

• 综 述 •

西松烷型大环二萜类化合物研究进展

任 晋, 苏亚伦*

中国医学科学院 北京协和医学院药物研究所, 北京 100050

摘 要: 西松烷型二萜类化合物是一大类结构新颖、特殊且具有重要生物活性的天然产物, 目前分离得到的西松烷型二萜在结构上可分为异丙基型, 五元、六元、七元、八元内酯环型, 开环型, 降碳型等类型, 具有较好的细胞毒性和抗肿瘤活性。综述了 2007 年以来发现的 193 个新的西松烷类化合物的结构及生物活性, 为进一步研究开发该类化合物提供依据。

关键词: 西松烷型二萜; 天然产物; 软珊瑚; 细胞毒性; 抗肿瘤

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)20-2997-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.20.024

Research progress on cembranoid type ring diterpenes

REN Jin, SU Ya-lun

Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

Abstract: Cembranoid type diterpenes are important natural products which have novel structures and remarkable bioactivities. Cembranoid type diterpenes obtained now included isopropyl type, five, six, seven, eight membered lactone ring, open ring, reducing carbon types, etc, with cytotoxicity and antitumor activity. This paper reviews the structures and bioactivities of 193 cembranoid diterpenes which have been discovered since 2007, providing the scientific evidence for reasonable exploitation and application of cembranoid diterpenes.

Key words: cembranoid type diterpenes; natural product; soft coral; cytotoxicity; antitumor

西松烷型二萜(cembranoid type diterpenes)是由 4 个异戊二烯单元首尾相连形成的大环二萜, 是一类母体骨架具有十四元环和 3 个对称分布的甲基与 1 个异丙基的天然产物^[1]。西松烷型二萜最先于 1951 年发现自松属植物和烟草中, 随后从海洋生物中发现了大量该类化合物。该类化合物结构中大都含有氧(羟基、羰基、酰氧基、环氧、过氧桥)取代, 分离得到的大多数化合物都具有较好的细胞毒和抗肿瘤活性^[2]。

目前分离得到的西松烷二萜在结构上可分为异丙基型, 五元、六元、七元、八元内酯环型, 开环型, 降碳型等类型。本文综述了 2007 年以来发现的 193 个新的西松烷类化合物, 为进一步研究开发该类化合物提供依据。

1 异丙基型西松烷型二萜

异丙基型西松烷型二萜是最典型的西松烷型化合物, 主要特点是在分子结构中有异丙基或者异丙烯基取代。从京大戟 *Euphorbia pekinensis* Rupr. 中首次发现 1 个新的西松烷型二萜成分 (-)-(1S)-15-

hydroxy-18-carboxycembrene (1), 体外细胞毒实验表明, 该化合物对乳腺癌、前列腺癌等 5 种肿瘤细胞均具有一定的抑制作用^[3]。从海洋肉叶型软珊瑚 *Lobophytum sarcophytoides* Moser 中跟踪分离得到 1 个新的异丙(烯)基型西松烷型二萜 (1E, 3E, 7R*, 8R*, 11E)-1-(2-methoxy-propan-2-yl)-4, 8, 12-trimethyloxabicyclo [12.1.0]-pentadeca-1, 3, 11-triene (2), 遗憾的是, 这个化合物并没有显示出细胞毒以及缺氧诱导因子(HIF-2 α)抑制活性^[4]。从中国软珊瑚 *Sinularia rigida* Dana 中得到了 19 个 19 位氧取代的西松烷型二萜 sinulariol A~S (3~21), 这些化合物的抗菌以及细胞毒实验显示均没有显著的活性, 但是抗污实验表明, 化合物 12 能够显著地抑制纵条纹藤壶 *Balanus Amphitrite* Darwin 的幼虫聚集, 化合物 19 对草苔虫 *Bugula neritina* Linnaeus 的黏附具有中等的抑制作用, 这些结果说明分离得到的化合物可能参与抗污过程^[5]。Decaryiol B~D (22~24) 从印度豆荚软珊瑚 *Lobophytum* sp. 中分离得到, 这 3 个化

收稿日期: 2014-05-13

作者简介: 任 晋(1986—), 女, 博士在读, 研究方向为天然药物化学。Tel: (010)63165327 E-mail: renjin5@163.com

*通信作者 苏亚伦, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为天然药物化学。Tel: (010)63165327 E-mail: suyalun@imm.ac.cn

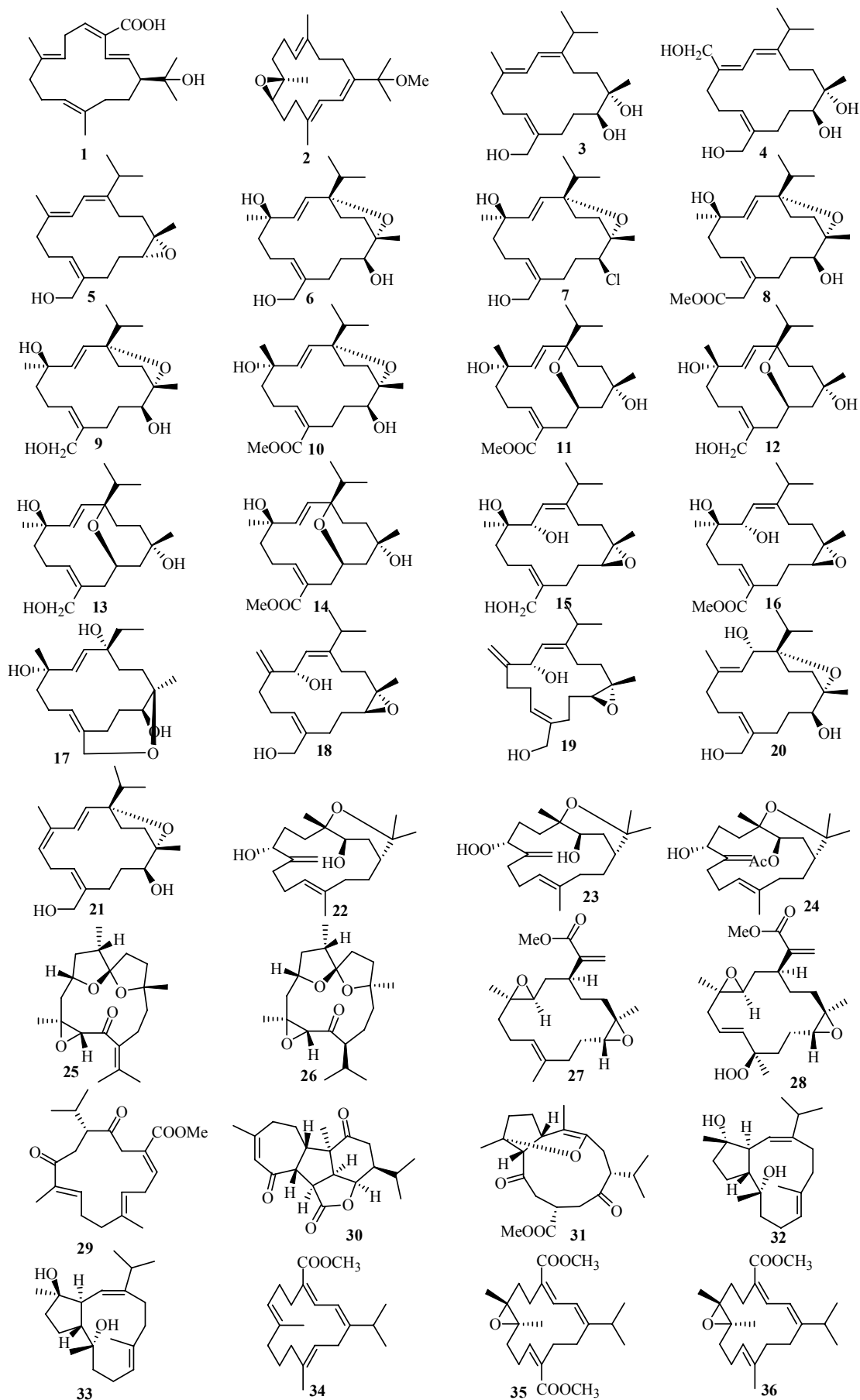
合物的结构特点是C-15位与C-4位形成了1个六元氧环^[6]。从地钱 *Chandonanthus hirtellus* Mitt. 中分离得到2个新的西松烷型二萜8, 10-di-*epi*-chandonanthone (25)、 β -1, 15-dihydro-8, 10-di-*epi*-chandonanthone (26), 通过X-ray单晶衍射确定了它们的绝对构型^[7]。Flexilarin B~C (27~28) 是从台湾软珊瑚 *Sinularia flexibillis* Quoy & Gaimard 中分离得到的^[8]。从冠指软珊瑚 *Sinularia pavid* Tixier-Durivault 中分离得到5个新的西松烷型二萜pavidolide A~E (29~33), 其中化合物30具有一个罕见的6, 5, 7-三碳环母核, 而化合物31的5位碳原子和9位碳原子成环, 这也是不常见的。在活性试验测试中, 化合物31和32显示出中等的抗污活性, 化合物30和31具有抑制人白血病细胞HL-60的活性^[9]。Sarcophytonolide N~Q (34~37)、(1*E*, 6*E*, 9*E*, 11*E*)-5-hydroxy-12-isopropyl-5, 9-dimethylcyclo-tetradeca-1, 6, 9, 11-tetraenecarboxylic acid (38)、methyl 2-[(*R*, 3*E*, 7*E*, 11*E*)-4, 8, 12-trimethylcyclo-tetradeca-3, 7, 11-trien-1-yl] acrylate (39)、(*R*, 1*Z*, 3*Z*, 7*E*, 11*E*)-5-acetoxy-4-isopropyl-7, 11-dimethylcyclo-tetradeca-1, 3, 7, 11-tetraen-1-yl] methylacetate (40)、11, 12-epoxy-sarcophytoxide (41)、diepoxycembrene A (42) 分别是从中国南海花环肉质软珊瑚 *Sarcophyton trocheliophorum* Marenzeller、*Croton longissimus* Airy Shaw 的叶、冲绳厚叶软珊瑚 *Lobophytum crissum* von Marenzeller、中国南海豆荚软珊瑚属 *Lobophytum* sp.、海南短指软珊瑚 *Sinularia* sp. 中得到的。其中化合物34对人蛋白酪氨酸磷酸酶1B(PTP1B)具有显著的抑制活性, IC₅₀为5.95 μ mol/L^[10-14]。3, 4-Epoxy-nephtenol acetate (43)、lobophytone T (44)、triangulene A~B (45、46)、lobocrassin C~F (47~50) 分别是印尼柔荑软珊瑚 (*Nephtea* sp.)、中国筒叶型软珊瑚 *Lobophytum pauciflorum* Ehrenberg、台湾软珊瑚 *Sinularia triangular* Tixier-Durivault、冲绳厚叶软珊瑚中分离得到的。其中化合物44能够显著抑制金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、酵母菌的生长, 化合物50是首次从豆荚软珊瑚属中发现的C-4和C-14位以醚键相连的吡喃环西松烷型二萜^[15-19]。

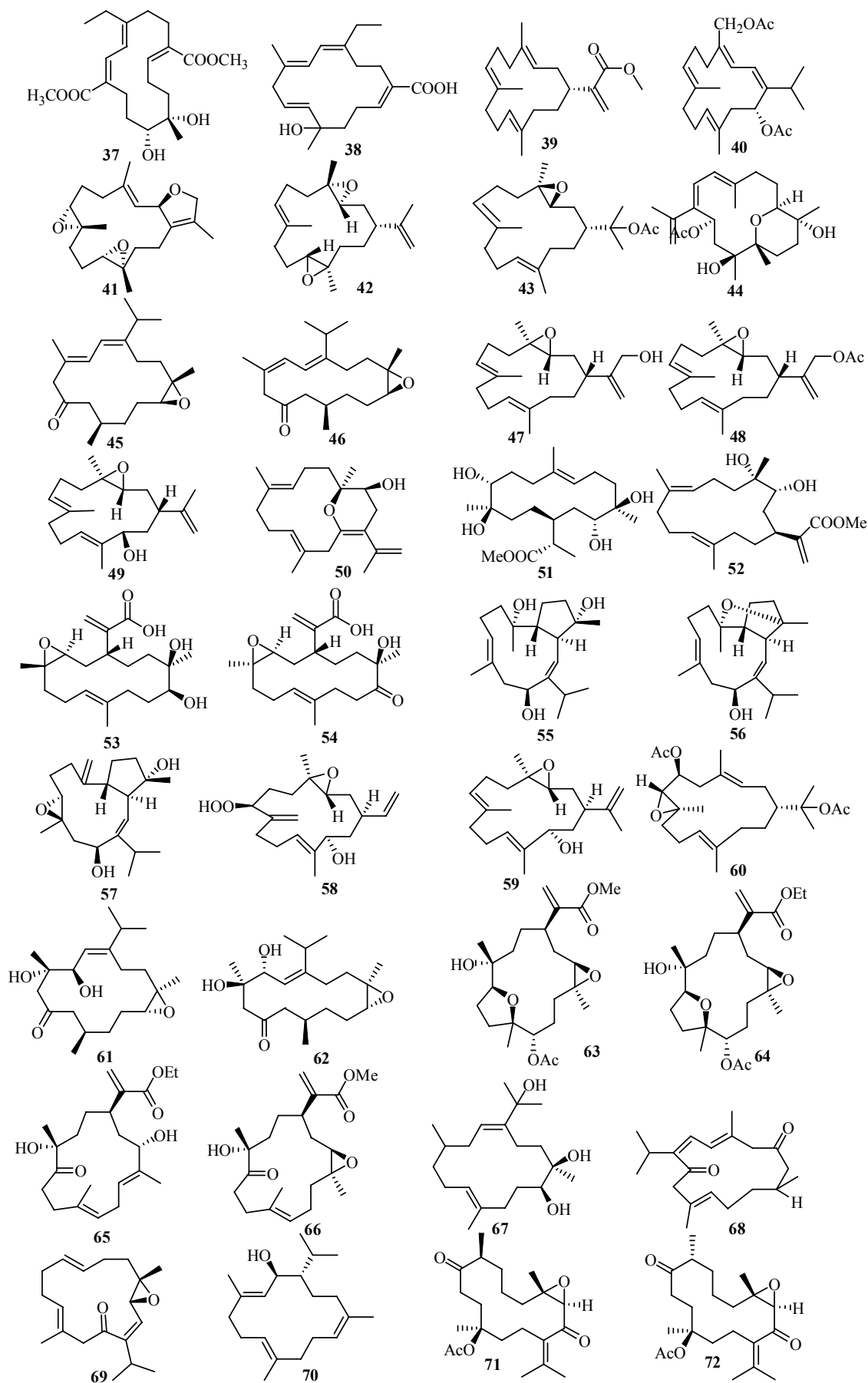
Sinuflexibilin A、C (51、52), flexibilin A、B (53、54), sarcophyolide B~D (55~57), arbolide A、B (58、59), 6-acetoxy-7, 8-epoxynephtenol acetate (60) 分别从海南短指软珊瑚 *Sinularia* sp.、台湾软

珊瑚、皮革珊瑚 *Sarcophyton elegans* Moser、*Sinularia arborea* Verseveldt 和婆罗洲软珊瑚 *Nephtea* sp. 中分离得到, 在体外抗炎实验中, 化合物54显示出了中等抑制作用。通过 Mosher 方法和X-ray单晶衍射确定了化合物55和56的绝对构型; 在体外抗肿瘤实验中, 化合物56能够显著抑制A2780细胞增殖, 其IC₅₀为2.92 μ mol/L^[20-24]。Sicrassarine A、B (61、62), sinulaflexiolide E~I (63~67), flexusine A、B (68、69), epimukulol (70), chandonanone A~F (71~76), leptodienone A、B (77、78) 分别从 *Sinularia crassa* Tixier-Durivault、台湾软珊瑚、*Sarcophyton flexuosum* Tixier-Durivault、齿边广萼苔 *Chandonanthus hirtellus* Mitt.、细广萼苔 *Chandonanthus birmensis* Steph、*Leptogorgia laxa* Hickson 中分离得到, 在体外的细胞毒实验中, 化合物63、64能够选择性抑制BGC-823细胞增殖, IC₅₀分别为8.5和0.12 μ mol/L, 化合物77能够抑制MDA-MB-231和HT-29细胞的生长, 其GI₅₀为16.2和14.9 μ mol/L, 而化合物78除了能够显著抑制这2种细胞外, 还能够抑制A-549细胞的生长 (GI₅₀分别为6.3、5.6和10.9 μ mol/L)。另外, 还通过X-ray单晶衍射测定了化合物71和72的绝对构型^[25-29]。化合物13-hydroxy-sinularial A (79)、16-hydroxy-sinulariol C (80)、diepoxysarcophytonene (81)、sarconphytonol (82)、sinuladiterpene I (83)、(3*E*, 7*E*, 11*E*, 15*E*)-1-hydroxycembra-3, 7, 11, 15-tetraene (84)、(1*R*^{*}, 12*R*^{*}, 3*E*, 7*E*, 10*E*, 11*E*)-12-hydroxyl-cembra-3, 7, 10, 15-tetraene (85)、(3*E*, 11*E*)-cembra-3, 8(19), 11, 15-tetraene-7 α -ol (86)、13, 18, 20-*epi*-isochandonanthone (87)、(8*E*)-4 α -acetoxy-12 α , 13 α -epoxy-cembra-1 (15), 8-diene (88) 分别从豆荚软珊瑚属、肉芝软珊瑚 *Sarcophyton latum* Dana、台湾软珊瑚、筒叶指型软珊瑚 *Sinularia facile* Tixier-Durivault、软珊瑚 *Litophyton arboretum* Forskal 以及塔希提岛齿边广萼苔 *Chandonanthus hirtellus* Mitt. 中分离得到。在这些化合物中, 化合物87具有弱的HL-60细胞毒活性, IC₅₀为18.1 μ g/mL^[30-35]。异丙基型西松烷型二萜结构见图1。

2 五元内酯环型西松烷型二萜

五元内酯环型西松烷型二萜是西松烷型二萜中数量较多的一类成分, 该类成分大多具有细胞毒性和抗肿瘤活性, 分子中的五元内酯环是其重要的活性中心^[2]。五元内酯环型西松烷型二萜结构见图2。





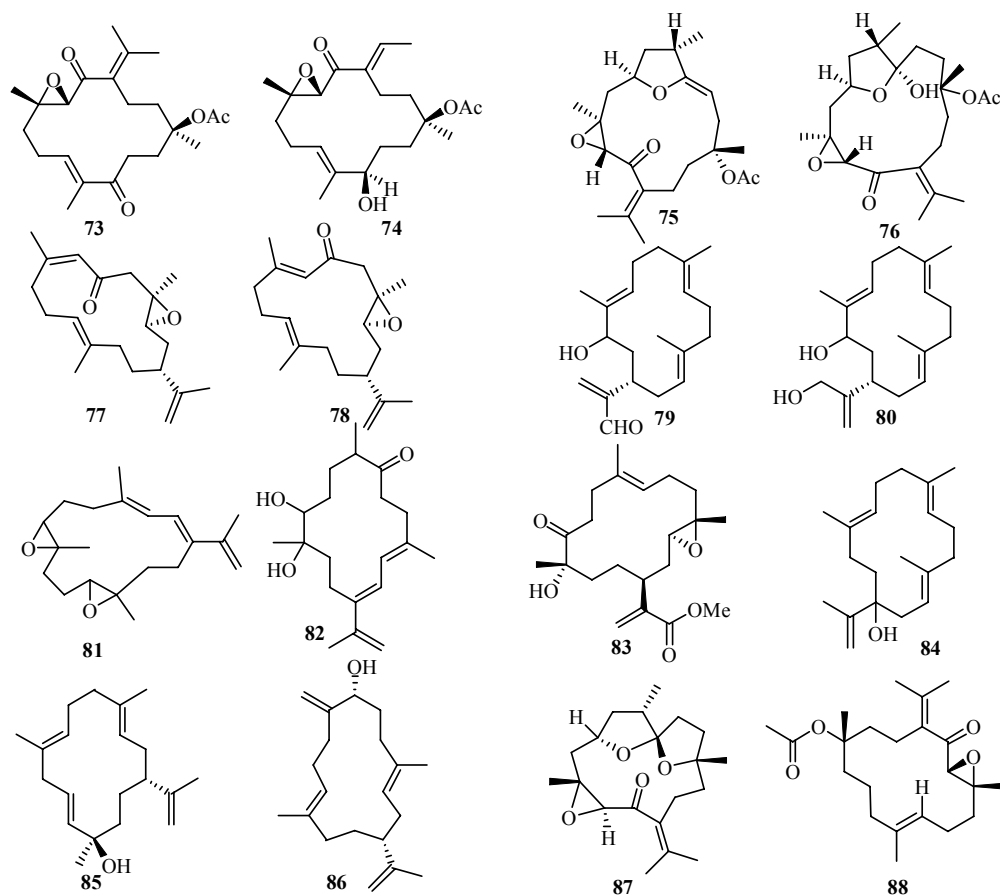


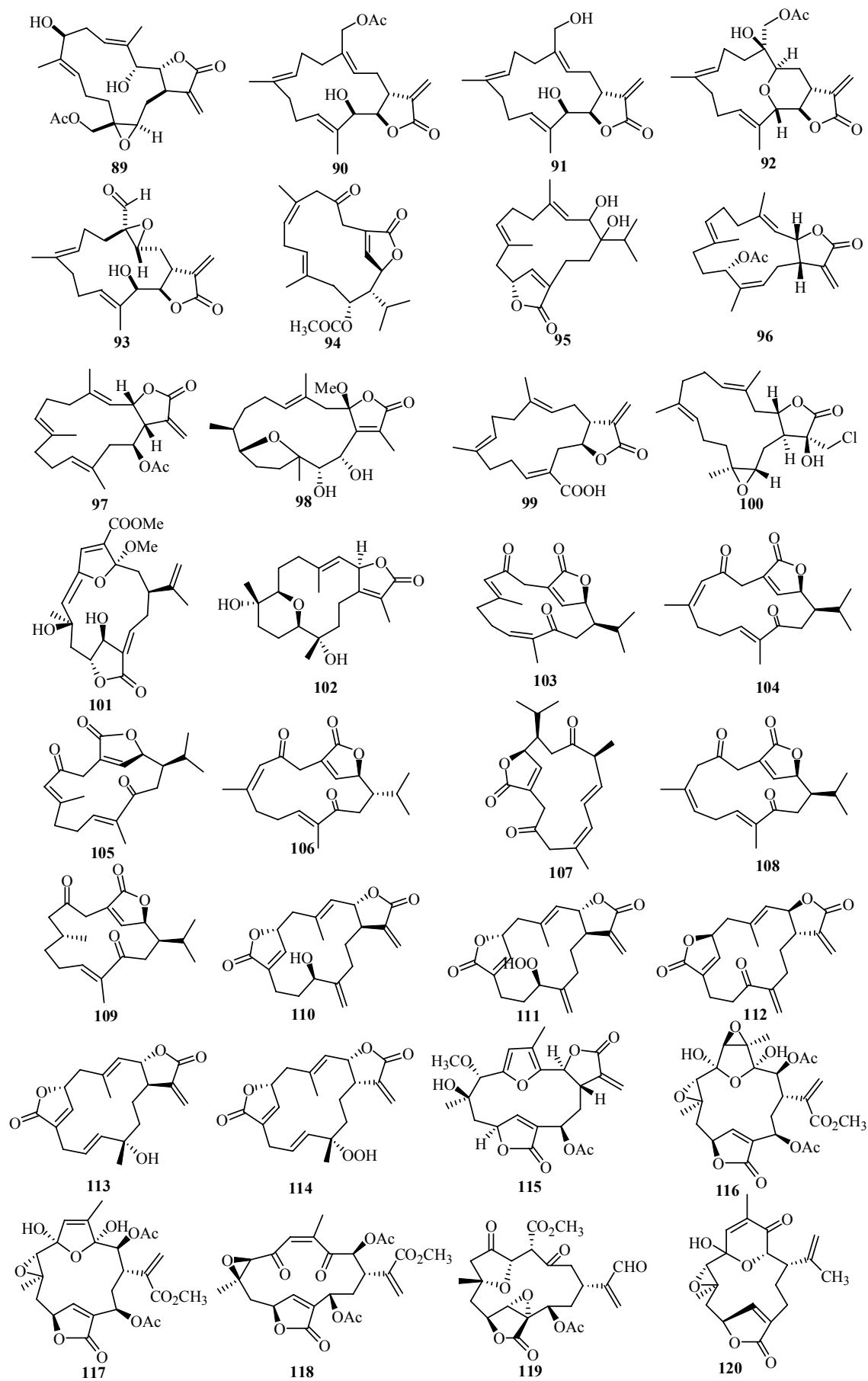
图1 异丙基型西松烷型二萜结构

Fig. 1 Structures of isopropyl type cembranoid diterpenes

从软珊瑚 *Lobophytum durum* Tixier-Durivault 中分离得到 5 个五元内酯环型西松烷型二萜化合物 **89**~**93** (durumolide A~E), 其中采用 Mosher 法确定了 **91** 的绝对构型, 在抗菌实验中, 化合物 **89**~**91**、**93** 显示出了强的抑制肠炎沙门氏菌的活性, 其抑制率甚至超过了阳性药氨苄西林, 在体外抗炎实验中, 化合物 **89** 和 **91** 在浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$ 时能够明显减少诱导型 NO 合酶 (iNOS) 蛋白和环氧合酶-2 (COX-2) 蛋白表达, 而化合物 **90** 和 **93** 只能够抑制 iNOS 蛋白的表达^[36]。Sarcophytonolide R (**94**)、(6*E*, 10*E*, 13*R*)-4, 5-dihydroxy-4-isopropyl-7, 11-dimethyl-14-oxabicyclo [11. 2. 1] hexadeca-1 (16), 6, 10-trien-15-one (**95**)、3*aS*, 5*Z*, 7*S*, 10*E*, 14*E*, 15*aS*)-6, 10, 14-trimethyl-3-methylene-2-oxo-2, 3, 3*a*, 4, 7, 8, 9, 12, 13, 15*a*-decahydrocyclo-tetradeca [b] furan-7-yl acetate (**96**)、(3*aR*, 4*S*, 6*E*, 10*E*, 14*E*, 15*aS*)-6, 10, 14-trimethyl-3-methylene-2-oxo-2, 3, 3*a*, 4, 5, 8, 9, 12, 13, 15*a*-decahydrocyclo-tetradeca [b] furan-4-yl acetate (**97**)、briaviodiol A (**98**)、crassumolide E (**99**)

分别来源于花环肉质软珊瑚 *Sarcophyton trocheliophorum* Marenzeller、*Croton longissimus* Airy Shaw、厚叶软珊瑚、*Briareum violacea* Roule、豆莢软珊瑚 *Lobophytum* sp.。其中, 通过 Mosher 法和 CD 确定了化合物 **96** 和 **97** 的绝对构型, 在体外抗炎实验中, 这两个化合物能够显著抑制 NO 的生成, 它们的 IC₅₀ 值都不超过 10 $\mu\text{mol/L}$ 。此外, 化合物 **99** 具有抑制乙酰胆碱酯酶的活性^[10-12,37-38]。

Lobocrassin A (**100**)、sinuflexibilin E (**101**)、sarcophylide E (**102**) 分别从厚叶软珊瑚、短指软珊瑚 *Sinularia* sp.、皮革珊瑚 *Sarcophyton elegans* Moser 中分离得到, 并且通过 CD 确定了化合物 **102** 的绝对构型^[18,20,22]。从 *Sarcophyton stolidotum* Verseveldt 中分离得到 7 个该类化合物 sarcostolide A~G (**103**~**109**), 在体外的细胞毒实验中, 化合物 **106**~**108** 具有非常弱的 HeLa 和 WiDr 细胞毒活性, 化合物 **107** 具有中等强度的 Daoy 细胞毒活性, 其 ED₅₀ 为 5.5 $\mu\text{g/mL}$ ^[39]。从鱼针草 *Anisomeles indica* (L.) Kuntze 中分离得到 5 个五元内酯环型西松烷



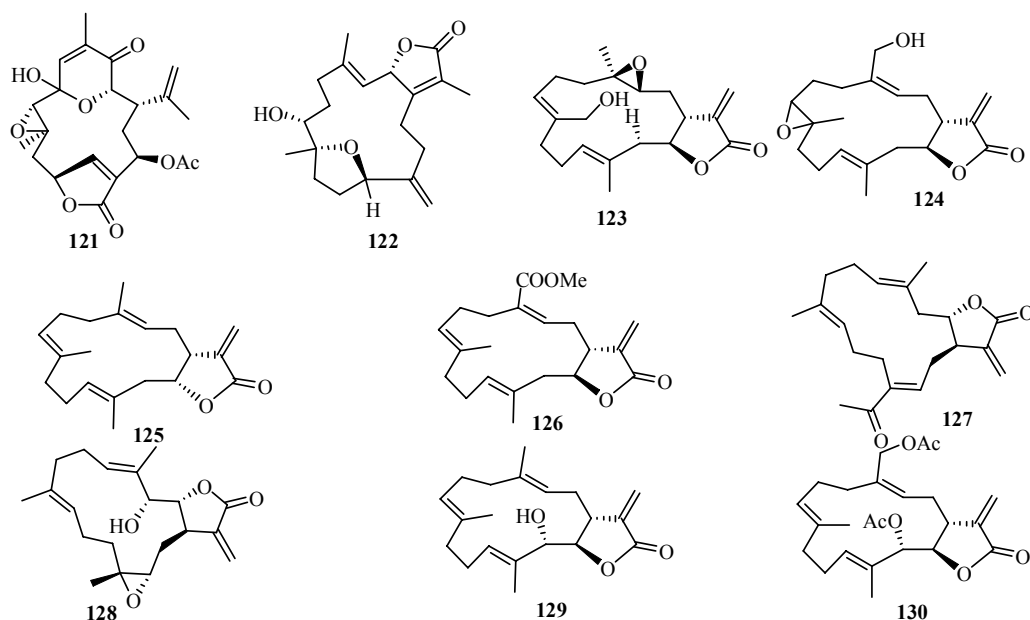


图2 五元内酯环型西松烷型二萜结构

Fig. 2 Structures of five membered lactone ring cembranoid type diterpenes

型大环二萜 4(18)-methylene-5 β -hydroxyovotodiolide、4(18)-methylene-5 β -hydroperoxyovotodiolide、4(18)-methylene-5-oxovotodiolide、4 α -hydroxy-5-en-ovotodiolide、4-hydroperoxy-5-enovotodiolide (110~114), 并采用 Mosher 法确定了 110 的绝对构型^[40]。Bipinnatin K~Q (115~121) 是从 *Pseudopterogorgia kallos* Bielschowsky 中分离得到的, 在这些化合物中, 只有化合物 119 具有抑制 CCRF-CEM、MOLT-4、RPMI-8226 和 SR 细胞的活性^[41]。Trocheliol (122)、19-hydroxysarcocrassolide (123)、18-deacetyldeepoxy lobolide (124)、lobophytolide A~F (125~130) 分别从圆盘肉芝软珊瑚 *Sarcophyton trocheliophorum* Marenzeller、豆莢软珊瑚 *Lobophytum* sp. 中分离得到^[30,42-43]。

3 六元内酯环型西松烷型二萜

六元内酯环西松烷型二萜的数量较少, 2007 年以来, 仅发现 6 个该类化合物。这 6 个化合物分别为来自于台湾软珊瑚的 flexilarin A (131)、11-acetylsinuflexolide (132)、11-acetyldihydrosinuflexolide (133)、flexibilin D (136), 厚叶软珊瑚的 lobocrassin B (134), *Sinularia* sp. 的 sinuflexibilin D (135)^[8,18,20,44-45]。在这 6 个化合物中, 采用 X-ray 单晶衍射确定了化合物 131 的相对构型, 化合物 134 对 K562、CCRF-CEM、Molt4 以及 HepG2 细胞具有一定的抑制活性。在体外抗炎实验中, 化合物 136 能够有效降低 iNOS 和 COX-2 的表达水平, 但是没有显示出细胞毒活性, 这说明该化合物可能成为一个有效的抗炎剂。六元内酯环西松烷型二萜结构见图 3。

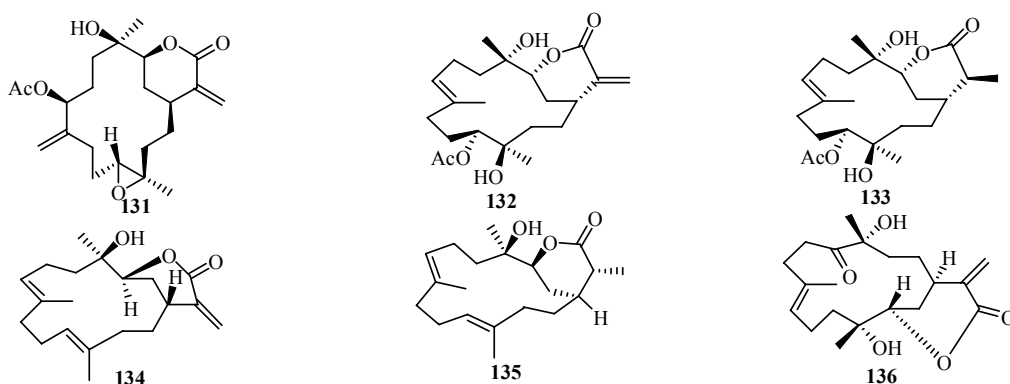


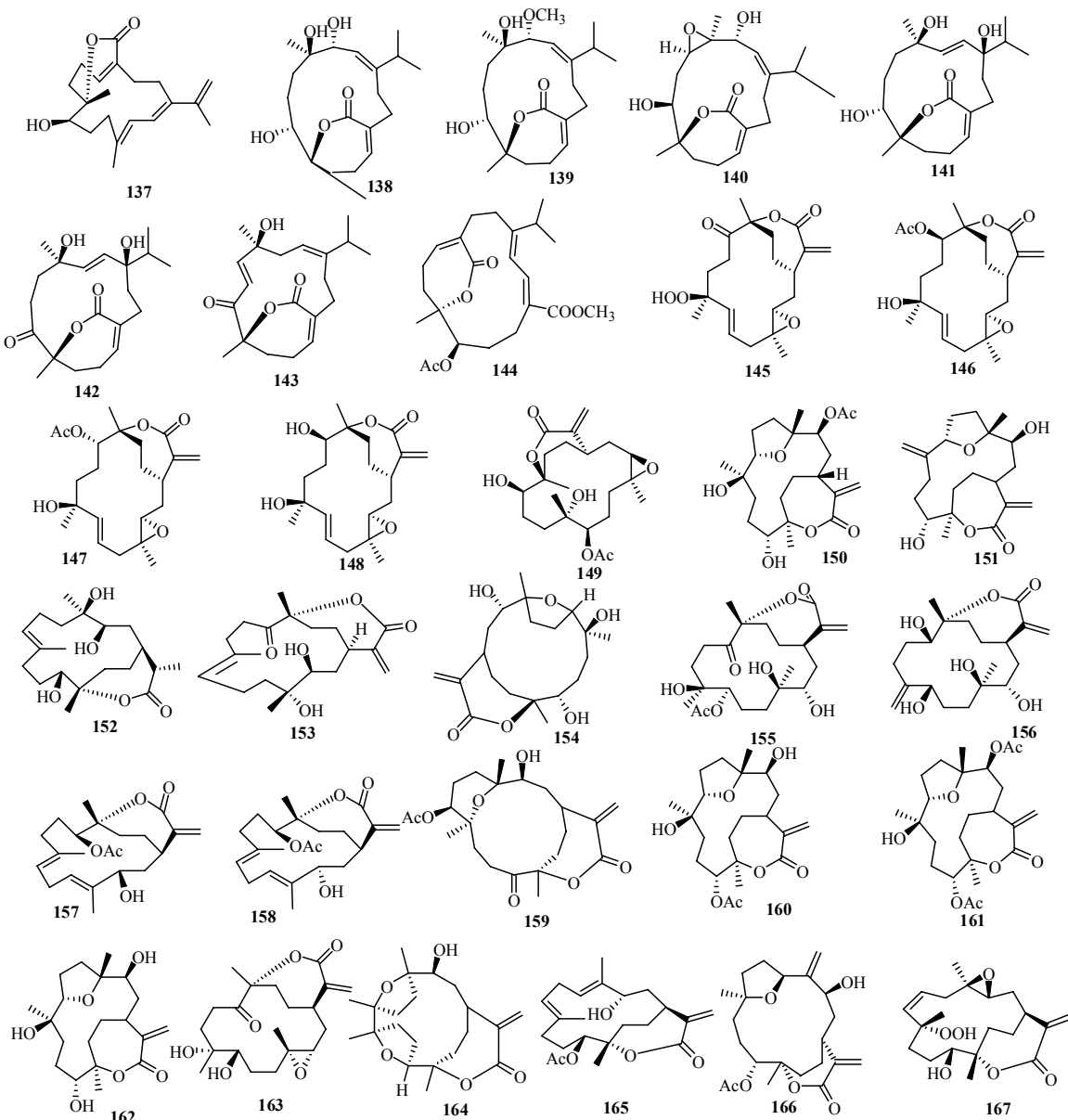
图3 六元内酯环型西松烷型二萜结构

Fig. 3 Structures of six membered lactone ring cembranoid type diterpenes

4 七元内酯环型西松烷型二萜

从肉芝软珊瑚 *Sarcophyton* sp.、花环肉质软珊瑚 *Sarcophyton trocheliophorum* Marenzeller 中分离得到了七元内酯环型西松烷型二萜 (4*Z*, 8*S*, 9*R*, 12*E*, 14*E*)-9-hydroxy-1-(prop-1-en-2-yl)-8, 12-dimethyl-oxabicyclo [9. 3. 2]-hexadeca-4, 12, 14-trien-18-one (137)、sartrolide A~G (138~144) [4,46]。Flexilarin D~J (145~151) 是从台湾软珊瑚中得到的, 在细胞毒实验中, 化合物 145 显示出了强的抗 Hep2 细胞活性, ED₅₀ 为 0.07 μg/mL, 与阳性对照药丝裂霉素相当, 同时该化合物还对 HeLa、Daoy 和 MCF-7 具有中等强度的抑制活性^[8]。从 *Sinularia* sp. 和台湾软珊瑚中获得了 sinuflexibilin B (152), flexibilin C (153), sinulaflexiolide B~D (154~156)、J~K (157~

158) [20-21,26]。Querciformolide A~D (159~162) 是从 *Sinularia querciformis* Pratt 中分离得到的^[47]。这些化合物中, 159 是发现的第 1 个 C-4, 8 位醚键相连的具有四氢呋喃结构的 ε-内酯西松烷类化合物, 化合物 161~162 也是罕见的以 C-4, 7 位醚键相连的具有四氢呋喃结构的西松烷类化合物, 通过 Mosher 法确定了 159 和 160 的绝对构型。Sinulaparvalide A、B (163、164), sinuladiterpene G、H (165、166), sinuladiterpene A~F (167~172) 分别从海南软珊瑚 *Sinularia parva* Tixier-Durivault、台湾软珊瑚中得到^[32,48-49]。通过 X-ray 单晶衍射确定了化合物 163、164 的相对构型, 体外细胞毒实验显示 168 能够抑制 WiDr 细胞的生长, ED₅₀ 为 8.37 μg/mL。七元内酯环型西松烷型二萜结构见图 4。



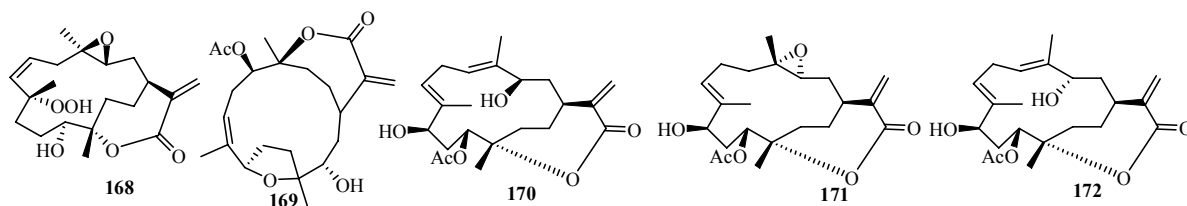


图4 七元内酯环型西松烷型二萜结构

Fig. 4 Structures of seven membered lactone ring cembranoid type diterpenes

5 二聚西松烷型二萜

二聚西松烷型二萜数量较少, 2007 年至今总共得到 14 个, 它们分别为来自于简叶形软珊瑚 *Lobophytum pauciflorum* Ehrenberg 的 lobophytone O~S (173~177), 台湾软珊瑚的 sinulaflexiolide A (178), *Sarcophyton glaucum* Quoy & Gaimard 的 bisglaucumlide E~K (179~185), 花环肉质软珊瑚

Sarcophyton trocheliophorum Marenzeller 的 bissartrolide A (186) [16,26,46,50]。化合物 175 能够显著的抑制老鼠腹膜巨噬细胞中 LPS 诱导的 NO 的生成, IC_{50} 为 2.8 $\mu\text{mol/L}$ 。另外, 在抗菌实验显示它还具有抗葡萄球菌、肺炎链球菌、酵母菌的活性。化合物 179~183、185 具有弱的抑制 HL-60 的活性。二聚西松烷型二萜结构见图 5。

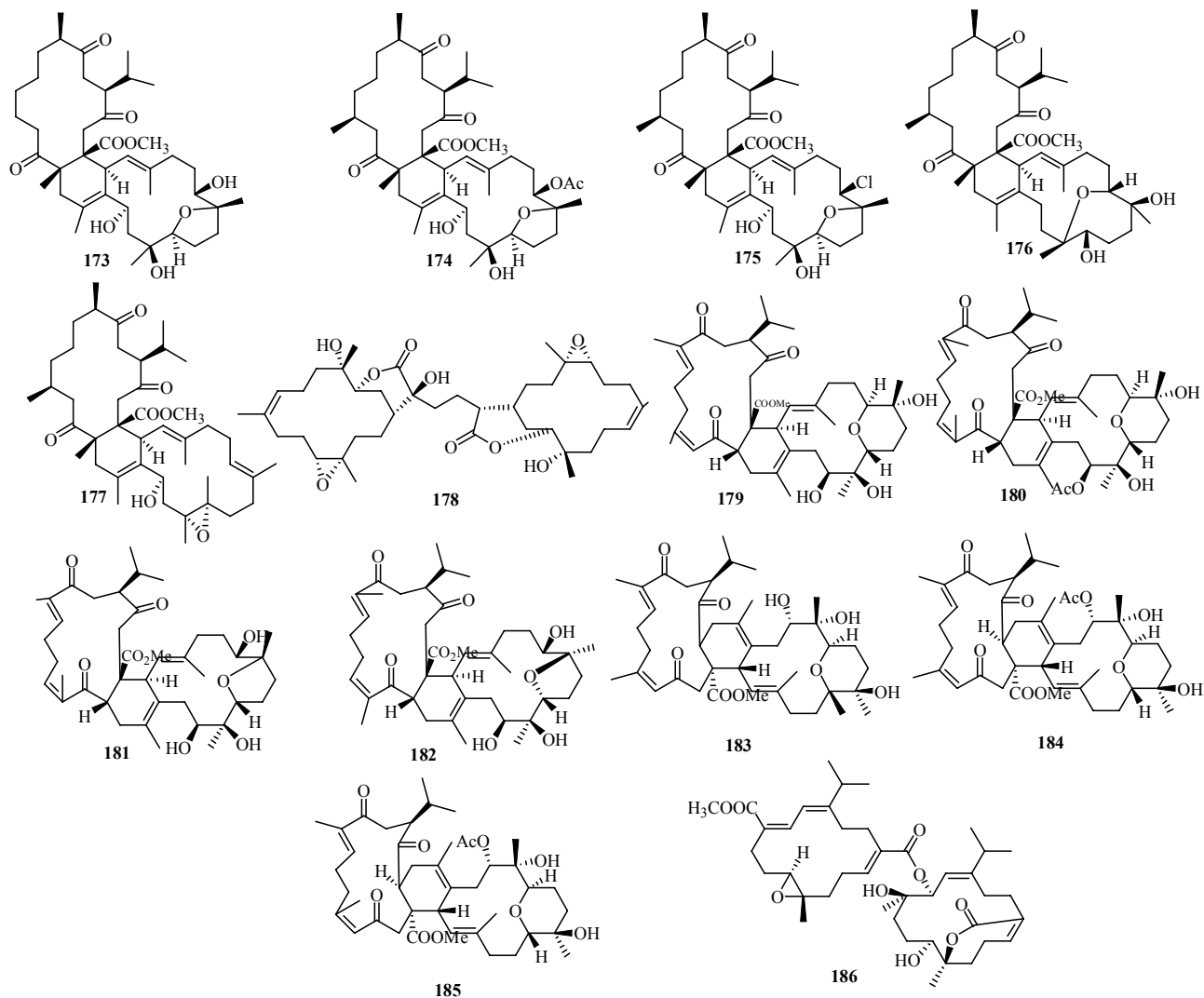


图5 二聚西松烷型二萜结构

Fig. 5 Structures of dimer cembranoid type diterpenes

6 其他类型的西松烷型二萜

还有一些其他类型的西松烷型二萜被发现, 从中亚紫菀木 *Asterothamnus centrali-asiaticus* Novopokr 中得到的西松烷苷 nephthenol 15-*O*- β -*D*-quinovoside (187), 到目前为止, 这个化合物是首次从植物中发现的西松烷苷类化合物^[51]。1-*epi*-Sinulanorcembranolid A (188) 是从 *Simularia gaweli* Verseveldt 中分离得到的降

碳西松烷型二萜。该化合物是目前为止发现的第 2 个以 C5/C13 和 C7/C12 相连的降西松烷型二萜^[45]。

7*E*-Polymaxenolide (189)、7*E*-5-*epi*polymaxenolide (190)、polymaxenolide A~C (191~193) 是从 *Simularia maxima* Verseveldt $\times$ *S. polydactyla* Ehrenberg 中得到的, 并且通过计算 ECD 和 X-ray 单晶衍射确定了它们的绝对构型^[52]。结构见图 6。

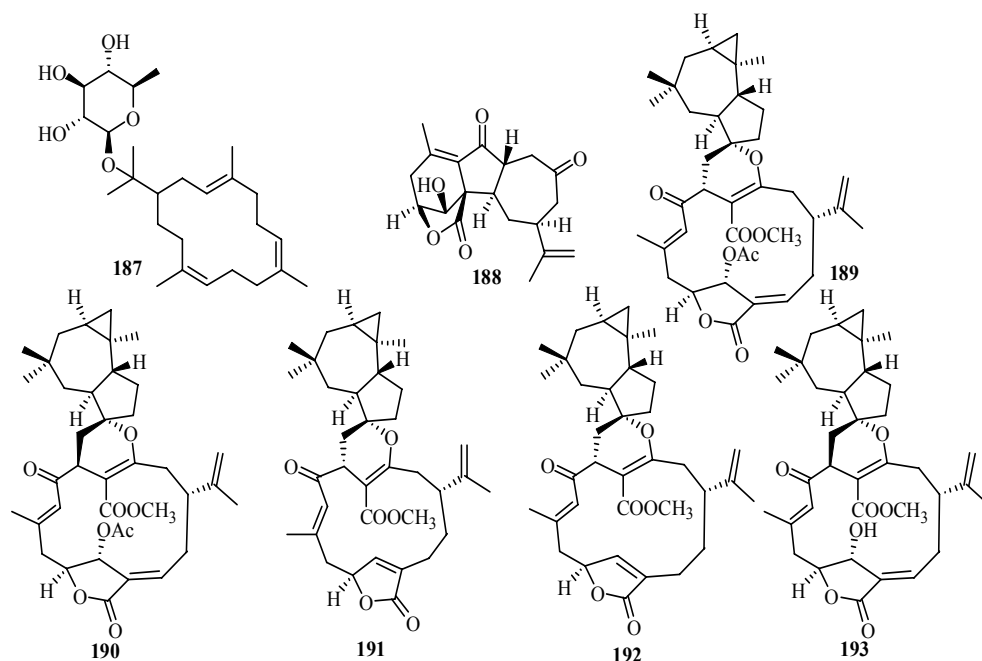


图 6 其他类型西松烷型二萜结构

Fig. 6 Structures of other cembranoid type diterpenes

7 结语

自 2007 年以来共得到 193 个新的西松烷型二萜类化合物, 其中包括异丙基型类 88 个, 五元内酯环类 42 个, 六元内酯环类 6 个, 七元内酯环类 36 个, 二聚以及其他类型 21 个。这些化合物主要来源于海洋生物中, 且多数具有细胞毒、抗炎、抗菌等活性。由于这类成分的结构新颖, 引起了合成化学家们极大的兴趣, 目前, 已经有众多的关于此类化合物全合成以及结构修饰的报道, 有多篇关于这方面的综述, 1994 年李裕林等^[53]综述了西松烷型二萜天然产物的全合成, 2003 年石燕等^[54]综述了西松烷型二萜内酯的全合成^[53-54]。这类化合物结构复杂多变, 生物活性不尽相同, 相信对这类化合物的研究, 特别是从陆生植物中发现此类化合物, 仍将成为以后研究的热点。

参考文献

[1] 孙汉董, 黎胜红. 二萜化学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2011.

- [2] 李国强, 张艳玲, 林文翰. 西松烷二萜类海洋活性成分研究进展 [J]. 中国海洋大学学报, 2006, 36(3): 370-376.
- [3] Hou P, Zeng Y, Ma B, *et al.* A new cytotoxic cembrane diterpene from the roots of *Euphorbia pekinensis* Rupr [J]. *Fitoterapia*, 2013, 90: 10-13.
- [4] Grkovic T, Whitson E L, Rabe D C, *et al.* Identification and evaluation of soft coral diterpenes as inhibitors of HIF-2 α induced gene expression [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21: 2113-2115.
- [5] Lai D, Li Y, Xu M, *et al.* Sinulariols A-S, 19-oxygenated cembranoids from the Chinese soft coral *Simularia rigida* [J]. *Tetrahedron*, 2011, 67: 6018-6029.
- [6] Fattorusso E, Romano A, Tagliatela-Scafati O, *et al.* Oxygenated cembranoids of the decaryiol type from the Indonesian soft coral *Lobophytum* sp. [J]. *Tetrahedron*, 2009, 65: 2898-2904.
- [7] Wang Y, Harrison L J, Tan B C. Terpenoid from the liverwort *Chandonanthus hirtellus* [J]. *Tetrahedron*, 2009,

- 65: 4035-4043.
- [8] Lin Y S, Chen C H, Liaw C C, *et al.* Cembrane diterpenoids from the Taiwanese soft coral *Sinularia flexibillis* [J]. *Tetrahedron*, 2009, 65: 9157-9164.
- [9] Shen S, Zhu H, Chen D, *et al.* Pavidolides A-E, new cembranoids from the soft coral *Sinularia pavida* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53: 5759-5762.
- [10] Liang L F, Gao L X, Li J, *et al.* Cembrane diterpenoids from the soft coral *Sarcophyton trocheliophorum* Marenzeller as a new class of PTP1B inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21: 5076-5080.
- [11] Kawakami S, Matsunami K, Otsuka H, *et al.* Two new cembranoids from the leaves of *Croton longissimus* Airy Shaw [J]. *J Nat Med*, 2013, 67: 410-414.
- [12] Wanzola M, Furuta T, Kohno Y, *et al.* Four new cembrane diterpenes isolated from an Okinawan soft coral *Lobophytum crassum* with inhibitory effects on nitric oxide production [J]. *Chem Pharm Bull*, 2010, 58(9): 1203-1209.
- [13] Chen S H, Huang H, Guo Y W. A new diterpenoid from the south China sea soft coral *Lobophytum* sp. [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(10): 965-969.
- [14] Qin S, Huang H, Guo Y W. A new diterpenoid from the Hainan soft coral *Sinularia* sp. [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(11): 1075-1079.
- [15] Januar H I, Chasanah E, Motti C A, *et al.* Cytotoxic cembranes from Indonesian specimens of the soft coral *Nephthea* sp. [J]. *Mar Drugs*, 2010, 8: 2142-2152.
- [16] Yan P, Deng Z, Ofwegen L V, *et al.* Lobophytone O-T, new biscembranoids and cembranoid from soft coral *Lobophytum pauciflorum* [J]. *Mar Drugs*, 2010, 8: 2837-2848.
- [17] Su J H, Wen Z H. Bioactive cembrane-bases diterpenoids from the soft coral *Sinularia triangular* [J]. *Mar Drugs*, 2011, 9: 944-951.
- [18] Kao C Y, Su J H, Lu M C, *et al.* Lobocrassins A-E: new cembrane-type diterpenoids from the soft coral *Lobophytum crassum* [J]. *Mar Drugs*, 2011, 9: 1319-1331.
- [19] Lee C H, Kao C Y, Kao S Y, *et al.* Terpenoids from the octocorals *Menella* sp. (Plexauridae) and *Lobophytum crassum* (Alcyonacea) [J]. *Mar Drugs*, 2012, 10: 427-438.
- [20] Yang B, Zhou X, Huang H, *et al.* New cembrane diterpnoids from a Hainan soft coral *Sinularia* sp. [J]. *Mar Drugs*, 2012, 10: 2023-2032.
- [21] Hu L C, Su J H, Chiang M Y N, *et al.* Flexibilins A—C, new cembrane-type diterpnoids from the Formosan soft coral *Sinularia flexibillis* [J]. *Mar Drugs*, 2013, 11: 1999-2012.
- [22] Xi Z, Bie W, Chen W, *et al.* Sarcophyolides B—E, new cembranoids from the soft coral *Sarcophyton elegans* [J]. *Mar Drugs*, 2013, 11: 3186-3196.
- [23] Chen K H, Dai C F, Lu M C, *et al.* Secondary metabolites from the soft coral *Sinularia arborea* [J]. *Mar Drugs*, 2013, 11: 3372-3380.
- [24] Ishii T, Zhaoqi Z, Vairappan C S. A new cembrane diterpene from the Bornean soft coral *Nephthea* sp. [J]. *Molecules*, 2010, 15: 3857-3862.
- [25] Lin Y S, Lee N L, Lu M C, *et al.* Two new cembrane-based diterpenoids from the Marine soft coral *Sinularia crassa* [J]. *Molecules*, 2012, 17: 5422-5429.
- [26] Wen T, Ding Y, Deng Z, *et al.* Sinulaflexiolides A—K, cembrane-type diterpenoids from the Chinese soft coral *Sinularia flexibillis* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71: 1133-1140.
- [27] Bensemhoun J, Rudi A, Bombarda I, *et al.* Flexusines A and B and Epimukulol from the soft coral *Sarcophyton flexuosum* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71: 1262-1264.
- [28] Li R J, Lin Z M, Kang Y Q, *et al.* Cembrane-type diterpenoids from the Chinese liverworts *Chandonanthus hirtellus* and *C. birmensis* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77: 339-345.
- [29] Ortega M J, Zubfa E, Sanchez M C, *et al.* Cembrane diterpenes from the Gorgonian *Leptogorgia laxa* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71: 1637-1639.
- [30] Chen S H, Huang H, Guo Y W. Four new cembrane diterpenes from the Hainan soft coral *Lobophytum* sp. [J]. *Chin J Chem*, 2008, 26(12): 2223-2227.
- [31] Yan X H, Feng L Y, Guo Y W. Further new cembrane diterpenes from the Hainan soft coral *Sarcophyton latum* [J]. *Chin J Chem*, 2008, 26(1): 150-152.
- [32] Lo K L, Khalil A T, Chen M H, *et al.* New cembrane diterpenes from Taiwanese soft coral *Sinularia flexibilis* [J]. *Helv Chim Acta*, 2010, 93: 1329-1335.
- [33] Chen B W, Su J H, Dai C F, *et al.* Two new cembranes from a Formosan soft coral *Sinularia facile* [J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 2011, 84(12): 1371-1373.
- [34] Shaker K H, Muller M, Ghani M A, *et al.* Terpenes from the soft corals *Litophyton arboretum* and *Sarcophyton ehrenbergi* [J]. *Chem Biodivers*, 2010, 7: 2007-2015.
- [35] Komala I, Ito T, Nagashima F, *et al.* Zierane sesquiterpene lactone, cembrane and fusicoccane diterpenoid, from the Tahitian liverwort *Chandonanthus hirtellus* [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71: 1387-1394.
- [36] Cheng S Y, Wen Z H, Chiou S F, *et al.* Durumolides A—E, anti-inflammatory and antibacterial cembranoides

- from the soft coral *Lobophytum durum* [J]. *Tetrahedron*, 2008, 64: 9698-9704.
- [37] Chang Y C, Huang I C, Chiang M Y N, *et al.* Briaviodiol A, a new cembranoid from a soft coral *Briareum violacea* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2010, 58(12): 1666-1668.
- [38] Bonnard I, Jhaumeer-Laullo S B, Bontemps N, *et al.* New lobane and cembrane diterpenes from two Comorian soft coral [J]. *Mar Drugs*, 2010, 8: 359-372.
- [39] Cheng Y B, Shen Y C, Kuo Y H, *et al.* Cembrane diterpenoids from the Taiwanese soft coral *Sarcophyton stolidotum* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71: 1141-1145.
- [40] Chen Y L, Lan Y H, Hsieh P W, *et al.* Bioactive cembrane diterpenoids of *Anisomeles indica* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71: 1207-1212.
- [41] Marrero J, Benitez J, Rodriguez A D, *et al.* Bipinnatins K-Q, Minor cembrane-type diterpenes from the west Indian gorgonian *Pseudopterogorgia kallos*: isolation, structure assignment, and evaluation of biological activities [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71: 381-389.
- [42] Su J H, Lu Y, Lin W Y, *et al.* A cembranoid, trocheliophorol, from the cultured soft coral *Sarcophyton trocheliophorum* [J]. *Chem Lett*, 2010, 39: 172-173.
- [43] Chen S H, Guo Y W, Huang H, *et al.* Six new cembranolides from the Hainan soft coral *Lobophytum* sp. [J]. *Helv Chim Acta*, 2008, 91: 873-880.
- [44] Su C C, Wong B S, Chin C, *et al.* Oxygenated cembranoids from the soft coral *Sinularia flexibilis* [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14: 4317-4325.
- [45] Hu L C, Yen W H, Su J H, *et al.* Cembrane derivatives from the soft corals, *Sinularia gaweli* and *Sinularia flexibillis* [J]. *Mar Drugs*, 2013, 11: 2154-2167.
- [46] Liang L F, Lan L F, Tagliatela-Scafati O, *et al.* Sartrolides A—G and bissartrolide, new cembranolides from the South China Sea soft coral *Sarcophyton trocheliophorum* Marenzeller [J]. *Tetrahedron*, 2013, 69: 7381-7386.
- [47] Lu Y, Huang C Y, Lin Y F, *et al.* Anti-inflammatory cembranoids from the soft corals *Sinularia querciformis* and *Sinularia granosa* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71: 1754-1759.
- [48] Li Y, Gao A H, Huang H, *et al.* Diterpenoids from the Hainan soft coral *Sinularia parva* [J]. *Helv Chim Acta*, 2009, 92: 1341-1348.
- [49] Lo K L, Khalil A T, Kuo Y H, *et al.* Sinuladiterpenes A-F, new cembrane diterpenes from *Sinularia flexibillis* [J]. *Chem Biodivers*, 2009, 6: 2227-2235.
- [50] Iwagawa T, Hashimoto K, Yokogawa Y, *et al.* Cytotoxic biscembranes from the soft coral *Sarcophyton glaucum* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72: 946-949.
- [51] Todorova M, Trendafilova A, Javsmas N, *et al.* A new cembrane glycoside in *Asterothamnus centrali-asiaticus* from Gobi desert [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2013, 15(9): 1060-1063.
- [52] Kamel H N, Ding Y, Li X C, *et al.* Beyond polymaxenolide: cembrane-africanane terpenoids from the hybrid soft coral *Sinularia maxima* × *S. polydactyla* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72: 900-905.
- [53] 李裕林, 李 瀛, 李卫东. 西松烷型二萜天然产物全合成最新进展 [J]. 化学通报, 1994(3): 1-9.
- [54] 石 燕, 司成林. 西松烷型二萜内酯的全合成进展 [J]. 有机化学, 2003, 23(5): 413-424.