

中国南海柳珊瑚 *Junceella fragilis* 中一个新的 briarane 型二萜

沈寿茂^{1,2}, 郭跃伟^{1*}, 李序文^{1*}

(1. 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;

2. 南京中医药大学新中药学院, 江苏 南京 210023)

摘要: 综合利用硅胶、凝胶柱色谱及半制备 HPLC 等分离技术, 对中国南海西瑁岛的脆灯芯柳珊瑚 *Junceella fragilis* Ridley 的丙酮提取物进行化学成分的研究, 共分离得到 6 个化合物。根据其理化性质和各种波谱数据分析, 分别鉴定为: fragilide Y (**1**)、fragilide D (**2**)、胆甾醇 (**3**)、过氧化麦角甾醇 (**4**)、2'-脱氧胸腺嘧啶核苷 (**5**) 和 *cis*-thyminenol (**6**)。其中化合物 **1** 为新的 briarane 型二萜; 生物活性结果表明, 化合物 **1**~**6** 均未表现明显的抗炎及肿瘤细胞毒性作用。

关键词: 柳珊瑚; *Junceella fragilis*; briarane 型二萜; 中国南海

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2020)07-1661-05

A new briarane-type diterpenoid from the South China Sea gorgonian *Junceella fragilis*

SHEN Shou-mao^{1,2}, GUO Yue-wei^{1*}, LI Xu-wen^{1*}

(1. State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China; 2. School of Chinese Materia Medica, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

Abstract: The chemical constituents of gorgonian *Junceella fragilis* Ridley, collected from Ximao Island, the South China Sea, were investigated. A new briarane-type diterpenoid, named fragilide Y (**1**), together with five known compounds (**2** - **6**), namely fragilide D (**2**), cholesterol (**3**), ergosterol peroxide (**4**), 2'-deoxythymidine (**5**) and *cis*-thyminenol (**6**), were isolated from the acetone extract of *J. fragilis*. The structure of the new compound **1** was elucidated by extensive spectroscopic analysis, while the known compounds were identified by comparison with the reported data. In bioassay, none of these compounds displayed obvious anti-inflammatory and cytotoxic effects.

Key words: gorgonian; *Junceella fragilis*; briarane-type diterpenoid; South China Sea

柳珊瑚俗称海扇或海鞭, 隶属于八放珊瑚亚纲 (Octocorallia) 柳珊瑚目 (Gorgonacea), 广泛分布于中国南海海域^[1]。柳珊瑚富含二萜、甾体、脂肪酸等代谢产物, 是海洋天然产物的重要来源^[2-4]。Briarane 型二萜主要来源于柳珊瑚, 生源上是西松烷型二萜的 C-3 和 C-8 环化的代谢产物^[5], 结构上具有 6/10 的双环体

系, 以高度氧化、C-6 上常连接 1 个氯原子为特征。部分 briarane 型二萜具有良好的抗炎^[6,7]、细胞毒^[8]、防污^[9]、拒食^[10]等生物活性。自从第一个 briarane 型二萜 (briarein A^[11]) 被分离鉴定后, 每年均有新颖的 briarane 型二萜从柳珊瑚中被发现, 目前累计数量已超过 400 个^[5,12,13], 此外, 近年关于 briarane 型二萜被成功合成的报道屡见不鲜^[14,15], 可见 briarane 型二萜一直是药物化学家和药理学家们的研究热点之一。

本课题组长期致力于海洋生物活性物质的研究, 已经从 *Junceella*、*Muricella*、*Menella*、*Acanthogorgia* 等属的柳珊瑚中发现了大量的活性天然产物^[16-19], 尤其

收稿日期: 2020-06-14; 修回日期: 2020-06-28.

基金项目: 科技部“重大新药创制”重大专项 (2018ZX09711-001-001-009); 中国科学院青年创新促进会会员项目 (2016258).

*通讯作者 Tel: 86-21-50805813,

E-mail: ywguo@simm.ac.cn; xwli@simm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0963

是萜类和甾体类化合物。前期,本组从采自中国海南省小东海海域的 *J. fragilis* Ridley (Ellisellidae) 中发现了两个新 briarane 型二萜^[6],丰富了 briarane 型二萜的数量。为进一步研究 *Junceella* 属柳珊瑚的化学成分,寻找具有生物活性及药用价值的海洋天然产物以合理开发利用我国的海洋生物资源,本文首次对采自中国南海西瑁岛海域的脆灯芯柳珊瑚 *J. fragilis* 的化学成分进行探索。从 *J. fragilis* 的丙酮提取物中分离获得6个化合物(图1),其中化合物1是一个新 briarane 型二萜。本文主要报道新化合物的分离和结构鉴定,以及所有化合物的波谱数据和生物活性测试结果。

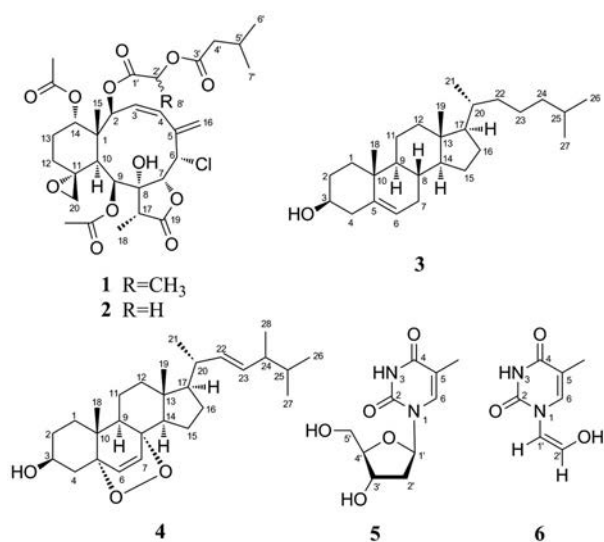


Figure 1 The structures of compounds 1–6

结果与讨论

根据理化性质和波谱数据分析,已知化合物分别鉴定为 fragilide D (**2**)^[20]、胆甾醇 (**3**)^[21]、过氧化麦角甾醇 (**4**)^[21]、2'-脱氧胸腺嘧啶核苷 (**5**)^[22] 和 *cis*-thyminenol (**6**)^[23] (图1)。

化合物1,无色油状,HR-ESI-MS显示1的准分子离子峰 $[M+Na]^+$ m/z 677.234 8 (计算值 677.233 5),确定1的分子式为 $C_{32}H_{43}O_{12}Cl$, 不饱和度 $\Omega = 11$ 。IR吸收峰提示1可能含有羟基 (3464 cm^{-1})、 γ -内酯 (1783 cm^{-1}) 和酯羰基 (1739 cm^{-1})。综合分析 ^{13}C NMR 谱(表1)、DEPT 谱和 HSQC 谱,发现化合物1含有32个碳信号,包括5个羰基 (δ_C 175.0, 172.6, 170.4, 170.0, 169.6)、1个 sp^2 杂化的季碳 (δ_C 137.1)、3个 sp^3 杂化的季碳、2个 sp^2 杂化的叔碳 (δ_C 130.0, 128.7)、9个 sp^3 杂化的叔碳(含5个被氧化的碳 δ_C 78.7, 74.4, 72.8, 69.8, 68.7 和1个连氯原子的碳 δ_C 62.0)、1个 sp^2 杂化的仲碳 (δ_C 117.1)、4个 sp^3 杂化的仲碳(含1个被氧化的碳 δ_C 50.7) 和7个甲基。经过与文献数据仔细对比,发现化合物1与同

时分离的 briarane 型二萜 fragilide D (**2**)^[20] 的 1D NMR 数据非常相似,区别主要发生在 C-2' 位及其邻位碳、氢原子的化学位移。事实上,化合物1的 C-2' 的化学位移 [δ_H 5.03 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), δ_C 68.7 (d)] 比化合物2的 [δ_H 4.58 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-2'a), 4.49 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-2'b); δ_C 60.8 (t)] 明显向低场位移,而化合物1又多了一个明显的甲基信号 [δ_H 1.47 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), δ_C 16.8 (q)], 结合1的相对分子质量比化合物2的大14,说明位于化合物2 C-2' 位的一个氢原子被化合物1的甲基取代。从 H-8' [δ_H 1.47 (3H, d, $J = 7.0$ Hz)] 到 C-2' [δ_C 68.7 (d)] 和 C-1' [δ_C 169.6 (s)] 的清晰 HMBC 远程相关信号(图2)证明了以上推论,且确定 CH_3 -8' 连接在 C-2' 位。因此,化合物1的平面结构如图1所示。

化合物1的相对构型是基于碳原子的化学位移和 NOESY 谱来推断的。Sung 课题组^[24]曾报道:若 C-11 和 C-20 位碳原子的化学位移分别在 δ_C 55~61 和 47~52, 则 11,20-环氧基团的 11 位氧处于 α 方向, C-11 为 *R* 构型,且六元环为椅式构象。根据该经验规则,判断化合物1 (C-11 δ_C 59.6; C-20 δ_C 50.7) 六元椅式环上 C-11 为 *R** 构型。在 NOESY 谱中(图2),明显的 H-15 与 H-14/H-20 相关,说明 H-14、H-15 和 H-20 处于 β 位。H-10 与 H₃-15 之间未见 NOE 相关,提示六元环与十元环有可能反式耦合, H-10 为 α 构型,而该证据也在以往研究报告中被利用进行类似 briarane 型化合物^[12,20] 的构型确定。此外,从生源上来看,这类化合物的六元环与十元环也均为反式耦合。H-10 与 H-2/H-9 相关、H-9 与 OH-8 相关以及 OH-8 与 H-18 相关,确定 H-2、OH-8、H-9、H-10 和 CH_3 -18 在同一平面,均为 α 构型;清晰的 H-7 与 H-6/H-17 相关,说明 H-6、H-7 和 H-17 在同一平面,并确定为 β 构型。但是,化合物1的 C-2' 处于超长的侧链上,没有充足的证据证明 C-2' 的构型。综上分析,化合物1母核的相对构型与共同发现的化合物2完全一致,确定为 1*R**, 2*S**, 3*Z*, 6*S**, 7*R**, 8*R**, 9*S**, 10*S**, 11*R**, 14*S**, 17*R**, 并将1命名为 fragilide Y。

考虑到一些 briarane 型二萜具有良好的抗炎或细胞毒活性,对化合物1~6分别进行了抗炎及细胞毒的活性测试。遗憾的是,生物活性结果表明:化合物1~6在 $20\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下对脂多糖(LPS)诱导巨噬细胞炎症均未表现明显的抑制作用,在 $50\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下对肿瘤细胞 A549 (肺癌)、HT-29 (结肠癌)、SNU-398 (肝癌) 和 Capan-1 (胰腺癌) 的生长也未表现明显的抑制活性。

结论

通过首次对中国南海西瑁岛脆灯芯柳珊瑚 *J. fragilis*

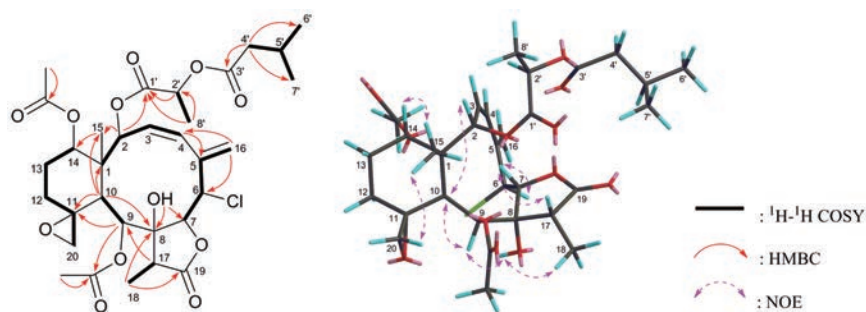


Figure 2 The ^1H - ^1H COSY, HMBC and NOESY correlations of compound **1**

Table 1 The ^1H (500 MHz) and ^{13}C NMR (125 MHz) data of compound **1** in CDCl_3

No.	1		No.	1	
	δ_{H} (mult, J in Hz)	δ_{C} (mult)		δ_{H} (mult, J in Hz)	δ_{C} (mult)
1	—	47.8 (s)	17	2.54 (q, 7.0)	47.0 (d)
2	6.58 (d, 9.5)	72.8 (d)	18	1.20 (d, 7.0)	7.5 (q)
3	5.69 (dd, 9.5, 12.0)	130.0 (d)	19	—	175.0 (s)
4	5.94 (d, 12.0)	128.7 (d)	20a	3.16 (br s)	50.7 (t)
5	—	137.1 (s)	20b	2.62 (d, 2.5)	—
6	5.10 (q, 2.5)	62.0 (d)	9-OAc	—	170.4 (s)
7	4.77 (d, 3.5)	78.7 (d)	—	2.16 (s)	21.7 (q)
8	—	81.6 (s)	14-OAc	—	170.0 (s)
9	4.83 (d, 4.0)	69.8 (d)	—	2.07 (s)	21.4 (q)
10	3.24 (d, 4.0)	38.2 (d)	8-OH	3.18 (s)	—
11	—	59.6 (s)	1'	—	169.6 (s)
12a	2.56 (m)	29.7 (t)	2'	5.03 (q, 7.0)	68.7 (d)
12b	1.13 (m)	—	3'	—	172.6 (s)
13a	1.98 (m)	24.9 (t)	4'	2.26 (m)	43.1 (t)
13b	1.75 (m)	—	—	2.26 (m)	—
14	4.75 (br s)	74.4 (d)	5'	2.11 (m)	25.8 (d)
15	1.04 (s)	14.6 (q)	6'	0.97 (d, 6.5)	22.5 (q)
16a	5.95 (d, 2.5)	117.1 (t)	7'	0.97 (d, 6.5)	22.5 (q)
16b	5.92 (d, 2.5)	—	8'	1.47 (d, 7.0)	16.8 (q)

的化学成分研究,从 *J. fragilis* 丙酮浸膏中分离得到6个化合物,包括2个 briarane 型二萜、2个甾醇和2个核苷类化合物,其中化合物 **1** 是一个新 briarane 型二萜。尽管上述化合物均未表现明显的抗炎及细胞毒活性,其他与其化学生态学相关的生物活性如抗菌、抗病毒以及拒食活性需要进一步的研究。上述研究结果丰富了中国南海柳珊瑚 *J. fragilis* 的化学成分多样性,为柳珊瑚的生物活性物质的探索提供一定的参考。

实验部分

Perkin-Elmer 241MC 旋光测定仪 (PerkinElmer, Fremont, 美国); Nicolet iS5 红外光谱仪 (Thermo Scientific, Waltham, 美国); JASCO J-815 圆二色谱仪 (JASCO, 日本); Bruker AVANCE III 400、500 或 600 核磁共振仪 (Bruker Biospin AG, Fällanden 德国),以 TMS 信号作为参照; Agilent G6520 Q-TOF 高分辨质谱仪 (Agilent, 美国); Agilent 1260 高效液相色谱仪 (Agilent, 美国), Agilent Eclipse XDB-C18 半制备色谱柱 (5 μm , 9.4 mm \times 250 mm); 薄板硅胶板 GF₂₅₄ 和柱色谱

用硅胶 (200~300 目, 300~400 目, 青岛海洋化工有限公司, 中国); Sephadex LH-20 凝胶 (Amersham Pharmacia Biotech, 瑞典); 色谱纯试剂 (DiKMA, 美国), 其他有机溶剂均为分析纯, 购自国药集团化学试剂有限公司。

生物样品脆灯芯柳珊瑚 *Junceella fragilis* Ridley 于 2019 年 5 月采集于中国南海西群岛海域, 种属由海南大学李秀保教授鉴定, 标本保存在中国科学院上海药物研究所新药研究国家重点实验室 (编号 19-XD-26)。

1 提取与分离

将冷冻的 *J. fragilis* (干重量 1.4 kg) 切碎, 用丙酮超声提取 3 次, 每次 30 min, 合并提取液减压浓缩后, 将丙酮浸膏悬浮于 1 L 水中, 分别用等体积的乙醚和正丁醇各萃取 3 次, 收集萃取液分别减压浓缩后得到深棕色的乙醚相浸膏 36.0 g 和棕色的正丁醇相浸膏 2.4 g。

乙醚相浸膏 (19.8 g) 经硅胶 (200~300 目) 柱色谱, 石油醚-乙醚 (20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 5:1 \rightarrow 3:1 \rightarrow 1:1 \rightarrow 1:3 \rightarrow 0:1) 梯度洗脱, 分为 9 个组分 Frs. A~J。Fr. C 组分 (2.4 g) 经 Sephadex HL-20 凝胶柱色谱 (石油醚-二氯甲烷-甲醇 2:1:1) 分离, 得到化合物 **3** (989.1 mg)。Fr. F 组分

(0.6 g) 先后经 Sephadex HL-20 凝胶柱色谱 (石油醚-二氯甲烷-甲醇 2:1:1) 和硅胶 (300~400 目) 柱色谱 (二氯甲烷-乙醚 20:1→10:1→5:1→3:1), 得化合物 **4** (12.1 mg)。Fr.I 组分 (410.0 mg) 经 Sephadex HL-20 凝胶柱色谱 (石油醚-二氯甲烷-甲醇 2:1:1), 被分为 8 个亚组分 I1~I8。I5 和 I6 经半制备 HPLC, 分别以 90% 或 70% 甲醇-水等度洗脱 ($3.0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) 得化合物 **1** (3.0 mg, $t_{\text{R}} = 4.7 \text{ min}$) 和化合物 **2** (9.0 mg, $t_{\text{R}} = 17.5 \text{ min}$)。正丁醇浸膏 (2.4 g) 经 Sephadex HL-20 凝胶柱色谱, 以甲醇洗脱, 得到 3 个组分 Frs.A~C。Fr.B 组分经半制备 HPLC, 以甲醇-水 (25:75, $3.0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) 洗脱得化合物 **5** (5.5 mg); Fr.C 组分析出沉淀, 即化合物 **6** (12.0 mg)。

2 结构鉴定

化合物 **1** 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -93.7$ (c 0.12, CHCl_3); HR-ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z$: 677.234 8 (Calcd. 677.233 5), 分子式 $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{O}_{12}\text{Cl}$; IR (ν_{max}) 3 464、2 923、2 851、1 783、1 739、1 372、1 219、1 096、1 040、1 019、957 cm^{-1} ; UV (CH_3CN) λ_{max} ($\log \epsilon$) 205.0 (2.70)、220.5 (2.58) nm; ECD [CH_3CN , λ ($\Delta\epsilon$), c 1.3 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$]: 205.0 (-6.05)、220.5 (-8.05) nm。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 和 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 数据见表 1。

化合物 **2** 白色无定形粉末, mp 102~103 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -71.5$ (c 0.40, CHCl_3); ESI-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z$: 663, 分子式 $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_{12}\text{Cl}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 和 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 数据与文献^[20]报道的一致, 故鉴定化合物 **2** 为 fragilide D。

化合物 **3** 白色针晶, mp 148~149 $^{\circ}\text{C}$; EI-MS $[\text{M}]^+ m/z$: 386, 分子式 $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 数据与文献^[21]报道的一致; 与对照品进行共薄层色谱分析, 以石油醚-乙醚 (1:1) 展开, $R_f = 0.5$, 故鉴定化合物 **3** 为胆甾醇。

化合物 **4** 白色无定形粉末, mp 170~171 $^{\circ}\text{C}$; EI-MS $[\text{M}]^+ m/z$: 428, 分子式 $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_3$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 和 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 数据与文献^[21]报道的一致, 故鉴定化合物 **4** 为过氧化麦角甾醇。

化合物 **5** 白色无定形粉末, ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$: 243, 分子式 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 数据与文献^[22]报道的一致, 并结合与对照品进行共薄层色谱分析, 故鉴定化合物 **5** 为 2'-脱氧胸腺嘧啶核苷。

化合物 **6** 白色无定形粉末, ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$: 169, 分子式 $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 和 ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 数据与文献^[23]报道的一致, 故鉴定化合物 **6** 为 *cis*-thyminenol。

3 生物活性测试

采用脂多糖 (LPS, Sigma 公司) 刺激巨噬细胞, 激

活细胞内 TLR 等信号通路, 诱导细胞内的炎症反应。RAW264.7 小鼠巨噬细胞系来自中国药科大学新药筛选中心。96/48 孔板点板, 待细胞密度为 50%~60% 左右提前给药 3 h, $100 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ LPS 作用 2 h, 随后收集细胞上清, 通过 ELISA 试剂盒检测细胞上清中 TNF- α 蛋白的表达水平来评价化合物 **1**~**6** 的抗炎作用药效。

采用 sulforhodamine B (SRB; Sigma, St.Louis, MO) 法, 以长春新碱 (VCR) 为阳性对照, 测试化合物 **1**~**6** 对 A549 (肺癌)、HT-29 (结肠癌)、SNU-398 (肝癌) 和 Capan-1 (胰腺癌) 4 种细胞株的体外增殖的抑制作用。4 种细胞株均购自美国标准菌库 (ATCC, Manassas, VA, USA)。供试化合物实验采取最终最高浓度 $50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 5 倍稀释, 5 个梯度, 阳性对照 VCR 采取最终最高浓度 $10\ 000 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或 $1\ 000 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 10 倍稀释, 5 个梯度, 处理 72 h。

作者贡献: 沈寿茂是本文的第一作者, 负责柳珊瑚化学成分分离鉴定, 文献的调研发理及初稿的撰写; 郭跃伟是本文的共同通讯作者, 负责实验设计和把关, 稿件修改等工作; 李序文是本文的最后通讯作者, 负责实验设计和把关, 核磁共振谱图的分析、论文框架的构建及稿件修改等工作。

利益冲突: 本文的研究内容无任何利益冲突。

References

- [1] Huang ZG. Species and Distribution of Marine Life in China (中国海洋生物种类与分布) [M]. Beijing: Ocean Press, 2008.
- [2] Wu YC, Su JH, Chou TT, et al. Natural product chemistry of gorgonian corals of genus *Junceella*-part II [J]. Mar Drugs, 2011, 9: 2773-2792.
- [3] Chung HM, Wang YC, Tseng CC, et al. Natural product chemistry of gorgonian corals of genus *Junceella*-part III [J]. Mar Drugs, 2018, 16: 339.
- [4] Guo YW, Gavagnin M, Mollo E, et al. Three new butenolide lipids from the Caribbean gorgonian *Pterogorgia anceps* [J]. J Nat Prod, 1999, 62: 1194-1196.
- [5] Su YD, Su JH, Hwang TL, et al. Briarane diterpenoids isolated from octocorals between 2014 and 2016 [J]. Mar Drugs, 2017, 15: 44.
- [6] Huynh TH, Fang LS, Chen YH, et al. Briarenols I-K, new anti-inflammatory 8,17-epoxybriaranes from the octocoral *Briareum excavatum* (briareidae) [J]. Molecules, 2020, 25: 1405.
- [7] Su YD, Wu TY, Wen ZH, et al. Briarenolides U-Y, new anti-inflammatory briarane diterpenoids from an octocoral *Briareum* sp. (Briareidae) [J]. Mar Drugs, 2015, 13: 7138-7149.
- [8] Liu YH, Lin XP, Yang B, et al. Cytotoxic briarane-type diterpenoids [M]/Kim SK. Marine Pharmacognosy: Trends and Application. Boca Raton: CRC Press, 2012: 53-64.
- [9] Sun JF, Han Z, Zhou XF, et al. Antifouling briarane type diterpe-

- noids from South China Sea gorgonians *Dichotella gemmacea* [J]. *Tetrahedron*, 2013, 69: 871-880.
- [10] Qi SH, Zhang S, Qian PY, et al. Antifeedant and antifouling briaranes from the South China Sea gorgonian *Junceella juncea* [J]. *Chem Nat Compd*, 2009, 45: 49-54.
- [11] Burks JE, Vander HD, Chang CY, et al. The crystal and molecular structure of briarein A, a diterpenoid from the gorgonian *Briareum asbestinum* [J]. *Acta Crystallogr B*, 1977, B33: 704-709.
- [12] Cheng W, Ji M, Li XD, et al. Fragilolides A-Q, norditerpenoid and briarane diterpenoids from the gorgonian coral *Junceella fragilis* [J]. *Tetrahedron*, 2017, 73: 2518-2528.
- [13] Chen YY, Fang LS, Chen YH, et al. New 8-hydroxybriaranes from the gorgonian coral *Junceella fragilis* (Ellisellidae) [J]. *Mar Drugs*, 2019, 17: 534.
- [14] Moon NG, Harned AM. A concise synthetic route to the stereotetrad core of the briarane diterpenoids [J]. *Org Lett*, 2015, 17: 2218-2221.
- [15] Crimmins MT, Zhang Y, Williams PS. Approach to the synthesis of briarane diterpenes through a dianionic claisen rearrangement and ring-closing metathesis [J]. *Org Lett*, 2017, 19: 3907-3910.
- [16] Zhang W, Guo YW, Mollo E, et al. Junceonoids A and B, two new briarane diterpenoids from the Chinese gorgonian *Junceella fragilis* Ridley [J]. *Helv Chim Acta*, 2004, 87: 2341-2345.
- [17] Zhang W, Huang H, Ding Y, et al. Three new polyoxygenated steroids from two species of the South China Sea gorgonian *Muricella flexuosa* and *Menella verrucosa* Brundin [J]. *Helv Chim Acta*, 2006, 89: 813-820.
- [18] Zhang W, Guo YW, Mollo E, et al. Acanthovagasteroids A-D, four new 19-hydroxylated steroids from the South China Sea gorgonian *Acanthogorgia vagae* Aurivillius [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67: 2083-2085.
- [19] Yin FZ, Yang M, Li SW, et al. Two new hydroperoxy steroids from the South China Sea gorgonian *Rumphella* sp. [J]. *Steroids*, 2020, 155: 108558.
- [20] Sung PJ, Pai CH, Su YD, et al. New 8-hydroxybriarane diterpenoids from the gorgonians *Junceella juncea* and *Junceella fragilis* (Ellisellidae) [J]. *Tetrahedron*, 2008, 64: 4224-4232.
- [21] Liang LF, Li YF, Zheng TT, et al. Chemical constituents from South China Sea soft coral *Simularia* sp. [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2017, 48: 868-873.
- [22] Ouyang MA. A new adenosyl-alkaloid from *Ostrea rivularis* [J]. *Nat Prod Res*, 2006, 20: 79-83.
- [23] Wang B, Lin YC, Chen YN, et al. Two new thyminenol derivatives from the marine sponge *Haliclona* sp. [J]. *Nat Prod Commun*, 2014, 9: 471-472.
- [24] Sheu JH, Chen YP, Hwang TL, et al. Junceololides J-L, 11,20-epoxybriaranes from the gorgonian coral *Junceella fragilis* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69: 269-273.