

刺果番荔枝中的番荔枝内酯(2)

杨仁洲^{1*} 吴淑君¹ 徐任生² 秦国伟²

(¹ 中国科学院华南植物研究所, 广州 510650)

(² 中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

摘要 从刺果番荔枝(*Annona muricata* L.)的种子中分离了3个具有酮基的单四氢呋喃环型的番荔枝内酯 S₇, S₈ 和 S₁₀, 根据它们的 $[\alpha]_D$, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS 及 IR 谱分析, 分别推定为新-异阿诺纳辛-10-酮(S₇)、新阿诺纳辛-10-酮(S₈)和异-新阿诺纳辛-10-酮(S₁₀)。

关键词 刺果番荔枝, 番荔枝内酯, 新阿诺纳辛-10-酮, 新-异阿诺纳辛-10-酮, 异-新阿诺纳辛-10-酮

ANNONA CEOUS ACETOGENINS FROM ANNONA MURICATA (2)

YANG Ren-Zhou¹, WU Shu-Jin¹, XU Ren-Sheng², QIN Guo-Wei²

(¹South China Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510650)

(²Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

Abstract Three monotetrahydrofuran type annonaceous acetogenins with keto groups, S₇, S₈ and S₁₀, were isolated from the seeds of *Annona muricata* L.. Their structures have been elucidated on the basis of $[\alpha]_D$, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS and IR spectral evidences and they were named neo-isoannonacin-10-one(S₇), neo-annonacin-10-one(S₈) and iso-neoannonacin-10-one(S₁₀).

Key words *Annona muricata*, Annonaceous acetogenins, Neo-annonacin-one, Neo-isoannonacin-10-one, Iso-neoannonacin-10-one

刺果番荔枝(*Annona muricata* L.)原产于美洲,我国两广、海南和云南等省区都有引种栽培⁽¹⁾。自80年代发现番荔枝的内酯化合物具有显著的抗癌、杀虫活性以来,番荔枝属植物已成为当前植物抗癌药和植物杀虫剂研究的热点之一。我们从刺果番荔枝的种子中共得到10个结晶,其中S₁₃, S₅和S₂分别为海南哥纳香甲素、乙素(howiiicin A, B)和4-去氧海南哥纳香乙素(4-desoxyhowiiicin B可能与solamin同一)。S₇, S₈和S₁₀是具有酮基的单四氢呋喃环型的番荔枝内酯新化合物,分别命名为新-异阿诺纳辛-10-酮((S₇))、新阿诺纳辛-10-酮(S₈)和异-新阿诺纳辛-10-酮(S₁₀)。现报告如下。

S₈ 无色结晶, mp 72.5—75°C, $[\alpha]_D^{15}$ +17.3° (c=1.15, CHCl₃), +20.0° (c=1.55, MeOH); C₃₅H₆₂O₇(MW=594)。其 mp, ¹H NMR 数据(见实验)与文献⁽²⁾报道的annonacin-10-one(I)的数据基本相符。其¹H NMR和¹³C NMR谱示四氢呋喃环两个连氧碳 $[\delta_c(\text{ppm})]$: 82.67(2×C), $\Delta\delta < 1.5$ ppm以反式相连⁽³⁾,并与两侧的羟基碳 $[\delta_c(\text{ppm})]$: 74.02, 73.75; $\delta(\text{ppm})$: 3.37(2H, m)乙酰化后位移至 $\delta 4.83(\text{m})$ 成苏

*通讯联系人。

式关系。 δ_8 的MS特征碎片与(I)的数据⁽²⁾一致,表明 S_8 的四氢呋喃环和羟基在碳链中的位置与(I)相同,但两者的旋光有显著的区别 $[[\alpha]_D^{20}+31.1^\circ(\text{MeOH})(\text{I})]$ 。由于(I)的原文献未报告立体结构及 ^{13}C NMR数据,无法对它的四氢呋喃部分的相对构型(顺反、苏赤关系)作出判断。天然的番荔枝内酯的不饱和和内酯环上的手性中心及有羟基取代的 C_4 都为S-构型, S_8 和(I)的内酯环部分的 ^1H NMR数据也没有显著差别,它们间的差异必在四氢呋喃部分。 S_8 为新化合物,命名为新阿诺纳辛-10-酮(neoannonacin-10-one)。

S_7 无色结晶,mp 106—108.5 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{11}+29.1^\circ$ ($c=0.59$, CHCl_3), $+33.3^\circ$ ($c=0.4$, MeOH); $\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{O}_7$ (MW = 594). $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: 1746, 1721, 1708; ^{13}C NMR, δppm : 211.17, 205.61, 178.84 示其结构与 isoannonacin-10-one(II)⁽²⁾类似,具有2个酮基和1个饱和的五元环内酯。其 ^{13}C NMR δppm : 82.65, 82.54(d), $\Delta\delta < 1.5\text{ppm}$, 示四氢呋喃环两个连氧碳原子间为反式关系。 $\delta_c(\text{ppm})$: 74.04, 73.74(d); $\delta(\text{ppm})$: 3.37(2H, m)乙酰化后位移至 $\delta 4.83\text{ppm}$, 示四氢呋喃环两个连氧碳与其两侧的羟基碳间为苏式关系。 S_7 的MS谱特征碎片 m/z : 325, 307; 395, 377, 359 及 239 提示 S_7 的羟基、酮基及四氢呋喃环的位置与(II)相同。

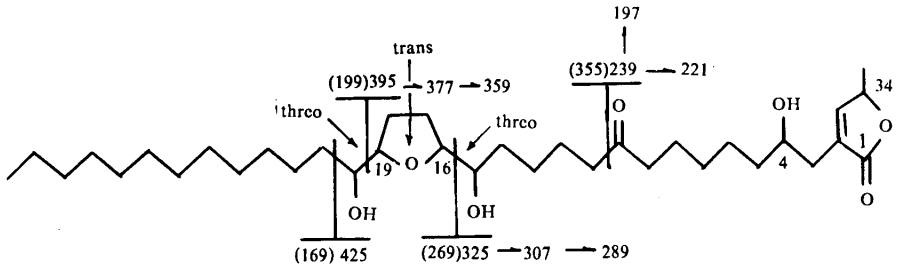


图1 新阿诺纳辛-10-酮(S_8)的特征离子碎片

Fig. 1 Diagnostic fragmentations of neo-annonacin-10-one (S_8)

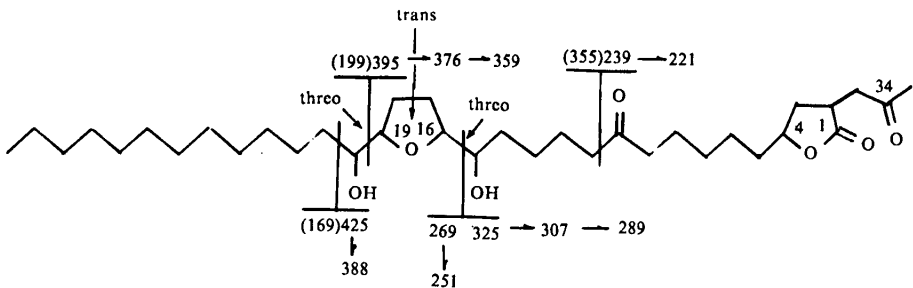


图2 新异阿诺纳辛-10-酮(S_7)和异新阿诺纳辛-10-酮(S_{10})的特征离子碎片

Fig. 2 Diagnostic fragment ions of neo-isannonacin-10-one (S_7) and iso-annonacin-10-one (S_{10})

S_{10} 无色结晶,mp 107—109 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{11}+9.2^\circ$ ($c=0.27$, CHCl_3), $+9.4^\circ$ ($c=1.87$, MeOH), $\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{O}_7$ (MW = 594). S_{10} 的mp、MS、 ^1H NMR及 ^{13}C NMR与 S_7 相应数据、谱图均极为相似,表明 S_7 、 S_{10} 和(II)的平面结构是相同的。(II)的原文献⁽²⁾未报告其立体结构及 ^{13}C NMR数据,无法推断它的四氢呋喃部分的相对构型,但可依据3-H和4-H的化学位移 δppm : 1.99(3α), 2.23(3β), 4.55(4)(II)⁽⁴⁾, 1.97(3α), 2.20(3β), 4.52(4)(S_7); 1.97(3α), 2.21(3β), 4.53(4)(S_{10})来判断他们的内酯环部分的立体结构是相同的,即2-H与4-H为反式关系⁽³⁾。 S_7 、 S_{10} 和(II)的 $[\alpha]_D$ 、IR均有明显差别: $[\alpha]_D+33.3^\circ$ (S_7),

+9.4(S_{10}), +19.8° (Π); $IR \nu_{\max}^{KBr} \text{cm}^{-1}$: 1746, 1721, 1708, 657(极强峰) (S_7); 1742, 1715, 1702(660 附近几无吸收, S_{10}); 1740, 1715, 1695(其余数据未报告, Π), 这些数据表明 S_7 、 S_{10} 和(Π)确有不同。我们在研究中多次发现, 两个平面结构、内酯环部分结构和四氢呋喃环部分相对构型相同, 它们的 $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$, MS 及 $IR 700 \text{cm}^{-1}$ 以上均相同或极为相似, 但 $[\alpha]_D$ 有显著不同, IR 在 660cm^{-1} 附近的吸收有极为显著的差别, 可以作为判断它们是否同一的依据。换言之, IR 在 660cm^{-1} 附近的强吸收存在与否, 对四氢呋喃环部分的立体构型的判断可能具有特殊意义。综上所述, S_7 和 S_{10} 的内酯环部分立体结构相同, 四氢呋喃环部分相对构型也是苏-反-苏关系。四氢呋喃环部分 4 个手性中心成苏-反-苏关系时, 4 个手性中心的绝对构型可以是 S-R-R-S 或者 R-S-S-R, 即两种苏-反-苏构型互为镜像关系。 S_7 和 S_{10} 分别命名为新-异阿诺纳辛-10-酮-(neo-annonacin-10-one) 和异-新阿诺纳辛-10-酮(iso-neoannonacin-10-one)。

实验部分

熔点用微量熔点测定仪测定, 未校正。旋光用 DIP-181 自动旋光仪测定。红外光谱用 270-50 红外分光光度计及 Perking Elmer 599 B 型红外光谱仪测定。NMR 用 AC-300 P 及 Bruker AM-400 型核磁共振仪测定, CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标。MS 用 JEOL JMS-300 S 型仪测定。

刺果番荔枝 (*Annona muricata* L.), 果采自海南省, 剥取种子、洗净后晾干, 捣碎后用石油醚浸提, 继用丙酮浸提。丙酮提取液浓缩回收丙酮后残余物与硅胶拌后、晾干, 按样品: 硅胶 = 1: 30 行硅胶柱层析, 从石油醚、不同比例的石油醚-酯酸乙酯混合溶剂等为洗脱液, 先后得到 S_1 - S_{13} 共 13 个结晶。

S_8 无色结晶, mp 72.5—75°C, $[\alpha]_D^{25} +17.3^\circ$ ($c=1.15$, CHCl_3), $+20^\circ$ ($c=1.55$, MeOH); $\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{O}_7$ (MW = 594). $IR \nu_{\max}^{KBr} \text{cm}^{-1}$: 3440, 2922, 2850, 1750, 1707, 1650, 1468, 1412, 1387, 1321, 1202, 1072, 964, 928, 849, 724. $^1\text{H NMR}$ (ppm): 0.84(3H, t, $J=7\text{Hz}$, 32- CH_3), 1.40(3H, d, $J=7\text{Hz}$, 35- CH_3), 1.22—1.60(36H, m, 5—8, 12—14, 21—31 CH_2), 1.65, 1.93(各 2H, m, 17-, 18- CH_2), 2.39(5H, m, 3 β -, 9-, 11- CH_2), 2.49(1H, dd, $J=14$, 3.2Hz, 3 α -H), 3.37(2H, m, 15-, 20-CH), 3.78(3H, m, 4-, 16-, 19-CH), 5.03(1H, dd, $J=6.8$, 1.5Hz, 34-CH), 7.16(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$, 33-CH), $^{13}\text{C NMR}$ δ_{ppm} (碳序, 下同): 174.6(1), 131.01(2), 33.08(3), 68.89(4), 37.02(5), 25.70, 25.55, 23.69, 23.57(6—8, 12, 13), 42.54(9), 211.62(10), 42.62(11), 33.34(14), 74.03(15), 82.67(16, 19), 28.05, 28.72(17, 18), 73.34(20), 34.04(21), 28.90—29.81(22—29), 31.88(30), 22.65(31), 14.1(32), 151.97(33), 78.04(34), 19.05(35). MS m/z (%): 594 M^+ , ~0), 576(1.8), 558(3.1), 540(2.1), 465(10.2), 447(6.1), 429(3.3), 407(5.8), 395(3.1), 389(7.3), 379(5.3), 377(18.7), 360(13.7), 359(20), 335(12.6), 325(100), 308(16.0), 307(15.6), 289(65.3), 271(17.9), 239(15.0), 221(53.3), 203(13.0)。

S_8 乙酰化物的制备 样品 10 mg 加入 2 mL 吡啶及 2 mL 醋酐, 室温下密闭放置 24 h 后减压抽干。 $^1\text{H NMR}$ δ_{ppm} : 0.85(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.37(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.01(6H, s, $2 \times \text{OAc}$), 2.04(3H, s, OAc), 3.93(2H, m), 4.83(2H, m), 5.00(1H, dq), 5.05(1H, m), 7.06(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$). EI-MS m/e (%): 660(~0), 599(10.5), 506(14.1), 478(91.1), 418(20.8), 400(14.0), 358(26.7), 340(22.4), 311(100), 268(30.0), 262(24.5), 250(45.4), 220(62.4), 203(17.1)。

S_7 无色结晶, mp 106—108.5°C, $[\alpha]_D^{25} +29.1^\circ$ ($c=0.59$, CHCl_3), $+33.3^\circ$ ($c=0.4$, MeOH); $\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{O}_7$ (MW = 594). $IR \nu_{\max}^{KBr} \text{cm}^{-1}$: 3530, 2925, 2855, 1746, 1721, 1708, 1467, 1408, 1375, 1290, 1268, 1220, 1182, 1068, 1002, 975, 956, 720, 657(极强峰)。 $^1\text{H NMR}$ δ_{ppm} : 0.85(3H, t, $J=7\text{Hz}$, 32- CH_3), 1.20—1.60(36H, m, 5—8, 12—14, 21—31 CH_2), 1.66(2H, m), 1.95(3H, m)(17—18, CH_2 , 3 α -H), 2.17(3H, s, 35- CH_3), 2.20(1H, dd, $J=9$, 3.2Hz, 3 β -H), 2.40(4H, m, 9-, 11- CH_2), 2.65(1H, dd, $J=17$, 9Hz, 33- CH_a),

3.00(2H, m, 2-CH, 33-CHb), 3.37(2H, m, 15-, 20-CH), 3.76(2H, m, 16-, 19-CH), 4.52(1H, m, 4-CH).
 ^{13}C NMR δ ppm: 178.84(1), 34.52(2), 44.18(3), 78.78(4), 33.22(5), 25.16(6), 23.46(7), 25.57(8), 42.51(9),
 211.17(10), 42.69(11), 23.71(12), 25.21(13), 33.15(14), 74.04(15), 82.65(16), 28.71(17, 18), 82.54(19),
 73.74(20), 34.40(21), 28.71—29.63(22—69), 31.89(30), 22.67(31), 14.12(32), 35.26(33), 205.61(34),
 29.93(35). EI-MS m/z (%): 576(M^+ -18, 3.7), 558(2.2), 540(0.8), 406(2.9), 394(1.9), 388(6.9), 377,
 359(35.3), 325(89.2), 307(82.9), 289(100), 279(22.1), 239(25.5), 221(70.0), 203(20.0).

S_7 乙酰化物的制备同 S_8 . ^1H NMR δ ppm: 0.85(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.05, 2.06(各 3H, s, OAc), 2.17(3H, s), 3.95(2H, m), 4.52(1H, m), 4.83(2H, m). EI-MS m/z (%): 678(M^+ , 0.4), 618(1.9), 602(2.1), 558(8.5), 523(4.8), 437(100), 379(39.0), 359(14.9), 319(26.0), 311(51.2), 301(18.2), 283(12.4), 251(18.0), 221(14.3).

S_{10} 无色结晶, mp 107—109 $^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +9.2^{\circ}$ ($c=0.27$, CHCl_3), $+9.4^{\circ}$ ($c=1.87$, MeOH). $\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{O}_7$ (MW = 594). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3518, 2922, 2853, 1742, 1715, 1702, 1467, 1408, 1376, 1292, 1273, 1221, 1187, 1168, 1146, 1111, 1070, 1004, 955, 723. ^1H NMR δ ppm: 0.86(3H, t, $J=7\text{Hz}$, 32- CH_3), 1.67, 1.95(4H, m, 17—18, CH_2), 1.97(1H, m, 3 α -H), 2.18(3H, s, 35- CH_3), 2.21(1H, m, 3 β -H), 2.39(4H, m, 9—11- CH_2), 2.66(1H, dd, $J=17, 9\text{Hz}$, 33-CHa), 3.02(2H, m, 2-CH, 33-CHb), 3.38(2H, m, 15-, 20-CH), 3.77(2H, m, 16-, 19-CH), 4.53(1H, m, 4-CH). ^{13}C NMR δ ppm: (由于样品量少, C_1 , C_{10} 及 C_{34} 的信号未能

显示) 34.37(2), 44.20(3), 78.78(4), 33.24(5), 25.15(6), 23.48(7), 25.58(8), 42.52(9), 42.71(11), 23.73(12), 25.15(13), 33.24(14), 74.04(15), 82.65(16), 28.71(17, 18), 82.54(19), 73.74(20), 33.44(21), 28.71—29.64(22—29), 31.90(30), 22.68(31), 14.12(32), 35.28(33), 29.94(35), EI-MS m/z (%): 576(M^+ -18, 0.7), 558(0.6), 540(0.3), 388(5.8), 376(22.7), 359(36.5), 324(85.5), 306(86.2), 289(100), 279(22.9), 239(27.6), 221(68.6), 203(20.6).

S_{10} 乙酰化物的制备同 S_8 . ^1H NMR δ ppm: 0.86(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.05, 2.06(各 3H, s, OAc), 2.17(3H, s), 2.36(4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.64(1H, dd, $J=17, 9\text{Hz}$), 3.01(2H, m), 3.95(2H, m), 4.53(1H, m), 4.83(2H, m).

致谢 上海医科大学吴伟良测定质谱; 第二军医大学范大钧测定核磁共振谱; 上海药物研究所糜竞芳测定旋光。

参考文献

- (1) 蒋英, 李秉滔. 中国植物志, 第30卷第2分册. 北京: 科学出版社, 1979. 170.
- (2) Xu L Z, Chang C J, Yu J G et al. Chemistry and selective cytotoxicity of annonacin-10-one, novel polyketides from *Annona densicoma* (Annonaceae). *J Org Chem*, 1989, **54**: 5418—5421.
- (3) Jossang A, Dubaele B, Cave A et al. Deux nouvelles acetogenines monotetrahydrofuranniques cytotoxiques: L'annonomicine et la montanacine. *Tetra Lett*, 1990, **31**: 1861—1864.
- (4) Hoyer T R, Hanson P R. Assigning the relative stereochemistry between C(2) and (4) of the 2-acetoxy-4-alkylbutyrolactone substructures of the appropriate annonaceous acetogenins. *J Org Chem*, 1991, **56**: 5092—5095.