

番荔枝种子的化学成分研究

徐莎莎, 李祥*, 陈建伟, 陈勇

南京中医药大学药学院, 江苏南京 210046

摘要: 目的 研究番荔枝 *Annona squamosa* 种子的化学成分。方法 利用色谱分离纯化, 根据化合物的理化性质和波谱数据进行结构鉴定。结果 分离鉴定了 26 个化合物, 其中 10 个为双四氢呋喃环型番荔枝内酯类化合物, 分别为泡番荔枝辛(1)、番荔枝辛(2)、去乙酰紫玉盘素(3)、去乙酰异紫玉盘素(4)、大花紫玉盘素 A(5)、motrilin(6)、番荔枝塔亭丁(7)、番荔枝塔亭戊(8)、番荔枝塔亭甲(9)、12,15-顺式番荔枝塔亭甲(10)。结论 化合物 4 和 10 为首次从番荔枝种子中分离得到。

关键词: 番荔枝种子; 番荔枝科; 双四氢呋喃环型番荔枝内酯; 去乙酰异紫玉盘素; 12,15-顺式番荔枝塔亭甲

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)02-0255-04

Chemical constituents from seeds of *Annona squamosa*

XU Sha-sha, LI Xiang, CHEN Jian-wei, CHEN Yong

School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

Key words: seeds of *Annona squamosa* Linn.; Annonaceae; bistetrahydrofuran annonaceous acetogenin; isodesacetylvaricin; 12,15-cis-squamostatin A

番荔枝 *Annona squamosa* Linn. 系番荔枝科番荔枝属植物, 在我国广东、广西、云南及海南等南方地区有大范围栽培。番荔枝种子因含有一类抗肿瘤作用较强的长链内酯类化合物即番荔枝内酯, 而备受关注^[1]。番荔枝内酯结构中的四氢呋喃环是影响其活性的重要基团, 其因位置、个数不同, 抗肿瘤活性差异显著^[2]。番荔枝内酯中的另一大类化合物双四氢呋喃型番荔枝内酯也显示出较强的体内抗肿瘤活性^[3]。

本实验对番荔枝种子进行系统研究, 分离鉴定了 26 个化合物, 现报道其中的 10 个双四氢呋喃环型番荔枝内酯, 分别为泡番荔枝辛(bullatacin, 1)、番荔枝辛(squamocin, 2)、去乙酰紫玉盘素(desacetylvaricin, 3)、去乙酰异紫玉盘素(isodesacetylvaricin, 4)、大花紫玉盘素 A(uvarigrandin A, 5)、motrilin(6)、番荔枝塔亭丁(squamostatin D, 7)、番荔枝塔亭戊(squamostatin E, 8)、番荔枝塔亭甲(squamostatin A, 9)、12,15-顺式番荔枝塔亭甲(12,15-cis-squamostatin A, 10)。

1 材料与仪器

X—4 型显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司); Brucker ACF—500P 型核磁共振仪; ESI Q1 质谱仪; 薄层色谱(硅胶 G)和柱色谱用硅胶(100~200, 200~300 目)均为青岛海洋化工厂产品; 所用化学试剂均为分析纯。

药材购自广东珠海, 经南京中医药大学药学院陈建伟教授鉴定为番荔枝 *Annona squamosa* Linn. 种子。

2 提取与分离

番荔枝 *Annona squamosa* Linn. 种子(10 kg)风干后粉碎成粗粉, 氯仿渗漉, 渗漉液减压回收得浸膏 2 kg, 进行硅胶柱色谱, 石油醚-醋酸乙酯-甲醇梯度洗脱, 薄层示踪合并相同流分, 再经反复硅胶柱色谱或制备 TLC 纯化, 得到化合物 1(40 mg)、2(83 mg)、3(41 mg)、4(58 mg)、5(38 mg)、6(32 mg)、7(68 mg)、8(62 mg)、9(80 mg)、10(28 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1: 白色蜡状固体, mp 74~75 °C, 易

收稿日期: 2011-06-18

基金项目: 江苏省中医药药效与安全评价重点实验室开放研究课题(P09018); 江苏省中医药局科技项目(LZ09001); 江苏省高校优势学科建设工程资助项目(ysxk-2010); 2011 年江苏省普通高校研究生科研创新计划项目(790); 国家教育部博士点基金专项资助项目(20113237110009)

作者简介: 徐莎莎(1986—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药活性成分的基础研究及应用。E-mail: xs-301@163.com

*通讯作者 李祥 Tel: (025)51998182 E-mail: lixiang_8182@163.com

溶于氯仿、醋酸乙酯、甲醇等有机溶剂; ESI-MS m/z : 623 [M+H]⁺, 645 [M+Na]⁺, 661 [M+K]⁺。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.19 (1H, d, J =1.3 Hz, H-35), 5.10 (1H, dq, J =6.9, 1.3 Hz, H-36), 3.82~3.96 (6H, m, H-4, 16, 19, 20, 23, 24), 3.40 (1H, m, H-15), 2.52 (1H, d, J =15.0 Hz, H-3), 2.42 (1H, m, H-3), 1.57 (4H, m, H-5, 25), 1.12~1.53 (30H, m, H-6~13, 26~32), 1.42 (3H, d, J =6.9 Hz, H-37), 1.37 (2H, m, H-33), 0.88 (3H, t, J =7.5 Hz, H-34); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 174.6 (C-1), 131.1 (C-2), 69.9 (C-4), 74.1 (C-15), 71.2 (C-24), 151.8 (C-35), 77.9 (C-36), 19.1 (C-37), 82.3~83.2 有 4 个碳原子信号, $\Delta\delta$ <1.5。¹³C-NMR (表 1)、¹H-NMR、MS 及理化数据与文献报道一致^[4,6], 鉴定化合物 1 为泡番荔枝辛。

化合物 2: 白色粉末, mp 34~35 ℃, 溶于醋酸乙酯、氯仿、甲醇等有机溶剂; ESI-MS m/z : 623 [M+H]⁺, 645 [M+Na]⁺, 661 [M+K]⁺。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.99 (1H, d, J =1.5 Hz, H-35), 5.07 (1H, dq, J =6.9, 1.5 Hz, H-36), 3.82~3.96 (13H, m, H-16, 19, 20, 23, 24), 3.48 (1H, m, H-28), 3.39 (1H, m, H-15), 2.26 (2H, t, J =7.0 Hz, H-3), 1.99 (4H, m, H-21, 22), 1.62 (4H, m, H-17, 18), 1.58 (2H, m, H-14), 1.45 (2H, m, H-4), 1.40 (3H, d, J =6.9 Hz, H-37), 1.12~1.53 (32H, m, H-5~13, 29~33), 0.88 (3H, t, J =7.5 Hz, H-34); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 174.6 (C-1), 131.2 (C-2), 74.1 (C-15), 74.3 (C-24), 69.9 (C-28), 151.8 (C-35), 77.9 (C-36), 19.1 (C-37), 82.3~83.3 有 4 个碳原子信号, $\Delta\delta$ <1.5。¹³C-NMR (表 1)、¹H-NMR、MS 及理化数据与文献报道一致^[4,7], 鉴定化合物 2 为番荔枝辛。

化合物 3: 白色颗粒状固体, mp 68~70 ℃, 易溶于醋酸乙酯、甲醇、氯仿等有机溶剂; ESI-MS m/z : 607 [M+H]⁺, 629 [M+Na]⁺, 645 [M+K]⁺。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.99 (1H, d, J =1.3 Hz, H-35), 4.99 (1H, dq, J =6.9, 1.3 Hz, H-36), 3.80~3.95 (5H, m, H-16, 19, 20, 23, 24), 3.39 (1H, m, H-15), 2.26 (2H, t, J =7.3 Hz, H-3), 1.96 (4H, m, H-21, 22), 1.75 (4H, m, H-17, 18), 1.18~1.64 (40H, m, H-4~14, 25~33), 1.42 (3H, d, J =6.89 Hz, H-37), 0.87 (3H, t, J =7.5 Hz, H-34); ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 173.8 (C-1), 134.3 (C-2), 74.1 (C-15), 71.3 (C-24), 148.8 (C-35), 77.3 (C-36), 19.2 (C-37), 82.0~83.5 有 4 个碳原子信号, $\Delta\delta$ <1.5。

¹³C-NMR (表 1)、¹H-NMR、MS 及理化数据与文献报道一致^[4,8], 鉴定化合物 3 为去乙酰紫玉盘素。

化合物 4: 白色颗粒状固体, mp 78~79 ℃, 易溶于醋酸乙酯、甲醇、氯仿等有机溶剂; ESI-MS m/z : 607 [M+H]⁺, 629 [M+Na]⁺, 645 [M+K]⁺。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.01 (1H, d, J =1.3 Hz, H-35), 5.02 (1H, dq, J =6.9, 1.3 Hz, H-36), 3.81~3.98 (4H, m, H-16, 19, 20, 23), 3.41 (2H, m, H-15, 24), 2.26 (2H, t, J =7.3 Hz, H-3), 1.18~1.65 (40H, m, H-4~14, 25~33), 1.46 (3H, d, J =6.9 Hz, H-37), 0.87 (3H, t, J =7.5 Hz, H-34); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 173.8 (C-1), 134.3 (C-2), 74.1 (C-15), 74.3 (C-24), 148.8 (C-35), 78.3 (C-36), 19.2 (C-37)。¹³C-NMR (表 1)、¹H-NMR、MS 及理化数据与文献报道一致^[4,7], 鉴定化合物 4 为去乙酰异紫玉盘素。

化合物 5: 白色蜡状固体, mp 30~33 ℃, 易溶于醋酸乙酯、甲醇、氯仿等有机溶剂; ESI-MS m/z : 645 [M+Na]⁺, 623 [M+H]⁺。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.99 (1H, d, J =1.5 Hz, H-35), 5.00 (1H, dq, J =7.0, 1.5 Hz, H-36), 3.75~3.82 (4H, m, H-16, 19, 20, 23), 3.40 (2H, m, H-5, 15, 24), 2.26 (2H, t, J =7.0 Hz, H-3), 1.98 (4H, m, H-21, 22), 1.75 (4H, m, H-17, 18), 1.26~1.54 (18H, m, H-6~14), 1.46 (2H, m, H-4), 1.42 (3H, d, J =7.0 Hz, H-37), 0.88 (3H, t, J =7.5 Hz, H-34); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 173.8 (C-1), 134.3 (C-2), 71.6 (C-5), 74.0 (C-15), 74.3 (C-24), 148.8 (C-35), 77.4 (C-36), 19.1 (C-37)。¹³C-NMR (表 1)、¹H-NMR、MS 及理化数据与文献报道一致^[4,9], 鉴定化合物 5 为大花紫玉盘素 A。

化合物 6: 白色蜡状固体, mp 31~32 ℃, 溶于醋酸乙酯、甲醇、氯仿等有机溶剂; ESI-MS m/z : 623 [M+H]⁺, 645 [M+Na]⁺, 661 [M+K]⁺。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.99 (1H, d, J =1.5 Hz, H-35), 5.02 (1H, dq, J =7.3, 1.5 Hz, H-36), 3.82 (5H, m, H-16, 19, 20, 23, 24), 3.40 (2H, m, H-15, 29), 2.26 (2H, t, J =7.7 Hz, H-3), 1.96 (4H, m, H-21, 22), 1.72 (4H, m, H-17, 18), 1.36~1.61 (30H, m, H-4~14, 25~28), 1.42 (3H, d, J =7.3 Hz, H-37), 0.88 (3H, t, J =7.5 Hz, H-34); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 173.8 (C-1), 134.3 (C-2), 71.6 (C-5), 74.3 (C-15), 71.5 (C-24), 74.1 (C-29), 148.8 (C-35), 77.4 (C-36), 19.2 (C-37)。¹³C-NMR (表 1)、¹H-NMR、MS 及理化数据与文献报道一致^[4,7], 鉴定化合物 6 为 motrilin。

化合物7: 白色固体, mp 87~88 °C, 溶于醋酸乙酯、甲醇、氯仿等有机溶剂; ESI-MS m/z : 623 [M + H]⁺, 645 [M + Na]⁺。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.98 (1H, d, J = 1.5 Hz, H-35), 4.99 (1H, qd, J = 7.0, 1.5 Hz, H-36), 3.83~3.89 (5H, m, H-12, 15, 20, 23, 24), 3.42 (2H, m, H-16, 19), 2.26 (2H, t, J = 6.8 Hz, H-3), 1.92 (2H, m, H-22), 1.85 (2H, m, H-21), 1.76 (2H, m, H-13), 1.62 (2H, m, H-14), 1.48 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-37), 1.47 (2H, m, H-25), 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz, H-34); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 134.4 (C-2), 74.8 (C-16), 74.5 (C-19), 71.6 (C-24), 148.8 (C-35), 79.9 (C-36), 19.2 (C-37)。¹³C-NMR (表

1)、¹H-NMR、MS 及理化数据与文献报道一致^[4,6,9], 鉴定化合物7为番荔枝塔亭丁。

化合物8: 白色固体, mp 83~84 °C, 溶于醋酸乙酯、甲醇、氯仿等有机溶剂; ESI-MS m/z : 623 [M + H]⁺, 645 [M + Na]⁺。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.28 (1H, d, J = 1.5 Hz, H-35), 5.07 (1H, qd, J = 6.9, 1.5 Hz, H-36), 3.82~3.89 (3H, m, H-12, 15, 20, 23), 3.42 (1H, m, H-24), 3.39~3.40 (2H, m, H-16, 19), 2.26 (2H, t, J = 6.8 Hz, H-3), 1.92 (2H, m, H-14), 1.85 (2H, m, H-21), 1.73 (2H, m, H-13), 1.31~1.57 (16H, m, H-26~33), 1.48 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-37), 1.47 (C-16), 75.2 (C-19), 75.5 (C-24), 152.2

表1 化合物1~10的¹³C-NMR数据 (300 MHz, CDCl₃)

Table 1 ¹³C-NMR data of compounds 1—10 (300 MHz, CDCl₃)

碳位	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	174.6	174.6	173.8	173.8	173.8	缺失	缺失	缺失	缺失	171.1
2	131.1	131.2	134.3	134.3	134.3	134.1	134.4	134.5	134.6	134.4
3	35.6	26.4	25.8	25.8	22.6	25.2	26.5	30.6	25.5	28.4
4	69.9	23.5	22.3~29.7	22.3~29.7	34.0	22.5~25.9	25.6~29.6	25.6~29.5	22.0~29.6	25.1~29.7
5	28.8	22.1~28.8	22.3~29.7	22.3~29.7	71.6	22.5~25.9	25.6~29.6	25.6~29.5	22.0~29.6	25.1~29.7
6~11	22.1~28.8	22.1~28.8	22.3~29.7	22.3~29.7	22.6~28.9	22.5~25.9	25.6~29.6	25.6~29.5	22.0~29.6	25.1~29.7
12	22.1~28.8	22.1~28.8	22.3~29.7	22.3~29.7	22.6~28.9	22.5~25.9	79.3	80.9	79.3	79.4
13	22.1~28.8	22.1~28.8	22.3~29.7	22.3~29.7	22.6~28.9	22.5~25.9	28.9	30.7	27.9	30.0
14	27.9	27.9	22.3~29.7	22.3~29.7	22.6~28.9	22.5~25.9	29.7	29.7	28.7	28.7
15	74.1	74.1	74.1	74.1	74.0	74.3	82.0	83.2	81.9	82.0
16	83.2	83.3	83.3	83.3	83.3	83.2	74.8	74.0	74.8	74.9
17	28.3	28.4	26.8	26.8	26.7	26.4	25.6~29.6	26.0~30.9	22.0~29.6	25.1~29.7
18	26.8	26.8	28.8	28.8	28.8	28.6	25.6~29.6	26.0~30.9	22.0~29.6	25.1~29.7
19	82.5	82.8	82.4	82.4	82.6	82.6	74.5	75.2	74.5	74.6
20	82.3	82.5	82.2	82.2	82.2	82.6	82.2	83.9	82.3	82.2
21	26.8	26.8	28.8	28.8	28.8	28.6	28.7	28.4	28.6	28.3
22	28.3	28.4	26.8	26.8	26.7	26.4	29.1	28.6	25.6	26.0
23	82.3	82.3	82.8	82.8	83.3	82.1	83.3	83.3	83.3	83.3
24	71.3	71.3	71.3	74.3	74.3	71.5	71.6	75.5	71.8	71.9
25	27.7	27.7	22.9~29.5	22.9~29.5	23.2~29.6	25.6~26.0	31.9	30.9	25.6~29.6	25.3~29.7
26	22.1~27.9	22.1~27.8	22.9~29.5	22.9~29.5	23.2~29.6	25.6~26.0	25.6~29.6	25.6~30.7	25.6~29.6	25.3~29.7
27	22.1~27.9	22.1~27.8	22.9~29.5	22.9~29.5	23.2~29.6	25.6~26.0	25.6~29.6	25.6~30.7	71.6	71.6
28	22.1~27.9	70.0	22.9~29.5	22.9~29.5	23.2~29.6	25.6~26.0	25.6~29.6	25.6~30.7	25.6~29.6	25.2~29.7
29	22.1~27.9	22.6~27.9	22.9~29.5	22.9~29.5	23.2~29.6	74.1	25.6~29.6	25.6~30.7	25.6~29.6	25.2~29.7
30~32	22.1~27.9	22.6~27.9	22.9~29.5	22.9~29.5	23.2~29.6	25.6~26.0	25.6~29.6	25.6~30.7	25.6~29.6	25.2~29.7
33	21.5	22.6~27.9	22.9~29.5	22.9~29.5	23.2~29.6	25.6~26.0	25.6~29.6	25.6~30.7	25.6~29.6	25.2~29.7
34	14.1	14.1	14.1	14.1	14.1	14.1	14.1	14.4	14.0	14.2
35	151.8	151.7	148.8	148.8	148.8	148.9	148.8	152.2	148.8	148.9
36	77.9	77.9	77.3	78.3	77.4	77.4	79.9	79.6	79.9	80.0
37	19.1	19.1	19.2	19.2	19.2	19.2	19.2	19.3	19.2	19.2

(C-35), 79.6 (C-36), 19.3 (C-37)。¹³C-NMR (表 1)、¹H-NMR、MS 及理化数据与文献报道一致^[7,10], 鉴定化合物 8 为番荔枝塔亭戊。

化合物 9: 白色固体, mp 84~85 °C, 溶于醋酸乙酯、甲醇、氯仿等有机溶剂; ESI-MS *m/z*: 639 [M + H]⁺, 661 [M + Na]⁺。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.98 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, H-35), 4.99 (1H, qd, *J* = 6.9, 1.3 Hz, H-36), 3.81~3.87 (5H, m, H-12, 15, 20, 23, 24), 3.52 (1H, m, H-28), 3.42 (2H, m, H-16, 19), 2.26 (2H, t, *J* = 6.8 Hz, H-3), 1.76 (2H, m, H-13), 1.62 (2H, m, H-14), 1.46~1.65 (16H, m, H-25~27, 29~33), 1.46 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H-37), 0.88 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, H-34); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 134.4 (C-2), 74.8 (C-16), 74.5 (C-19), 71.8 (C-24), 71.6 (C-28), 148.8 (C-35), 80.0 (C-36), 19.2 (C-37)。¹³C-NMR (表 1)、¹H-NMR、MS 及理化数据与文献报道一致^[10,11], 鉴定化合物 9 为番荔枝塔亭甲。

化合物 10: 白色固体, mp 76~77 °C, 溶于醋酸乙酯、甲醇、氯仿等有机溶剂; ESI-MS *m/z*: 639 [M + H]⁺, 661 [M + Na]⁺。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.98 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H-35), 4.99 (1H, qd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, H-36), 3.81~3.89 (5H, m, H-12, 15, 20, 23, 24), 3.52 (1H, m, H-28), 3.40~3.42 (2H, m, H-16, 19), 2.26 (2H, t, *J* = 6.8 Hz, H-3), 1.74 (2H, m, H-13), 1.68 (2H, m, H-14), 1.26~1.55 (16H, m, H-25~27, 29~33), 1.36 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, H-37), 0.88 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, H-34); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.1 (C-1), 134.4 (C-2), 74.9 (C-16), 74.6 (C-19), 71.9 (C-24), 71.6 (C-28), 148.9 (C-35), 80.0 (C-36), 19.2 (C-23)。¹³C-NMR (表 1)、¹H-NMR、MS 及理化数据与文献报道一致^[12], 鉴定化合物 10 为 12, 15-顺式番荔枝塔亭甲。

参考文献

- [1] 中国科学院华南植物研究所. 广东植物志 (第 2 卷) [M]. 长春: 吉林人民出版社, 1991.
- [2] Yang H J, Zhang N, Li X, et al. Structure-activity relationships of diverse annonaceous acetogenins against human tumor cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 2199-2202.
- [3] 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.
- [4] 陈晓灵, 李 祥, 陈建伟, 等. 光叶番荔枝种子的化学成分 [J]. 中国天然药物, 2006, 4(3): 195-197.
- [5] 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.
- [6] Rodrigues dos Santos Lima L A, Santos Pimenta L P, Diamantino Boaventure M A. Two new adjacent bis-tetrahydrofuran annonaceous acetogenins from seeds of *Annona cornifolia* [J]. *Planta Med*, 2009, 75(1): 80-83.
- [7] 余竟光, 罗秀珍, 孙 兰. 番荔枝种子化学成分研究 [J]. 药学学报, 2005, 40(2): 153-158.
- [8] Fall D, Pimentel L, Champy P, et al. A new adjacent bis-tetrahydrofuran annonaceous acetogenin from the seeds of *Uvaria chamae* [J]. *Planta Med*, 2006, 72(10): 938-940.
- [9] 潘锡平, 于德泉. 大花紫玉盘中的新抗肿瘤活性番荔枝内酯及其绝对构型研究 [J]. 药学学报, 1997, 32(4): 286-293.
- [10] Elizabeth A R, Thomas R H. Determination of relative and absolute configuration in the annonaceous acetogenins [J]. *Nat Prod Chem*, 1995, 17: 251-282.
- [11] Chen Y, Jiang Z, Chen R R, et al. Two linears acetogenins from *Goniothalamus gardneri* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 49: 1317-1321.
- [12] Wang M L, Du J, Zhang P C, et al. Saccopetrins A and B, two novel c-lactones from *Saccopetalum prolificum* [J]. *Planta Med*, 2002, 68: 719-722.