

两个新的海绵烷型二萜内酯

曾陇梅^{a*} 官 智^a 苏镜媛^a 冯小龙^b 蔡继文^a

(^a中山大学化学与化学工程学院 ^b中山大学分析测试中心 广州 510275)

摘要 从海绵 *Spongia zimocca subspecies irregularia* Lemdenfeld 中分离到 2 个新的海绵烷型二萜 (2), (3), 依次命名为 zimoclactone B 和 zimoclactone C. 应用 1D 和 2D NMR 和 X 射线单晶衍射分析方法测定了这两个新二萜的化学结构及相对构型.

关键词 海绵, 二萜, X 射线分析

Two New Spongian Diterpene Lactones

ZENG Long-Mei^{a*} GUAN Zhi^a SU Jing-Yu^a FENG Xiao-Long^b CAI Ji-Wen^a

(^aSchool of Chemistry and Chemical Engineering, ^bInstrumentation Analysis and Research Center, Zhongshan University, Guangzhou, 510275)

Abstract Two new spongian diterpenes, named zimoclactone B (2) and zimoclactone C (3) were isolated from the marine sponge *Spongia zimocca subspecies irregularia*. Their chemical structures and relative configurations were determined mainly by 1D and 2D NMR experiments as well as X-ray diffraction analysis.

Keywords sponge, diterpene, X-ray analysis

Spongia 属海绵是被研究得最多的一种海绵, 其代谢产物多种多样, 主要有倍半萜、二萜、二倍半萜、大环内酯和甾醇等^[1~5]. 迄今已发现的海绵烷 (Spongian) 型二萜约 40 多个^[6~8]. 其中一些具有抗 HSV-1 型病毒和对 P388 白血病细胞有细胞毒活性^[9]. 作者曾从广西省涠洲岛海域采集的海绵 *Spongia zimocca* 中分离到一个新的 19-降海绵烷型二萜 zimoclactone A (1)^[10]. 最近我们在对采自海南省三亚附近海域的海绵 *Spongia zimocca subspecies irregularia* Lemdenfeld 的研究中, 又分离到二个新的海绵烷型二萜, 分别命名为 zimoclactone B (2) 和 zimoclactone C (3). 它们具有中等程度的抗 P388 肿瘤细胞活性. 本文报道新化合物 2 和 3 的分离和鉴

定工作.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

熔点测定用北京电子仪器厂 5X 熔点测定仪, 温度计未校正. IR 用 NICOLET 5DX-FT 红外光谱仪. NMR 用 UNITY Inova 500 MHz 核磁共振仪 (TMS 作内标). MS 用 VG-ZAB-HS 质谱仪. X 光分析用 Bruker Smart 1000 CCD X 射线单晶衍射仪. 硅胶和高效硅胶由青岛海洋化工厂生产.

1.2 实验生物材料

海绵 *Spongia zimocca subspecies irregularia* 采自海

* E-mail: ceszm@zsu.edu.cn

收稿日期: 2001-05-14, 修回日期: 2001-07-13, 定稿日期: 2001-08-13, 国家自然科学基金 (29932030) 资助项目

(Received May 14, 2001. Revised July 13, 2001. Accepted August 13, 2001)

南省三亚海域,由中国科学院海洋研究所(青岛)李锦和教授鉴定。

1.3 提取与分离

海绵样品(干重, 900 g)切碎后,用 95%乙醇在室温下浸提 3 次,合并浸提液,减压浓缩,得棕褐色膏状物 150 g。此膏状残留物用 $V(\text{氯仿}):V(\text{水}) = 1:1$ 溶剂分配 3 次,合并氯仿溶液,减压浓缩,得褐色提取物 15 g。

氯仿提取物在硅胶上减压下层析,用乙酸乙酯/石油醚洗脱,将 $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚}) = 20:80$ 的洗脱部分减压浓缩后,用中性 Al_2O_3 层析, $V(\text{从丙酮}):V(\text{正己烷}) = 20:80$ 洗脱部分依次得 A、B 二组分。B 组分在高效硅胶柱上层析,乙酸乙酯/正己烷

梯度洗脱,从 $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己烷}) = 35:65$ 洗脱部分得化合物 2 20 mg。 $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己烷}) = 45:55$ 洗脱部分减压浓缩后,再在高效硅胶柱上层析,用甲醇/二氯甲烷梯度洗脱,从 $V(\text{甲醇}):V(\text{二氯甲烷}) = 1:9$ 洗脱部分得化合物 3 23 mg。

1.4 化合物 2 结构测定

无色柱状结晶(EtOH), m. p. 274 ~ 275 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 11.0^\circ$ (c 0.011, EtOH), FABMS m/z : 333 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 分子式 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$ (计算值: C 68.66, H 7.28, O 24.07; 实测值: C 68.43, H 7.36, O 24.21), IR ν_{max} : 3474(s), 3339(s), 1665, 1750 cm^{-1} , ^1H 和 ^{13}C NMR 数据见表 1。

表 1 化合物 2 的 ^1H 和 ^{13}C NMR 数据

Table 1 ^1H and ^{13}C NMR data of compound 2

No	$\delta_{\text{H}}, \text{J/Hz}$	δ_{C}	$^1\text{H} - ^1\text{H}$ COSY	HMBC(H to C)
1a	2.58, d, (16.5)	51.6(t)	H(1b)	C(2), C(10)
1b	2.16, d, (16.6)		H(1a)	C(13)
2		192.5(d)		
3		144.1(d)		
4		129.5(s)		
5	2.52, dd, (10.0, 2.0)	47.6(d)	H(6a), H(6b)	C(4), C(10)
6a	2.18, m	19.8(d)	H(6b), H(7a), H(7b)	
6b	1.82, ddd, (13.0, 4.0, 3.0)		H(6a), H(7a), H(7b)	
7a	2.27, m	30.2(d)	H(7b), H(6a), H(6b)	
7b	2.15, m		H(7a), H(6a), H(6b)	
8		40.5(s)		
9	1.58, m	51.2(d)	H(11a), H(11b)	
10		40.0(s)		
11a	1.34, dd, (13.0, 10.5)	20.5(t)	H(9), H(11b), H(12a), H(12b)	
11b	1.56, dd, (13.0, 2.5)		H(9), H(11a), H(12a), H(12b)	
12	1.69, m	16.2(t)		C(13), C(14), C(16)
13		129.5(s)		
14		169.2(s)		
15a	4.94, d, (17.5)	71.2(t)		C(14), C(13)
15b	4.74, d, (17.5)			C(14), C(13)
16		173.5(s)		
17a	3.82, d, (10.5)	62.8(t)		C(7), C(8), C(14)
17b	3.51, d, (10.5)			C(7), C(8), C(14)
18	1.79, s	12.7(q)		C(3), C(4), C(5)
20	0.77, s	14.6(q)		C(1), C(10), C(9)

结晶学数据:属正交晶系;晶胞参数 $a = 0.7347(7)$ nm, $b = 1.1056(10)$ nm, $c = 1.9484(18)$ nm;体积 $1.5827(3)$ nm³;晶体大小 0.01 nm \times 0.10 nm \times 0.40 mm;密度计算值(D_c) 1.395 Mg \cdot m⁻³;晶胞中分子数 $Z = 4$; $F(000) = 712$;所用的 X 射线为 MoK α ,吸收系数 0.100 mm⁻¹,空间群 $P2_12_12_1$;最终偏离因子 $R_1 = 0.0326$, $R_w = 0.0359$ 。

数据的处理使用 SAINT + 程序包^[11],吸收校正使用 SADABS^[12],空间群根据系统消光确定,并由结构的精修结果验证。所有的结构均使用 SHELXTL 程序包^[13],由直接法解出,采用全矩阵/最小二乘法方

法精化。所有的非氢原子进行了各向异性精化后,用理论加氢法得到氢原子的位置。氢原子只做各向同性精化。

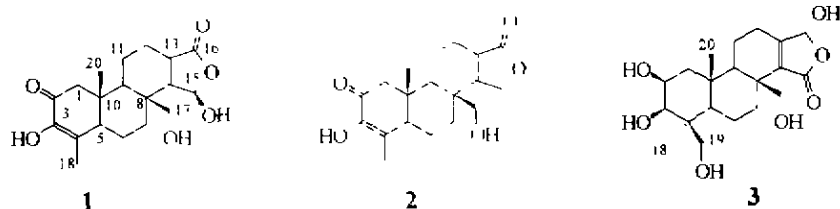
1.5 化合物 3 结构测定

无色六边形结晶(EtOH + H₂O), m. p. 243 ~ 244 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 56.47^\circ$ (c 0.028, EtOH), FABMS m/z : 399 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 分子式 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_8$ (按 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 计算值: C 59.98, H 8.05, O 31.96, 实测值: C 59.88, H 7.93, O 32.20), IR ν_{max} : 3436(s), 1754(s) cm^{-1} ; ^1H 和 ^{13}C NMR 数据见表 3。

结晶学数据:属正交晶系;晶胞参数 $a = 0.6073$

(7) nm, $b = 1.369\ 8(16)$ nm, $c = 2.291\ 9(3)$ nm. 体积 $1.906\ 6(4)$ nm³; 晶体大小 0.02 nm \times 0.29 nm \times 0.45 mm; 密度计算值 (D_c) 1.388 Mg \cdot m⁻³; 晶胞中分子数 $Z = 4$; $F(000) = 856$; 所用的 X 射线 MoK α , 吸收系数

0.107 mm⁻¹; 空间群 $P2_12_12_1$; 分子对称性: $0.5 - x, -y, 0.5 + z; -x, 0.5 + y, 0.5 - z; 0.5 + x, 0.5 - y, -z$; 最终偏离因子 $R_f = 0.040\ 8, R_w = 0.044\ 5$.



图式 1

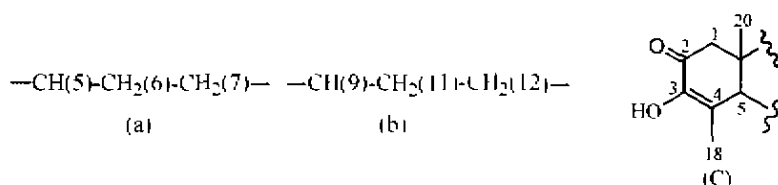
Scheme 1

2 结果与讨论

2.1 化合物 2 结构分析

通过 FABMS m/z : $333[M + H]^+$, 元素分析确定其分子式为 $C_{19}H_{24}O_5$, 不饱和度为 8. IR ν_{max} : 3474 (s), 3339 (s), $1665, 1750$ cm⁻¹ 显示分子中含有羟基, 共轭酮和 α, β - 不饱和 - γ - 内酯等官能团. ¹³C NMR (表 1) 显示其含有 2 个碳碳双键, 2 个羰基 (δ_c 192.5, 173.5), 一个伯羟基和一个叔羟基, 由此可推定 2 的分子中含有四个环.

由 HMQC 和 ¹H-¹H COSY 的相关关系推定出分子中含有 (a), (b) 二个片段 (图式 2). 通过 HMBC 实验, 可观察到 δ_H 1.79 (18-H₃) 与 δ_C 129.5 (4-C), 144.0 (3-C), 51.7 (5-C) 相关; δ_H 0.77 (20-H₃) 与 5-C, 9-C, 10-C 相关; δ_H 2.58 和 2.16 分别与 2-C, 3-C, 9-C 相关, 由此可推定出其分子中含有 (c) 的结构片段. 另外, 将 2 的 ¹³C NMR 数据与从同属海绵 (*Spongia* sp.) 中分离到的 diosphenol^[14] 的进行比较, 其 A 环上各个碳的数据均与 diosphenol 的一致, 进一步肯定片段 (c) 的结构单元.



图式 2

Scheme 2

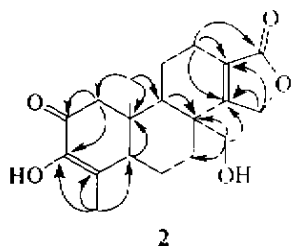


图 1 化合物 2 具代表性的 HMBC 相关关系

Fig.1 Selected HMBC correlation of compound 2

HMBC 实验提供的其他 H 与 C 的远程相关关系, 可进一步将片段 (a), (b), (c) 以及伯羟基和内酯基连接起来, 推定出 2 的平面结构 (图 1). 通过 X 射

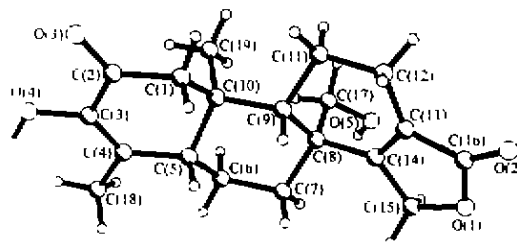


图 2 化合物 2 的晶体结构

Fig.2 Crystal structure of compound 2

线单晶衍射分析 (见实验部分), 确证了上述经波谱方法推定的结构, 并且测定得其相对构型 (图 2). 2 为新化合物, 命名为 zimoclactone B.

表 2 化合物 2 的原子坐标(10^4)和热参数($10^5 \times \text{nm}^2$)Table 2 Atomic coordinates (10^4) and equivalent isotropic displacement parameters ($10^5 \times \text{nm}^2$) of compound 2

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> (eq)
C(1)	6 573(2)	3 169(2)	2 639(1)	35(1)
C(2)	6 831(2)	3 124(1)	1 874(1)	34(1)
C(3)	8 528(2)	3 606(1)	1 595(1)	31(1)
C(4)	9 785(2)	4 144(1)	1 981(1)	31(1)
C(5)	9 539(2)	4 219(1)	2 757(1)	29(1)
C(6)	10 644(2)	5 209(2)	3 108(1)	35(1)
C(7)	1 0574(2)	5 064(2)	3 888(1)	33(1)
C(8)	8 611(2)	5 077(1)	4 172(1)	27(1)
C(9)	7 420(2)	4 152(1)	3 762(1)	26(1)
C(10)	7 506(2)	4 274(1)	2 969(1)	26(1)
C(11)	5 488(2)	4 085(2)	4 060(1)	35(1)
C(12)	5 507(3)	3 642(2)	4 810(1)	45(1)
C(13)	7 211(2)	3 994(1)	5 167(1)	33(1)
C(14)	8 575(2)	4 616(1)	4 901(1)	29(1)
C(15)	10 017(2)	4 760(2)	5 432(1)	40(1)
C(16)	7 666(3)	3 652(2)	5 871(1)	38(1)
C(17)	7 860(2)	6 386(1)	4 189(1)	34(1)
C(18)	11 505(3)	4 607(2)	1 663(1)	50(1)
C(19)	6 542(2)	5 416(1)	2 705(1)	34(1)
O(1)	9 348(2)	4 111(1)	6 022(1)	44(1)
O(2)	6 831(2)	3 066(1)	6 280(1)	56(1)
O(3)	5 700(2)	2 692(1)	1 486(1)	52(1)
O(4)	8 716(2)	3 482(1)	895(1)	37(1)
O(5)	8 558(2)	7 055(1)	4 756(1)	42(1)

$U(\text{eq})$ 为正交 U_{ij} 张量迹的 1/3.

$U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

2.2 化合物 3 结构分析

通过 FABMS m/z : 383 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 元素分析确定其分子式为 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_7$, 不饱和度为 6. IR ν_{max} : 3436 (s), 1754 (s) cm^{-1} 显示羟基和 α, β -不饱和 γ -内酯的存在. 由 3 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR (表 2) 可知 3 含有 2 个 CH_3 ; 2 个伯羟基, 3 个仲羟基, 1 个双键, 1 个内酯和 1 个半缩醛形式的碳. $^1\text{H} - ^1\text{H}$ COSY 谱中, 显示分子中含有 2 个 $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 1 个 $-\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-$ 相关系统. 同时可观察到 2-H, 3-H 与 $1\alpha\text{-H}$, $1\beta\text{-H}$ 有明显的相关关系, 证明 2-C, 3-C 上的二个羟基的邻位关系. 对比 3 与同属海绵中分离到的代谢物 4 的 ^{13}C NMR 数据^[14], 除 13-C 至 16-C 有较明显差别外, 其余均与代谢物 4 的非常接近, 提示 3 与 4 的 A, B, C 环相同, 差别仅在于 D 环结构. 结合 ^{13}C NMR 的分析, 可知 3 的 D 环上应有一个四取代双键和一个半缩醛的结构. 将 3 与 1 比较, 两者的 13-C 至 16-C 的 ^{13}C NMR 数据基本一致, 推测 3 的 D 环结构与 1 的相似. 根据上述分析以及从 3 的 HMBC 谱中显示的 H 和 C 的远程相关关系, (图 3) 推定出 3 的平面结构. 最后, 通过 X 射线单晶衍射分析证实了波谱法推定的结构并确定了其相对构型 (图 4). 3 为新化合物, 命名为 zimoc lactone C.

表 3 化合物 3 的 ^1H 和 ^{13}C NMR 数据Table 3 ^1H and ^{13}C NMR data of compound 3

No.	$\delta_{\text{H}}, J/\text{Hz}$	δ_{C}	$^1\text{H} - ^1\text{H}$ COSY	HMBC (H to C)
1a	1.08, br d, (12.0)	34.0 (t)	H(1b), H(2)	
1b	2.21, dd, (12.0, 2.5)		H(1a), H(2)	
2	4.06, m	71.9 (d)	H(1a), H(1b), H(3)	C(1), C(3)
3	3.55, br s.	81.1 (d)	H(2)	C(2), C(4)
4		43.3 (s)		
5	1.06m	57.4 (d)	H(6)	C(10)
6	1.92, m	19.4 (d)	H(5), H(7)	
7	2.38, ddd (13.0, 3.2, 3.0)	34.6 (d)	H(6)	
8		41.8 (d)		
9	1.15, m	58.6 (d)	H(11a), H(11b)	
10		37.9 (s)		
11a	1.36, dd (13.0, 2.6)	24.7 (t)	H(9), H(11b), H(12a), H(12b)	
11b	1.56, dd (13.0, 10.5)		H(12b), H(12a), H(11a), H(9)	C(13), C(14)
12a	2.42, m	18.3 (t)	H(12b), H(11a), H(11b)	C(13), C(14)
12b	2.72, dd, (11.5, 5.0)		H(12a), H(11a), H(11b)	
13		135.6 (s)		
14		163.3 (s)		
15		172.5 (s)		C(12), C(13), C(14)
16	5.85, s	98.6 (d)		C(7), C(8), C(9), C(14)
17	3.83, m	66.3 (t)		C(3), C(4), C(5)
18	1.27, s	24.3 (q)		C(4), C(5)
19a	4.48, d (12.0)	66.5 (t)		C(4), C(5)
19b	3.55, d (12.0)			
20	1.21, s	18.1 (q)		

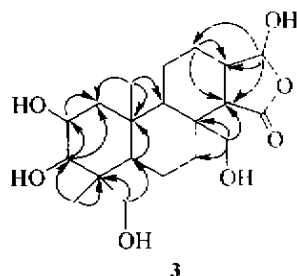


图3 化合物3具代表性的 HMBC 相关关系

Fig.3 Selected HMBC correlation of compound 3

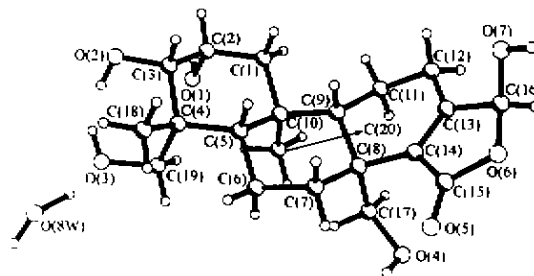


图4 化合物3的晶体结构

Fig.4 Crystal structure of compound 3

表4 化合物3的原子坐标(10^4)和热参数($10^5 \times \text{nm}^2$)Table 4 Atomic coordinates (10^4) and equivalent isotropic displacement parameters ($10^5 \times \text{nm}^2$) of compound 3

	x	y	z	$U(\text{eq})$		x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	7 036(3)	5 360(1)	2 119(1)	30(1)	C(15)	6 699(3)	2 560(1)	4 303(1)	29(1)
C(2)	6 979(3)	5 403(1)	1 460(1)	34(1)	C(16)	5 344(4)	3 923(1)	4 768(1)	38(1)
C(3)	6 038(3)	4 472(1)	1 199(1)	32(1)	C(17)	10 906(3)	3 358(2)	3 461(1)	37(1)
C(4)	7 173(3)	3 518(1)	1 405(1)	28(1)	C(18)	5 680(4)	2 658(1)	1 221(1)	37(1)
C(5)	7 287(3)	3 539(1)	2 080(1)	25(1)	C(19)	9 460(3)	3 374(2)	1 122(1)	37(1)
C(6)	8 224(4)	2 601(1)	2 354(1)	34(1)	C(20)	10 746(3)	4 617(2)	2 310(1)	34(1)
C(7)	7 618(3)	2 524(1)	2 994(1)	31(1)	O(1)	9 083(3)	5 583(1)	1 203(1)	43(1)
C(8)	8 371(3)	3 409(1)	3 356(1)	27(1)	O(2)	5 971(3)	4 558(1)	577(1)	47(1)
C(9)	7 589(3)	4 368(1)	3 038(1)	26(1)	O(3)	9 332(3)	3 282(1)	498(1)	49(1)
C(10)	8 239(3)	4 464(1)	2 387(1)	25(1)	O(4)	11 470(3)	2 647(1)	3 887(1)	42(1)
C(11)	8 023(4)	5 267(1)	3 431(1)	34(1)	O(5)	7 054(2)	1 702(1)	4 228(1)	35(1)
C(12)	6 663(4)	5 222(1)	3 991(1)	42(1)	O(6)	5 611(2)	2 864(1)	4 789(1)	36(1)
C(13)	6 504(4)	4 207(1)	4 215(1)	33(1)	O(7)	3 108(3)	4 146(1)	4 724(1)	48(1)
C(14)	7 265(3)	3 411(1)	3 944(1)	29(1)	O(8W)	8 134(3)	1 453(2)	156(1)	63(1)

$U(\text{eq})$ 为正交 U_{ij} 张量迹的1/3.

$U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor

本文为“庆祝邢其毅教授九十华诞暨执教六十年”征文

References

- Gulla, G.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 47.
- Tanaka, J.; Huga, T. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 2805.
- Davis, R.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.*, **1993**, *46*, 1295.
- George, R.; Chicacz, Z. A.; Gao, F.; Herald, C. L.; Beoyd, M. R.; Schmidt, J. M.; Hooper, J. N. A. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1302.
- Mignolo, A.; Piccialli, V.; Sica, D. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 7937.
- Li, C. J.; Schmitz, F. J.; Kelly-Borges, M. J. *Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 546.
- Pattenden, G.; Roberts, L.; Blake, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 863.
- Mitchell, S. S.; Harper, M. K.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10887.
- Kohnuto, S.; Moonnell, O. J.; Wright, A.; Cross, S. *Chem. Lett.*, **1987**, (9), 1687.
- Zeng, L. M.; Lin, C. W.; Su, J. Y.; Yan, S. J.; Feng, X. L.; Cao, J. W. *Chin. J. Chem.*, Accepted.
- Brüker AXS, SAINT+, Version 6.0, Brüker AXS, Madison, WI, USA, **1999**.
- Blessing, R. *Acta Crystallogr., Sect. A*, **1995**, *51*, 33.
- Brüker AXS, SHELXTL, Version 5.1, Brüker AXS, Madison, WI, USA, **1998**.
- Ganasekera, S. P.; Schmitz, F. J. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1250.

(Ed. PAN Bing-Feng)

(ZHENG Guo-Cheng)