

番荔枝种子中2个新番荔枝内酯

李月, 苗筠杰, 马程遥, 陈建伟, 李祥*

南京中医药大学, 江苏 南京 210023

摘要: 目的 研究番荔枝 *Annona squamosa* 种子的化学成分。方法 利用常压硅胶柱、中压制备液相与高压制备液相色谱等现代仪器方法进行分离纯化, 结合化合物的理化性质和紫外、核磁、质谱数据鉴定化合物结构。结果 从番荔枝种子超临界 CO₂ 提取物中分得 10 个邻双四氢呋喃型番荔枝内酯类化合物, 分别鉴定为 3-[(13*R*)-13-[(2*R*,2'*R*,5*R*,5'*R*)-5'-[(1*S*)-1,5-二羟基壬基]八氢[2,2'-双呋喃]-5-基]13-羟基十三烷基]-5-甲基-2(5*H*)-呋喃酮 (1)、3-[(2*R*,9*R*)-2,9-二羟基-9-[(2*R*,2'*R*,5*R*,5'*R*)-八氢-5'-[(1*S*)-1-羟基十五烷基][2,2'-双呋喃]-5-基]壬基]-5-甲基-2(5*H*)-呋喃酮 (2)、6-羟基-去乙酰紫玉盘辛素 (3)、6-羟基-4-去氧-番荔枝太辛 (4)、bullenin (5)、10-羟基-巴婆双呋内酯 (6)、刺叶番荔枝素 A (7)、多鳞番荔枝素 I (8)、多鳞番荔枝素 C (9)、番荔枝辛 I (10)。结论 化合物 1 和 2 为新化合物, 分别命名为 28-羟基-番荔枝素 L 和 4-羟基-番荔枝素 Y, 化合物 3~7 为首次从番荔枝中分离得到。

关键词: 番荔枝; 番荔枝科; 邻双四氢呋喃型番荔枝内酯; 28-羟基-番荔枝素 L; 4-羟基-番荔枝素 Y; 刺叶番荔枝素 A

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)12-2375-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.12.003

Two new annonaceous acetogenins from seeds of *Annona squamosa*

LI Yue, MIAO Yun-jie, MA Cheng-yao, CHEN Jian-wei, LI Xiang

Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents from the seeds of *Annona squamosa*. **Methods** Modern methods such as silica gel column and preparation liquid phase were used to isolate and purify the components of annonaceous acetogenins from the seeds of *A. squamosa*. The structures of the compounds were identified by their physico-chemical properties, UV, NMR and mass spectrometry data. **Results** Ten adjacent bistetrahydrofuran annonaceous acetogenins were isolated from CO₂ supercritical extract of the seeds from *A. squamosa*. They were 3-((13*R*)-13-((2*R*,2'*R*,5*R*,5'*R*)-5'-((1*S*)-1,5-dihydroxynonyl) octahydro-[2,2'-bifuran]-5-yl)-13-hydroxytridecyl)-5-methylfuran-2 (5*H*)-one (1), 3-((2*R*,9*R*)-2,9-dihydroxy-9-((2*R*,2'*R*,5*R*,5'*R*)-5'-((*S*)-1-hydroxypentadecyl) octahydro-[2,2'-bifuran]-5-yl) nonyl)-5-methylfuran-2 (5*H*)-one (2), 6-hydroxy-desacetyl-uvaricin (3), 6-hydroxy-4-deoxy-squamotacin (4), bullenin (5), 10-hydroxy-asimicin (6), folianin A (7), annosquacin I (8), annosquacin C (9), and squamocin I (10). **Conclusion** Compounds 1 and 2 are two new compounds named as 28-hydroxy-squamocin L (1) and 4-hydroxy-squamocin Y (2), respectively. Compounds 3—7 are isolated from *A. squamosa* for the first time.

Key words: *Annona squamosa* Linn; Annonaceae; adjacent bistetrahydro-furan annonaceous acetogenin; 28-hydroxy-squamocin L; 4-hydroxy-squamocin Y; folianin A

番荔枝子为番荔枝科 (Annonaceae) 番荔枝属 *Annona* Linn. 植物番荔枝 *Annona squamosa* Linn. 的干燥成熟种子^[1], 性味苦、寒, 归心、肺、肝、肾、脾经, 其功效为消积杀虫、清热解毒、解郁、止血^[2-3], 常用作中医治疗肿瘤复方的主要药味^[4-5]。近年来, 番荔枝子因含有一类具有较强抗肿瘤活性

的化合物即番荔枝内酯而备受关注。番荔枝内酯 (annonaceous acetogenins, ACGs) 是一类末端具有 γ -内酯环并且具有生物活性的天然产物, 结构中具有 0~3 个四氢呋喃环 (THF) 和 2 条连接这些部分的长烷基直链, 具备很强的抗癌活性, 被誉为“明日抗癌之星”。

收稿日期: 2016-11-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573577, 81403082, 81274057)

作者简介: 李月 (1993—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药化学活性成分的基础研究及应用。E-mail: 15295518509@163.com

*通信作者 李祥 (1953—), 女, 博士生导师, 研究方向为中药及复方药效物质基础。E-mail: lixiang_8182@163.com

本实验通过对番荔枝子超临界 CO₂ 提取物进行系统分离, 共分得 10 个邻双四氢呋喃型番荔枝内酯类化合物, 分别鉴定为 3-[(13R)-13-[(2R,2'R,5R,5'R)-5'-[(1S)-1,5-二羟基壬基]八氢[2,2'-双呋喃]-5-基]13-羟基十三烷基]-5-甲基-2(5H)-呋喃酮 [3-[(13R)-13-hydroxy-13-[(2R,2'R,5R,5'R)-5'-[(1S)-1,5-dihydroxynonyl]octahydro-[2,2'-bifuran]-5-yl]tridecyl]-5-methyl-2(5H)-furanone, **1**]、3-[(2R,9R)-2,9-二羟基-9-[(2R,2'R,5R,5'R)-八氢-5'-[(1S)-1-羟基十五烷基][2,2'-双呋喃]-5-基]壬基]-5-甲基-2(5H)-呋喃酮 [3-[(9R)-2,9-dihydroxy-9-[(2R,2'R,5R,5'R)-5'-[(1S)-1-hydroxypentadecyl]octahydro-[2,2'-bifuran]-5-yl]nonyl]-5-methyl-2(5H)-furanone, **2**]、6-羟基-去乙酰紫玉盘辛素 (6-hydroxy-desacetyl-uvaricin, **3**)、6-羟基-4-去氧-番荔枝太辛 (6-hydroxy-4-deoxy-squamotacin, **4**)、bullanin (**5**)、10-羟基-巴婆双呋内酯 (10-hydroxy-asimicin, **6**)、刺叶番荔枝素 A (folianin A, **7**)、多鳞番荔枝辛素 I (annosquacin I, **8**)、多鳞番荔枝辛素 C (annosquacin C, **9**)、番荔枝 I (squamocin I, **10**)。其中, 化合物 **1** 和 **2** 为新化合物, 分别命名为 28-羟基-番荔枝素 L (28-hydroxy-squamocin L) 和 4-羟基-番荔枝素 Y (4-hydroxy-squamocin Y), 化合物 **3**~**7** 为该植物首次分离得到的成分。

1 仪器与材料

HA2215006 超临界 CO₂ 萃取仪 (江苏南通华安超临界设备有限公司); UV-2401PC 光谱仪 (Shimadzu 公司); EZ Purifer 中压制备液相 (利穗公司); Shimadzu LC-20A 高压制备液相 (日本 Shimadzu 公司); SMP10 显微熔点仪 (Stuart, 英国); Bruker ACF-300 或 400P 核磁共振仪 (德国 Bruker 公司); HR-ESI-Q-TOF 质谱仪 (美国 Waters); Milli-Q 超纯水系统 (Millipore 公司); R-205 旋转蒸发仪 (Buchi 公司); BT-125D 分析天平 (德国 Sartorius); 薄层色谱硅胶 G (10~40 μm)、柱色谱硅胶 (200~300 目), 青岛海洋化工厂; 所有化学试剂均为分析纯或色谱纯 (江苏汉邦公司)。

本实验所用番荔枝子购自广东澄海, 经南京中医药大学药学院陈建伟教授鉴定为番荔枝科番荔枝属植物番荔枝 *Annona squamosa* Linn. 的干燥成熟种子。

2 提取与分离

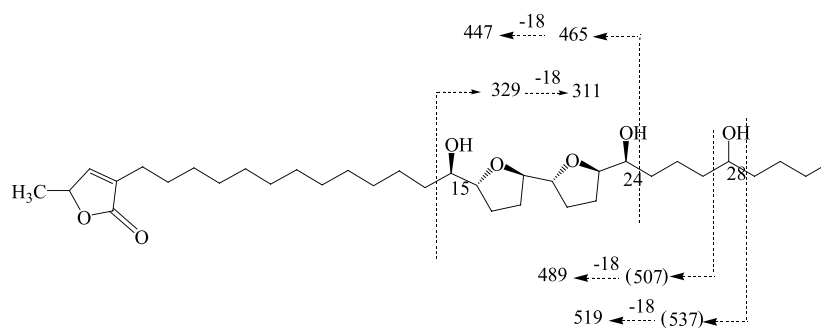
将 15 kg 干燥的番荔枝种子粉碎成粗粉, 过 20 目筛, 在 35 °C、23 MPa、20% 夹带剂的条件下用超临界 CO₂ 萃取 3 h, 提取液浓缩至无醇味, 静置、

离心, 得到上清液 (2.3 kg)。将上清液经硅胶柱色谱 (200~300 目), 用石油醚、醋酸乙酯和甲醇依次洗脱, 得到 20 个不同的馏份 Fr. 1~20, 再用 Kedde 显色反应比较其内酯量。选取内酯量较高的 Fr. 8 (80.7 g) 进行硅胶柱色谱 (200~300 目) 的初步分离纯化, 石油醚-醋酸乙酯 (100:1→1:1) 梯度洗脱, 得到 23 个流分, 11 号流分经中压制备液相纯化后, 再用高压制备液相在 Water X-Bridge OBD (250 mm×19 mm) 的色谱柱上, 以甲醇-水 (9:1), 体积流量 10 mL/min 的色谱条件洗脱, 分得化合物 **1** (5 mg)、**2** (10 mg)。其余流分经反复中压制备液相和高压制备液相纯化后, 分得化合物 **3** (35 mg)、**4** (8 mg)、**5** (8 mg)、**6** (11 mg)、**7** (10 mg)、**8** (70 mg)、**9** (40 mg)、**10** (200 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色蜡状固体, mp 43~44 °C, 易溶于甲醇、三氯甲烷等有机溶剂, HR-ESI-MS m/z : 617.438 9 $[M+Na]^+$, 相对分子质量为 594, 推断分子式为 C₃₅H₆₂O₇。UV λ_{max}^{MeOH} (nm): 210, 且 Raymond 试剂反应呈紫红色, 说明有五元不饱和内酯环存在。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.98 (1H, d, J = 1.5 Hz, H-33), 5.00 (1H, qd, J = 6.8, 1.5 Hz, H-34), 1.41 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-35); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 173.9 (C-1), 134.4 (C-2), 148.9 (C-33), 77.5 (C-34), 19.2 (C-35), 这些是甲基五元不饱和内酯环的特征信号^[6]。 δ_H 2.26 (2H, t, J = 7.3 Hz, H-3), 6.98 (1H, d, J = 1.5 Hz, H-33) 表明 C-4 位没有含氧基团取代^[7]。 δ_H 3.39 (1H, m, H-15), 3.83~3.94 (5H, m, H-16, 19, 20, 23, 24) 和 δ_C 83.2 (C-16), 82.8 (C-23), 82.6 (C-19), 82.2 (C-20), 74.2 (C-15), 71.4 (C-24), 表明其为邻双 THF 环型番荔枝内酯类化合物, 且 THF 环两侧各有 1 个羟基相邻^[8], δ_C 83.2, 82.8, 82.6, 82.2 为 THF 环上 4 个连氧碳原子的信号, 推测相对构型为 *t*/*th*/*t*^[9]; 其邻双 THF 环两侧 δ_C 74.2, 71.4 和 δ_H 3.39, 3.83~3.94, 表明 THF 环和两侧邻位羟基的相对构型分别为苏式和赤式^[9]; 碳链 28 位连有 1 个羟基, C、H 信号分别为 δ_C 71.9 和 δ_H 3.59。根据质谱数据 m/z 329, 311, 489, 519, 465, 447, 推断出 THF 环的取代位置在 C-15 与 C-24 之间及 -OH 在 C-28 上 (图 1)。综合 NMR (表 1)、HR-ESI-MS 及理化数据分析, 鉴定化合物 **1** 为 1 个新的邻双 THF 环型番荔枝内酯类化合物, 命名为 28-羟基-番荔枝素 L。

化合物 **2**: 白色粉末, mp 59~60 °C, 易溶于



括号内的碎片未观察到

Peaks in parentheses were no observed

图 1 化合物 1 的结构及特征 ESI-MS/MS 碎片离子

Fig. 1 Diagnostic ESI-MS/MS fragment ions (m/z) of compound 1

表 1 化合物 1~2 的 ^{13}C -和 ^1H -NMR 数据 (100/400 MHz, CDCl_3)

Table 1 ^{13}C - and ^1H -NMR spectral data of compounds 1 and 2 (100/400 MHz, CDCl_3)

碳位	1		2	
	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1	173.9	—	174.7	—
2	134.4	—	131.2	—
3	25.7	2.26 (2H, t, $J = 7.3$ Hz)	33.3	2.41 (1H, dd, $J = 8.0, 15.1$ Hz), 2.55 (1H, d, $J = 15.1$ Hz)
4	25.2~29.7	1.30~1.62 (2H, m)	70.0	3.93 (1H, m)
5	25.2~29.7	1.30~1.62 (2H, m)	37.4	1.25~1.63 (2H, m)
6	25.2~29.7	1.30~1.62 (2H, m)	24.5~29.7	1.25~1.63 (2H, m)
7	25.2~29.7	1.30~1.62 (2H, m)	24.5~29.7	1.25~1.63 (2H, m)
8	25.2~29.7	1.30~1.62 (2H, m)	24.5~29.7	1.25~1.63 (2H, m)
9	25.2~29.7	1.30~1.62 (2H, m)	24.5~29.7	1.25~1.63 (2H, m)
10	25.2~29.7	1.30~1.62 (2H, m)	33.3	1.38~1.47 (2H, m)
11	25.2~29.7	1.30~1.62 (2H, m)	74.1	3.39 (1H, m)
12	25.2~29.7	1.30~1.62 (2H, m)	83.2	3.84~3.93 (1H, m)
13	25.2~29.7	1.30~1.62 (2H, m)	29.3	1.25~1.63 (2H, m)
14	31.9	1.39~1.54 (2H, m)	29.7	1.25~1.63 (2H, m)
15	74.2	3.39 (1H, m)	82.6	3.84~3.93 (1H, m)
16	83.2	3.83~3.94 (1H, m)	82.3	3.84~3.93 (1H, m)
17	28.9	1.30~1.62 (2H, m)	29.7	1.25~1.63 (2H, m)
18	29.2	1.30~1.62 (2H, m)	25.6	1.25~1.63 (2H, m)
19	82.6	3.83~3.94 (1H, m)	82.8	3.84~3.93 (1H, m)
20	82.2	3.83~3.94 (1H, m)	71.3	3.84~3.93 (1H, m)
21	28.9	1.30~1.62 (2H, m)	33.3	1.38~1.47 (2H, m)
22	25.7	1.30~1.62 (2H, m)	24.5~29.7	1.25~1.63 (2H, m)
23	82.8	3.83~3.94 (1H, m)	24.5~29.7	1.25~1.63 (2H, m)
24	71.4	3.83~3.94 (1H, m)	24.5~29.7	1.25~1.63 (2H, m)
25	33.4	1.39~1.54 (2H, m)	24.5~29.7	1.25~1.63 (2H, m)
26	25.2~29.7	1.30~1.62 (2H, m)	24.5~29.7	1.25~1.63 (2H, m)
27	37.5	1.30~1.62 (2H, m)	24.5~29.7	1.25~1.63 (2H, m)
28	71.9	3.59 (1H, m)	24.5~29.7	1.25~1.63 (2H, m)
29	37.3	1.30~1.62 (2H, m)	24.5~29.7	1.25~1.63 (2H, m)
30	31.9	1.39~1.54 (2H, m)	24.5~29.7	1.25~1.63 (2H, m)
31	22.7	1.39~1.54 (2H, m)	24.5~29.7	1.25~1.63 (2H, m)
32	14.1	0.89 (3H, t, $J = 6.7$ Hz)	31.9	1.25~1.63 (2H, m)
33	148.9	6.98 (1H, d, $J = 1.5$ Hz)	22.7	1.38~1.47 (2H, m)
34	77.5	5.00 (1H, qd, $J = 6.8, 1.5$ Hz)	14.1	0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz)
35	19.2	1.41 (3H, d, $J = 6.8$ Hz)	151.8	7.19 (1H, d, $J = 1.5$ Hz)
36	—	—	77.2	5.06 (1H, qd, $J = 7.0, 1.5$ Hz)
37	—	—	19.1	1.43 (3H, d, $J = 7.0$ Hz)

醋酸乙酯、三氯甲烷等有机溶剂。HR-ESI-MS m/z : 645.470 4 $[M+Na]^+$, 相对分子质量为 622, 分子式为 $C_{37}H_{66}O_7$ 。UV λ_{max}^{MeOH} (nm): 210, 且 Raymond 试剂反应呈紫红色, 说明有五元不饱和内酯环存在。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.19 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-35), 5.06 (1H, qd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, H-36), 1.43 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-37); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 174.7 (C-1), 131.2 (C-2), 151.8 (C-35), 77.2 (C-36), 19.1 (C-37), 这些是甲基五元不饱和内酯环的特征信号^[6]。 1H -NMR 中 H-3 的 2 个质子不等价, 分别出现在 δ_H 2.41 (1H, dd, $J = 8.0, 15.1$ Hz) 和 δ_H 2.55 (1H, d, $J = 15.1$ Hz) 处, 结合 δ_H 3.93 (1H, m, H-4), 7.19 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-35) 和 δ_C 70.0 (C-4), 表明 C-4 位有羟基取代^[7]。 δ_H 3.39 (1H, m, H-11),

3.84~3.93 (5H, m, H-12, 15, 16, 19, 20) 和 δ_C 83.2 (C-12), 82.8 (C-19), 82.6 (C-15), 82.3 (C-16), 74.1 (C-11), 71.3 (C-20), 表明其为邻双 THF 环型番荔枝内酯类化合物, 且 THF 环两侧各有 1 个羟基相邻^[8], δ_C 83.2, 82.8, 82.6, 82.3 为 THF 环上 4 个连氧碳原子的信号, 推测相对构型为 t/th/t^[9]; 其邻双 THF 环两侧 δ_C 74.1, 71.3 和 δ_H 3.39, 3.84~3.93, 表明 THF 环和两侧邻位羟基的相对构型分别为苏式和赤式^[9]。根据质谱数据 m/z 111, 141, 123, 341, 323, 425, 389, 推断出 THF 环的取代位置在 C-11 与 C-20 之间(图 2)。综合 NMR (表 1)、HR-ESI-MS 及理化数据分析, 鉴定化合物 2 为 1 个新的邻双 THF 环型番荔枝内酯类化合物, 命名为 4-羟基-番荔枝素 Y。

化合物 3: 白色蜡状固体, mp 38~40 °C, 易

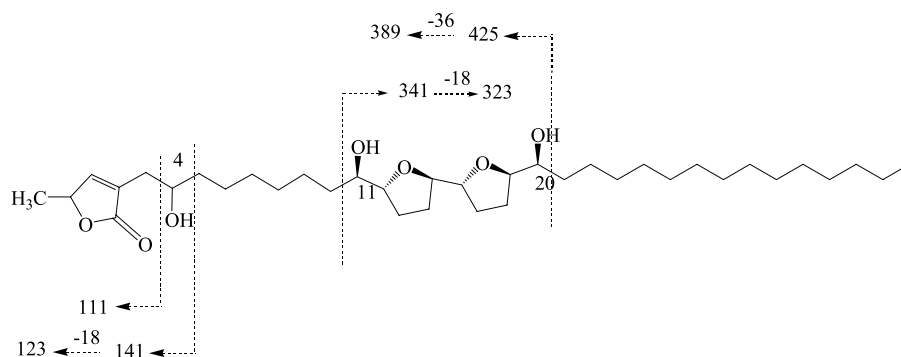


图 2 化合物 2 的结构及特征 ESI-MS/MS 碎片离子

Fig. 2 Diagnostic ESI-MS/MS fragment ions of compound 2

溶于甲醇、三氯甲烷等有机溶剂。HR-ESI-MS m/z : 617.438 2 $[M+Na]^+$, 相对分子质量为 594, 分子式为 $C_{35}H_{62}O_7$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.99 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-33), 5.00 (1H, qd, $J = 6.8, 1.5$ Hz, H-34), 3.83~3.93 (5H, m, H-16, 19, 20, 23, 24), 3.60 (H, m, H-6), 3.39 (1H, m, H-15), 2.26 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, H-3), 1.44~1.54 (8H, m, H-14, 25, 30~31), 1.37~1.61 (34H, m, H-4~5, 7~13, 17~18, 21~22, 26~29), 1.41 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-35), 0.88 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, H-32); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 数据见表 2。根据质谱数据 m/z 139, 169, 151, 313, 295, 481, 463, 推断出 THF 环的取代位置在 C-15 与 C-24 之间及 -OH 在 C-6 上。 ^{13}C -NMR、 1H -NMR、HR-ESI-MS 及理化数据与文献报道^[10]一致, 鉴定化合物 3 为 6-羟基-去乙酰紫玉盘辛素。

化合物 4: 白色蜡状固体, mp 38~40 °C, 易溶于甲醇、三氯甲烷等, 相对分子质量为 622, 推

断分子式为 $C_{37}H_{66}O_7$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.99 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-35), 5.00 (1H, qd, $J = 6.8, 1.5$ Hz, H-36), 3.83~3.95 (5H, m, H-14, 17, 18, 21, 22), 3.60 (1H, m, H-6), 3.39 (1H, m, H-13), 2.26 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, H-3), 1.44~1.54 (8H, m, H-12, 23, 32, 33), 1.39~1.66 (38H, m, H-4~5, 7~11, 15~16, 19~20, 24~31), 1.40 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-37), 0.88 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, H-34); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 数据见表 2。根据质谱数据 m/z 139, 169, 151, 369, 351, 453, 435, 推断出 THF 环的取代位置在 C-13 与 C-22 之间及 -OH 在 C-6 上。 ^{13}C -NMR (表 2)、 1H -NMR、HR-ESI-MS 及理化数据与文献报道^[10]一致, 鉴定化合物 4 为 6-羟基-4-去氧-番荔枝太辛。

化合物 5: 白色蜡状固体, mp 50~51 °C, 易溶于甲醇、三氯甲烷等有机溶剂。HR-ESI-MS m/z : 645.496 3 $[M+Na]^+$, 相对分子质量为 622, 推断分子式为 $C_{37}H_{66}O_7$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.99

表2 化合物3~10的 ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3)
Table 2 ^{13}C -NMR data of compounds 3—10 (100 MHz, CDCl_3)

碳位	3	4	5	6	7	8	9	10
1	173.9	173.9	173.9	174.7	173.8	173.9	173.8	174.6
2	134.4	134.4	134.3	131.2	134.4	134.4	134.4	134.8
3	25.7	25.7	25.7	25.7	25.7	25.7	25.6	25.5
4	25.1~29.8	25.1~29.7	25.2~29.8	69.9	24.5~29.7	25.2~29.8	25.2~29.7	69.9
5	37.5	37.5	25.2~29.8	25.5~29.7	24.5~29.7	25.2~29.8	25.2~29.7	24.4~29.6
6	71.8	71.8	25.2~29.8	25.5~29.7	24.5~29.7	25.2~29.8	25.2~29.7	24.4~29.6
7	37.3	37.3	25.2~29.8	25.5~29.7	24.5~29.7	25.2~29.8	25.2~29.7	24.4~29.6
8	25.1~29.8	25.1~29.7	25.2~29.8	25.5~29.7	24.5~29.7	25.2~29.8	25.2~29.7	24.4~29.6
9	25.1~29.8	25.1~29.7	25.2~29.8	37.5	24.5~29.7	31.9	25.2~29.7	24.4~29.6
10	25.1~29.8	25.1~29.7	25.2~29.8	71.6	24.5~29.7	74.2	31.8	24.4~29.6
11	25.1~29.8	25.1~29.7	25.2~29.8	37.4	31.9	83.3	74.1	24.4~29.6
12	25.1~29.8	31.9	25.2~29.8	25.5~29.7	74.1	28.4	83.3	24.4~29.6
13	25.1~29.8	74.1	25.2~29.8	25.5~29.7	83.2	28.9	28.4	32.3
14	31.9	83.3	31.9	33.4	28.4	82.5	28.9	74.1
15	74.1	28.3	74.2	74.1	28.9	82.2	82.4	83.2
16	83.3	28.9	83.3	83.2	82.5	28.9	82.1	26.0
17	29.2	82.5	28.4	28.5	82.3	25.7	28.9	28.9
18	29.3	82.2	28.9	28.9	29.0	82.8	25.7	82.5
19	82.5	28.9	82.5	81.9	25.7	71.4	82.8	82.3
20	82.2	25.7	82.3	81.8	82.8	32.5	71.6	28.9
21	29.2	82.8	28.9	28.9	71.4	25.2~29.8	32.6	28.3
22	25.2	71.4	25.7	25.7	32.5	37.5	37.5	82.8
23	82.8	31.9	82.8	82.8	24.5~29.7	71.8	71.8	71.5
24	71.4	25.1~29.7	71.3	74.1	24.5~29.7	37.3	37.3	33.2
25	31.9	25.1~29.7	32.4	33.2	24.5~29.7	25.2~29.8	25.2~29.7	24.4~29.6
26	25.1~29.8	25.1~29.7	25.2~29.8	25.5~29.7	24.5~29.7	25.2~29.8	25.2~29.7	24.4~29.6
27	25.1~29.8	25.1~29.7	25.2~29.8	25.5~29.7	24.5~29.7	25.2~29.8	25.2~29.7	24.4~29.6
28	25.1~29.8	25.1~29.7	25.2~29.8	25.5~29.7	24.5~29.7	25.2~29.8	25.2~29.7	24.4~29.6
29	25.1~29.8	25.1~29.7	37.5	25.5~29.7	24.5~29.7	25.2~29.8	25.2~29.7	24.4~29.6
30	31.9	25.1~29.7	71.8	25.5~29.7	24.5~29.7	25.2~29.8	25.2~29.7	24.4~29.6
31	22.6	25.1~29.7	37.3	25.5~29.7	24.5~29.7	25.2~29.8	25.2~29.7	24.4~29.6
32	14.1	31.9	31.9	32.4	31.9	31.9	31.8	31.8
33	148.8	22.6	22.7	22.7	22.7	22.7	22.6	22.6
34	77.2	14.1	14.1	14.1	14.1	14.1	14.1	14.1
35	19.2	148.8	148.9	151.9	148.8	148.9	148.8	151.8
36	—	77.2	78.0	78.0	77.3	77.4	77.2	77.5
37	—	19.2	19.2	19.2	19.2	19.2	19.2	19.1

(1H, d, J = 1.5 Hz, H-35), 5.00 (1H, qd, J = 6.8, 1.5 Hz, H-36), 3.86~3.96 (5H, m, H-16, 19, 20, 23, 24), 3.59 (1H, m, H-30), 3.40 (1H, m, H-15), 2.26 (2H, t, J = 7.3 Hz, H-3), 1.39~1.53 (8H, m, H-14, 25, 32, 33), 1.30~1.65 (38H, m, H-4~13, 17~18, 21~22, 26-29, 31), 1.41 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-37), 0.89 (3H, t, J = 6.7 Hz, H-34); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) 数据

见表2。根据质谱数据 m/z 265, 357, 339, 321, 435, 417, 565, 547, 535, 推断出 THF 环的取代位置在 C-15 与 C-24 之间及-OH 在 C-30 上。 ^{13}C -NMR(表2)、 ^1H -NMR、HRESI-MS 及理化数据与文献报道^[11]一致, 鉴定化合物 **5** 为 bullanin。

化合物 **6**: 白色蜡状固体, mp 43~45 °C, 易溶于甲醇、三氯甲烷等有机溶剂。HR-ESI-MS m/z :

661.440 1 $[M+Na]^+$, 相对分子质量为 638, 推断分子式为 $C_{37}H_{66}O_8$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.19 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-35), 5.05 (1H, qd, $J = 6.8, 1.5$ Hz, H-36), 3.86 (1H, m, H-4), 3.80~3.91 (4H, m, H-16, 19, 20, 23), 3.62 (1H, m, H-10), 3.38 (2H, m, H-15, 24), 2.54 (1H, d, $J = 15.1$ Hz, H-3), 2.40 (1H, dd, $J = 7.9, 15.1$ Hz, H-3), 1.40~1.58 (8H, m, H-14, 25, 32, 33), 1.37~1.68 (36H, m, H-5~9, 11~13, 17~18, 21~22, 26~31), 1.41 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-37), 0.89 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, H-34); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 数据见表 2。根据质谱数据 m/z 111, 141, 211, 223, 341, 323, 497, 479, 推断出 THF 环的取代位置在 C-15 与 C-24 之间及-OH 在 C-4 和 C-10 上。 ^{13}C -NMR (表 2)、 1H -NMR、HR-ESI-MS 及理化数据与文献报道^[12]一致, 鉴定化合物 6 为 10-羟基-巴婆双呋内酯。

化合物 7: 白色粉末, mp 47~48 °C, 易溶于甲醇、三氯甲烷等有机试剂。HR-ESI-MS m/z : 629.476 7 $[M+Na]^+$, 相对分子质量为 606, 推断分子式为 $C_{37}H_{66}O_6$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.00 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-35), 5.01 (1H, qd, $J = 6.8, 1.5$ Hz, H-36), 3.86~3.98 (5H, m, H-13, 16, 17, 20, 21), 3.41 (1H, m, H-12), 2.26 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, H-3), 1.52~1.60 (6H, m, H-11, 22, 33), 1.43~1.68 (42H, m, H-4~10, 14~15, 18~19, 23~32), 1.41 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-37), 0.89 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-34); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 数据见表 2。根据质谱数据 m/z 335, 347, 365, 375, 405, 387, 推断出 THF 环的取代位置在 C-12 与 C-21 之间。 ^{13}C -NMR (表 2)、 1H -NMR、HR-ESI-MS 及理化数据与文献报道^[13]一致, 鉴定化合物 7 为刺叶番荔枝素 A。

化合物 8: 白色蜡状固体, mp 56~57 °C, 易溶于甲醇、三氯甲烷等有机溶剂。HR-ESI-MS m/z : 645.470 4 $[M+Na]^+$, 相对分子质量为 622, 推出分子式为 $C_{37}H_{66}O_7$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.99 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-35), 5.00 (1H, qd, $J = 6.8, 1.5$ Hz, H-36), 3.85~3.96 (5H, m, H-11, 14~15, 18, 19), 3.60 (1H, m, H-23), 3.40 (1H, m, H-10), 2.26 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, H-3), 1.39~1.53 (8H, m, C-9, 20, 32~33), 1.30~1.64 (4H, m, C-22, 24), 1.25~1.65 (34H, m, C-4~8, 12~13, 16~17, 21, 25~31), 1.41 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-37), 0.88 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, H-34); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 数据见表 2。根据质谱

数据 m/z 155, 185, 195, 427, 409, 391, 365, 347, 推断出 THF 环的取代位置在 C-10 与 C-19 之间及-OH 在 C-23 上。 ^{13}C -NMR (表 2)、 1H -NMR、HR-ESI-MS 及理化数据与文献报道^[14]一致, 鉴定化合物 8 为多鳞番荔枝素 I。

化合物 9: 白色蜡状固体, mp 30~31 °C, 易溶于甲醇、三氯甲烷等有机溶剂。HR-ESI-MS m/z : 645.470 3 $[M+Na]^+$, 相对分子质量为 622, 推断分子式为 $C_{37}H_{66}O_7$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.00 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-35), 5.01 (1H, qd, $J = 6.8, 1.5$ Hz, H-36), 3.85~3.95 (5H, m, H-12, 15, 16, 19, 20), 3.60 (1H, m, H-23), 3.41 (1H, m, H-11), 2.26 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, H-3), 1.50~1.59 (6H, m, H-10, 21, 33), 1.44~1.66 (40H, m, H-4~9, 13~14, 17~18, 22, 24~32), 1.44 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-37), 0.89 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, H-34); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 数据见表 2。根据质谱数据 m/z 155, 185, 209, 379, 361, 413, 395, 377, 推断出 THF 环的取代位置在 C-11 与 C-20 之间及-OH 在 C-23 上。 ^{13}C -NMR (表 2)、 1H -NMR、HR-ESI-MS 及理化数据与文献报道^[15]一致, 鉴定化合物 9 为多鳞番荔枝素 C。

化合物 10: 白色粉末, mp 59~60 °C, 易溶于醋酸乙酯、三氯甲烷等有机溶剂。HR-ESI-MS m/z : 645.133 8 $[M+Na]^+$, 相对分子质量为 622, 推断分子式为 $C_{37}H_{66}O_7$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.21 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-35), 5.08 (1H, qd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, H-36), 3.89 (1H, m, H-4), 3.85~3.94 (5H, m, H-15, 18, 19, 22, 23), 3.41 (1H, m, H-14), 2.53 (1H, d, $J = 15.1$ Hz, H-3), 2.43 (1H, dd, $J = 8.2, 15.1$ Hz, H-3), 1.40~1.50 (6H, m, H-13, 24, 33), 1.27~1.60 (40H, m, H-5~12, 16~17, 20~21, 25~32), 1.41 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-37), 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-34); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 数据见表 2。根据质谱数据 m/z 249, 319, 337, 349, 401, 419, 437, 185, 推断出 THF 环的取代位置在 C-14 与 C-23 之间及-OH 在 C-4 上。 ^{13}C -NMR (表 2)、 1H -NMR、HR-ESI-MS 及理化数据与文献报道^[16]一致, 鉴定化合物 10 为番荔枝素 I。

4 讨论

本实验分离鉴定得到的 2 个新番荔枝内酯均为邻双四氢呋喃型番荔枝内酯。据报道^[17], 双四氢呋喃型番荔枝内酯显示出较强的体内抗肿瘤活性, 且邻双四氢呋喃型番荔枝内酯类化合物抗肿瘤活性强

于间双四氢呋喃型番荔枝内酯类化合物。后续拟对这两个新番荔枝内酯展开进一步研究,为以后番荔枝内酯类化合物抗肿瘤活性研究提供一定的理论和化学基础。

参考文献

- [1] 国家中医药管理局《中华本草》编辑委员会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998.
- [2] 广东省中药标准 (第二册) [S]. 2004.
- [3] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1979.
- [4] 邢乐道. 治疗艾滋病、癌症的复方药物及其制备方法: 中国, CN 200410012842.5 [P]. 2005-01-05.
- [5] 熊国裕. 一种用于治疗肿瘤疾病的中药复方: 中国, CN 200710121055.8 [P]. 2008-10-15.
- [6] 陈 瑛, 于德泉. 抗癌有效成分番荔枝内酯化合物末端内酯环和四氢呋喃环的化学分类及 NMR 鉴别特征 [J]. 药学学报, 1998, 33(7): 553-560.
- [7] Zeng L, Ye Q, Oberlies N H, *et al.* Recent advances in annonaceous acetogenins [J]. *Nat Prod Rep*, 1996, 13(4): 275-306.
- [8] Rupprecht J K, Hui Y, McLaughlin J L. Annonaceous acetogenins: areview [J]. *J Nat Prod*, 1990, 53(2): 237-278.
- [9] Alali F Q, Liu X X, McLaughlin J L. Annonaceous acetogenins: Recent progress [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62(3): 504-540.
- [10] Liu X, Pilarinou E, McLaughlin J L. Two novel bioactive adjacent bis-THF acetogenins from the leaves of *Annona glabra* [J]. *Nat Prod Lett*, 2000, 14(4): 255-263.
- [11] Marshall J A, Hinkle K W. Total synthesis of the cytotoxic annonaceous acetogenin (30*S*)-bullatin [J]. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39(11): 1303-1306.
- [12] He K, Shi G, Zhao G X, *et al.* Three new adjacent bis-tetrahydrofuran acetogenins with four hydroxyl groups from *Asimina triloba* [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59(11): 1029-1034.
- [13] Lima L A R S, Pimenta L P S, Boaventura M A D. Acetogenins from *Annona cornifolia* and their antioxidant capacity [J]. *Food Chem*, 2010, 122(4): 1129-1138.
- [14] Chen Y, Chen J W, Li X. Cytotoxic bistetrahydrofuran annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa* [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(11): 2477-2481.
- [15] Chen Y, Chen J W, Wang Y, *et al.* Six cytotoxic annonaceous acetogenins from *Annona squamosa* seeds [J]. *Food Chem*, 2012, 135(3): 960-966.
- [16] Miao Y, Xu X, Yuan F, *et al.* Four cytotoxic annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa* [J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30(11): 1273-1279.
- [17] 陈 勇, 李 祥, 陈建伟, 等. 双四氢呋喃型番荔枝内酯体内抗肿瘤作用 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 139-142.