

杜松烷型倍半萜及其药理活性研究进展

梁旭¹, 杨新洲², 江珊¹, 邓巧玉¹, 陈兴广¹, 贾学恭¹, 邓富声¹, 袁经权^{1*}

1. 广西中医药大学 科学实验中心, 广西 南宁 530200

2. 中南民族大学药学院, 湖北 武汉 430074

摘要: 杜松烷型的倍半萜在自然界中种类繁多、分布广泛、结构复杂, 是植物精油重要组成成分。该类型的化合物中部分具有较好的抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗疟疾等药理作用。主要对近 10 年来杜松烷型倍半萜的最新结构和药理活性研究进展进行分类和总结, 以期为杜松烷型倍半萜类成分的研究和开发提供参考。

关键词: 杜松烷型倍半萜; 化学成分; 药理作用; 抗疟疾; 抗炎; 抗菌; 抗肿瘤

中图分类号: R28 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)19-6121-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.19.035

Progress in the studies of the Cadinane-type sesquiterpenoids and their pharmacological activities

LIANG Xu¹, YANG Xin-zhou², JIANG Shan¹, DENG Qiao-yu¹, CHEN Xing-guang¹, JIA Xue-gong¹, DENG Fu-sheng¹, YUAN Jing-quan¹

1. Scientific Experimental Center of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China

Abstract: Cadinane-type sesquiterpenoids, the important components of essential oils, are abundant and widely distributed in nature. Some of these compounds have better anti-inflammatory, anti-bacterial, anti-neoplastic, anti-malarial and other pharmacological activities. In this paper, the latest structures and pharmacological activities of cadinane-type sesquiterpenoids in recent ten years were reviewed in order to provide reference for further research and development of these components.

Key words: cadinane-type sesquiterpenoids; chemical constituents; pharmacological activities; anti-malarial; anti-inflammatory; anti-bacterial; anti-tumor

倍半萜基本骨架是由 3 个异戊二烯基构成的焦磷酸金合欢酯 (farnesyl pyrophosphate, FPP), 在生物体内经过一系列复杂的转换形成, 虽然倍半萜碳骨架只有 15 个碳原子, 但结构骨架类型和数目是萜类成分中最的一类, 也正因为如此, 倍半萜类成分的研究一直是天然药物化学中非常重要和活跃的领域。

杜松烷 (cadinane) 型倍半萜属双环倍半萜基本骨架中的 1 种。生源上认为是由没药烷 (bisaboloane) 碳正离子的 C-1 和 C-10 位碳环合成骨架。骨架 A、B 的顺反异构、活性官能团的数目和位置的变化等使其在自然界中存在的数量较多, 其在菊科飞蓬属、泽兰属、旋覆花属、蒿属、橐吾属、

一枝黄花属、姜科姜黄属、唇形科薄荷属、杉科柳杉属、柏科柏木属及苔藓植物中都有分布, 在海藻和软珊瑚中也有发现^[1-2]。并且某些该类化合物具有抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗疟疾及保护神经细胞等活性。特别值得一提的是, 我国科学家屠呦呦等从黄花蒿中分离得到的青蒿素 (C₁₅H₂₂O₅), 是一种具有过氧键的杜松烷型倍半萜内酯, 为治疗疟疾耐药性效果最好的药物, 并因此荣获 2015 年度诺贝尔医学奖, 提示该类成分具有重要的地位和广阔的前景。本文主要对 2010 年以来杜松烷型倍半萜的新颖结构和药理活性研究进展进行分类和总结, 并对所有化合物根据天然化合物命名和翻译原则^[3-7]

收稿日期: 2020-06-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81660656)

作者简介: 梁旭 (1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药活性成分及新产品研究。Tel: 13087996185 E-mail: 17863252335@163.com

*通信作者: 袁经权 (1967—), 男, 研究员, 主要从事中药及天然药物研究与开发。Tel: (0771)3946492 E-mail: yjqgx@163.com

进行了中文命名和翻译, 以期为杜松烷型倍半萜类成分的研究、交流和开发提供参考。

1 化学成分

杜松烷型倍半萜的基本骨架如图 1 所示, 根据其 A/B 环稠合的方式以及 C-7 位上的异丙基构型的不同, 杜松烷型倍半萜主要划分为杜松烷类 (cadinanes)、木蓼烷类 (muurolanes)、阿摩芬烷类 (amorphanes)、布尔加烷类 (bulgaranes) 4 个类型^[2,8], 在此基础上, 根据杜松烷型倍半萜存在多种官能团和取代基, 以及复杂次生代谢产物等状况^[2,9], 进一步还分为含苯环、环氧及过氧基、羰基、羧基、二聚体、苷类等类型的杜松烷型倍半萜类成分。

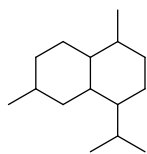


图 1 杜松烷型倍半萜基本骨架

Fig. 1 Basic skeleton of cadinane-type sesquiterpenoids

1.1 杜松烷型

杜松烷型倍半萜的基本骨架为 (1S,6R,7S)-7-异丙基-4,10-二甲基双环 [4.0.4]癸烷, 或其对映异构体。在自然界中, 杜松烷型倍半萜是 4 种类型中分布最多的 1 类。此类型倍半萜在近 10 年中共分离得到 11 个化合物 (1~11), 其结构如图 2 所示。

从苔属植物指叶苔 *Lepidozia reptans* (L.) Dumont 中得到了 1 个新的杜松烷型倍半萜内酯 5 α -羟基-9 α ,10 α -环氧杜松-3-烯-2 β ,14-内酯 (5 α -hydroxy-9 α ,10 α -epoxycadinan-3-en-2 β ,14-olide, 1)^[10]。鳞指软珊瑚素 B (scabralin B, 2) 是从鳞指软珊瑚 *Sinularia scabra* 中分离得到, 值得一提的是, 这是

首次从海洋无脊椎动物中发现的具有过氧基团的杜松烷型倍半萜^[11]。从龙牙草 *Agrimonia pilosa* Ldb. 的镰刀菌属内生菌中分离得到龙牙草草醇 C (agripilol C, 3)^[12]。从灵芝属薄盖灵芝 *Ganoderma capense* (Lloyd) D. A. 中分离得到了薄盖灵芝醇 (ganodermanol) D (4)、E (5) 和 F (6), 其结构和绝对构型通过广泛的光谱分析、圆二色光谱 (CD) 和 Mo₂(AcO)₄-诱导 CD 确定^[13]。从担子菌类桦附毛孔菌 *Trichaptum pargamenum* (Fr.) G. Cunn. 中分离得到桦附毛孔菌素 A (trichapargin A, 7)^[14]。从真菌火木层孔菌 *Phellinus igniarius* 中分离得到 12-羟基- α -杜松醇 (12-hydroxy- α -cadinol, 8)^[15]。从菖蒲属藏菖蒲 *Acorus calamus* Rhizoma 的根茎中得到 1,7(H)-3-杜松二烯-6 α ,10 α -二醇 [1,7(H)-3-cadinadiene-6 α ,10 α -diol, 9]^[16]。从腐木菌褐芝小孔菌 *Microporus affinis* HFG829 中分离得到了褐芝小孔菌三醇 (microporotriol, 10)^[17]。从千年健 *Homalomena occulta* (Lour.) Schott 的根状茎中分离得到了新的杜松烷型倍半萜, 杜松烷-4 β ,5 α ,10 α -三醇 (cadinane-4 β ,5 α ,10 α -triol, 11), 其结构进一步通过 X-射线单晶衍射分析确定^[18]。

1.2 木蓼烷型

木蓼烷型倍半萜的基本骨架是 (1R,6R,7S)-7-异丙基-4,10-二甲基双环 [4.0.4]癸烷, 或它的对映异构体。近 10 年从自然界中分离得到的此类化合物约有 23 个 (12~34), 其结构如图 3 所示。

从粘毛鼠尾草 *Salvia borowskii* Maxim 中分离得到了 1 个新的木蓼烷型杜松烷型倍半萜, (β R,1S,4 α R,8 α S)-1,2,4 α ,8 α -四氢- β ,4,7-三甲基-1-萘乙醇 [(β R,1S,4 α R,8 α S)-1,2,4 α ,8 α -tetrahydro- β ,4,7-

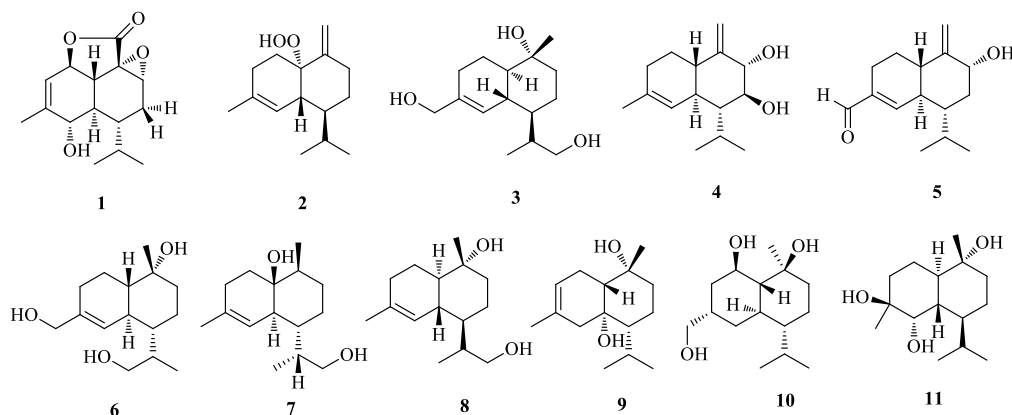


图 2 杜松烷型倍半萜结构

Fig. 2 Structures of cadinanes type sesquiterpenoids

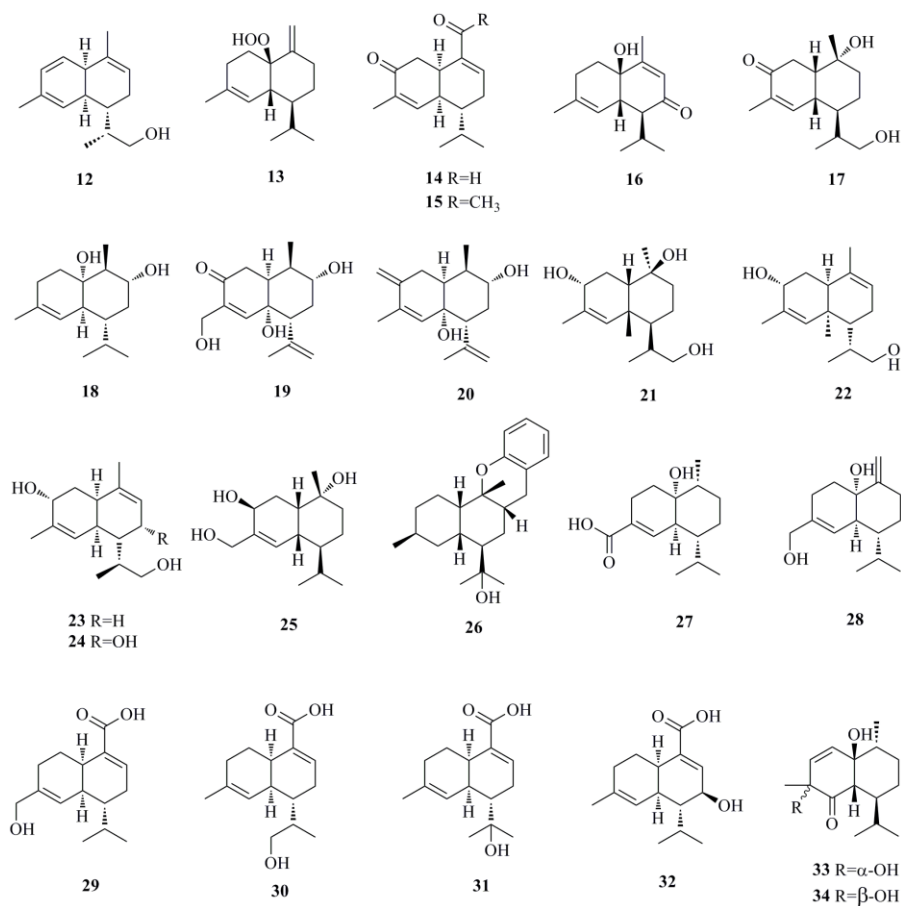


图 3 木罗烷型倍半萜结构

Fig. 3 Structures of muurolanes type sesquiterpenoids

trimethyl-1-naphthalene ethanol, **12**^[19]。从鳞指软珊瑚 *Sinularia scabra* 中分离得到了 1 个此类化合物鳞指软珊瑚素 A (scabralin A, **13**)，化合物 **13** 是首次从海洋无脊椎动物中发现的具有过氧基团的木罗烷型倍半萜^[11]。从齿叶耳叶苔 *Frullania serrata* Gottsche 中分离得到耳叶苔酸 (frullanic acid, **14**) 和耳叶苔酸甲酯 (frullanic acid methylester, **15**) 2 个木罗烷型倍半萜。它们的绝对构型通过运用含时密度泛函理论以及 CD 激子手性方法对比实验和计算电子圆二色性光谱预测^[20]。(1*R*,6*S*,7*S*)-1-羟基-杜松烷型-4,9-二烯-8-酮 [(1*R*,6*S*,7*S*)-1-hydroxycadin-4,9-dien-8-one, **16**]是从中国濒危植物香木莲 *Manglietia aromatica* Dandy 中分离得到 1 个新的木罗烷型化合物^[21]。从白腐菌 *Panus conchatus* (Bull.: Fr.) Fr. 中分离得到 1 个新的木罗烷型倍半萜紫革耳酮 A (panutorulon A, **17**)^[22]。从担子菌类桦附毛孔菌 *Trichaptum pargamenum* (Fr.) G. Cunn. 中分离得到桦附毛孔菌素 B (trichapargin B, **18**)^[14]。从异形南五味子 *Kadsura heteroclita* (Roxb.) Craib 的茎

中分离得到 2 个新的木罗烷型倍半萜, 6*α*,9*α*,15-三羟基杜松烷-4-烯-3-酮 (6*α*,9*α*,15-trihydroxycadinan-4-en-3-one, **19**)^[23]、6*α*,9*α*-二羟基杜松烷-4-烯-3-酮 (6*α*,9*α*-dihydroxycadinan-4-en-3-one, **20**)^[24]。从真菌火木层孔菌 *Phellinus igniarius* (L.: Fr.) Quél. 中分离得到 1 个新的木罗烷型倍半萜 3*α*,12-二羟基- δ -杜松醇 (3*α*,12-dihydroxy- δ -cadinol, **21**)^[15]。从担子菌类桦附毛孔菌 *Trichaptum pargamenum* (Fr.) G. Cunn. 中分离得到了 3 个木罗烷型倍半萜, (+)-(1*R*,3*R*,6*S*,7*S*,11*R*)-3,12-二羟基- α -木罗烯 [(+)-(1*R*,3*R*,6*S*,7*S*,11*R*)-3,12-dihydroxy- α -muurolene, **22**]、(+)-(1*R*,3*R*,6*S*,7*S*,11*S*)-3,12-二羟基- α -木罗烯 [(+)-(1*R*,3*R*,6*S*,7*S*,11*S*)-3,12-dihydroxy- α -muurolene, **23**]、(+)-(1*R*,3*R*,6*S*,7*S*,8*R*,11*S*)-3,8,12-三羟基- α -木罗烯 [(+)-(1*R*,3*R*,6*S*,7*S*,8*R*,11*S*)-3,8,12-trihydroxy- α -muurolene, **24**]，其中化合物 **23** 的绝对构型通过 X-射线单晶衍射确定^[25]。从鬼伞属辐毛小鬼伞 *Coprinellus radians* (Desm.) Fr. 的发酵液中分离得到了 1 个杜松烷型倍半萜, 辐毛小鬼伞醇 (coprinol,

25)^[26]。从簇梨木 *Cleistochlamys kirkii* (Benth.) Oliv 的根皮中分离得到 1 个新的苯并吡喃基杜松烷型倍半萜簇梨木醇 (cleistonol, 26)^[27]。从艾叶 *Artemisia argyi* Levl. et Vant. 的内生菌绿木霉 *Trichoderma virens* QA-8 中分离得到绿木霉杜松素 F (trichocadinin F, 27)^[28]。从真菌 *Montagnula donacina* 中分离得到了新的杜松烷型倍半萜类化合物, 多纳新醇 A (donacinol A, 28)^[29]。从海洋真菌 *Cadophora malorum* 中分离到了 4 个羟基化硬孢子菌素衍生物, 硬孢子菌素是 1 种罕见的抗真菌、致孢子化的杜松烷型倍半萜, 15-羟基核菌素

(15-hydroxysclerosporin, 29), 12-羟基核菌素 (12-hydroxysclerosporin, 30), 11-羟基核菌素 (11-hydroxysclerosporin, 31), 和 8-羟基核菌素 (8-hydroxysclerosporin, 32)^[30]。从肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 中分离得到了 2 个新的杜松烷型倍半萜, 肉桂体 (cinnamoid) B (33) 和 C (34)^[31]。

1.3 布尔加烷型

布尔加烷型倍半萜的基本骨架是 (1R,6S,7S)-7-异丙基-4,10-二甲基双环 [4.0.4]癸烷, 或它的对映异构体。在自然界中这类杜松烷型倍半萜比较少, 近 10 年主要分离得到 7 个 (35~41), 其结构如图 4 所示。

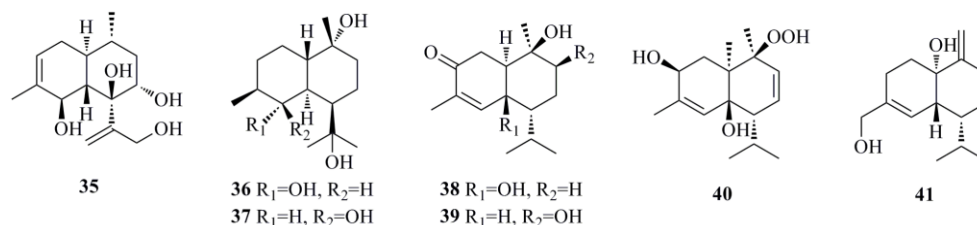


图 4 布尔加烷型倍半萜结构式

Fig. 4 Structures of bulgaranes type sesquiterpenoids

从口蘑科植物液体培养的食用菌 *Strobilurus ohshimae* 中分离得到了新的杜松烷型倍半萜, 斯托比醇 L (strobilol L, 35)^[32]。从灵芝属薄盖灵芝中分离得到了 2 个新的杜松烷型倍半萜薄盖灵芝醇 (ganodermanol) G (36) 和 H (37)^[13]。从海洋来源的真菌肉座菌 *Hypocreales* sp. 中分离得到了 2 个新的杜松烷型倍半萜, 肉座菌萜烯 (hypocreterpene) A (38) 和 B (39)^[33]。从软珊瑚科印尼闪千手 *Heteroxenia fuscescens* (Fam. Xeniidea) 中分离得到了 1 个过氧氢倍半萜, 印尼闪千手萜烯 A (heterofusceterpene A, 40)^[34]。从真菌 *Montagnula donacina* 中分离得到了新的杜松烷型倍半萜类化合物, 多纳新醇 B (donacinol B, 41), 其结构通过光谱方法、X-射线单晶衍射和计算的方法确定^[29]。

1.4 阿摩芬烷型

阿摩芬烷型倍半萜的基本骨架是 (1S,6S,7S)-7-异丙基-4,10-二甲基双环 [4.0.4]癸烷, 或其对映异构体。近年来只分离得到了 1 个此类型的倍半萜 (42), 其结构如图 5 所示。从泰国海绵 *Halichondria* sp. 中分离得到了新的阿摩芬烷型杜松烷型倍半萜, 软海绵 D (halichon D, 42)^[35]。

1.5 含苯环的杜松烷型倍半萜

在自然界中还存在着进一步芳香化的杜松烷型倍半萜, 结构如图 6 所示。以海滨锦葵 *Kosteletzkya*

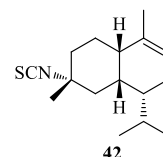


图 5 阿摩芬烷型倍半萜结构式

Fig. 5 Structures of amorphanes type sesquiterpenoids

virginica (L.) Presl. 的根茎为原料, 从中得到了海滨锦葵素 (virginicin, 43)^[36]。从冲绳软珊瑚 *Sinularia* sp. 中分离得到 (1R,4S)-1-过氧氢-4-异丙基-1,6-二甲基-1,2,3,4-四氢化萘 [(1R,4S)-1-hydroperoxy-4-isopropyl-1,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, 44], 通过光谱分析和分子建模确定其结构^[37]。从菊科植物旋复花异囊菊 *Heterotheca inuloides* Cass. 中分离得到新的杜松烷型倍半萜 7-羟基-14-杜松烯醛 (7-hydroxy-14-cadalenal, 45)、(4R)-3,4-二氢杜松烯-15-羧酸 [(4R)-3,4-dihydrocadalen-15-oic acid, 46], 化合物 45 通过 X-射线单晶衍射确定结构, 它的绝对构型主要通过比较电子俘获检测器 (electrical conductivity detector, ECD) 值以及通过使用来自氧原子的反常 X-射线散射对 Flack 参数进行完善^[38]。从姜科植物土田七 *Stahlianthus involucratus* (King ex Bak.) Craib ex Loesener 的根状茎中分离得到了 6 个新的杜松烷型倍半萜土田七酚 A~F (involucratusols A-F, 47~52)。化合物 47 的绝对构型是通过 X-射

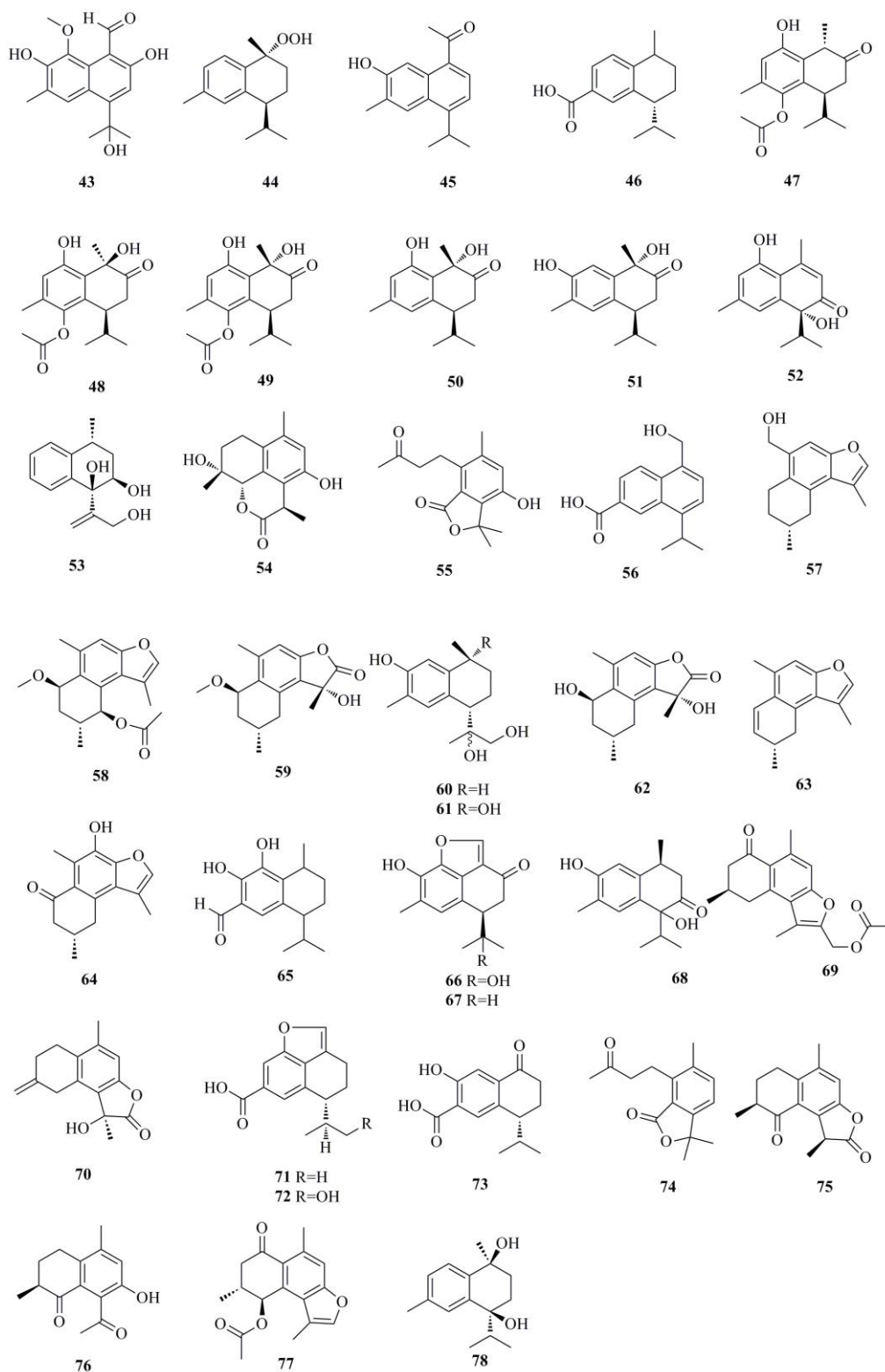


图 6 含苯环杜松烷型倍半萜的结构式

Fig. 6 Structures of cadinane-type sesquiterpenes with benzene

线单晶衍射确定的，而在化合物 **49** 的 C-9，**50** 的 C-9，**52** 的 C-6 通过原位生成的 $[\text{Rh}_2(\text{OCOCF}_3)_4]$ 的 CD 数据和 $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$ -原位诱导的 CD 分析确定的。

其中，化合物 **49** 为 **48** 在 C-9 的立体异构体^[39]。从口蘑科植物液体培养的食用菌 *Strobilurus ohshimae* 中分离得到了新的杜松烷型倍半萜，斯托比醇 M

(strobilol M, 53)^[32]。从莪术 *Curcuma phaeocaulis* Valeton 中分离得到了莪术杜松烷 (phacadinane) C (54) 和 D (55), 化合物 54 是第 1 个罕见的从姜科植物中提取到的 4,5-裂环-杜松烷型倍半萜^[40]。从黑葱花霉 *Periconia* sp. 中分离得到黑葱花霉 A (pericoterpenoid A, 56), 这是首次报道杜松烷型倍半萜在黑葱花霉中的存在^[41]。从没药 *Commiphora myrrha* (Nees) Engl. 的树脂渗出液中分离到了具有神经保护作用的杜松烷型倍半萜, 没药萜烯 A-C (commiterpenes A-C, 57~59)^[42]。从异形南五味子的茎中分离得到 2 个新的杜松烷型倍半萜, (+)-3,11,12-三羟基菖蒲烯 [(+)-3,11,12-trihydroxycalamenene, 60] 和 (-)-3,10,11,12-四羟基-菖蒲烯 [(-)-3,10,11,12-tetrahydroxy-calamenene, 61], 这是首次从异形南五味子中分离得到具有去氢白菖烯核心骨架的杜松烷型倍半萜^[24]。从没药的树脂渗出物中分离得到 3 个新的杜松烷型倍半萜, 没药素 A-C (commiphosins A-C, 62~64)^[43]。从土坛树 *Alangium salviifolium* (L. f.) Wanger. 精油中分离得到了 1 个新型的杜松烷型倍半萜, (-)-7,8-二羟基卡醛 [(-)-7,8-dihydroxy-calamenal, 65]^[44]。从黄槿 *Hibiscus tiliaceus* L. 中发现了杜松烷型倍半萜, 黄槿萜烯 (hibiscusterpene) I (66) 和 S (67), 其中, 化合物 66 的绝对构型是通过使用 X-射线单晶衍射确定的^[45]。从菊科泽兰属紫茎泽兰 *Ageratina adenophora* (Sprengel) R. M. King & H. Robinson 的根部分离得到了 1 个新的杜松烷型倍半萜, 1,6-二羟基-1-异丙基-4,7-二甲基-3,4-二氢萘-2(1H)-酮 [1,6-dihydroxy-1-isopropyl-4,7-dimethyl-3,4-dihydro-naphthalen-2(1H)-one, 68]^[46]。从橄榄科植物没药树 *Resina Commiphora* 的树脂没药中分离得到了没药烯 (commiphorene) A (69) 和 B (70), 化合物 70 是 1 个新型的杜松烷型倍半萜, 具有全新的碳骨架, 1 个额外的碳通过碳碳双键连接在杜松烷骨架上^[47]。从艾叶的内生菌绿木霉中分离得到杜松烷型倍半萜, 绿木霉杜松素 (trichocadinin) B (71)、C (72) 和 G (73), 其中, 化合物 71 和 72 的结构和绝对构型是通过 X-射线晶体分析得到的^[28]。从金粟兰属安徽金粟兰 *Chloranthus anhuiensis* K. F. Wu 中分离得到了 1 个新的杜松烷型倍半萜, 莪术松烷 E (phacadinane E, 74), 它是 1 个罕见的 4,5-裂环-杜松烷型倍半萜^[48]。从郁金 *Curcuma aromatica* Salisb. 根茎的 95% 乙醇提取物中得到 2 个新的杜松烷型倍

半萜, 温郁金酮 (curcujinone) A (75) 和 B (76), 它们的绝对和相对构型通过量子化学密度泛函理论和 ¹³C-NMR 化学位移的含时密度泛函理论计算, ECD 光谱和特定的光学旋转确定^[49]。从橄榄科植物没药树的树脂没药中分离得到了没药烷 H (commiphorane H, 77)^[50]。从红花木莲 *Manglietia insignis* (Wall.) Blume 的叶和茎中分离得到了 1 个新的含苯环的杜松烷型倍半萜, 红花木莲素 D (maninsigin D, 78)^[51]。

1.6 环氧及含过氧基的杜松烷型倍半萜

环氧及含过氧基的杜松烷型倍半萜的环氧通常可出现在 1、4 位, 2、14 位, 3、4 位, 4、5 位, 4、6 位, 5、11 位, 6、8 位, 8、12 位之间。结构如图 7 所示。

从欧亚旋覆花 *Inula britannica* Linnaeus 中首次分离的得到 1 个新的罕见的 12,7-杜松烷型倍半萜内酯, (5R,6R,7R,9S,10S)-9-羟基-杜松烷-3(4),11(13)-二烯-12,7-内酯 [(5R,6R,7R,9S,10S)-9-hydroxycadina-3(4),11(13)-dien-12,7-olide, 79]^[52]。从冲绳软珊瑚 *Sinularia* sp. 中分离得到了 1 个新的杜松烷型倍半萜, (2S,4 α S,5S,8R)-8-异丙基-2,5-二甲基-3,4,5,6,7,8-六氢化-2H-2,4 α -环二氧萘 [(2S,4 α S,5S,8R)-8-isopropyl-2,5-dimethyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-2,4 α -epidioxynaphthalene, 80]^[37]。从担子菌类 *Stereum* cf. *sanguinolentum* BCC 22926 中分离得到 5 个新的杜松烷型倍半萜内酯 (stereumins Q-U, 81~85)^[53]。从没药属红没药 *Commiphora erythraea* (Ehrenb.) Engl. 树脂中分离得到 1 个新的杜松烷型倍半萜内酯红没药树脂烯酮 (agarsenone, 86), 通过实验和计算的旋光色散谱和电子圆二色谱的比较, 确定了其相对构型和绝对构型^[54]。从灵芝属薄盖灵芝中分离得到了 3 个新的杜松烷型倍半萜薄盖灵芝醇 A~C (ganodermanols A-C, 87~89), 它们的结构和绝对构型通过广泛的光谱分析、CD 和 Mo₂(AcO)₄-诱导 CD 确定^[13]。从绉革菌属 CCTCC AF 2012007 (*Stereum* sp. CCTCC AF 2012007) 中分离得到 6 个新的杜松烷型倍半萜, 绉革菌素 K-P (stereumin K-P, 90~95), 化合物 94 很可能是由 93 在提取过程中非自然形成的。化合物 90~92 和 95 的结构和 90 的绝对构型进一步通过 X-单晶衍射确定^[55]。从角孢离褶伞 *Lyophyllum transforme* 中分离得到 2 个新的杜松烷型倍半萜, 角孢离褶伞酮 A (lyophyllone A, 96) 和角孢离褶伞三醇 A (lyophyllanetriol A, 97)^[56]。

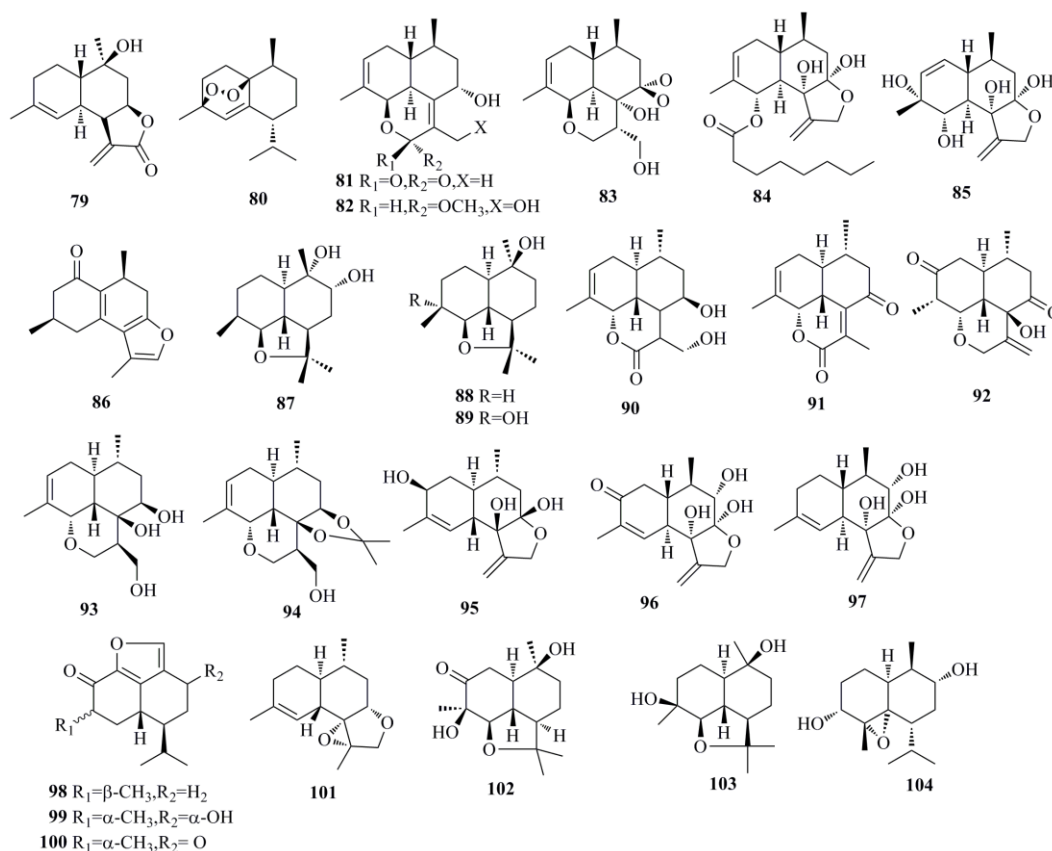


图 7 含环氧及过氧基杜松烷型倍半萜的结构

Fig. 7 Structures of cadinane-type sesquiterpenes with epoxy or peroxy group

从黄槿中发现了 3 个杜松烷型倍半萜，黄槿萜烯 T~V (hibiscusterpenes T-V, **98~100**) [45]。

从烟色韧革菌 *Stereum gausapatum* ATCC 60954 中分离得到了 1 个新的杜松烷型倍半萜，斯托比醇 N (strobilol N, **101**) [57]。从大米发酵的真菌小孔硬孔菌 *Rigidoporus microporus* (Sw.) Overeem 中分离得到杜松烷型倍半萜，小孔硬孔菌酮 B (rigidoporone B, **102**) [58]。从千年健的根状茎中分离得到了新的杜松烷型倍半萜，5(11)-环氧杜松烷-

4 β ,5 β ,10 β ,11-四醇 [5(11)-epoxycadinane-4 β ,5 β ,10 β ,11-tetraol, **103**] [18]。

从内生真菌炭角菌 *Xylaria* sp.NC1214 中分离得到了 1 个异杜松烷型倍半萜，异杜松烷醇 A (isocadinanol A, **104**) [59]。

1.7 含羰基的杜松烷型倍半萜

含羰基的杜松烷型倍半萜，其羰基一般存在于 2、3、5、8 和 9 位。近 10 年提取分离得到的该类型的化合物结构如图 8 所示。

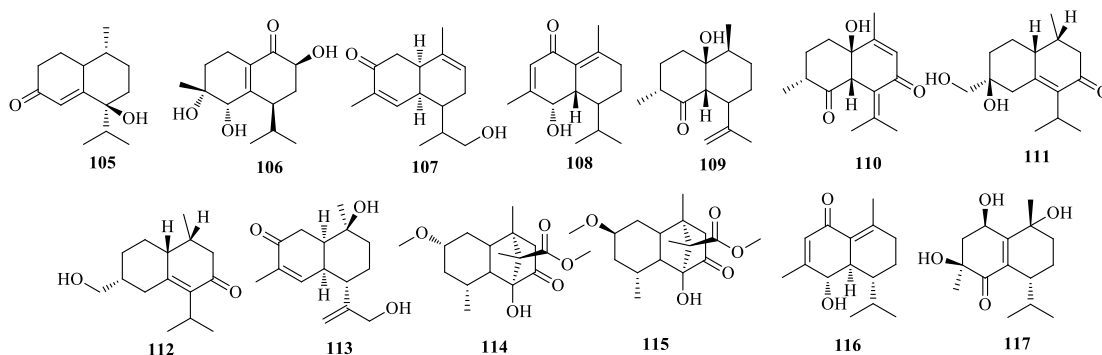


图 8 含羰基杜松烷型倍半萜的结构式

Fig. 8 Structures of cadinane-type sesquiterpenes with carbonyl group

从益智 *Alpinia oxyphylla* Miq. 的干燥成熟果实益智 95% 乙醇水提取物的醋酸乙酯萃取部位中分离得到 1 种新的 15-降碳杜松烷型倍半萜类化合物益智烯酮 H (oxyphyllenone H, **105**)^[60]; 从其正丁醇萃取部位中也分离得到 1 个新的降碳的杜松烷型倍半萜 3 α ,4 α ,8 β -三羟基-3 β -甲基-6 β -异丙基-14-降碳杜松烷倍半萜 (3 α ,4 α ,8 β -trihydroxy-3 β -methyl-6 β -isopropyl-14-decarbonizing cadinane-type sesquiterpene, **106**)^[61]。

从芸香科九里香 *Murraya exotica* L. Mant. 的干燥叶中分离得到了 1 个新的含羰基的杜松烷型倍半萜 (4 α S,5S,8 α R)-5-[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基]-3,8-二甲基-4 α ,5,6,8 α -四氢-2(1H)-萘酮 [(4 α S,5S,8 α)-5-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]-3,8-dimethyl-4 α ,5,6,8 α -tetrahydro-2(1H)-naphthalenone, **107**]^[62]。从石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott 中分离得到石菖蒲素 B (tatarinowin B, **108**)^[63]。从广藿香 *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth. 地上部分分离得到了 (+)-(1S,4R,6S,7R,10S)-1-羟基杜松烷-12-烯-5-酮 [(+)-(1S,4R,6S,7R,10S)-1-hydroxycadinan-12-ene-5-one, **109**]^[64]。从莪术中分离得到了新的杜松烷型倍半萜, 莪术杜松烷倍半萜 B (phacadinane B, **110**)^[40]。从海洋真菌 *Leptosphaerulina Chartarum* sp.3608 中分

离得到 2 个新的杜松烷型倍半萜化合物, 来普托烯 (Leptoterpene) A (**111**) 和 B (**112**), 这是对 *Leptosphaerulina Chartarum* sp.3608 的首次化学成分研究。新化合物绝对构型的测定通过单晶 X 射线衍射和电子圆二色性数据分析^[65]。从大米发酵的真菌小孔硬孔菌 *Rigidoporus microporus* (Fr.) Overh 中分离得到杜松烷型倍半萜, 小孔硬孔菌酮 A (rigidoporone A, **113**)^[58]。

从奇南沉香 *Aquilaria malaccensis* Lam. 的干燥木质部中分离得到了 2 个新型的杜松烷型倍半萜, 沉香酮 (malacinone) A (**114**) 和 B (**115**), 具有 6/6/5 三元环系统。它们的结构通过各种光谱数据分析确定, 它们的绝对构型通过 ECD 分析确定, 并提出了 1 个关于化合物 **114** 和 **115** 的生物合成途径^[66]。从石菖蒲中分离得到了石菖蒲素 A (tatarinowin A, **116**)^[67]。从内生真菌棒曲霉 *Aspergillus clavatus* 中分离得到了 1 个新的杜松烷型倍半萜, 棒曲霉酮 D (aspergillusone D, **117**)^[68]。

1.8 含羧基的杜松烷型倍半萜

羧基可存在于 12、14、15 位, 因此常在 2、14 位, 5、12 位, 6、12 位, 8、12 位可形成内酯。结构如图 9 所示。

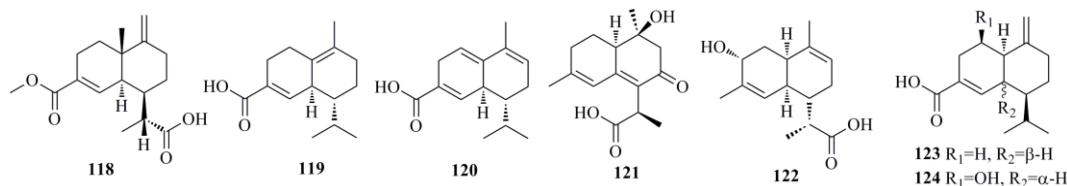


图 9 含羧基杜松烷型倍半萜的结构

Fig. 9 Structures of cadinane-type sesquiterpenes with carboxyl group

从姜科高良姜 *Alpinia officinarum* Hance 根茎中得到 1 个新的此类型的杜松烷型倍半萜高良姜萜烯 A (alpiniaterpene A, **118**)^[69]。从菊科植物旋复花异囊菊中分离得到 2 个新的杜松烷型倍半萜 (4R,10S)- δ -杜松萜烯-15-羧酸 [(4R,10S)- δ -cadinen-15-oic acid, **119**]、(4R,10S)-3,4,7,10-四氢萆澄茄烯-15-羧酸 [(4R,10S)-3,4,7,10-tetrahydrocadenen-15-oic acid, **120**]。化合物 **119** 和 **120** 通过 X-射线单晶衍射确定结构, 它们的绝对构型主要通过比较 ECD 值以及通过使用来自氧原子的反常 X-射线散射对 Flack 参数进行完善^[38]。另外, Ma 等^[40]从莪术中分离得到新的含羧基的杜松烷型倍半萜, 莪术杜松烷 A (phacadinane A, **121**)。从担子菌类桦附毛孔菌

Trichaptum pargamentum (Fr.) G. Cunn. 中分离得到了 3 α -羟基青蒿酸 (3 α -hydroxyartemisinic acid, **122**), 其绝对构型是通过 X-射线晶体分析得到的^[25]。从艾叶的内生菌绿木霉中分离得到了 2 个杜松烷型倍半萜, 绿木霉杜松烷素 (trichocadinin) D (**123**) 和 E (**124**)。其中, 化合物 **123** 的结构和绝对构型通过 X-射线晶体分析得到^[28]。

1.9 苷类

杜松烷型倍半萜也有少数糖基取代的产物, 一般可见于 3、9 位。结构如图 10 所示。

从山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zuuc. 的果实中分离得到 5 个新型且稀有的杜松烷型倍半萜苷类化合物, 山茱萸杜松苷 A-E (cornucadininsides

A-E, **125~129**), 新的化学结构连同它们的绝对构型在光谱数据的基础上, 通过对计算和实验的 ECD 进行得到, 这些结构拥有 1 个萜骨架, 在山茱萸中首次报道^[70]。从伞形科窃衣属小窃衣 *Torilis japonica* Decandolle 果实分离得到 1 个新的杜松烷型倍半萜苷类化合物杜松烷小窃衣苷 (cadinatoriloside, **130**), 在光谱分析的基础上对其进行了结构鉴定^[71]。从菊科植物 *Chromolaena laevigata* (Lam.) R. M. King & H. Rob 的地上部分分离得到了 1 个新的不同寻常的糖基化杜松烷型倍

半萜, 泽兰葡萄糖苷 (chromolaevigone glucoside, **131**)^[72]。从防己科青牛胆属中华青牛胆 *Tinospora sinensis* (Lour.) Merr. 中分离得到了 2 个新的杜松烷型倍半萜糖苷, 中华青牛胆苷 (tinosinenoside) **G** (**132**) 和 **H** (**133**), 其中化合物 **132** 的绝对构型通过含时密度泛函理论、ECD 和原位二钼 CD 法确定^[73]。

1.10 杜松烷型二聚体

此外, 还从自然界中发现了杜松烷型二聚体, 常在 C-2、9'位, 3、9'位, 3、3'位, 9、14'位聚合。结构如图 11 所示。

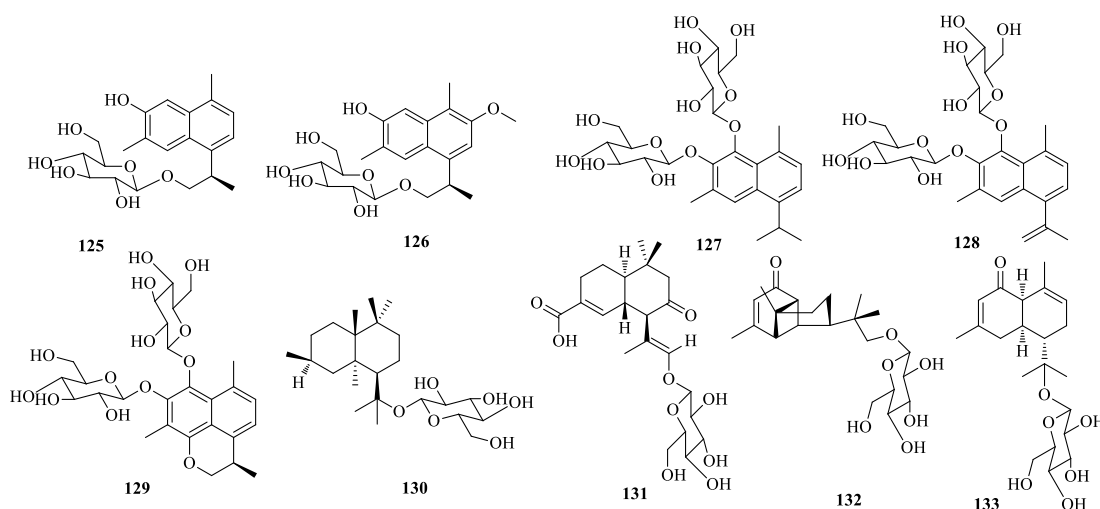


图 10 萜类杜松烷型倍半萜的结构

Fig. 10 Structures of cinarine-type sesquiterpene glycosides

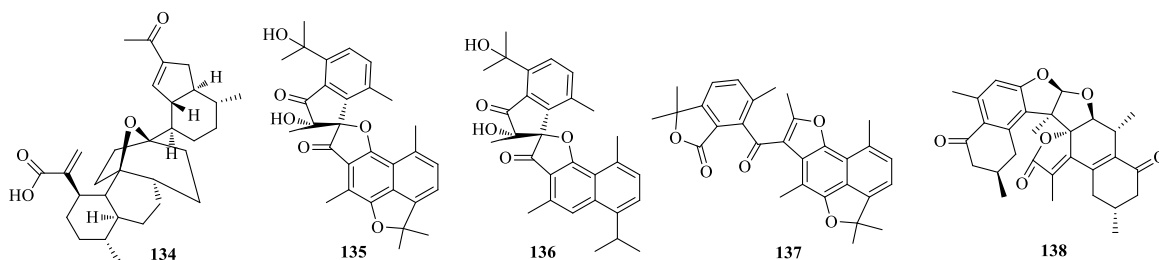


图 11 杜松烷型二聚体的结构

Fig. 11 Structures of dimeric cinarine-type sesquiterpenoids

从青蒿 *Artemisia annua* L. 中分离得到了 1 个新型的杜松烷型倍半萜二聚体, 青蒿体 A (arteannoide A, **134**)。其具有 1 个罕见的 6,8-dioxabicyclo [3.2.1] octan-7-one 环系统。它的结构由核磁共振波谱、电子圆二色谱和 X-射线单晶衍射技术确定^[74]。从土田七分离得到了三个倍半萜二聚体, 土田七酮 (involutrastones A-C, **135~137**), 这 3 个杜松烷型倍半萜含有多个相邻的四元环。化合物 **135** 和 **136**

是首次在天然产物中出现的 1-oxaspiro [4.4]nonane 核全取代的杜松烷型倍半萜二聚体, 化合物 **137** 是 1 个新型的 3',4'-裂环-杜松烷型二聚体^[75]。从橄榄科植物没药树的树脂中分离得到 1 个杜松烷型倍半萜二聚体, 没药酮 A (commiphoratone A, **138**), 它的结构通过光谱、计算和结晶等方法确定为马鞍形^[76]。

1.11 其他

除上述类型外, 还有其他的一些杜松烷型倍半

萜, 如图 12 所示。肖世基等^[77]从金钗石斛 *Dendrobium nobile* Lindl. 茎中分离得到 1 个新的杜松烷型倍半萜, 经鉴定为 δ -杜松萜烯-12,14-二醇 (δ -cadinen-12,14-diol, **139**)。从冲绳软珊瑚 *Sinularia* sp. 中分离得到了 1 个新的杜松烷型倍半萜, (1R,4R,4 α R)-1-过氧氢-4-异丙基-1,6-二甲基-1,2,3,4,4 α ,7-六氢萜 [(1R,4R,4 α R)-1-hydroperoxy-4-isopropyl-1,6-dimethyl-1,2,3,4,4 α ,7-hexahydronaphthalene, **140**], 通过光谱分析和分子建模确定其结构^[37]。从姜科植物土田七的根状茎中分离得到了新的杜松烷型倍半萜土田七醇 G (involucratusol G, **141**), 化合物的平面结构是通过光谱数据和 HRMS 的基础上确定的, 化合物 **141** 的 1,2-二醇基是通过原位生成的 $[\text{Rh}_2(\text{OCOCF}_3)_4]$ 的 CD 数据和 $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$ -原位诱导的 CD 分析确定的^[38]。从樟科植物

Nectandra amazonum NEES. 的叶中分离得到 2 个杜松烷型倍半萜 rel-(4S,6S)-杜松烷-1(10),7(11)-二烯 [rel-(4S,6S)-cadin-1(10),7(11)-diene, **142**]、rel-(1R,4S,6S,10S)-杜松烷-7(11)-烯-10-醇 [rel-(1R,4S,6S,10S)-cadin-7(11)-en-10-ol, **143**], 其结构通过光谱技术和离散傅里叶变换分子建模确定^[78]。从泰国海绵 *Halichondria* sp. 中分离得到 3 个新的杜松烷型倍半萜, 软海绵 C (halichon C, **144**)、4-表-软海绵 C (4-*epi*-halichon C, **145**) 和软海绵 G (halichon G, **146**)^[35]。从软珊瑚 *Sinularia vanderlandi* 中分离得到 1 个新的杜松烷型倍半萜, 万得兰定 (vanderlandin, **147**)^[79]。从真菌 *Montagnula donacina* 中分离得到新杜松烷型倍半萜类化合物, 多纳新醇 C (donacinol C, **148**), 其结构通过光谱、X-射线单晶衍射和计算的方法确定^[29]。

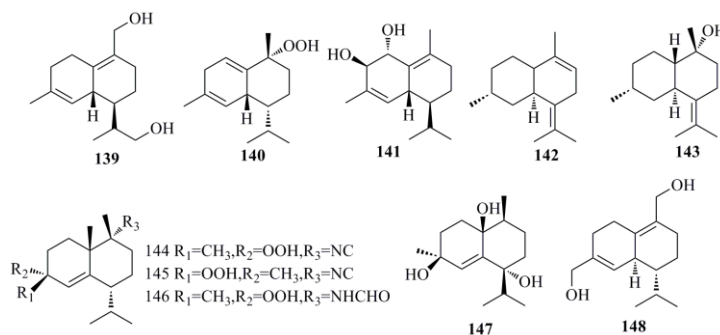


图 12 其他杜松烷型倍半萜的结构

Fig. 12 Structures of other cadinane-type sesquiterpenoids

2 药理作用

2.1 抗菌作用

化合物 **43** 对大丽轮枝菌具有较强的杀灭作用, 可用于棉花黄萎病的预防^[36]。化合物 **44**、**80** 和 **140**, 通过金黄色葡萄球菌、沙门菌和大肠杆菌证实, 具有抗菌活性^[37]。化合物 **56** 对黑曲霉菌具有中等的抗菌活性, 对白念珠菌具有弱的活性^[41]。化合物 **25** 对白色念珠菌 ATCC 18804、白色念珠菌 SC-5314、新型隐球菌 ATCC 13690 和酵母菌 ATCC 2345 进行了抗真菌测试, 其最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 值为 128.0 $\mu\text{g/mL}$, 与两性霉素 B (MIC=0.25 $\mu\text{g/mL}$) 和酮康唑 (MIC=1.0 $\mu\text{g/mL}$) 相比显示出了轻度的抗真菌活性^[26]。化合物 **27**、**71** 和 **72** 显现出了抗菌和抗真菌的活性^[28]。

2.2 抗肿瘤作用

化合物 **13** 对人乳腺癌 MCF-7 细胞、人结直肠

癌 WiDr 细胞、人髓母细胞瘤 Daoy 细胞、喉癌 HEP2 细胞系展示出弱的细胞毒性^[11]。化合物 **44**、**80** 和 **140** 对人结肠癌 HCT116 细胞具有弱的细胞毒性^[37]。化合物 **4** 对 HCT116 细胞表现出中等的细胞毒性活动, 半数抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 值为 16.6 $\mu\text{mol/L}$ ^[13]。化合物 **7** 对人结肠癌 SW480 细胞显示出了微弱的抑制活性, IC₅₀ 值为 24.8 $\mu\text{mol/L}$ ^[14]。倍半萜二聚体 **135** 和 **136** 对人类骨肉瘤 U-2OS 细胞和人肝癌 SMMC-7721 细胞显现出强的生长抑制作用 (IC₅₀ 为 6.78~10.27 $\mu\text{mol/L}$)^[75]。化合物 **43** 对 MCF-7 细胞和人卵巢癌 OVK-18 细胞具有中等细胞毒性^[34]。化合物 **69** 对人的正常细胞产生可接受的细胞毒性而对肿瘤细胞产生高的选择性, 特别是 HepG2 细胞^[47]。化合物 **144** 和 **145** 对于人急性 T 淋巴细胞白血病 MOLT-3 细胞系显现出中等的细胞毒性 (IC₅₀ = 20.9、29.0

$\mu\text{mol/L}$)。其中, 化合物 **145** 对 HepG2 和 MDA-MB-231 显示中等细胞毒性, IC_{50} 值分别为 24.3、19.3 $\mu\text{mol/L}$ ^[35]。化合物 **117** 对 2 种细胞株 (MCF-7、A549 细胞) 均显示出细胞毒性, IC_{50} 值分别为 5.9、0.2 $\mu\text{mol/L}$ ^[68]。

2.3 抗炎作用

化合物 **13** 能显著抑制促炎症诱导一氧化氮合酶蛋白的积累, 是首个具有抗炎活性的海洋天然杜松烷型倍半萜^[11]。化合物 **44**、**80** 和 **140**, 具有抗炎的活性^[37]。化合物 **45** 在十四烷酸佛波酯(TPA)诱导的小鼠耳肿胀抗炎实验具有抗炎的活性, $\text{IC}_{50} > 228 \mu\text{g/耳}$ ^[38]。化合物 **121** 和 **110** 二者的抑制效应通过对 LPS-活化的巨噬细胞一氧化氮产量进行了评估。化合物 **121** 和 **110** 对一氧化氮的产生有较强的抑制作用^[40]。倍半萜烯二聚体 **137**, 具有显著的抗炎活性^[75]。化合物 **113** 对小鼠单核细胞 RAW264.7 巨噬细胞产生一氧化氮的抑制活性进行了评估 ($\text{IC}_{50} > 25 \mu\text{mol/L}$)^[58]。

2.4 其他

化合物 **107** 通过体外实验证明该化合物能够使 H_2O_2 应激损伤后心肌细胞存活率明显增高^[62]。化合物 **12** 通过体外实验证明其具有神经保护作用^[19]。化合物 **16** 对蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase-1B, PTP1B) 具有中等抑制作用, 可用于治疗二型糖尿病和肥胖症^[21]。具有神经保护作用的化合物 **57~59** 在 SH-SY5Y 细胞中对 MPP^+ 所致全体的神经细胞死亡的神经保护效应^[42]。杜松烷型倍半萜苷类化合物 **126~130**, 除了 **128** 外, 所有的化合物对 α -糖苷酶都表现出显著的体外抑制效果^[70]。化合物 **62** 和 **64** 具有明显的抗阿尔茨海默病的作用^[43]。化合物 **8** 和 **21** 具有抗苯肾上腺素引起的血管紧张的作用, 在 30 mmol/L 时血管舒张率分别为 11%、7%^[15]。化合物 **65** 抗氧化活性和对酪氨酸酶抑制活性很强^[44]。化合物 **101** 对线虫病具有显著的效果, 在 200 $\mu\text{g/mL}$ 时在 36 h 时的死亡率为 75.8%^[57]。杜松烷型倍半萜二聚体 **138** 能以浓度依赖的方式明显阻碍脂质新陈代谢^[76]。化合物 **32** 对 3T3-L1 小鼠脂肪细胞具有较弱的脂肪积累抑制作用^[30]。

3 结语

杜松烷型倍半萜数量较多, 主要分布于菊科、姜科、唇形科、杉科、柏科以及苔藓等植物之中, 在抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗疟疾、抗氧化等方面具有较好的活性, 尤其在抗疟疾方面深为世人所瞩目。

杜松烷型倍半萜结构极其多样化, 有的既具有芳香环, 亦具有环氧、过氧基或羰基等基团, 化合物分类越来越趋于复杂化。

杜松烷型倍半萜结构复杂, 活性多样, 引起了越来越大的天然产物学者深入研究。同时, 杜松烷型倍半萜手性中心多, 绝对构型难以确定, 也吸引了众多有机化学、计算化学学者的关注和挑战, 为各种复杂化合物的绝对构型确定带来了希望。

参考文献

- [1] 师彦平. 单萜和倍半萜化学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2008: 91.
- [2] 王锋鹏. 现代天然产物化学 [M]. 北京: 科学出版社, 2009: 421-422.
- [3] 江纪武. 天然化合物的俗名命名方法及其翻译 [J]. 中草药, 2004, 35(9): 1083-1084.
- [4] 侯文彬, 单 淇, 江纪武, 等. 2014 年新天然活性化合物简介 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 808-842.
- [5] 郑礼胜, 江纪武, 赵丽嘉, 等. 天然化合物命名和翻译 [J]. 中国科技术语, 2017, 19(3): 50-54.
- [6] 陈秀香, 张曼, 王雪, 等. 中成药通用名称分析 [J]. 世界中医药, 2019, 14(2): 292-296.
- [7] 《英汉汉英化学化工大辞典》编委会. 英汉汉英化学化工大辞典 [M]. 北京: 学苑出版社, 2002: 2.
- [8] 史转宁. 掌叶橐吾全草化学成分研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [9] 房丽晶. 桉烷和杜松烷型倍半萜天然产物的不对称全合成研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2007.
- [10] 张艳丽, 郭东晓, 王 蕾, 等. 指叶苔中的一个新倍半萜内酯化合物 [J]. 中国天然药物, 2010, 8(3): 177-179.
- [11] Su J H, Huang C Y, Li P J, et al. Bioactive cadinane-type compounds from the soft coral *Sinularia scabra* [J]. Arch Pharm Res, 2012, 35(5): 779-784.
- [12] Shan W G, Chen X X, Ying Y M, et al. Sesquiterpenoids from *Fusarium* sp. an endophytic fungus in agrimonia *Pilosa* [J]. Helve Chim Acta, 2011, 94(7): 1254-1259.
- [13] Tan Z, Zhao J L, Liu J M, et al. Sesquiterpenoids from the cultured mycelia of *Ganoderma capense* [J]. Fitoterapia, 2017, 118: 73-79.
- [14] Tang B, Du X, Long H N, et al. Two new cadinane-type sesquiterpenes from cultures of the basidiomycete *Trichaptum pargamenum* [J]. Nat Prod Res, 2017, 31(20): 2454-2458.
- [15] Yin R H, Zhao Z Z, Ji X, et al. Steroids and sesquiterpenes from cultures of the fungus *Phellinus igniarius* [J]. Nat Prod Bioprospect, 2015, 5(1): 17-22.
- [16] Li J, Zhao J P, Li S X, et al. A new sesquiterpene from

- Acorus calamus* Rhizoma [J]. *Chem Nat Compd*, 2015, 51(6): 1099-1102.
- [17] Zhao Z Z, Liu J K, Chen H P, *et al.* Microporotriol, a new cadinane-type sesquiterpenoid from the cultures of the wood-decay fungus *Microporus affinis* HFG829. [J]. *Nat Prod Res*, 2020,34(15):2194-2201.
- [18] Xie X Y, Wang R, Shi Y P. Sesquiterpenoids from the rhizomes of *Homalomena occulta* [J]. *Planta Med*, 2012, 78(10): 1010-1014.
- [19] 吴金凤. 一种杜松烷型倍半萜类化合物及其制备方法和医药用途: CN105481653A [P]. 2016-04-13.
- [20] Li R J, Zhu R X, Zhao Y, *et al.* Two new cadinane-type sesquiterpenes from the Chinese liverwort *Frullania serrata* [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28(19): 1519-1524.
- [21] Wang L J, Xiong J, Zou Y K, *et al.* Sesquiterpenoids from the Chinese endangered plant *Manglietia aromatica* [J]. *Phytochem Lett*, 2016, 18: 202-207.
- [22] Ding J H, Li Z H, Feng T, *et al.* A new cadinane sesquiterpenoid from cultures of the basidiomycete *Panus conchatus* [J]. *Nat Prod Lett*, 2018, 32(19): 2333-2337.
- [23] Cao L, Shehla N, Tasneem S, *et al.* New cadinane sesquiterpenes from the stems of *Kadsura heteroclita* [J]. *Molecules*, 2019, 24(9): 1-10.
- [24] Su W, Zhao J P, Hu J, *et al.* Two new bicyclic sesquiterpenes from the stems of *Kadsura heteroclita* [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28(15): 1197-1201.
- [25] Yang X Y, Feng T, Wang G Q, *et al.* Chemical constituents from cultures of the basidiomycete *Trichaptum pargamenum* [J]. *Phytochemistry*, 2014, 104: 89-94.
- [26] Lee M S, Hsiao C J, Ju Y M, *et al.* Terpenoids from the fermented broths of *Coprinellus radians* [J]. *Nat Prod Commun*, 2016, 11(9): 1229-1230.
- [27] Nyandoro S S, Maeda G, Munissi J J E, *et al.* A new benzopyranyl cadenane sesquiterpene and other antiplasmodial and cytotoxic metabolites from *Cleistochlamys kirkii* [J]. *Molecules*, 2019, 24(15): 2746.
- [28] Shi X S, Meng L H, Li X M, *et al.* Trichocadinins B–G: Antimicrobial cadinane sesquiterpenes from *Trichoderma virens* QA-8, an endophytic fungus obtained from the medicinal plant *Artemisia argyi* [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(9): 2470-2476.
- [29] Zhao Z Z, Zhao K, Chen H P, *et al.* Terpenoids from the mushroom-associated fungus *Montagnula donacina* [J]. *Phytochemistry*, 2018, 147: 21-29.
- [30] Almeida C, Eguereva E, Kehraus S, *et al.* Hydroxylated sclerosporin derivatives from the marine-derived fungus *Cadophora malorum* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(3): 476-478.
- [31] Yan Y M, Fang P, Yang M T, *et al.* Anti-diabetic nephropathy compounds from *Cinnamomum cassia* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 165: 141-147.
- [32] Hiramatsu F, Murayama T, Koseki T, *et al.* Cadinane sesquiterpenoids, strobilols L and M, from *Strobilurus ohshimae* [J]. *Nat Prod Res*, 2011, 25(8): 781-788.
- [33] Zhu H, Hua X X, Gong T, *et al.* Hypocreaterpenes A and B, cadinane-type sesquiterpenes from a marine-derived fungus, *Hypocreales* sp [J]. *Phytochem Lett*, 2013, 6(3): 392-396.
- [34] Abdelkarem F M, Desoky E D K, Nafady A M, *et al.* Isolation of new secondary metabolites from gorgonian soft coral *Heteroxenia fuscescens* collected from Red Sea [J]. *Phytochem Lett*, 2020, 36: 156-161.
- [35] Prawat H, Mahidol C, Kawetripob W, *et al.* Sesquiterpene isocyanides, isothiocyanates, thiocyanates, and formamides from the Thai sponge *Halichondria* sp [J]. *Tetrahedron*, 2016, 72(29): 4222-4229.
- [36] 陈雨, 冯煦, 赵友谊, 等. 一种新海滨锦葵倍半萜化合物及其制备方法和用途: CN103351289A[P]. 2013-10-16.
- [37] Roy P K, Ashimine R, Miyazato H, *et al.* Endoperoxy and hydroperoxy cadinane-type sesquiterpenoids from an Okinawan soft coral, *Sinularia* sp [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(6): 778-784.
- [38] Egas V, Toscano R A, Linares E, *et al.* Cadinane-type sesquiterpenoids from *Heterotheca inuloides*: Absolute configuration and anti-inflammatory activity [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(11): 2634-2641.
- [39] Li Q M, Luo J G, Zhang Y M, *et al.* Cadinane-type sesquiterpenoids from *Stahlianthus involucratus* and their absolute configurations [J]. *Tetrahedron*, 2016, 72(41): 6566-6571.
- [40] Ma J H, Wang Y, Liu Y, *et al.* Cadinane sesquiterpenes from *Curcuma phaeocaulis* with their inhibitory activities on nitric oxide production in RAW 264.7 cells [J]. *Fitoterapia*, 2015, 103: 90-96.
- [41] Wu Y H, Chen G D, Wang C X, *et al.* Pericoterpenoid A, a new bioactive cadinane-type sesquiterpene from *Periconia* sp [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 17(6): 671-675.
- [42] Xu J, Guo Y Q, Zhao P, *et al.* Neuroprotective cadinane sesquiterpenes from the resinous exudates of *Commiphora myrrha* [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(8): 1198-1201.
- [43] Yu Y F, Liu Y H, Chen X H, *et al.* Cadinane-type sesquiterpenes from the resinous exudates of *Commiphora myrrha* and their anti-Alzheimer's disease bioactivities [J]. *Fitoterapia*, 2020, 142: 104536.
- [44] Yagi N, Nakahashi H, Kashima Y, *et al.* Isolation and

- biological activity of a novel cadinane-type sesquiterpenoid from the essential oil of *Alangium salviifolium* [J]. *J Oleo Sci*, 2014, 63(12): 1223-1229.
- [45] Matsumoto T, Imahori D, Achiwa K, et al. Chemical structures and cytotoxic activities of the constituents isolated from *Hibiscus tiliaceus* [J]. *Fitoterapia*, 2020, 142: 104524.
- [46] Luo B, Dong L M, Xu Q L, et al. A new monoterpene and a new sesquiterpene from the roots of *Ageratina adenophora* [J]. *Phytochem Lett*, 2018, 24: 67-70.
- [47] Hu B Y, Qin D P, Wang S X, et al. Novel terpenoids with potent cytotoxic activities from resina *Commiphora* [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3239.
- [48] Xu J, Zhu H L, Zhang J, et al. Sesquiterpenoids from *Chloranthus anhuiensis* with neuroprotective effects in PC12 cells [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(6): 1391-1398.
- [49] Zhou C X, Zhang L S, Chen F F, et al. Terpenoids from *Curcuma wenyujin* increased glucose consumption on HepG2 cells [J]. *Fitoterapia*, 2017, 121: 141-145.
- [50] Zhu S S, Qin D P, Wang S X, et al. Commipholactam A, a cytotoxic sesquiterpenoidal lactam from *Resina Commiphora* [J]. *Fitoterapia*, 2019, 134: 382-388.
- [51] Shang S Z, Kong L M, Yang L P, et al. Bioactive phenolics and terpenoids from *Manglietia insignis* [J]. *Fitoterapia*, 2013, 84: 58-63.
- [52] 张旭峰. 欧亚旋覆花中倍半萜类成分的研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2014.
- [53] Bunyapaiboonsri T, Yoiprommarat S, Nopgason R, et al. Cadinane sesquiterpenoids from the basidiomycete *Stereum* cf. *sanguinolentum* BCC 22926 [J]. *Phytochemistry*, 2014, 105:123-128.
- [54] Santoro S, Superchi S, Messina F, et al. Agarsenone, a cadinane sesquiterpenoid from *Commiphora erythraea* [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(7): 1254-1259.
- [55] Zheng X, Li G H, Xie M J, et al. Stereumins K-P, sesquiterpenes from the fungus *Stereum* sp. CCTCC AF 2012007 [J]. *Phytochemistry*, 2013, 86: 144-150.
- [56] Clericuzio M, Negri R, Cossi M, et al. Cadinane sesquiterpenes from the mushroom *Lyophyllum triforme* [J]. *Phytochemistry*, 2013, 93: 192-198.
- [57] Huang J R, Yang B J, Mo M H, et al. Secondary metabolites from the fungus *Stereum gausapatum* ATCC60954 [J]. *Phytochem Lett*, 2020, 35:171-174.
- [58] Li Q, Chen H P, Huang R, et al. Cadinane-type sesquiterpenoids and an indolizine alkaloid from the rice fermentation of the fungus *Rigidoporus microporus* [J]. *Phytochem Lett*, 2019, 32: 119-122.
- [59] Wei H, Xu Y M, Espinosa-Artiles P, et al. Sesquiterpenes and other constituents of *Xylaria* sp. NC1214, a fungal endophyte of the moss *Hypnum* sp [J]. *Phytochemistry*, 2015, 118: 102-108.
- [60] 侯 蕾. 益智化学成分的研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [61] 谢彬彬. 中药益智化学成分的研究 [D]. 北京:北京协和医学院, 2014.
- [62] 郑飞珍. 一种新的杜松烷型倍半萜类化合物及其制备方法和医药用途: CN105924341A [P]. 2016-09-07.
- [63] Tong X G, Qiu B, Luo G F, et al. Alkaloids and sesquiterpenoids from *Acorus tatarinowii* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(6): 438-442.
- [64] Dai O, Li X H, Zhou Q M, et al. Sesquiterpenoids from the aerial parts of *Pogostemon cablin* [J]. *Phytochem Lett*, 2018, 24, 56-59.
- [65] Zhang P P, Li J, Lang J J, et al. Two new sesquiterpenes derivatives from marine fungus *Leptosphaerulina Chartarum* sp. 3608 [J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(19): 2297-2303.
- [66] Ma C T, Cho E, Nguyen H T, et al. Malacinones A and B, two novel sesquiterpenoids with 6/6/5 tricyclic ring system from the agarwood of *Aquilaria malaccensis* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2020, 61(1):151355.
- [67] Tong X G, Wu G S, Huang C C, et al. Compounds from *Acorus tatarinowii*: determination of absolute configuration by quantum computations and cAMP regulation activity [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(6): 1160-1163.
- [68] Wang J M, Bai G, Liu Y H, et al. ChemInform abstract: Cytotoxic metabolites produced by the endophytic fungus *Aspergillus clavatus* [J]. *ChemInform*, 2016, doi: 10.1002/chin.201607226.
- [69] 徐胜梅, 黄晓君, 王 英, 等. 高良姜根茎中一个新的杜松烷型倍半萜 [J]. *中国天然药物*, 2012, 10(5): 374-377.
- [70] He J, Xu J K, Pan X G, et al. Unusual cadinane-type sesquiterpene glycosides with α -glucosidase inhibitory activities from the fruit of *Cornus officinalis* Sieb. et Zuuc [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 82: 1-5.
- [71] Song D H, Jo Y H, Ahn J H, et al. Sesquiterpenes from fruits of *Torilis japonica* with inhibitory activity on melanin synthesis in B16 cells [J]. *J Nat Med*, 2018, 72(1): 155-160.
- [72] Oliveira J A M D, Bernardi D I, Balbinot R B, et al. New cadinene-sesquiterpene from *Chromolaena laevigata* (lam.) R. M. King & H. Rob (Asteraceae) aerial parts and biological activities view supplementary material [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 1: 1-8.
- [73] Jiang H, Zhang G J, Liao H B, et al. New terpenoid and phenylpropanoid glycosides from *Tinospora sinensis* [J].

- Fitoterapia*, 2018, 131: 127-133.
- [74] Qin D P, Pan D B, Xiao W, *et al.* Dimeric cadinane sesquiterpenoid derivatives from *Artemisia annua* [J]. *Org Lett*, 2018, 20(2): 453-456.
- [75] Li Q M, Luo J G, Zhang Y M, *et al.* Involucratustones A-C: Unprecedented sesquiterpene dimers containing multiple contiguous quaternary carbons from *Stahlianthus involucratu* [J]. *Chemistry*, 2016, 47(38): 13206-13209.
- [76] Liu J W, Liu Y, Yan Y M, *et al.* Commiphoratonones A and B, two sesquiterpene dimers from *Resina Commiphora* [J]. *Org Lett*, 2018, 20(8): 2220-2223.
- [77] 肖世基, 钱 怡, 张 良, 等. 黔产金钗石斛中 1 个新的杜松烷型倍半萜 [J]. *中草药*, 2016, 47(17): 2972-2974.
- [78] Luis E C, Carlos A R, Ericsson D C. Novel cadinane-related sesquiterpenes from *Nectandra amazonum* [J]. *Phytochemistry Lett*, 2013, 6(3): 435-438.
- [79] Rahelivao M P, Gruner M, Luebken T, *et al.* Chemical constituents of the soft corals *Sinularia vanderlandi* and *Sinularia gravis* from the coast of Madagascar [J]. *Org Biomol Chem*, 2016, 14(3): 989-1001.

[责任编辑 王文倩]