

短指软珊瑚 *Sinularia* sp. 的多骨架类型萜类成分和生物活性研究

陈俊锐¹, 崔晚香², 卜庆¹, 万佩里¹, 姚励功², 梁林富^{1*}, 郭跃伟^{2*}

1. 中南林业科技大学材料科学与工程学院, 湖南 长沙 410004

2. 中国科学院上海药物研究所 新药研究国家重点实验室, 上海 201203

摘要: 目的 对采自中国南海的短指软珊瑚 *Sinularia* sp. 萜类化学成分和生物活性进行研究。方法 综合利用薄层色谱、硅胶柱色谱、凝胶柱色谱、半制备 HPLC 等分离手段进行纯化, 结合 NMR 和 MS 等波谱数据分析及比对文献数据, 开展化合物的结构鉴定。结果 从短指软珊瑚 *Sinularia* sp. 中共分离鉴定了 15 个化合物, 包括 5 个倍半萜: 1 β -hydroxy-4(15),5E,10(14)-germacatriene (1)、(7*R**)-opposit-4(15)-ene-1 β ,7-diol (2)、15-hydroxy- α -cadinol (3)、nephthalbidol (4) 和 isodauc-6-ene-10 β ,14-diol (5); 1 个单萜: pubinernoid A (6); 8 个降二萜: norcembrene 5 (7)、norcembrenolide 2 (8)、sinularcasbane O (9)、scabrolide D (10)、5-*epi*-sinuleptolide (11)、sinuleptolide (12)、ineleganolide (13) 和 yonarolide (14); 1 个二萜: dihydrosinularin (15)。结论 化合物 3 和 6 为首次从软珊瑚科软珊瑚中分离得到, 1、2 和 5 为首次从短指属软珊瑚中分离得到。倍半萜 1~5 分别隶属于大根香叶烷、oppositane、杜松烷、愈创木烷和异胡萝卜烷共 5 种不同骨架类型, 单萜 6 隶属于罕见的反 Bredt 规则的双环桥烯型骨架, 降二萜 7~14 分别隶属于降西松烷、inelegane 和 yonarane 共 3 种不同骨架类型, 二萜 15 隶属于西松烷骨架。活性测试时, 化合物 1~6 对人肺腺癌 A549、人结肠癌 HT-29、人肝癌 SNU-398、人胰腺癌 Capan-1 细胞株均未表现明显的细胞毒活性, 化合物 7~15 对乙酰辅酶 A 羧化酶 1 与 ATP-柠檬酸裂解酶均未有明显的酶抑制活性。

关键词: 短指软珊瑚; 倍半萜; 降二萜; 细胞毒; 乙酰辅酶 A 羧化酶 1; ATP-柠檬酸裂解酶

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)05-1370-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.05.003

Study on terpenes with diverse skeletons from soft coral *Sinularia* sp. and their bioactivities

CHEN Jun-kun¹, CUI Wan-xiang², BU Qing¹, WAN Pei-li¹, YAO Li-gong², LIANG Lin-fu¹, GUO Yue-wei²

1. College of Material Science and Engineering, Central South University of Forestry and Technology, Changsha 410004, China

2. State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective To investigate the terpene-type chemical constituents and bioactivities of soft coral *Sinularia* sp. collected from South China Sea. **Methods** The isolation and purification of these compounds were performed by thin-layer chromatography, silica gel column chromatography, Sephadex LH-20 column chromatography and semi-preparative HPLC. Their structures were characterized by analysis of NMR and MS data and comparison with the data reported in literature. **Results** Fifteen known compounds with diverse skeletons were isolated from the soft coral *Sinularia* sp., including five sesquiterpenes: 1 β -hydroxy-4(15),5E,10(14)-germacatriene (1), (7*R**)-opposit-4(15)-ene-1 β ,7-diol (2), 15-hydroxy- α -cadinol (3), nephthalbidol (4), isodauc-6-ene-10 β ,14-diol (5); one monoterpene: pubinernoid A (6); eight norditerpenoids: norcembrene 5 (7), norcembrenolide 2 (8), sinularcasbane O (9), scabrolide D (10), 5-*epi*-sinuleptolide (11), sinuleptolide (12), ineleganolide (13), yonarolide (14); one diterpenoid: dihydrosinularin (15). **Conclusion** Compounds 3 and 6 are isolated from the family Alcyoniidae for the first time, while compounds 1, 2 and 5 are isolated from the genus *Sinularia* for the first time. Among them, sesquiterpenes 1—5 possessed five different skeletons including germacrane, oppositane, cadinane, guaiane and isodaucane; Monoterpene 6 was a rare anti-Bredt

收稿日期: 2022-07-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (41876194); 国家自然科学基金资助项目 (81991521); 国家重点研发计划 (2018YFC0310903)

作者简介: 陈俊锐 (1995—), 男, 硕士, 研究方向为天然药物化学。E-mail: cjk_kg@outlook.com

*通信作者: 梁林富 (1985—), 男, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为天然药物化学。E-mail: lianglinfu@126.com

郭跃伟 (1958—), 男, 研究员, 博士生导师, 研究方向为天然药物化学和新药研制。E-mail: ywguo@simma.ac.cn

bridgehead bicycloalkene; Norditerpenoids **7**—**14** belonged to three different carbon frameworks including norcembrane, inelegane and yonarane; diterpene **15** is a cembranoid. In the bioassays, compounds **1**—**6** did not exhibit potent cytotoxicity against A549, HT-29, SNU-398 and Capan-1 cell lines, and compounds **7**—**15** showed no significant inhibitory activity against acetyl-CoA carboxylase and ATP citrate lyase.

Key words: *Sinularia* sp.; sesquiterpenes; norditerpenoids; cytotoxicity; acetyl CoA carboxylase1; ATP citrate lyase

在生物分类学上,短指属软珊瑚(*Sinularia*)属于刺胞动物门(Cnidarians,也称腔肠动物门Coelenterata)珊瑚虫纲(Anthozoa)八放珊瑚亚纲(Octocorallia)软珊瑚目(Alcyonacea)软珊瑚科(Alcyoniidae)无脊椎动物,是构成海底珊瑚礁的主要底栖海洋生物之一^[1]。它们生存能力强,在我国东海、南海等各大海域均有分布。受高压、高盐度、低营养、低(恒)温、低(无)光照、缺氧等复杂恶劣的海洋生存环境的影响,短指属软珊瑚次级代谢产物有着丰富的化学结构多样性,涵盖萜类、甾体、生物碱、长链烷基糖苷、神经酰胺、精胺等各种结构类型,其中研究最热门的一类次级代谢产物是萜类化合物^[1-2]。最近,Zeng等^[3]从短指属软珊瑚*Sinularia nanolobata*得到双环[13.1.0]十五烷型新骨架二萜sinunanolobatone A,并具有显著的抗炎活性。由于短指属软珊瑚的萜类成分不仅结构新颖,而且活性显著,受到国内外合成化学家的广泛关注

和青睐^[4-5]。

为了开发利用我国的海洋资源,寻找具有生物活性及药用前景的海洋天然产物,研究人员前期对我国南海短指属*Sinularia*、肉芝属*Sarcophyton*等种属的软珊瑚开展了一系列的研究,发现了不少结构新颖的萜类,并具有显著的抗炎、免疫抑制等活性^[3,6-10]。鉴于此,本研究对采自中国南海海域的软珊瑚*Sinularia* sp.进行了系统的化学成分和生物活性研究,共分离鉴定15个化合物(图1),分别为1 β -hydroxy-4(15),5*E*,10(14)-germacatriene (**1**)、(7*R**)-opposit-4(15)-ene-1 β ,7-diol (**2**)、15-hydroxy- α -cadinol (**3**)、nephalbidol (**4**)、isodauc-6-ene-10 β ,14-diol (**5**)、pubinernoid A (**6**)、norcembrane 5 (**7**)、norcembranoid 2 (**8**)、sinularcasbane O (**9**)、scabrolide D (**10**)、5-*epi*-sinuleptolide (**11**)、sinuleptolide (**12**)、ineleganolide (**13**)、yonarolide (**14**)和dihydrosinularin (**15**)。其中,化合物**3**和

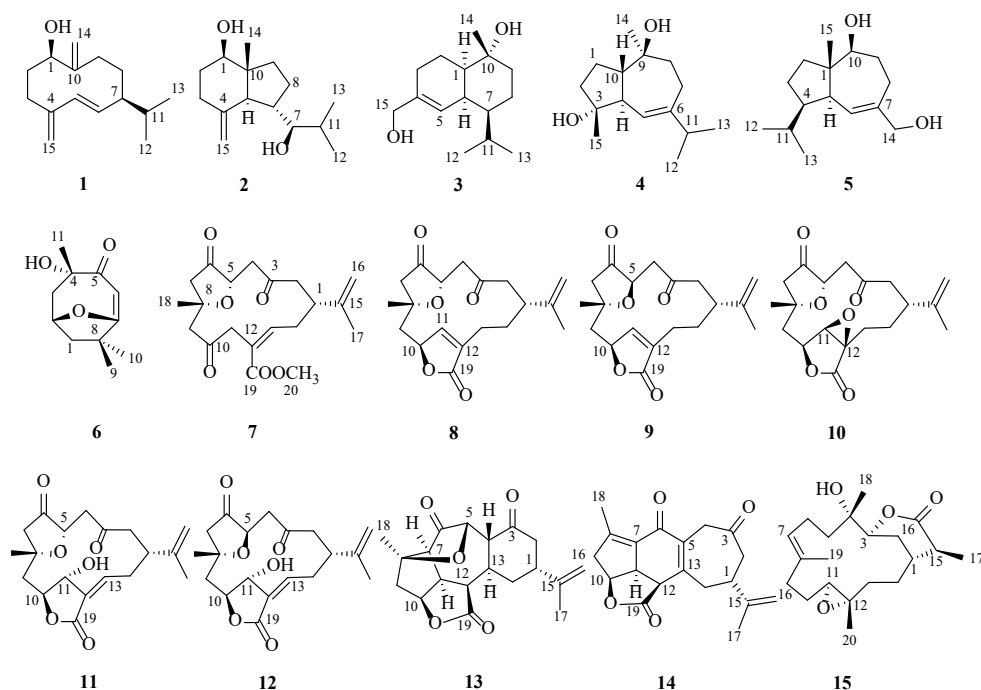


图1 化合物1~15的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of compounds 1—15

6 为首次从软珊瑚科软珊瑚中分离得到, 1、2 和 5 为首次从短指属软珊瑚中分离得到。同时, 开展了化合物对人肺腺癌 A549 细胞、人结肠癌 HT-29 细胞、人肝癌 SNU-398 细胞和人胰腺癌 Capan-1 细胞的细胞毒活性和与糖脂代谢密切相关的乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (acetyl-CoA carboxylase, ACC1) 与 ATP-柠檬酸裂解酶 (ATP citrate lyase, ACL) 的酶抑制活性测试。

1 仪器与材料

Bruker DRX-400 型核磁共振仪 (德国 Bruker 公司); Finnigan-MAT-95 型质谱仪 (美国 Finnigan 公司); Perkin-Elmer 241MC 型旋光仪 (美国 Perkin-Elmer 公司); Shimadzu LC-6AD 型制备液相色谱仪 (日本岛津制作所); Shimadzu SPD-20A 型紫外检测器 (日本岛津制作所); Sephadex LH-20 凝胶 (瑞典 Amersham Biosciences 公司); 柱色谱硅胶 (200~300、300~400 目, 青岛海洋化工有限公司); GF₂₅₄ 薄层色谱硅胶板 (烟台江友硅胶开发有限公司); 色谱级甲醇、乙腈为 DiKMA 有限公司产品; 其他有机试剂均为分析纯, 购自国药集团化学试剂有限公司。

实验材料于 2017 年 5 月采自我国南海西瑁岛海域, 采集后立即冷冻备用。由中国科学院南海海洋研究所的黄晖研究员鉴定为短指软珊瑚 *Sinularia* sp.。样品标本 (17-XD-55) 保存于中国科学院上海药物研究所国家新药研究重点实验室。

2 提取与分离

将冷冻的软珊瑚 (干质量 315 g) 切碎, 室温下用丙酮超声提取 3 次, 提取液减压浓缩悬浮于 500 mL 水中, 分别用等体积的乙醚和正丁醇各萃取 3 次, 收集的有机相萃取液分别减压蒸馏后得到黑褐色的乙醚相浸膏 (10.0 g) 和黄棕色的正丁醇相浸膏 (5.3 g)。

乙醚相浸膏通过硅胶柱色谱, 石油醚-乙醚 (98:2→90:10→80:20→70:30→60:40→50:50) 梯度洗脱, 分为 7 个组分 A~G。组分 C 经硅胶柱色谱, 石油醚-乙醚 (90:10) 等度洗脱, 再经半制备 HPLC, 以乙腈-水 (80:20) 洗脱得到化合物 1 (1.2 mg, t_R =8.4 min)。组分 D 依次经 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱 (石油醚-二氯甲烷-甲醇 2:1:1)、硅胶柱色谱 (200~300 目, 石油醚-乙醚 80:20) 和半制备 HPLC (乙腈-水 70:30) 洗脱得到化合物 2 (2.0 mg, t_R =5.7 min)。组分 E 先后经

Sephadex LH-20 凝胶柱色谱 (石油醚-二氯甲烷-甲醇 2:1:1)、硅胶柱色谱 (200~300 目, 二氯甲烷-乙醚 80:20) 和半制备 HPLC (甲醇-水 90:10) 洗脱得到化合物 3 (1.6 mg, t_R =12.0 min)。组分 F 经硅胶柱色谱, 二氯甲烷-乙醚 (50:50) 等度洗脱得到 5 个亚组分 F1~F5。亚组分 F2 经半制备 HPLC (乙腈-水 50:50) 洗脱得到化合物 4 (3.8 mg, t_R =9.2 min)。亚组分 F4 先后经硅胶柱色谱 (二氯甲烷-甲醇 50:50) 和半制备 HPLC (甲醇-水 40:60) 洗脱得到化合物 11 (4.6 mg, t_R =17.9 min) 和 12 (4.7 mg, t_R =21.7 min)。亚组分 F5 依次经硅胶柱色谱 (200~300 目, 二氯甲烷-甲醇 90:10) 和半制备 HPLC (乙腈-水 40:60) 洗脱得到化合物 5 (1.7 mg, t_R =14.7 min) 和 6 (1.5 mg, t_R =15.2 min)。组分 G 经硅胶柱色谱 (200~300 目), 二氯甲烷-甲醇 (90:10) 等度洗脱得到共 4 个亚组分 G1~G4。亚组分 G1 经半制备 HPLC (甲醇-水 85:15) 洗脱得到化合物 7 (5.1 mg, t_R =4.2 min)。亚组分 G2 先后经硅胶柱色谱 (200~300 目, 二氯甲烷-甲醇 70:30) 和半制备 HPLC (乙腈-水 38:62) 得到化合物 8 (5.4 mg, t_R =18.2 min) 和 9 (5.1 mg, t_R =19.4 min)。亚组分 G3 依次经硅胶柱色谱 (200~300 目, 二氯甲烷-甲醇 60:40) 和半制备 HPLC (乙腈-水 50:50) 洗脱得到化合物 10 (9.2 mg, t_R =11.2 min) 和 15 (2.4 mg, t_R =13.4 min)。亚组分 G4 先经硅胶柱色谱 (200~300 目, 二氯甲烷-乙醚 85:15) 得到化合物 13 (4.3 mg) 和待纯化组分, 再经半制备 HPLC (甲醇-水 50:50) 得到化合物 14 (1.2 mg, t_R =10.4 min)。

3 结构鉴定

化合物 1: 无色油状物; $[\alpha]_D^{20}$ -30.0 (c 0.06, CHCl₃); EI-MS m/z 220 [M]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.99 (1H, d, J = 15.7 Hz, H-5), 5.43 (1H, dd, J = 10.3, 15.7 Hz, H-6), 5.27 (1H, s, H-14a), 5.00 (1H, s, H-14b), 4.92 (1H, s, H-15a) 4.84 (1H, s, H-15b), 3.77 (1H, dd, J = 3.9, 11.9 Hz, H-1), 0.89 (3H, d, J = 6.7 Hz, H-12), 0.81 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-13); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 76.0 (C-1), 36.2 (C-2), 29.8 (C-3), 146.8 (C-4), 129.7 (C-5), 138.0 (C-6), 52.5 (C-7), 36.1 (C-8), 34.5 (C-9), 153.5 (C-10), 31.8 (C-11), 20.8 (C-12), 20.5 (C-13), 110.6 (C-14), 112.8 (C-15)。以上数据与文献报道基本一致^[11], 故鉴定化合物 1 为 1 β -hydroxy-4(15),5E,

10(14)-germacatriene。

化合物 **2**: 无色油状物; $[\alpha]_D^{20} + 70.4$ (c 0.06, CHCl_3); EI-MS m/z 238 $[\text{M}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.95 (1H, s, H-15a), 4.81 (1H, s, H-15b), 3.59 (1H, dd, $J = 4.7, 11.2$ Hz, H-1), 3.23 (1H, brd, $J = 9.8$ Hz, H-7), 1.00 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-13), 0.91 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-12), 0.67 (3H, s, H-14); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 79.0 (C-1), 31.9 (C-2), 34.9 (C-3), 148.9 (C-4), 56.4 (C-5), 39.4 (C-6), 82.7 (C-7), 26.0 (C-8), 37.3 (C-9), 49.5 (C-10), 31.3 (C-11), 20.5 (C-12), 14.7 (C-13), 12.3 (C-14), 107.6 (C-15)。以上数据与文献报道基本一致^[12], 故鉴定化合物 **2** 为 (7*R**)-opposit-4(15)-ene-1 β , 7-diol。

化合物 **3**: 无色油状物; $[\alpha]_D^{20} - 16.8$ (c 0.16, MeOH); EI-MS m/z 238 $[\text{M}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.79 (1H, brs, H-5), 3.99 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, H-15a), 3.96 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, H-15b), 1.12 (3H, s, H-14), 0.92 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-12), 0.78 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-13); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 50.4 (C-1), 22.1 (C-2), 26.6 (C-3), 138.4 (C-4), 123.8 (C-5), 39.8 (C-6), 46.6 (C-7), 22.1 (C-8), 42.3 (C-9), 72.5 (C-10), 25.9 (C-11), 15.3 (C-12), 21.6 (C-13), 20.8 (C-14), 67.5 (C-15)。以上数据与文献报道的基本一致^[13], 故鉴定化合物 **3** 为 15-hydroxy- α -cadinol。

化合物 **4**: 无色油状物; $[\alpha]_D^{20} - 11.0$ (c 0.10, CHCl_3); EI-MS m/z 238 $[\text{M}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.50 (1H, brd, $J = 5.0$ Hz, H-5), 1.27 (3H, s, H-14), 1.21 (3H, s, H-15), 0.99 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-12), 0.97 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-13); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.5 (C-1), 40.5 (C-2), 80.2 (C-3), 50.3 (C-4), 121.3 (C-5), 149.6 (C-6), 25.3 (C-7), 42.6 (C-8), 75.3 (C-9), 50.7 (C-10), 37.3 (C-11), 21.1 (C-12), 21.3 (C-13), 21.4 (C-14), 22.5 (C-15)。以上波谱数据与文献报道的基本一致^[14], 鉴定化合物 **4** 为 nephalbidol。

化合物 **5**: 无色油状物; $[\alpha]_D^{20} + 11.9$ (c 0.05, MeOH); EI-MS m/z 238 $[\text{M}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.76 (1H, d, $J = 6.7$ Hz, H-6), 4.06 (2H, s, H-14), 3.40 (1H, dd, $J = 1.8, 11.0$ Hz, H-10), 0.91 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-12), 0.89 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-13), 0.66 (3H, s, H-15); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 48.5 (C-1), 39.0 (C-2), 27.1 (C-3), 47.5

(C-4), 44.5 (C-5), 127.0 (C-6), 139.1 (C-7), 25.5 (C-8), 29.3 (C-9), 83.7 (C-10), 29.3 (C-11), 23.7 (C-12), 20.2 (C-13), 68.2 (C-14), 14.0 (C-15)。以上波谱数据与文献报道基本一致^[15], 鉴定化合物 **5** 为 isodauc-6-ene-10 β , 14-diol。

化合物 **6**: 无色油状物; $[\alpha]_D^{20} + 12.9$ (c 0.05, MeOH); EI-MS m/z 196 $[\text{M}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.69 (1H, s, H-6), 4.35 (1H, m, H-2), 1.78 (3H, s, H-11), 1.47 (3H, s, H-9), 1.28 (3H, s, H-10); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 47.5 (C-1), 66.8 (C-2), 45.7 (C-3), 86.5 (C-4), 183.2 (C-5), 113.0 (C-6), 171.6 (C-7), 35.9 (C-8), 26.5 (C-9), 30.5 (C-10), 27.0 (C-11)。以上波谱数据与文献报道基本一致^[16], 鉴定化合物 **6** 为 pubinernoid A。

化合物 **7**: 白色固体; $[\alpha]_D^{20} - 57.7$ (c 0.50, CHCl_3); EI-MS m/z 362 $[\text{M}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.75 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, H-13), 4.95 (1H, s, H-16a), 4.71 (1H, s, H-16b), 4.41 (1H, dd, $J = 3.5, 9.4$ Hz, H-5), 3.72 (3H, s, H-20), 1.79 (3H, s, H-17), 1.37 (3H, s, H-18); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 39.6 (C-1), 45.8 (C-2), 206.9 (C-3), 45.6 (C-4), 75.9 (C-5), 215.1 (C-6), 45.8 (C-7), 80.5 (C-8), 49.6 (C-9), 206.4 (C-10), 44.9 (C-11), 128.2 (C-12), 140.3 (C-13), 29.1 (C-14), 144.9 (C-15), 112.2 (C-16), 22.0 (C-17), 28.9 (C-18), 167.7 (C-19), 52.1 (C-20)。以上波谱数据与文献报道基本一致^[7,17], 鉴定化合物 **7** 为 norcembrene 5。

化合物 **8**: 白色固体; $[\alpha]_D^{20} - 31.0$ (c 0.05, CHCl_3); EI-MS m/z 332 $[\text{M}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.22 (1H, s, H-11), 5.13 (1H, s, H-10), 4.81 (1H, s, H-16a), 4.68 (1H, s, H-16b), 4.15 (1H, dd, $J = 3.5, 8.4$ Hz, H-5), 1.66 (3H, s, H-17), 1.32 (3H, s, H-18); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 43.2 (C-1), 40.9 (C-2), 207.9 (C-3), 46.8 (C-4), 74.8 (C-5), 212.9 (C-6), 48.3 (C-7), 78.8 (C-8), 45.7 (C-9), 78.4 (C-10), 150.8 (C-11), 131.3 (C-12), 20.9 (C-13), 27.7 (C-14), 145.9 (C-15), 113.2 (C-16), 18.2 (C-17), 25.4 (C-18), 174.2 (C-19)。以上波谱数据与文献报道基本一致^[17], 鉴定化合物 **8** 为 norcembrenolide 2。

化合物 **9**: 白色固体; $[\alpha]_D^{20} + 29.5$ (c 0.50, CHCl_3); EI-MS m/z 332 $[\text{M}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.22 (1H, s, H-11), 5.17 (1H, s, H-10), 4.87 (1H, s, H-16a), 4.74 (1H, s, H-16b), 4.46 (1H, dd, $J = 2.0, 11.0$ Hz, H-5), 1.66 (3H, s, H-17), 1.34 (3H, s,

H-18); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 38.9 (C-1), 41.8 (C-2), 208.6 (C-3), 50.3 (C-4), 77.8 (C-5), 212.7 (C-6), 51.3 (C-7), 79.5 (C-8), 44.2 (C-9), 79.1 (C-10), 151.8 (C-11), 131.3 (C-12), 20.2 (C-13), 29.3 (C-14), 145.5 (C-15), 113.2 (C-16), 18.5 (C-17), 28.0 (C-18), 174.5 (C-19)。以上波谱数据与文献报道基本一致^[18], 鉴定化合物 **9** 为 *sinularcasbane O*。

化合物 **10**: 白色固体; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -58.3 (c 0.24, CHCl_3); EI-MS m/z 348 $[\text{M}]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.93 (1H, s, H-16a), 4.86 (1H, s, H-16b), 4.74 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, H-10), 4.19 (1H, dd, $J = 4.0$, 5.6 Hz, H-5), 3.95 (1H, s, H-11), 1.68 (3H, s, H-17), 1.46 (3H, s, H-18); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 40.8 (C-1), 48.2 (C-2), 207.6 (C-3), 44.8 (C-4), 75.0 (C-5), 213.8 (C-6), 49.4 (C-7), 79.1 (C-8), 42.4 (C-9), 75.9 (C-10), 62.7 (C-11), 60.7 (C-12), 21.3 (C-13), 26.4 (C-14), 145.8 (C-15), 112.7 (C-16), 18.7 (C-17), 25.6 (C-18), 174.0 (C-19)。以上波谱数据与文献报道的基本一致^[19], 鉴定化合物 **10** 为 *scabrolide D*。

化合物 **11**: 无色晶体(甲醇); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +12.5 (c 0.30, CHCl_3); EI-MS: m/z 348 $[\text{M}]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 6.46 (1H, dd, $J = 4.8$, 10.8 Hz, H-13), 4.87 (1H, s, H-16a), 4.80 (1H, s, H-16b), 4.63 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-10), 4.60 (1H, s, H-11), 4.27 (1H, dd, $J = 2.5$, 8.8 Hz, H-5), 1.82 (3H, s, H-17), 1.46 (3H, s, H-18); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 39.8 (C-1), 42.5 (C-2), 205.6 (C-3), 46.2 (C-4), 75.1 (C-5), 214.6 (C-6), 51.5 (C-7), 79.4 (C-8), 43.4 (C-9), 83.4 (C-10), 75.2 (C-11), 132.6 (C-12), 145.3 (C-13), 28.6 (C-14), 147.4 (C-15), 110.6 (C-16), 21.8 (C-17), 26.6 (C-18), 168.6 (C-19)。以上波谱数据与文献报道基本一致^[7,20], 鉴定化合物 **11** 为 *5-epi-sinuleptolide*。

化合物 **12**: 无色晶体(甲醇); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -67.9 (c 0.30, CHCl_3); EI-MS m/z 348 $[\text{M}]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.52 (1H, dd, $J = 6.0$, 10.8 Hz, H-13), 4.85 (1H, s, H-16a), 4.79 (1H, s, H-16b), 4.66 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, H-10), 4.60 (1H, s, H-11), 4.39 (1H, dd, $J = 3.1$, 9.9 Hz, H-5), 1.82 (3H, s, H-17), 1.48 (3H, s, H-18); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 41.8 (C-1), 48.1 (C-2), 208.3 (C-3), 44.7 (C-4), 76.9 (C-5), 213.1 (C-6), 52.0 (C-7), 79.5 (C-8), 42.4 (C-9), 83.9 (C-10), 75.6 (C-11), 131.8 (C-12), 145.4 (C-13), 31.6 (C-14), 148.0 (C-15), 110.5 (C-16), 21.2 (C-17),

29.6 (C-18), 169.1 (C-19)。以上波谱数据与文献报道基本一致^[7,20-21], 鉴定化合物 **12** 为 *sinuleptolide*。

化合物 **13**: 无色晶体(甲醇); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +39.0 (c 0.40, CHCl_3); EI-MS m/z 330 $[\text{M}]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.12 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-10), 5.07 (1H, s, H-5), 4.94 (1H, s, H-16a), 4.62 (1H, s, H-16b), 1.71 (3H, s, H-17), 1.28 (3H, s, H-18); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 40.4 (C-1), 44.4 (C-2), 206.4 (C-3), 49.8 (C-4), 77.5 (C-5), 212.2 (C-6), 62.5 (C-7), 91.1 (C-8), 45.5 (C-9), 83.1 (C-10), 43.8 (C-11), 47.1 (C-12), 33.2 (C-13), 32.7 (C-14), 146.0 (C-15), 113.8 (C-16), 22.6 (C-17), 20.2 (C-18), 176.1 (C-19)。以上波谱数据与文献报道基本一致^[7,22], 鉴定化合物 **13** 为 *ineleganolide*。

化合物 **14**: 白色固体; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -40.9 (c 0.10, CHCl_3); EI-MS m/z 312 $[\text{M}]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.01 (1H, t, $J = 4.6$ Hz, H-10), 4.86 (1H, s, H-16a), 4.83 (1H, s, H-16b), 3.95 (1H, m, H-11), 3.59 (2H, s, H-4), 3.44 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-12), 1.82 (3H, s, H-17), 2.09 (3H, s, H-18); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 41.4 (C-1), 47.1 (C-2), 207.9 (C-3), 39.6 (C-4), 134.2 (C-5), 183.4 (C-6), 126.5 (C-7), 150.7 (C-8), 45.8 (C-9), 80.9 (C-10), 50.1 (C-11), 47.6 (C-12), 149.2 (C-13), 38.5 (C-14), 146.9 (C-15), 111.1 (C-16), 21.5 (C-17), 15.7 (C-18), 172.5 (C-19)。以上波谱数据与文献报道基本一致^[7,23], 鉴定化合物 **14** 为 *yonarolide*。

化合物 **15**: 白色固体; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -78.3 (c 0.20, CHCl_3); EI-MS m/z 336 $[\text{M}]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.07 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, H-7), 4.02 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-3), 2.90 (1H, t, $J = 5.7$ Hz, H-11), 1.80 (3H, s, H-19), 1.61 (3H, s, H-20), 1.48 (3H, s, H-18), 1.38 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-17); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 37.3 (C-1), 23.4 (C-2), 31.6 (C-3), 59.4 (C-4), 63.4 (C-5), 25.8 (C-6), 36.2 (C-7), 134.1 (C-8), 126.4 (C-9), 38.6 (C-10), 35.2 (C-11), 94.1 (C-12), 74.8 (C-13), 28.1 (C-14), 42.8 (C-15), 175.2 (C-16), 17.7 (C-17), 25.6 (C-18), 15.9 (C-19), 16.9 (C-20)。以上波谱数据与文献报道基本一致^[24], 鉴定化合物 **15** 为 *dihydrosinularin*。

4 生物活性测试

文献曾报道了化合物 **7~15** 开展过细胞毒活性的测试。本研究中对化合物 **1~6** 进行抗肿瘤活性

筛选,结果表明,这 6 个化合物均对 A549、HT-29、SNU-398 和 Capan-1 细胞没有表现出有明显的细胞毒性。

为探索降二萜类化合物更广泛的生物活性,也为解决我国面临的高血脂、肥胖、糖尿病问题提供指导,开展了 ACC1^[25]和 ACL^[26]抑制活性实验,但本结果中所有化合物均未表现出明显的酶抑制活性。

5 讨论

短指软珊瑚作为珊瑚家族的重要成员之一,不仅每年从中分离的结构新颖的化合物数目可观,而且有一些化合物是有强烈生物活性,这与其生存的非常独特的海洋环境是密切相关的^[1]。本课题对来自中国南海西瑁岛海域的短指属 *Sinularia* 的一个未明确种名的软珊瑚的化学成分开展了系统性的研究,共分离鉴定了 15 个化合物。化合物 1~5 为倍半萜类化合物,其骨架类型分别为大根香叶烷型(germacrane)、oppositane 型、杜松烷型(cadinane)、愈创木烷型(guaiane)和异胡萝卜烷型(isodaucane)。化合物 6 为罕见的反 Bredt 规则的双环桥烯型单萜。化合物 7~14 为降二萜,其中 7~12 的骨架类型是 C-4 降西松烷型,13 是 inelegane 型,14 是 yonarane 型。化合物 15 为西松烷型(cembrane)二萜。这 15 个化合物的骨架类型多达 10 种,充分证明了短指属软珊瑚的萜类成分结构的多样性和复杂性,本研究进一步充实了对该属软珊瑚的化学多样性的认知。其中,化合物 3 和 6 为首次从软珊瑚科软珊瑚中分离得到,1、2 和 5 为首次从短指属软珊瑚中分离得到。另外通过对比化合物 8~12 的碳谱数据,发现化合物 8、10 和 11 的 C-5 和 C-18 化学位移小于化合物 9 和 12 的,差值在 δ 2~3。引起化学位移显著变化的是由于 C-5 构型改变引起的。这一规律与其他文献报道的降二萜化合物的性质符合^[7,27]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 梁林富,李玉芬,刘海利,等.短指软珊瑚属次级代谢产物化学成分及其生物活性研究进展[J].国际药学研究杂志,2013,40(6):643-669.
- [2] Yan X, Liu J, Leng X, et al. Chemical diversity and biological activity of secondary metabolites from soft coral genus *Sinularia* since 2013 [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(6): 335.
- [3] Zeng Z R, Li W S, Nay B, et al. Sinunanolobatonone A, an

- anti-inflammatory diterpenoid with bicyclo[13.1.0]pentadecane carbon scaffold, and related casbanes from the Sanya soft coral *Sinularia nanolobata* [J]. *Org Lett*, 2021, 23(19): 7575-7579.
- [4] Meng Z C, Fürstner A. Total syntheses of scabrolide A and nominal scabrolide B [J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144(4): 1528-1533.
- [5] Jones K E, Park B, Doering N A, et al. Rearrangements of the chrysanthanol core: Application to a formal synthesis of xishacorene B [J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(48): 20482-20490.
- [6] Chen Z H, Li W S, Zhang Z Y, et al. Sinusiaetone A, an anti-inflammatory norditerpenoid with a bicyclo [11.3.0] hexadecane nucleus from the Hainan soft coral *Sinularia siaesensis* [J]. *Org Lett*, 2021, 23(15): 5621-5625.
- [7] Cui W X, Yang M, Li H, et al. Polycyclic furanobutenolide-derived norditerpenoids from the South China Sea soft corals *Sinularia scabra* and *Sinularia polydactyla* with immunosuppressive activity [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 94: 103350.
- [8] Li G, Li H, Zhang Q, et al. Rare cembranoids from Chinese soft coral *Sarcophyton ehrenbergi*: Structural and stereochemical studies [J]. *J Org Chem*, 2019, 84(9): 5091-5098.
- [9] 梁林富,郭佳伟,范腾,等.中国南海圆盘肉芝软珊瑚萜类成分研究[J].中草药,2016,47(24):4331-4335.
- [10] 梁林富,李玉芬,郑亭亭,等.中国南海短指软珊瑚 *Sinularia* sp.化学成分研究[J].中草药,2017,48(5):868-873.
- [11] Brown G D, Liang G Y, Sy L K. Terpenoids from the seeds of *Artemisia annua* [J]. *Phytochemistry*, 2003, 64(1): 303-323.
- [12] Iijima T, Yaoita Y, Kikuchi M. Five new sesquiterpenoids and a new diterpenoid from *Erigeron annuus* (L.) PERS., *Erigeron philadelphicus* L. and *Erigeron sumatrensis* RETZ [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2003, 51(5): 545-549.
- [13] Kuo Y H, Chen C H, Chien S C, et al. Five new cadinane-type sesquiterpenes from the heartwood of *Chamaecyparis obtusa* var. *formosana* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(1): 25-28.
- [14] 苏镜娱,匡云艳,曾陇梅.两个新的海洋倍半萜[J].化学学报,2003,61(7):1097-1100.
- [15] Liu H B, Zhang C R, Dong S H, et al. Sesquiterpenes from *Dysoxylum oliganthum* and *Dysoxylum excelsum* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14(3): 224-234.
- [16] Huang S X, Yang J, Xiao W L, et al. Three novel terpenoids from *Schisandra pubescens* var. *pubinervis* [J].

- Helv Chim Acta*, 2006, 89(6): 1169-1175.
- [17] Sato A, Fenical W, Zheng Q T, *et al.* Norcembrane diterpenoids from Pacific soft-corals of the genus *sinularia* (Alcyonacea; octocorallia) [J]. *Tetrahedron*, 1985, 41(19): 4303-4308.
- [18] Hegazy M E F, Mohamed T A, Elshamy A I, *et al.* Casbane diterpenes from red sea coral *Sinularia polydactyla* [J]. *Molecules*, 2016, 21(3): 308.
- [19] Sheu J H, Ahmed A F, Shiue R T, *et al.* Scabrolides A-D, four new norditerpenoids isolated from the soft coral *Sinularia scabra* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(12): 1904-1908.
- [20] El Sayed K A, Hamann M T. A new norcembranoid dimer from the red sea soft coral *Sinularia gardineri* [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59(7): 687-689.
- [21] Shoji N, Umeyama A, Arihara S. A novel norditerpenoid from the Okinawan soft coral *Sinularia* sp [J]. *J Nat Prod*, 1993, 56(9): 1651-1653.
- [22] Duh C Y, Wang S K, Chia M C, *et al.* A novel cytotoxic norditerpenoid from the Formosan soft coral *Sinularia inelegans* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40(33): 6033-6035.
- [23] Iguchi K, Kajiyama K, Yamada Y. Yonarolide: A new marine norditerpenoid possessing a novel tricyclic skeleton, from the Okinawan soft coral of the genus, *Sinularia* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1995, 36(48): 8807-8808.
- [24] Weinheimer A J, Matson J A, Hossain M B, *et al.* Marine anticancer agents: Sinularin and dihydrosinularin, new cembranolides from the soft coral, *Sinularia flexibilis* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1977, 18(34): 2923-2926.
- [25] 梅连阔, 魏强强, 张惠斌, 等. 乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂的研究进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2019, 50(3): 253-264.
- [26] 刘家仪, 李杨瑞, 杨丽涛. ATP-柠檬酸裂解酶研究进展 [J]. *南方农业学报*, 2014, 45(2): 204-208.
- [27] Ahmed A F, Su J H, Kuo Y H, *et al.* Scabrolides E-G, three new norditerpenoids from the soft coral *Sinularia scabra* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(12): 2079-2082.

[责任编辑 王文倩]