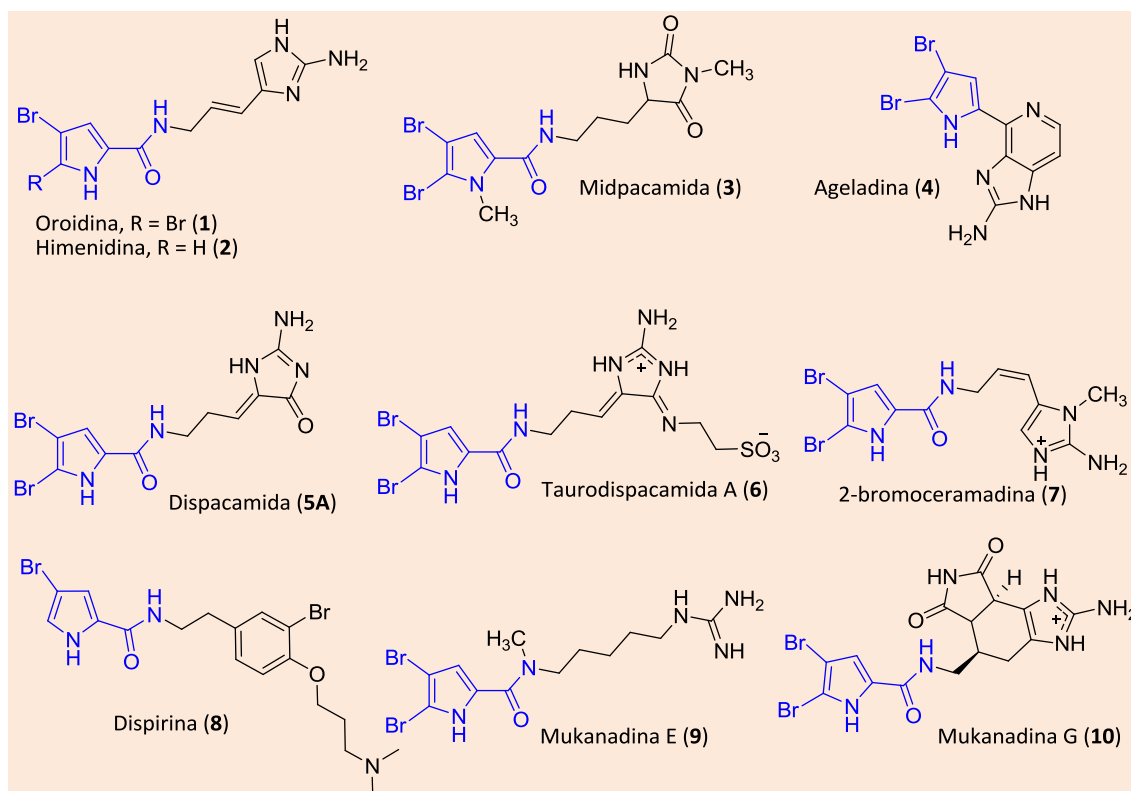


Figura 2. Estruturas químicas de alguns representantes da classe dos alcaloides marinhos oroidínicos

Do ponto de vista ecológico, o papel antipredatório destes alcaloides pode ser considerado sua principal função biológica,²² mas a variedade de atividades farmacológicas apresentada por esta classe de compostos faz dela fonte de investigação como importantes alvos sintéticos visando a caracterização de novos protótipos para estudos químicos, farmacológicos e físico-químicos candidatos a novos fármacos e/ou como ferramentas de uso em biologia celular.^{23,24} Desde o isolamento do primeiro membro deste grupo, a oroidina (**1**)^{12,13} ao longo dos últimos mais de quarenta anos um expressivo número de moléculas similares e/ou relacionadas foram encontradas, e o grande interesse nesta classe de compostos tem aumentado particularmente devido a suas intrigantes e promissoras atividades farmacológicas, tais como bloqueadores α -adrenérgicos,²⁵ antagonistas serotoninérgicos,²³ inibidores da atividade quinase,²⁶ neuroprotetores,²⁷ antimaláricos,²⁸ anticâncer,²⁹ antibacterianos,³⁰ antifúngicos³⁰ e anti-histamínicos.^{17,24}

2.1. Oroidina

A oroidina (**1**) é o alcaloide marinho bromopirrólico de maior abundância e é considerado como o precursor biogenético dos demais alcaloides desta classe. Como mencionado anteriormente, foi o primeiro membro desta classe de compostos a ser isolado, em 1971 da esponja marinha *Agelas oroides*, sendo o membro mais simples desta classe de alcaloides marinhos e dando nome a mesma. A oroidina (**1**) tem uma estrutura linear e aquiral (Figura 3).^{12,13} Ela se caracteriza pela presença do núcleo dibromopirrol carboxamida conectado através de uma cadeia propenilica ao anel imidazólico, sua síntese foi descrita em 2006 e desde então vários análogos sintéticos, como por exemplo inibidores da formação de biofilmes microbianos, vem sendo descritos.^{31,32}

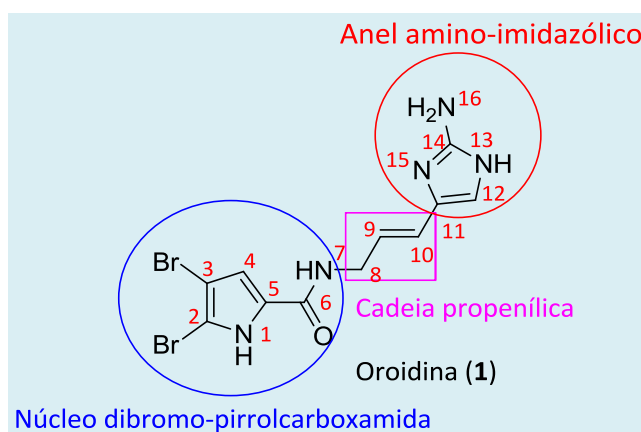


Figura 3. Estrutura química da oroidina (**1**)

2.2. Dispacamidas

As dispacamidas (**5A-D**) são importantes alcaloides marinhos bromopirrólicos isolados de diversas espécies de *Agelas* caribenhas (*A. conifera*, *A. longissima*, *A. clathrodes*, *A. dispar*) e possuem como característica estrutural a presença de uma unidade

aminoimidazolônica conectada ao núcleo bromopirrólico através de uma cadeia espaçadora propenilica, que é hidroxilada nas dispacamidas C e D.³³ Várias rotas sintéticas para a obtenção das dispacamidas já foram descritas e revisadas na literatura.^{34,35} As dispacamidas (**5A-D**) tem como característica farmacológica uma atividade antagonista não competitiva na faixa de micromolar sobre os

receptores histaminérgicos. A atividade anti-histamínica das dispacamidas (**5A-D**) foi observada em modelo *in vitro* de contração do íleo de cobaia e estes alcaloides se mostraram completamente inativos sobre os receptores colinérgicos e serotoninérgicos, os quais são alvos de outros membros estruturalmente relacionados às dispacamidas (**5A-D**).^{17,24} A dispacamida B mostrou ainda atividade antiplasmodial contra a cepa multirresistente K1 de *Plasmodium falciparum* (IC₅₀ = 1,34 µM/ml).³⁶

Estruturalmente, a dispacamida (**5**) se diferencia da oroidina (**1**) pela isomerização e

posição da ligação dupla e, também pela oxidação do anel imidazólico, que se torna uma imidazolona (Figura 4). Diferentemente da oroidina que possui uma ligação dupla com configuração *E* entre os carbonos C-9 e C-10 em sua cadeia espaçadora propenilica, nas dispacamidas a ligação dupla está entre os carbonos C-10 e C-11 na cadeia espaçadora e tem configuração *Z* devido ao nitrogênio do anel imidazolônico ser o grupo de maior prioridade na regra CIP (Cahn Ingold Prelog).³⁷ Adicionalmente, a cadeia espaçadora das dispacamidas C e D é hidroxilada no carbono 9.²⁴

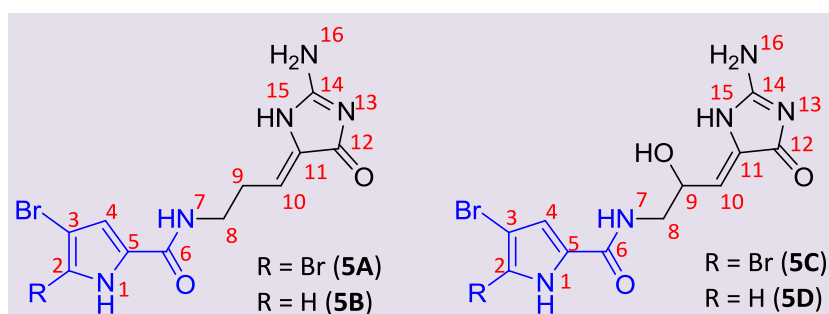


Figura 4. Estruturas químicas das dispacamidas (5A-D)

2.3. Nagelamidas

As nagelamidas são alcaloides bromopirrólicos monoméricos (**11U-W**) e diméricos acíclicos (**11X-Z**) isolados de extratos de esponjas marinhas *Agelas sp.*

A nagelamidas U e V possuem como características estruturais a presença das subunidades amídica dibromopirrólica, guanidínica e ácido etanossulfônico conectadas a um anel heterociclo pirrolidinona (ou anel γ -lactâmico). As duas se diferenciam estruturalmente apenas pela configuração do carbono três da pirrolidinona. A nagelamida W se caracteriza pela presença da subunidade amídica dibromopirrólica conectada por um espaçador metilênico a um anel aminoimidazólico que se liga a outro anel

idêntico.³⁸

As nagelamidas U e V são os primeiros exemplos de um alcaloide bromopirrólico contendo o anel γ -lactâmico e a nagelamida W é o primeiro alcaloide bromopirrólico com duas unidades aminoimidazolônicas na mesma molécula (Figura 5).³⁸

As nagelamidas X e Y (Figura 6) são exemplos de alcaloides bromopirrólicos diméricos com um novo esqueleto tricíclico, que consiste das subunidades tetra-hidrobenzaminoimidazol e aminoimidazolidina espiro-conectadas. As nagelamidas X e Y são derivadas da oroidina (**1**) e taurodispacamida A (**6**) por cicloadição. A nagelamida Z é o primeiro alcaloide bromopirrólico dimérico com dimerização em C-8.³⁹

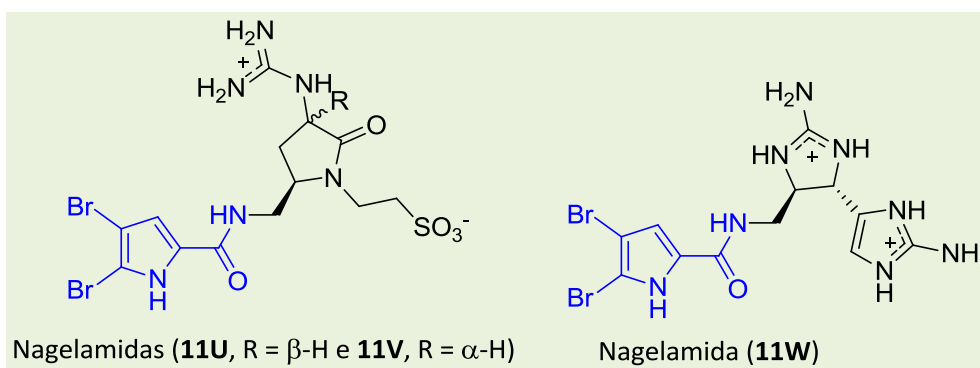


Figura 5. Estrutura química das nagelamidas (**11U-W**)

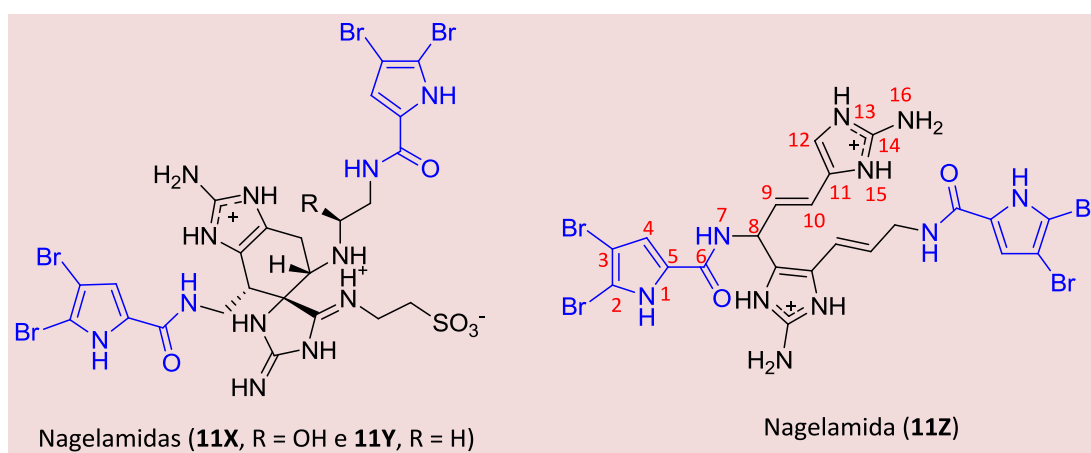


Figura 6. Estrutura química das nagelamidas (**11X-Z**)

As nagelamidas U, W, X-Z são exemplos de alcaloides marinhos bromopirrólicos com atividade antimicrobiana. As nagelamidas U e W tem atividade antimicrobiana contra *Candida albicans* com IC₅₀ de 4 μ g/mL e a nagelamida Z apresentou IC₅₀ de 0.25 μ g/mL.^{38,39}

2.4. Himenialdisina

A himenialdisina (**12**) é um monômero cíclico originalmente descrito e caracterizado, em 1982, por difração de raios X. Este alcaloide foi isolado junto com inúmeros metabólitos a partir de uma variedade de esponjas marinhas incluindo espécies *Hymeniacidon*. Na estrutura de **12** o espaçador propílico, característico de vários membros da classe, se encontra ciclizado no anel pirrólico formando o núcleo heterociclo

tetra-hidropirrolazoepinona (Figura 7).⁴⁰ A himenialdisina (**12**) é descrita na literatura por sua atividade inibitória sobre múltiplas quinases, com atividade na faixa de nanomolar para várias delas, tendo potencial para o tratamento do câncer, doenças inflamatórias e diabetes tipo 2.⁴¹ O composto **12** também se mostrou capaz de inibir a fosforilação de várias proteínas neuronais sendo um importante protótipo para o desenvolvimento de novas moléculas para o tratamento de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (DA) e o mal de Parkinson. A himenialdisina (**12**) é um potente inibidor ATP competitivo de quinase dependente de ciclina 1 (CDK1/ciclina B IC₅₀ = 22 nM) e 2 (CDK2/ciclina E, IC₅₀ = 40 nM), é um potente inibidor da glicogênio sintase quinase 3 β (GSK3 β , IC₅₀ = 10 nM) o que sugere uma aplicação potencial no tratamento de doenças neurodegenerativas e diabetes.⁴² O seu análogo não bromado (**13**),

outro produto natural marinho, é descrito na literatura por sua boa atividade inibitória sobre as *checkpoint kinase 1* e *2*,¹ que são serina/treonina quinases envolvidas na regulação do ciclo celular.⁴³

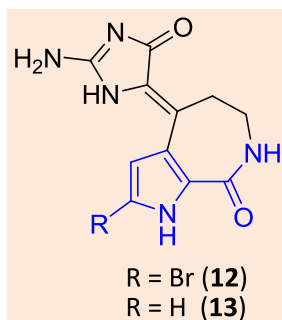


Figura 7. Estrutura química himenialdisina (12) e seu análogo natural não bromado (13)

3. Análogos Sintéticos Bioativos

Desde a descoberta da oroidina em 1971, um expressivo número de moléculas similares ou relacionadas aos alcaloides marinhos bromopirrólicos vem sendo descobertas e avaliadas farmacologicamente. O interesse nesta classe de metabólitos secundários de origem marinha vem aumentando principalmente devido a sua grande diversidade de atividades farmacológicas. Estes fatos aliados à crescente necessidade que a Química

¹ As *checkpoint kinases 1* e *2* são proteínas serina/treonina quinases envolvidas na regulação do ciclo celular, são ativadas quando há um dano no DNA celular, ativando o início dos processos de reparação. Elas limitam a progressão do ciclo celular e previnem a replicação das células até que o DNA danificado seja reparado.

O planejamento de inibidores dessas proteínas quinases constituem uma estratégia para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento do câncer.

Medicinal tem de descobrir e/ou inventar novas entidades químicas (NEQ) com atividade farmacológica de interesse terapêutico, tem aumentado significativamente o interesse por esta classe de compostos, que é a mais bem conhecida classe de produtos naturais de origem marinha. Um grande número de análogos sintéticos dos alcaloides marinhos bromopirrólicos vem sendo descritos na literatura, estes compostos são planejados através de várias estratégias de química medicinal, como por exemplo a hibridação molecular⁴⁴ e o bioisosterismo,⁴⁵ para as mais diversas atividades terapêuticas, com destaque para alvos farmacológicos envolvidos no tratamento de câncer, infecções fúngicas e bacterianas, alergias, esquizofrenia, doenças crônicas neurodegenerativas, doenças inflamatórias, etc. Alguns exemplos desses análogos sintéticos e suas respectivas atividades farmacológicas são descritos a seguir.

Agentes antimicrobianos

As doenças infecciosas constituem um problema de saúde mundial devido ao aumento do número de casos de resistência bacteriana aos fármacos utilizados, o que é um resultado direto do uso crescente desses agentes nas últimas décadas. Adicionalmente, existem também alguns tipos de infecções que ainda não encontram tratamento mesmo com o grande arsenal terapêutico existente nos dias de hoje.⁴⁶ Dessa forma, a busca por novos agentes antimicrobianos capazes de tratar cepas resistentes e outras doenças infecciosas ainda sem tratamento disponível continua sendo um desafio para os químicos medicinais.

Inseridos neste contexto e explorando a diversidade química e farmacológica dos alcaloides bromopirrólicos oroidínicos, Rane e colaboradores descreveram o planejamento e a síntese de vinte novos compostos análogos desta classe de

metabólitos secundários planejados pela hibridação molecular⁴⁴ da subunidade 4,5-dibromopirrólica com a estrutura privilegiada⁴⁷ 1,3,4-oxadiazólica. Os autores estudaram também a substituição dos espaçadores amida e éster, característicos de muitos desses alcaloides, pelo bioisótero 1,3,4-oxadiazol e investigaram o efeito de vários substituintes no anel sobre a atividade antimicrobiana e antitubercular. Vários

análogos sintetizados foram ativos contra *Staphylococcus aureus* e/ou *Escherichia coli* como exemplificados aqui pelos compostos híbridos **14-17** (Figura 8). Adicionalmente os resultados também revelaram alguns compostos (**16** e **17**) como protótipos promissores para o desenvolvimento de novos compostos para o tratamento da tuberculose.⁴⁸

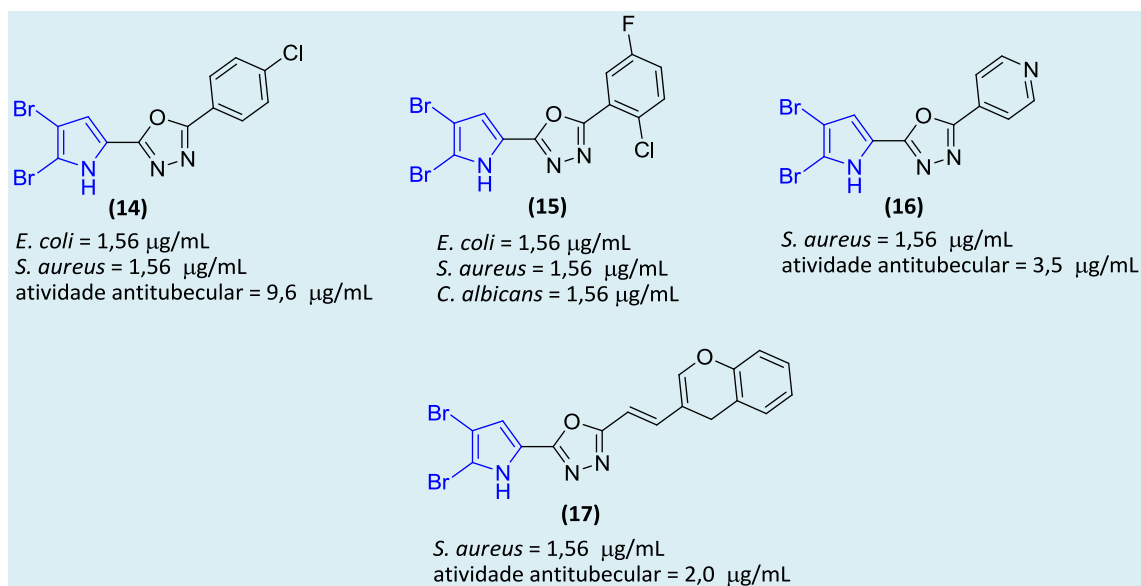


Figura 8. Compostos híbridos 1,3,4-oxadiazólicos (**14-17**) análogos sintéticos dos alcaloides marinhos bromopirrólicos com atividade antibacteriana e antitubercular

A hibridação molecular⁴⁴ também foi utilizada por Takale e colaboradores no planejamento de derivados 2-pirrol-carboxamídicos candidatos a agentes antimicrobianos. Nessas moléculas as subunidades 2-pirrol carboxamida e ácido cinâmico foram combinadas através de um

espaçador etilênico. Dentre os compostos sintetizados alguns mostraram modesta atividade contra bactérias gram positivas e gram negativas e, podemos destacar o derivado pirrólico carboxamídico não bromado **18** com atividade de 3µg/mL contra *S. aureus* (Figura 9).³¹

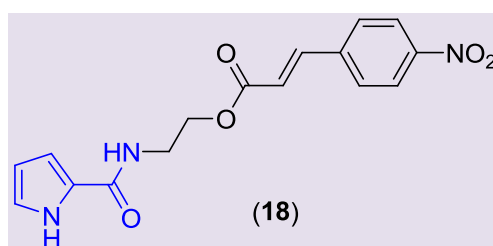


Figura 9. Análogo sintético pirrólico 2-carboxamídico não bromado com atividade antimicrobiana

Agentes neuroprotetores

As doenças neurodegenerativas, como por exemplo as doenças de Alzheimer e Parkinson, são importantes fatores de morbidade mundial e representam hoje uma das mais importantes causas de mortalidade no mundo, sendo de grande interesse o desenvolvimento de novos medicamentos com atividade neuroprotetora tanto para a prevenção quanto para o tratamento dessas doenças.⁴⁹

Com o objetivo de descobrir novos inibidores de proteínas quinases terapeuticamente úteis como agentes neuroprotetores, recentemente Guiheneuf e colaboradores descreveram a síntese de novos derivados da rodanina baseados na estrutura do alcaloide marinho bromopirrólico dispacamida A (**5**). Nos novos

análogos sintéticos a subunidade 2-aminoimidazolônica característica da dispacamida (**5**) foi substituída pela subunidade 5-arilidênica da rodanina. Os derivados foram submetidos à triagem farmacológica contra algumas proteínas quinases importantes para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Dentre os compostos estudados o derivado **19** (Figura 10), contendo o anel tiooxatiazolidinona, mostrou atividade promissora contra DYRK1A (*dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation-regulated kinase 1A*), uma serina/treonina quinase essencial para o desenvolvimento e função cerebral, com valor de IC₅₀ de 5,7 μM sendo um importante candidato para otimização estrutural, obtenção de compostos mais potentes e estudos de correlações estrutura-atividade.⁵⁰

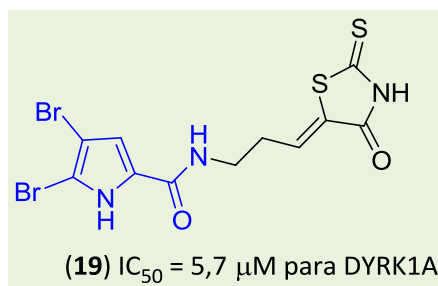


Figura 10. Análogo sintético da dispacamida A (**5**) com atividade inibitória sobre a DYRK1A

Agentes anti-histamínicos

A histamina é uma amina biogênica envolvida principalmente em respostas imunes locais e está envolvida em várias doenças humanas como alergias, asma brônquica e úlcera péptica. Estudos também sugerem a participação em doenças do sistema nervoso central como a doença de Alzheimer (DA) e déficit de atenção. A histamina exerce suas ações em quatro tipos diferentes de receptores acoplados a proteína G (H1-H4) que são alvos farmacológicos validados para várias doenças

e alvos potencias ainda em estudos para várias outras.

Kennedy e colaboradores descreveram a atividade anti-histamínica nos receptores H3 humanos para o alcaloide bromopirrólico dispirina (**8**) (IC₅₀ = 2,35 μM)⁵¹ e baseados em sua estrutura química sintetizaram uma nova quimioteca de derivados com o objetivo de otimizar sua atividade inibitória além de validar este alcaloide marinho como um novo protótipo para o desenvolvimento de novos antagonistas H3. Os estudos de Kennedy e colaboradores levaram à identificação de dois novos inibidores dos receptores H3, os análogos sintéticos do alcaloide marinho bromopirrólico dispirina contendo os anéis

heterociclos de cinco membros oxazol (**20**) e tiazol (**21**) (Figura 11) substituindo o núcleo bromopirrólico. Estes análogos bioativos são

antagonistas H3 otimizados em relação ao protótipo natural dispirina (**8**).⁵²

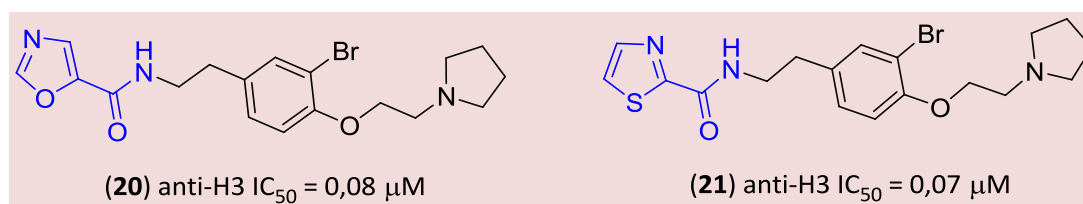


Figura 11. Análogos sintéticos oxazólico (**20**) e tiazólico (**21**) do alcaloide oroidínico dispirina (**8**) com atividade antagonista H3 otimizada

Agentes anticâncer

Apesar do grande avanço alcançado recentemente na descoberta de novos fármacos para o tratamento do câncer, principalmente através da descoberta e validação de novos alvos terapêuticos como as proteínas quinases, o câncer continua sendo a principal causa de morte em todo o mundo. A descoberta de novas micromoléculas capazes de controlar os processos de crescimento e proliferação celular continua sendo um desafio para os pesquisadores principalmente devido a sua natureza multifatorial, desenvolvimento de resistência, toxicidade dos fármacos, etc. E, dentre as fontes de produtos naturais os organismos marinhos são uma importante fonte de metabólitos secundários com atividade antiproliferativa.⁵³

Em 2013 Rane e colaboradores descreveram novos análogos sintéticos de alcaloides bromopirrólicos desenhados como compostos híbridos de chalconas, isoxazois e flavonas aos quais foram incorporados a subunidade 4,5-dibromopirrólica. Os autores também investigaram o efeito da *N*-metilação da subunidade pirrólica sobre a atividade anticâncer dos novos híbridos, que foram avaliados frente a cinco linhagens de células cancerígenas humanas usando o teste do MTT (redução do 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil brometo de tetrazolina, um tetrazol amarelo, para formar o formazan, roxo, pelas enzimas mitocondriais das células). Os resultados obtidos pelo grupo mostraram que a introdução do núcleo 4,5-dibromopirrol, característico dos alcaloides oroidínicos, nas chalconas, isoxazois e flavonas melhorou o potencial anticâncer dos compostos avaliados, como por exemplo nos compostos híbridos **22-25** (Figura 12).⁵⁴

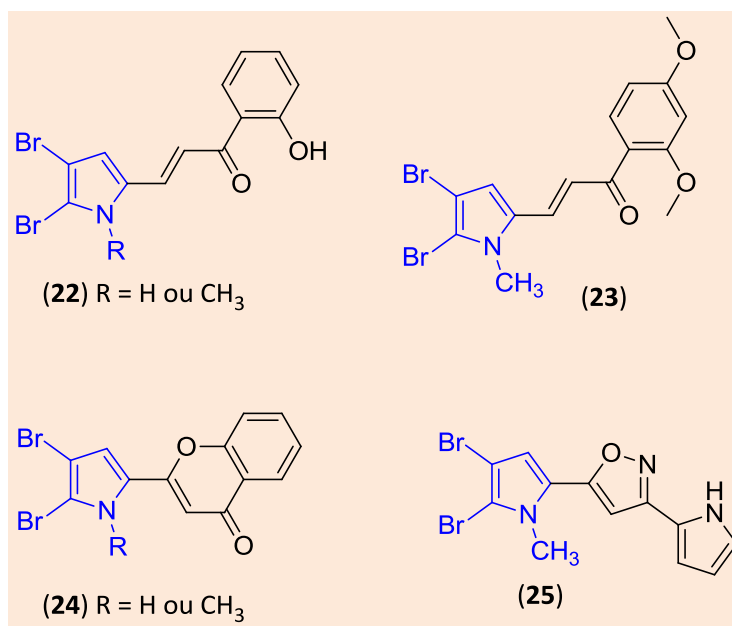


Figura 12. Novos análogos de alcaloides marinhos bromopirrólicos híbridos de chalcona (**22** e **23**), flavona (**24**) e isoxazol (**25**) com atividade anticâncer

A himenialdisina é um importante inibidor de quinases ciclina-dependentes (CDK's) que, entre outras funções, estão envolvidas no controle de ciclo celular e controle transcricional, e das *checkpoint kinases* 1 e 2, que também são proteínas quinases reguladoras do ciclo celular.⁴² A himenialdisina (**12**) tem como característica estrutural a presença do farmacóforo heterociclo fundido azepinona e é um importante protótipo para o planejamento de compostos anticâncer.⁴¹ O núcleo heterociclo azepinona também está presente na estrutura da kenpaulona (**26**) (Figura 13), uma indolazepinona sintética capaz de inibir as quinases dependentes de ciclina CDK1/ciclina B (IC₅₀ = 0,4 μM) e CDK2/ciclina A (IC = 0,68 μM). Assim como a himenialdisina (**12**), o seu análogo estrutural sintético kenpaulona (**26**)⁵⁵ também vem sendo empregado como protótipo no planejamento de novos inibidores de proteínas quinases. O derivado indólico **27**

(Figura 13) é um exemplo de análogo sintético do alcaloide bromopirrólico himenialdisina (**12**), descrito por Nguyen e colaboradores em 2011,⁵⁶ e é um potente inibidor das *checkpoint kinases* 1 (IC₅₀ = 220,4 nM) e 2 (IC₅₀ = 13,5 nM), que são importantes alvos para o desenvolvimento de fármacos para o tratamento do câncer,⁴³ além de inibir a produção de interleucina 2 (IC₅₀ = 3,5 μM) e TNFα (IC₅₀ = 8.2 μM), adicionalmente também possui excelente atividade inibitória sobre o crescimento de células T de leucemia (IC₅₀ = 1,7 μM).⁵⁷ A himenialdisina (**12**) também foi protótipo para o planejamento da série de derivados hidrazônicos pirrólicos e indólicos descritos por Wan e colaboradores, representados aqui pelo derivado 7-fluoroindólico **28** (IC₅₀ de 0,081 μM para CDK5/p25, IC₅₀ de 0,171 μM para GSK3β e IC₅₀ de 1,3 μM para CDK1/ciclina B), os quais apresentaram atividade antiproliferativa otimizadas em relação ao protótipo.⁵⁸

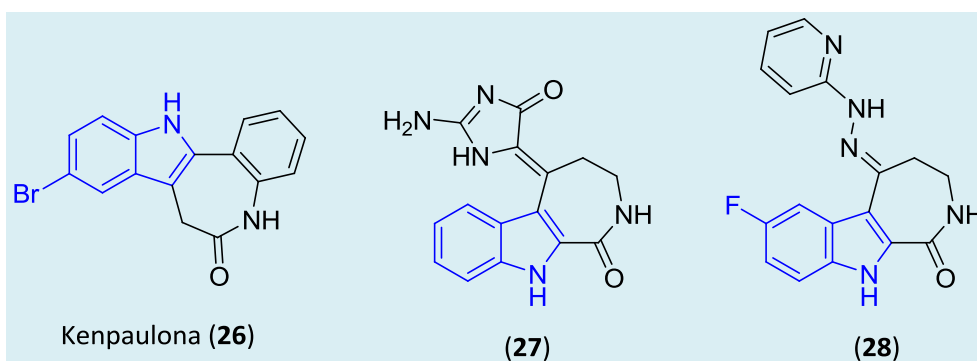


Figura 13. Estrutura da kenpaulona (26), análogo indólico da himenialdisina 27 e derivado hidrazônico (28)

Também baseados no farmacóforo tetra-hidroazepinona presente em muitos compostos naturais marinhos bioativos, como o alcaloide bromopirrólico himenialdisina (12), White e colaboradores descreveram a síntese e avaliação farmacológica de uma nova série de oximas

bromopirrólicas (29) e bromoindólicas (30) (Figura 14). Os compostos descritos por White e colaboradores mostraram atividade antiproliferativa comparável à kenpaulona (26) caracterizando-se como novos candidatos a agentes anti-proliferativos e como protótipos para futura otimização.⁵⁹

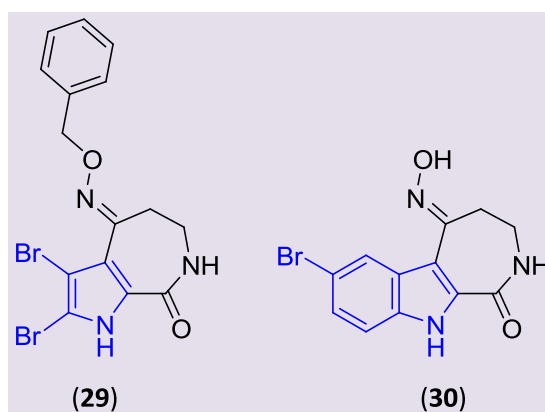


Figura 14. Novas oximas bromopirrólicas (29) e bromoindólicas (30) contendo o núcleo tetraidroazepinona

4. Conclusões

Os alcaloides marinhos bromopirrólicos constituem uma das classes de alcaloides com maior diversidade química e farmacológica conhecida e registrada na literatura. Estes produtos naturais representam um fascinante exemplo da diversidade estrutural de metabólitos secundários produzidos por organismos marinhos e a vasta quantidade de atividades

biológicas descritas demonstram uma grande oportunidade para as pesquisas em Química Medicinal. Apesar da surpreendente diversidade estrutural, do expressivo número de compostos bioativos e dos muitos relatos de análogos sintéticos com atividade farmacológica com potencial terapêutico, os alcaloides oroidínicos ainda tem enorme potencial químico e farmacológico a ser explorado para o planejamento e síntese de novos candidatos a protótipos de fármacos.

Agradecimentos

Aos Doutores Fernando Coreixas de Moraes e Guilherme Ramos da Silva Muricy (Museu Nacional, Universidade Federal do Rio de Janeiro) por terem gentilmente autorizado a utilização das imagens das esponjas marinhas contidas na Figura 1.

Referências Bibliográficas

- ¹ Mishra, B. B.; Tiwari, V. K. Natural products: An evolving role in future drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46*, 4769. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- ² Mayer, A. M. S., Rodriguez, A. D.; Tagliatela-Scafati, O.; Fusetani, N. Marine pharmacology in 2009-11: Marine compounds with antibacterial, antidiabetic, antifungal, anti-inflammatory, antiprotozoal, antituberculosis and antiviral activities; affecting the immune and nervous system, and other miscellaneous mechanisms of action. *Marine Drugs* **2013**, *11*, 2510. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³ Faulkner, D. J. Highlights of marine natural products chemistry (1972-1999). *Natural Products Reports* **2000**, *17*, 1. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- ⁴ Selvin, J.; Lipton, A. P. Biopotentials of secondary metabolites isolated from marine sponges. *Hydrobiologia* **2004**, *513*, 231. [[CrossRef](#)]
- ⁵ Sipkema, D.; Franssen, M. C. R.; Osinga, R.; Tramper, J.; Wijffels, R. H. Marine sponges as pharmacy. *Marine Biotechnology* **2005**, *7*, 142. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶ Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O.; *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology*, Wiley-VCH, 2008.
- ⁷ Al Mourabit, A.; Potier, P. Sponge's molecular diversity through the ambivalent reactivity of 2-aminoimidazole: A universal chemical pathway to the oroidin-based pyrrole-imidazole alkaloids and their palau'amine congeners. *European Journal of Organic Chemistry* **2001**, 237. [[CrossRef](#)]
- ⁸ Faulkner D. J. Marine natural products. *Natural Product Reports* **2002**, *19*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹ Faulkner D. J. Marine natural products. *Natural Product Reports* **2000**, *17*, 7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰ Rane, R.; Sahu, N.; Shah, C.; Karpoomath, R. Marine bromopyrrole alkaloids: Synthesis and diverse medicinal applications. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2014**, *14*, 253. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹ Arndt, H.; Riedrich, M. Synthesis of marine alkaloids from the oroidin family. *Angewandte Chemie* **2008**, *47*, 4785. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹² Forenza, S.; Minale, L.; Riccio, R. New bromo-pyrrole derivatives from sponges *agelas-oroides*. *Chemical Communications* **1971**, 1129. [[CrossRef](#)]
- ¹³ Garcia, E.; Benjamin, L. E.; Frye, R. I. Reinvestigation into the structure of oroidin, a bromopyrrole derivative from marine sponge. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1973**, 78. [[CrossRef](#)]
- ¹⁴ Kobayashi, J.; Ohizumi, Y.; Nakamura, H.; Hirata, Y. A novel antagonist of serotonergic receptors, hymenidin, isolated from the Okinawan marine sponge *Hymeniacidon sp.* *Experientia* **1986**, 1176. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵ Chevolut, L.; Padua, S.; Ravi, B. N.; Blyth, P. C.; Scheuer, P. J. Isolation of 1-methyl-4,5-dibromopyrrole-2-carboxylic acid and its 3'-(hydantoyl)propylamide (midpacamide) from a marine sponge. *Heterocycles* **1977**, *7*, 891. [[CrossRef](#)]
- ¹⁶ Fujita, M.; Nakao, Y.; Matsunaga, S.; Seiki, M.; Itoh, Y.; Yamashita, J.; Van Soest R. W. M.; Fusetani, N. Ageladine A: An antiangiogenic matrixmetalloproteinase inhibitor from the marine sponge *Agelas nakamurai*. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 15700. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷ Cafieri, F.; Fattorusso, E.; Mangoni, A.; Tagliatela-Scafati, O. Dispacamides, anti-histamine alkaloids from Caribbean *Agelas* sponges. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 3587. [[CrossRef](#)]

- ¹⁸ Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O. Two novel pyrrole-imidazole alkaloids from the Mediterranean sponge *Agelas oroides*. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 9917. [CrossRef]
- ¹⁹ Kusama, T.; Tanaka, N.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Gono, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. Bromopyrrole alkaloids from a marine sponge *Agelas sp.* *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2014**, *62*, 499. [CrossRef]
- ²⁰ Piña, I. C.; White, K. N.; Cabrera, G.; Rivero, E.; Crews, P. Bromopyrrole carboxamide biosynthetic products from the Caribbean sponge *Agelas dispar*. *Journal of Natural Products* **2007**, *70*, 613. [CrossRef] [PubMed]
- ²¹ Yasuda, T.; Araki, A.; Kubota, T.; Ito, J.; Mikami, Y.; Fromont, J.; Kobayashi, J. Bromopyrrole alkaloids from marine sponges of the genus *Agelas*. *Journal of Natural Products* **2009**, *72*, 488. [CrossRef] [PubMed]
- ²² Lindel, T.; Hoffmann, H.; Hochgurtel, M.; Pawlik, J. R. Structure-activity relationship of inhibition of fish feeding by sponge-derived and synthetic pyrrole-imidazole alkaloids. *Journal of Chemical Ecology* **2000**, *26*, 1477. [CrossRef]
- ²³ Aiello, A.; D'Esposito, M.; Fattorusso, E.; Menna, M.; Muller, W. E. G.; Perovic-Ottstadt, S.; Schroder, H. C. Novel bioactive bromopyrrole alkaloids from the Mediterranean sponge *Axinella verrucosa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 17. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁴ Cafieri, F.; Carnuccio, R.; Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O.; Vallefucio, T. Anti-histaminic activity of bromopyrrole alkaloids isolated from Caribbean *Agelas* sponges. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1997**, *7*, 2283. [CrossRef]
- ²⁵ Kobayashi, J.; Nakamura, H.; Ohizumi, Y. Alpha-adrenoceptor blocking action of hymenin, a novel marine alkaloid. *Experientia* **1988**, *44*, 86. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁶ Meijer, L.; Thunnissen, A.; White, A. W.; Garnier, M.; Nikolic, M.; Tsai, L. H.; Walter, J.; Cleverley, K. E.; Salinas, P. C.; Wu, Y. Z.; Biernat, J.; Mandelkow, E. M.; Kim, S. H.; Pettit, G. R. Inhibition of cyclin-dependent kinases, GSK-3 beta and CK1 by hymenialdisine, a marine sponge constituent. *Chemistry & Biology* **2000**, *7*, 51. [CrossRef]
- ²⁷ Aiello, A.; D'Esposito, M.; Fattorusso, E.; Menna, M.; Muller, W. E. G.; Perovic-Ottstadt, S.; Tsuruta, H.; Gulder, T. A. M.; Bringmann, G. Daminin, a bioactive pyrrole alkaloid from the Mediterranean sponge *Axinella damicornis*. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7266. [CrossRef]
- ²⁸ Tasdemir, D.; Topaloglu, B.; Perozzo, R.; Brun, R.; O'Neill, R.; Carballeira, N. M.; Zhang, X.; Tonge, P. J.; Linden, A.; Ruedi, P. Marine natural products from the Turkish sponge *Agelas oroides* that inhibit the enoyl reductases from *Plasmodium falciparum*, *Mycobacterium tuberculosis* and *Escherichia coli*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2007**, *15*, 6834. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁹ Xiong, S.; Pang, H.; Fan, J.; Ge, F.; Yang, X.; Liu, Q.; Liao, X.; Xu, S. In vitro and in vivo antineoplastic activity of a novel bromopyrrole and its potential mechanism of action. *British Journal of Pharmacology* **2010**, *159*, 909. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁰ Cafieri, F.; Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O. Novel bromopyrrole alkaloids from the sponge *Agelas dispar*. *Journal of Natural Products* **1998**, *61*, 122. [CrossRef] [PubMed]
- ³¹ Takale, B. S.; Desai, N. V.; Siddiki, A. A.; Chaudhari, H. K.; Telvekar, V. N. Synthesis and biological evaluation of pyrrole-2-carboxamide derivatives: oroidin analogues. *Medicinal Chemistry Research* **2014**, *23*, 1387. [CrossRef]
- ³² Richards, J. J.; Reyes, S.; Stowe, S. D.; Tucker, A. T.; Ballard, T. E.; Mathies, L. D.; Cavanagh, J.; Melander, C. Amide isosteres of oroidin: Assessment of antibiofilm activity and *C. elegans* toxicity. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52*, 4582. [CrossRef] [PubMed]
- ³³ Vergne, C.; Appenzeller, J.; Ratinaud, C.; Martin, M.; Debitus, C.; Zapparucha, A.; Al-Mourabit, A. Debromodispacamides B and D: Isolation from the marine sponge *Agelas mauritiana* and stereoselective synthesis using a biomimetic proline route. *Organic Letters* **2008**, *10*, 493. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁴ Lindel, T.; Hoffmann, H. Synthesis of dispacamide from the marine sponge *Agelas*

- dispar. Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 8935. [[CrossRef](#)]
- ³⁵ Fresneda, P. M.; Molina, P.; Sanz, M. A. A convergent approach to midpacamide and dispacamide pyrrole-imidazole marine alkaloids. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 851. [[CrossRef](#)]
- ³⁶ Scala, F.; Fattorusso, E.; Menna, M.; Tagliatela-Scafati, O.; Tierney, M.; Kaiser, M.; Tasdemir, D. Bromopyrrole alkaloids as lead compounds against protozoan parasites. *Marine Drugs* **2010**, *8*, 2162. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁷ Cahn, R. S.; Ingold, C. K.; Prelog, V. Specification of molecular chirality. *Angewandte Chemie International Edition* **1966**, *5*, 385. [[CrossRef](#)]
- ³⁸ Tanaka, N.; Kusama, T.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Gono, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. Nagelamides U–W, bromopyrrole alkaloids from a marine sponge *Agelas sp.* *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 3794. [[CrossRef](#)]
- ³⁹ Tanaka, N.; Kusama, T.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Gono, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. Nagelamides X–Z, dimeric bromopyrrole alkaloids from a marine sponge *Agelas sp.* *Organic Letters* **2013**, *15*, 3262. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁰ Cimino, G.; De Rosa, S.; De Stefanod, S.; Mazzarella, L.; Puliti, R.; Sodano, G. Isolation and X-ray crystal structure of a novel bromo-compound from two marine sponges. *Tetrahedron Letters* **1982**, *23*, 767. [[CrossRef](#)]
- ⁴¹ Nguyen, T.N.T.; Tepe, J.J. Preparation of hymenialdisine, analogues and their evaluation as kinase inhibitors. *Current Medicinal Chemistry* **2009**, *16*, 3122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴² Meijer, L.; Thunnissen, A. M.; White, A. W.; Garnier, M.; Nikolic, M.; Tsai, L. H.; Walter, J.; Cleverley, K. E.; Salinas, P. C.; Wu, Y. Z.; Biernat, J.; Mandelkow, E. M.; Kim, S. H.; Pettit, G. R. Inhibition of cyclin-dependent kinases, GSK-3 β and CK1 by hymenialdisine, a marine sponge constituent. *Chemistry and Biology* **2000**, *7*, 51. [[CrossRef](#)]
- ⁴³ Curman, D.; Cinel, B.; Williams, D. E.; Rundle, N.; Block, W. D.; Goodarzi, A. A.; Hutchins, J. R.; Clarke, P. R.; Zhou, B.-B.; Lees-Miller, S. P.; Andersen, R. J.; Roberge, M. Inhibition of the G2 DNA damage checkpoint and of protein kinases Chk1 and Chk2 by the marine sponge alkaloid debromohymenialdisine. *The Journal of Biological Chemistry* **2001**, *276*, 17914. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁴ Viegas-Junior, C.; Danuello, A.; da Silva Bolzani, V.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. *Current Medicinal Chemistry* **2007**, *14*, 1829. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁵ Lima, L. M.; Barreiro, E. J. Bioisosterism: a useful strategy for molecular modification and drug design. *Current Medicinal Chemistry* **2005**, *12*, 23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁶ Abreu, A. C.; McBain, A. J.; Simões, M. Plants as sources of new antimicrobials and resistance-modifying agents. *Natural Products Reports* **2012**, *29*, 1007. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁷ Duarte, C. D.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. Privileged structures: a useful concept for the rational design of new lead drug candidates. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* **2007**, *7*, 1108. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁸ Rane, R. A.; Gutte, S. D.; Sahu, N. U. Synthesis and evaluation of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives of marine bromopyrrole alkaloids as antimicrobial agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22*, 6429. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁹ Dunkel, P.; Chai, C. L. L.; Sperlag, B.; Huleatt, P. B.; Matyus, P. Clinical utility of neuroprotective agents in neurodegenerative diseases: current status of drug development for Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases, and amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opinion in Investigational Drugs* **2012**, *21*, 1267. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁰ Guiheneuf, S.; Paquin, L.; Carreaux, F.; Durieu, E.; Roisnel, T.; Meijer, L.; Bazureau, J. New 5-ylidene rhodanine derivatives based on the dispacamide A model. *Molecular Diversity* **2014**, *18*, 375. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- ⁵¹ Kennedy, J. P.; Brogan, J. T.; Lindsley, C. W. Total synthesis and biological evaluation of the marine bromopyrrole alkaloid dispyrin: elucidation of discrete molecular targets with therapeutic potential. *Journal of Natural Products* **2008**, *71*, 1783. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵² Kennedy, J. P.; Conn, P. J.; Lindsley, C. W. A novel class of H3 antagonists derived from the natural product guided synthesis of unnatural analogs of the marine bromopyrrole alkaloid dispyrin. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2009**, *19*, 3204. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵³ a) Kumar, D.; Rawat, D. S. Marine natural alkaloids as anticancer agents. *Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry* **2011**, 213; b) Mukherjee, A. K.; Basu, S.; Sarkar, N.; Ghosh, A. C. Advances in cancer therapy with plant based natural products. *Current Medicinal Chemistry* **2001**, *8*, 1467. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁴ Rane, R. A.; Sahu, N. U.; Gutte, S. D.; Mahajan, A. A.; Shah, C. P.; Bangalore, P. Synthesis and evaluation of novel marine bromopyrrole alkaloid based hybrids as anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *63*, 793. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁵ Zaharevitz, D.W.; Gussio, R.; Leost, M.; Senderowicz, A. M.; Lahusen, T.; Kunick, C.; Meijer, L.; Sausville, E. Discovery and initial characterization of the paullones, a novel class of small-molecule inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Cancer Research* **1999**, *59*, 2566. [[PubMed](#)]
- ⁵⁶ Nguyen, T. N. T.; Saleem, R. S. Z.; Luderer, M. J.; Hovde, S.; Henry, R. W.; Tepe, J. J.; Radioprotection by hymenialdisine-derived checkpoint kinase 2 inhibitors. *ACS Chemical Biology* **2012**, *7*, 172. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁷ Sharma, V.; Lansdell, T. A.; Jin, G.; Tepe, J. T. Inhibition of cytokine production by hymenialdisine derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, *47*, 3700. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁸ Wan, Y.; Hur, W.; Cho, C. Y.; Liu, Y.; Adrian, F. J.; Lozach, O.; Bach, S.; Mayer, T.; Fabbro, D.; Meijer, L.; Gray, N. S. Synthesis and target identification of hymenialdisine analogs. *Chemistry & Biology* **2004**, *11*, 247. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁹ White, A. W.; Carpenter, N.; Lottin, J. R. P.; McClelland, R. A.; Nicholson, R. I. Synthesis and evaluation of novel anti-proliferative pyrroloazepinone and indoloazepinone oximes derived from the marine natural product hymenialdisine. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *56*, 246. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]