

## · 论著 ·

中国南海群海绵 *Agelas mauritiana* 的化学成分研究

方凤凯, 汤 华, 刘宝姝, 庄春林, 孙 鹏, 张 文 (第二军医大学药学院海洋药物研究中心, 上海 200433)

**[摘要]** 目的 对采自南中国海海域的群海绵 (*Agelas mauritiana*) 的化学成分进行研究。方法 采用硅胶色谱柱、Sephadex LH-20 凝胶色谱柱、高效液相色谱等色谱方法, 对 *Agelas mauritiana* 正丁醇萃取物进行分离纯化; 应用现代波谱技术对化合物进行化学结构鉴定; 用 MTT 法对化合物进行体外人肺癌细胞株 A549 细胞生长抑制活性测试。结果 共分离得到 8 个化合物, 分别鉴定为: agelasine A (1)、agelasine B (2)、*epi*-agelasine C (3)、(-)agelasine D (4)、agelasine E (5)、agelasine F (6)、(-)ageloxime D (7)、aurantiamide acetate (8)。体外活性筛选中, 这些化合物对 A549 显示出不同程度的生长抑制活性, 化合物 1~3 的活性与阳性对照阿霉素相近。结论 化合物 1、2、4、5、6、8 为首次从该种海绵中分离得到。首次选用 A549 对化合物 1~7 的活性进行评价, 化合物 2、3 的显著生长抑制活性为进一步深入研究提供了依据。

**[关键词]** 群海绵; 二萜生物碱; aurantiamide acetate; 结构鉴定; 肿瘤生长抑制活性

**[中图分类号]** R284 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)03-0242-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.03.013

## Study on chemical constituents of sponge *Agelas mauritiana* from the South China Sea

FANG Fengkai, TANG Hua, LIU Baoshu, ZHUANG Chunlin, SUN Peng, ZHANG Wen (Research Center for Marine Drugs, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the chemical constituents of marine sponge *Agelas mauritiana* collected from the South China Sea. **Methods** The n-butanol extract of marine sponge *Agelas mauritiana* was separated and purified by repeated column chromatography on silica gel, Sephadex LH-20, and reversed-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC). The chemical structures of those obtained compounds were determined on the basis of spectroscopic analysis and comparison with reported data. The tumor cell growth inhibitory activity of these compounds towards human lung carcinoma cells A549 was tested. **Results** Eight compounds were isolated, including agelasine A (1), agelasine B (2), *epi*-agelasine C (3), (-)agelasine D (4), agelasine E (5), agelasine F (6), (-)ageloxime D (7) and aurantiamide acetate (8). These compounds displayed different level of tumor cell growth inhibitory activity towards cell A 549 *in vitro*. Compounds 1-3 showed significant activity towards cell A 549, being similar to that of the positive control of adriamycin. **Conclusion** Compounds 1, 2, 4, 5, 6, 8 were isolated for the first time from the sponge *Agelas mauritiana*. Cell A549 was selected for the first time for the activity evaluation of compounds 1~7. Significant inhibition activity of compounds 2, 3 may hold as a basis for further research.

**[Key words]** *Agelas mauritiana*; diterpene alkaloid; aurantiamide acetate; structure identification; tumor cell growth inhibitory activity

群海绵属 (*Agelas*) 海绵为寻常海绵纲 (Demospoginae)、群海绵目 (Agelasida)、群绵科 (Agelasiidae) 动物, 主要分布在西印度洋、太平洋热带及亚热

带水域, 约有 12 种已经得到明确分类学鉴定<sup>[1]</sup>。其次代谢产物主要分为 3 大类: 溴吡咯生物碱、萜类生物碱以及鞘糖脂类<sup>[1-4]</sup>, 体外生物学活性测试中主要表现为抗污损、抗微生物、细胞毒性以及抑制 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase 酶促反应等活性<sup>[5-11]</sup>。

群海绵 (*Agelas mauritiana*) 的化学成分研究起始于 20 世纪 70 年代, 代谢产物主要包括二萜类生物碱、溴吡咯类生物碱、类胡萝卜素等, 这些化合物在体外筛选中表现出抗污损、细胞毒性及抗微生物等活性<sup>[1,5,7,9]</sup>。本研究采用体外细胞毒活性追踪分离方法, 对采自中国西沙群海绵 *A. mauritiana*

**[基金项目]** 科技部 863 项目 (2013AA092902), 科技部国际合作项目 (2014DFG32640), 上海市卫生系统优秀学科带头人计划 (XBR2013111), 上海市优秀学科带头人计划 (15XD1504600)

**[作者简介]** 方凤凯, 硕士研究生. Tel: (021) 81871259; E-mail: longineslovers@163.com

**[通讯作者]** 张 文, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 海洋活性物质的发现及关键技术研究. Tel: (021) 81871257; E-mail: wenzhang1968@163.com

的正丁醇萃取部分的化学成分进行了研究,分离得到8个化合物,包括7个二萜生物碱(1~7)及一个二肽化合物 aurantiumamide acetate(8);并运用核磁共振、质谱等现代波谱技术结合文献报道对这些化合物

的结构进行了化学结构鉴定(图1)。

## 1 材料和方法

### 1.1 样品 实验样品于2011年8月采自我国南海

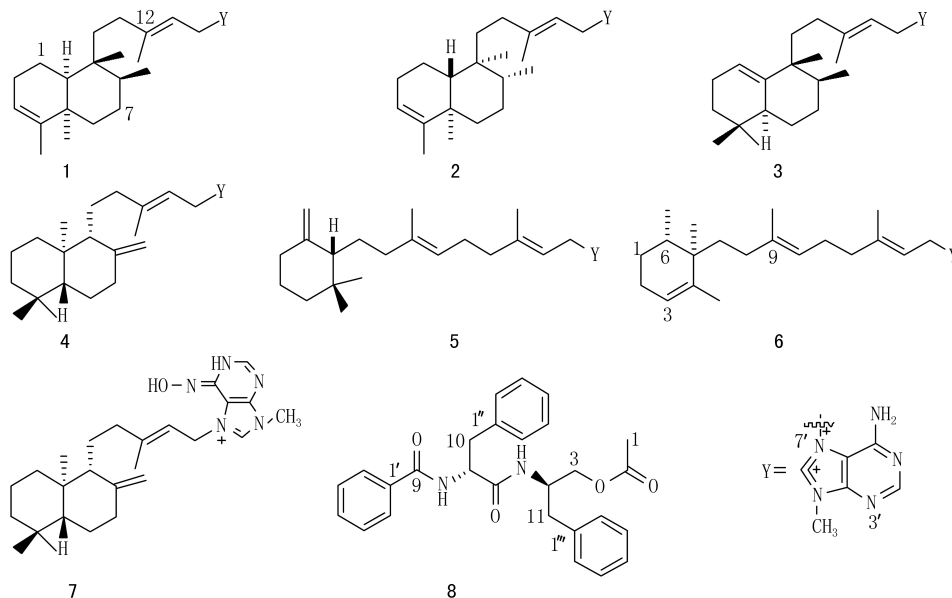


图1 化合物1~8的结构图

海域,立即冷冻备用。样本由中国科学院李锦和研究员鉴定为 *Agelas mauritiana*,样本保存在第二军医大学药学院海洋药物研究中心(编号 LG-1)。

**1.2 仪器与试剂** Bruker Varian Inova-600 核磁共振仪(德国布鲁克仪器有限公司);Thermo LCQ Ion trap 质谱仪(美国赛默飞世尔科技公司);XT5 显微熔点测定仪(北京科仪电光仪器厂);SGW-1 自动旋光仪(上海精密科学仪器有限公司);Agilent 1200 高效液相色谱仪[RID 检测器,XDB-C<sub>18</sub>柱(250 mm×30 mm,5 μm)];Agilent 1100 高效液相色谱仪[RID 检测器,YMC Park-C<sub>18</sub>柱;(250 mm×10 mm,5 μm)](美国安捷伦科技有限公司);Sephadex LH-20 凝胶由 Amersham Pharmacia Biotech 生产;TLC 薄层板和柱色谱硅胶均由烟台黄务硅胶开发实验厂提供;开放柱色谱所用的溶剂为分析纯;高效液相色谱(HPLC)所用的试剂为色谱纯,均由国药集团上海化学试剂公司生产。

**1.3 化合物的提取分离** 样品湿重质量约为712.2 g,粉碎,丙酮超声提取8次(2 L/次,30 min),合并丙酮提取液,减压浓缩得粗浸膏13.2 g,用1.5 L的蒸馏水混悬,用乙醚萃取5次(1.5 L/次),减压浓缩得乙醚浸膏2.1 g。剩余部分用正丁醇萃取5次(1 L/次),减压浓缩得正丁醇浸膏4.7 g。正丁醇浸膏经大孔吸附树脂梯度洗脱

(水:乙醇=100:0至纯乙醇)分成9个部分(Fr.1~Fr.9)。Fr.5部分(700 mg)经 Sephadex LH-20 凝胶色谱柱(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=1:1)、反相硅胶色谱柱(C<sub>18</sub>键和硅胶,MeOH:H<sub>2</sub>O=75:25)、反相高效液相色谱(XDB-C<sub>18</sub>柱,流动相:35%乙腈-水,流速:18 ml/min,柱温:35℃)纯化,得到化合物1(19.5 mg,4.3 min)、化合物2(30.5 mg,18.0 min)、化合物3(8.8 mg,20.6 min)、化合物4(18.5 mg,19.3 min)、化合物5(5.1 mg,23.7 min)、化合物6(5.4 mg,22.5 min)、化合物7(2.0 mg,26.3 min),Fr.7部分经 Sephadex LH-20 凝胶色谱柱(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=2:1)、正相硅胶色谱柱(400~600目硅胶,石油醚:乙酸乙酯=5:2)、反相高效液相色谱(YMC Park-C<sub>18</sub>柱,流动相:75%甲醇-水,流速:1.5 ml/min,柱温:35℃)纯化得到化合物8(5.1 mg,23.7 min)。

## 2 化合物鉴定

**2.1 化合物1** 棕黄色无定形粉末(CHCl<sub>3</sub>), mp 168.7~176.8℃; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -35.2° (c 0.98, CHCl<sub>3</sub>);ESI-MS (m/z):422.33 [M]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 10.44 (s,1H),8.44 (s,1H),7.15 (brs,2H),5.57 (brs, J=5.22 Hz,2H),5.41 (brs, J=5.58 Hz,2H),5.14 (brs,

1H), 4.05 (s, 3H), 0.85~2.00 (m, 14H), 1.84 (brs, 3H), 1.56 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.75 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.68 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 17.45 (C-1), 24.36 (C-2), 120.30 (C-3), 144.37 (C-4), 40.95 (C-5), 36.24 (C-6), 27.38 (C-7), 36.20 (C-8), 38.11 (C-9), 46.35 (C-10), 33.53 (C-11), 36.72 (C-12), 147.73 (C-13), 115.61 (C-14), 48.63 (C-15), 19.86 (4- $\text{CH}_3$ ), 33.07 (5- $\text{CH}_3$ ), 16.00 (8- $\text{CH}_3$ ), 17.92 (9- $\text{CH}_3$ ), 17.27 (13- $\text{CH}_3$ ), 156.02 (C-2'), 149.49 (C-4'), 109.83 (C-5'), 152.88 (C-6'), 141.61 (C-8'), 31.94 (9'- $\text{NCH}_3$ )。MS、 $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 数据与文献<sup>[8]</sup>报道的 agelasine A 一致, 确定化合物 1 为 agelasine A。

**2.2 化合物 2** 白色无定形粉末 ( $\text{CHCl}_3$ ), mp 183.8~184.7 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -17.1^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ); ESI-MS ( $m/z$ ): 422.41  $[\text{M}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 10.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 6.87 (brs, 2H), 5.73 (brs, 2H), 5.42 (brs, 1H), 5.17 (brs, 1H), 4.09 (s, 1H), 1.14~2.02 (m, 15H), 1.87 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 18.57 (C-1), 27.13 (C-2), 120.58 (C-3), 144.76 (C-4), 38.41 (C-5), 37.02 (C-6), 27.67 (C-7), 35.52 (C-8), 38.94 (C-9), 46.66 (C-10), 33.36 (C-11), 36.55 (C-12), 149.82 (C-13), 116.12 (C-14), 49.13 (C-15), 17.89 (4- $\text{CH}_3$ ), 20.15 (5- $\text{CH}_3$ ), 18.57 (8- $\text{CH}_3$ ), 18.21 (9- $\text{CH}_3$ ), 16.29 (13- $\text{CH}_3$ ), 156.22 (C-2'), 152.53 (C-4'), 110.22 (C-5'), 147.95 (C-6'), 142.51 (C-8'), 32.35 (9'- $\text{NCH}_3$ )。MS、 $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 数据与文献<sup>[8]</sup>报道的 agelasine B 一致, 确定化合物 2 为 agelasine B。

**2.3 化合物 3** 白色无定形粉末 ( $\text{CHCl}_3$ ), mp 123.1~125.3 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +31.06^\circ$  ( $c$  0.29,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-MS ( $m/z$ ): 422.40  $[\text{M}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 10.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.75 (brs, 2H), 5.64 (brd,  $J = 6.60$  Hz, 2H), 5.38 (brt,  $J = 6.66$  Hz, 1H), 5.31 (brs, 1H), 4.07 (s, 3H), 0.77~2.08 (m, 13H), 2.00 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.82 (brd,  $J = 3.48$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 116.24 (C-1), 23.42 (C-2), 31.51 (C-3), 31.47 (C-4), 43.94 (C-5), 30.28 (C-6), 31.28 (C-7), 43.94 (C-8), 42.30 (C-9), 145.70 (C-10),

29.59 (C-11), 34.18 (C-12), 148.22 (C-13), 115.94 (C-14), 48.87 (C-15), 28.04 (4 $\alpha$ - $\text{CH}_3$ ), 27.95 (4 $\beta$ - $\text{CH}_3$ ), 14.66 (8- $\text{CH}_3$ ), 23.25 (9- $\text{CH}_3$ ), 16.61 (13- $\text{CH}_3$ ), 156.37 (C-2'), 148.22 (C-4'), 110.15 (C-5'), 152.55 (C-6'), 117.70 (C-8'), 32.13 (9'- $\text{NCH}_3$ )。MS、 $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 数据与文献<sup>[8,9]</sup>报道的 *epi*-agelasine C 一致, 确定化合物 3 为 *epi*-agelasine C。

**2.4 化合物 4** 白色无定形粉末 ( $\text{CHCl}_3$ ), mp 188.3~190.2 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -12.3^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ); ESI-MS ( $m/z$ ): 422.44  $[\text{M}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 10.36 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.08 (brs, 2H), 5.56 (brd,  $J = 6.48$  Hz, 2H), 5.40 (brt,  $J = 6.48$  Hz, 1H), 4.78 (brs, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 0.69~2.34 (m, 16H), 0.85 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.63 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 38.53 (C-1), 19.59 (C-2), 42.36 (C-3), 39.92 (C-4), 56.53 (C-5), 24.64 (C-6), 38.53 (C-7), 148.59 (C-8), 55.75 (C-9), 33.80 (C-10), 39.37 (C-11), 21.79 (C-12), 147.44 (C-13), 116.13 (C-14), 48.79 (C-15), 21.80 (4 $\alpha$ - $\text{CH}_3$ ), 33.80 (4 $\beta$ - $\text{CH}_3$ ), 106.60 (8= $\text{CH}_2$ ), 14.72 (10- $\text{CH}_3$ ), 17.51 (13- $\text{CH}_3$ ), 156.16 (C-2'), 149.79 (C-4'), 110.09 (C-5'), 151.95 (C-6'), 116.13 (C-8'), 32.28 (9'- $\text{NCH}_3$ )。MS、 $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 数据与文献<sup>[8,10]</sup>报道的 (-)-agelasine D 一致, 确定化合物 4 为 (-)-agelasine D。

**2.5 化合物 5** 棕黄色无定形粉末 ( $\text{CHCl}_3$ ), mp 168~172.3 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -16.88^\circ$  ( $c$  0.33,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-MS ( $m/z$ ): 422.47  $[\text{M}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 10.12 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.72 (brs, 2H), 5.43 (brd,  $J = 5.58$  Hz, 2H), 5.07 (brs, 1H), 4.75 (brs, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 0.67~2.17 (m, 15H), 2.12 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 38.35 (C-1), 23.72 (C-2), 36.31 (C-3), 34.90 (C-4), 53.70 (C-5), 149.40 (C-6), 24.84 (C-7), 32.20 (C-8), 136.94 (C-9), 122.58 (C-10), 26.34 (C-11), 39.56 (C-12), 147.73 (C-13), 115.63 (C-14), 48.45 (C-15), 26.06 (4 $\alpha$ - $\text{CH}_3$ ), 28.43 (4 $\beta$ - $\text{CH}_3$ ), 108.90 (6= $\text{CH}_2$ ), 15.87 (9- $\text{CH}_3$ ), 17.01 (13- $\text{CH}_3$ ), 156.27 (C-2'), 149.40 (C-4'), 109.03 (C-5'), 152.47 (C-6'), 139.70 (C-8'), 31.98 (9'- $\text{NCH}_3$ )。MS、 $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 数据与文献<sup>[8,11]</sup>报道的

agelasine E 一致,确定化合物 **5** 为 agelasine E。

**2.6 化合物 6** 棕黄色无定形粉末(CHCl<sub>3</sub>), mp 117.5~120.3 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -6.7^\circ$  (*c* 2.0, CHCl<sub>3</sub>); ESI-MS (*m/z*): 422.49 [M]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 10.59 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 6.87 (brs, 2H), 5.63 (brd, *J* = 5.40 Hz, 2H), 5.45 (brs, 1H), 5.41 (brs, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 0.90~2.00 (m, 13H), 1.86 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.42 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 25.53 (C-1), 27.04 (C-2), 122.42 (C-3), 139.59 (C-4), 40.39 (C-5), 33.22 (C-6), 34.26 (C-7), 35.19 (C-8), 137.15 (C-9), 124.07 (C-10), 26.14 (C-11), 38.30 (C-12), 146.90 (C-13), 115.87 (C-14), 48.65 (C-15), 19.20 (4-CH<sub>3</sub>), 15.86 (5-CH<sub>3</sub>), 21.05 (6-CH<sub>3</sub>), 16.28 (9-CH<sub>3</sub>), 17.36 (13-CH<sub>3</sub>), 156.18 (C-2'), 149.63 (C-4'), 110.00 (C-5'), 152.48 (C-6'), 141.75 (C-8'), 31.98 (9'-NCH<sub>3</sub>)。MS、<sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 数据与文献<sup>[8,11]</sup>报道的 agelasine F 一致,确定化合物 **6** 为 agelasine F。

**2.7 化合物 7** 棕黄色无定形粉末(CH<sub>3</sub>OH), mp 99.5~100.8 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -7.029^\circ$  (*c* 0.84, CHCl<sub>3</sub>); ESI-MS (*m/z*): 440.60 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CH<sub>3</sub>OD, δ): 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.30 (brt, *J* = 6.58 Hz, 2H), 4.98 (brd, *J* = 4.68 Hz, 1H), 4.49 (brs, 1H), 4.25 (brs, 1H), 4.18 (brs, 1H), 2.92 (s, 3H), 0.81~2.10 (m, 16H), 1.60 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.75 (d, *J* = 2.82 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CH<sub>3</sub>OD, δ): 40.70 (C-1), 19.33 (C-2), 43.31 (C-3), 40.70 (C-4), 56.79 (C-5), 25.60 (C-6), 39.41 (C-7), 149.78 (C-8), 57.69 (C-9), 34.49 (C-10), 40.60 (C-11), 25.60 (C-12), 146.90 (C-13), 145.40/144.90 (C-14), 45.90/41.57 (C-15), 16.28/16.08 (13-CH<sub>3</sub>), 106.92 (8=CH<sub>2</sub>), 34.07 (4α-CH<sub>3</sub>), 20.41 (4β-CH<sub>3</sub>), 15.05 (10-CH<sub>3</sub>), 157.67/157.32 (C-2'), 161.48/160.59 (C-4'), 99.17/97.18 (C-5'), 161.99/159.65 (C-6'), 165.91/166.51 (C-8'), 28.21 (9'-NCH<sub>3</sub>)。MS、<sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 数据与文献<sup>[10]</sup>报道的 (-)-ageloxime D 一致,确定化合物 **7** 为 (-)-ageloxime D。

**2.8 化合物 8** 白色无定形粉末(CHCl<sub>3</sub>), mp 178.3~179.4 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -44.08^\circ$  (*c* 0.56, CHCl<sub>3</sub>); ESI-MS (*m/z*): 445.35 [M + H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.03~7.72 (m, 15H, Ar-H), 6.82 (d, *J* = 8.12 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 8.45 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.93 (dd, *J* = 11.12 Hz, 4.37 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 11.06 Hz, 4.37 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 13.68 Hz, 6.82 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 13.72 Hz, 8.34 Hz, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.02 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 20.93 (C-1), 170.92 (C-2), 64.73 (C-3), 49.59 (C-4), 170.44 (C-6), 55.11 (C-7), 167.27 (C-9), 38.56 (C-10), 37.57 (C-11), 133.79 (C-1'), 124.19 (C-2', 6'), 128.76 (C-3', 5', 3'', 5''), 132.0 (C-4'), 136.75 (C-1''), 128.87 (C-2'', 6''), 129.43 (C-3'', 5''), 127.26 (C-4''), 136.85 (C-1'''), 129.26 (C-2''', 6'''), 126.87 (C-4''')。MS、<sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 数据与文献<sup>[12,13]</sup>报道的一致,确定化合物 **8** 为 aurantiamide acetate。

### 3 细胞毒性实验

实验选择人肺癌细胞株 A549 作为测试细胞株,采用四氮唑盐还原法(MTT法)进行活性检测,以阿霉素作为阳性对照药物<sup>[14]</sup>。受试化合物对 A549 细胞生长抑制活性见表 1。

表 1 化合物 1~8 对 A549 细胞株的生长抑制活性

化合物	IC <sub>50</sub> (μg/ml)
1	6.45
2	4.16
3	3.05
4	10.51
5	11.60
6	12.05
7	19.20
8	33.44
阿霉素	2.86

### 4 讨论

从群海绵中共分离得到两类化合物,包括 7 个二萜生物碱(1~7)及一个二肽 aurantiamide acetate (8)。除化合物 **3** 和 **7** 以外,其余化合物均为首次从该种海绵中分离得到。二肽 aurantiamide acetate (8)曾从多种中草药植物中分离得到,在海绵中,仅在 *Sigmadocia cymiformis* Esper 中曾有报道<sup>[12,13,15]</sup>。本次报道是第二次从海绵中发现该化合物。有意思的是化合物 (-)-ageloxime D (7)在氘代甲醇中由于次黄嘌呤上脞基与邻位氮原子间质子转

(下转第 274 页)

## 【参考文献】

- [1] 湖北省食品药品监督管理局.湖北省医疗机构制剂规范[Z]. 2011年版;287-288.
- [2] 马春梅,马静.尿素乳膏治疗手足皲裂[J].中国民间疗法,2010,18(11):19.
- [3] 傅荣,陈国喜,王秀彬.眼药膏外涂治疗及预防皲裂30例疗效观察[J].西南军医,2009,11(6):1061.
- [4] 韩广轩,孙义华,罗晓静.中药白及药理作用及临床应用进展[J].药学实践杂志,2004,22(4):215-217.

- [5] 赵文昌,宋丽君,许建煌.天然高分子白及多糖在药物制备中的应用[J].今日药学,2010,20(3):23-24.
- [6] 任华忠,何毓敏,杨丽.白及化学成分其药理活性研究进展[J].亚太传统医药,2009,5(2):134-139.
- [7] 常明泉,陈芳,叶立红,等.薏及乳膏的制备与质量控制[J].中国药事,2010,24(4):400-402.
- [8] 陈芳,常明泉,李德福,等.薏及乳膏中白及多糖的体外释放度考察[J].实用药物与临床,2013,16(1):41-43.
- [收稿日期] 2013-11-28 [修回日期] 2014-06-24  
[本文编辑] 顾文华

(上接第245页)

移产生的结构互变,导致其<sup>13</sup>C NMR谱图中部分碳信号会裂分成两组不同的信号<sup>[16]</sup>。

在体外细胞毒性测试中,这些化合物对人肺腺癌细胞株A549显示出不同程度的生长抑制活性,化合物2、3的活性与阳性对照阿霉素相近(表1)。这是首次选用A549细胞株对化合物1~7进行生物活性测试。这些化合物对肿瘤细胞株A549显著的生长抑制活性为其进一步深入研究提供了依据。

## 【参考文献】

- [1] Gordaliza M. Terpenyl-purines from the sea [J]. Mar Drugs, 2009, 7 (4): 833-849.
- [2] Yasuda T, Araki A, Kubota T, et al. Bromopyrrole alkaloids from marine sponges of the genus *Agelas* [J]. J Nat Prod, 2009, 72(3): 488-491.
- [3] Putra MY, Jaswir I. The alkaloids from Indonesian marine sponges [J]. Oceanography, 2014, 2(2): 1-10.
- [4] Costantino V, Fattorusso E, Mangoni A. Glycolipids from sponges. I. Glycosyl ceramide composition of the marine sponge *Agelas clathrodes* [J]. Eur J Org Chem, 1995, (8): 1471-1475.
- [5] Tsukamoto S, Kato H, Hirota H, et al. Mauritianine, a new antifouling oroidin dimer from the marine sponge *Agelas mauritiana* [J]. J Nat Prod, 1996, 59 (5): 501-503.
- [6] Kondracki MLB, Kornprobst JM. Marine pharmacology: potentialities in the treatment of infectious diseases, osteoporosis and alzheimer's disease [J]. Adv Biochem Eng/Biotechnol, 2005, 97(2): 105-131.
- [7] Tanaka Y, Soejima T, Katayama T. Biochemical studies of the carotenoids in porifera distribution of the carotenoids in porifera [J]. Bull Jpn Soc Sci Fish, 1978, 44 (11): 1283-1285.
- [8] Wu HM, Nakamura H, Kobayashi J, et al. Structures of

agelasines, diterpenes having a 9-methyladeninium chromophore isolated from the Okinawan marine sponge *Agelas nakamurai* Hoshino [J]. Bull Chem Soc Jpn, 1986, 59 (8): 2495-2504.

- [9] Hattori T, Adachi K, Shizuri Y. New agelasine compound from the marine sponge *Agelas mauritiana* as an antifouling substance against macroalgae [J]. J Nat Prod, 1997, 60 (4): 411-413.
- [10] Hertiani T, Ebel RE, Ortlepp S, et al. From anti-fouling to biofilm inhibition: new cytotoxic secondary metabolites from two Indonesian *Agelas* sponges [J]. Bioorg Med Chem, 2010, 18 (3): 1297-1311.
- [11] Wu HM, Nakamura H, Kobayashi J, et al. Agelasine E and F, novel monocyclic diterpenoids with a 9-methyladeninium unit possessing inhibitory effects on Na, K-ATPase isolated from the Okinawan sea sponge *Agelas nakamurai* Hoshino [J]. Tetrahedron Lett, 1984, 25(34): 3719-3722.
- [12] Wang S, Jiang Y, Zeng KW, et al. Antineuroinflammatory constituents from *Artemisia argyi* [J]. J Chin Pharm Sci, 2013, 22 (4): 377-380.
- [13] Dosumu OO, Onocha P, Ekundayo O, et al. Isolation of aurantiamides from *Gomphrena celosioides* C. Mart [J]. J Pharm Res, 2014, 13 (1): 143-147.
- [14] Stone V, Shaw J, Brown DM, et al. The role of oxidative stress in the prolonged inhibitory effect of ultrafine carbon black on epithelial cell function [J]. Toxicol Vitro, 1998, 12 (6): 649-659.
- [15] 王明焱,陆伟刚,曾隄梅,等.蒺藜曲网海绵化学成分的研究 [J].应用化学,2002,19(1):1-3.
- [16] Hertiani T. Isolation and structure elucidation of bioactive secondary metabolites from Indonesian marine sponges [D]. Düsseldorf: Gedruckt mit Unterstützung des Deutschen Akademischen Austauschdienstes, 2007: 149-150.

[收稿日期] 2015-03-05 [修回日期] 2015-04-16  
[本文编辑] 顾文华