

• 化学成分 •

番荔枝子中 4 个新的邻双四氢呋喃型番荔枝内酯

马程遥^{1,2}, 李 月², 卢佳慧², 汪茂林², 季君洋², 张园娇², 李 祥^{2*}, 陈建伟², 居文政^{1*}

1. 南京中医药大学附属医院临床药理科, 江苏 南京 210028

2. 南京中医药大学药学院, 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 通过多种现代色谱技术对番荔枝子超临界 CO₂ 提取物的化学成分进行分离纯化, 并根据理化性质和谱学数据确定其结构。结果 从番荔枝子中分离得到 7 个化合物, 分别鉴定为 3-[12-[5-[5-(1-羟基十二烷基)-2-四氢呋喃基]-2-四氢呋喃基]-9,12-二羟基十二烷基]-5-甲基-2(5H)-呋喃酮 (1)、3-[11-[5-[5-(1-羟基癸烷基)-2-四氢呋喃基]-2-四氢呋喃基]-8,11-二羟基十一烷基]-5-甲基-2(5H)-呋喃酮 (2)、3-[9-[5-[5-(1,3-二羟基十四烷基)-2-四氢呋喃基]-2-四氢呋喃基]-9-羟基壬烷基]-5-甲基-2(5H)-呋喃酮 (3)、3-[8-[5-[5-(1-羟基十四烷基)-2-四氢呋喃基]-2-四氢呋喃基]-2,8-二羟基辛烷基]-5-甲基-2(5H)-呋喃酮 (4)、阿诺西林甲 (5)、annosquacin A (6) 和乙酰紫玉盘素 (7)。结论 化合物 1~4 为 4 个未见报道的新邻双四氢呋喃型番荔枝内酯类化合物, 分别命名为顺式-11-羟基鳞状辛素丙 (1)、10-羟基鳞状辛素 (2)、鳞状亨素戊 (3) 和鳞状亨素己 (4)。

关键词: 番荔枝; 番荔枝内酯; 邻双四氢呋喃; 顺式-11-羟基鳞状辛素丙; 10-羟基鳞状辛素; 鳞状亨素戊; 鳞状亨素己; 阿诺西林甲; 乙酰紫玉盘素

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2022)15-4604-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.15.002

Four new adjacent bis-THF annonaceous acetogenins from *Annona squamosa* seeds

MA Cheng-yao^{1,2}, LI Yue², LU Jia-hui², WANG Mao-lin², JI Jun-yang², ZHANG Yuan-jiao², LI Xiang², CHEN Jian-wei², JU Wen-zheng¹

1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: **Objective** To investigate the chemical components of the seeds of *Annona squamosa*. **Methods** Isolation and purification of chemical components from the seeds of *A. squamosa* were performed with various chromatographic methods, and structures were identified by their physical and chemical properties and spectral data. **Results** Seven annonaceous acetogenins were isolated and purified from the extracts of *A. squamosa* seeds, which structures were identified as 3-[12-[5-[5-(1-hydroxydodecyl)oxolan-2-yl]oxolan-2-yl]-9,12-dihydroxydodecyl]-5-methyl-5H-furan-2-one (1), 3-[11-[5-[5-(1-hydroxydecyl)oxolan-2-yl]oxolan-2-yl]-8,11-dihydroxyundecyl]-5-methyl-5H-furan-2-one (2), 3-[9-[5-[5-(1,3-dihydroxytetradecyl)oxolan-2-yl]oxolan-2-yl]-9-hydroxynonyl]-5-methyl-5H-furan-2-one (3), 3-[8-[5-[5-(1-hydroxytetradecyl)oxolan-2-yl]oxolan-2-yl]-2,8-dihydroxyoctyl]-5-methyl-5H-furan-2-one (4), annonsilin A (5), annosquacin A (6) and desacetyluricin (7). **Conclusion** Compounds 1—4 were four new adjacent bis-THF annonaceous acetogenins, and named *cis*-11-hydroxy squamocin III (1), 10-hydroxy squamocin (2), squamotin E (3) and squamotin F (4).

Key words: *Annona squamosa* Linn; annonaceous acetogenins; adjacent bis-THF annonaceous acetogenins; *cis*-11-hydroxy squamocin III; 10-hydroxy squamocin; squamotin E; squamotin F; annonsilin A; desacetyluricin

收稿日期: 2022-03-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573577); 国家自然科学基金资助项目 (82104355)

作者简介: 马程遥 (1992—), 男, 博士, 研究方向为中药药效物质研究。

*通信作者: 李 祥 (1953—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药效物质。E-mail: lixiang_8182@163.com

居文政 (1964—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药抗抑郁研究。E-mail: wzhu333@163.com

番荔枝子收载于《广东省中药材标准》，为番荔枝科番荔枝属植物番荔枝 *Annona squamosa* Linn. 的干燥成熟种子，性寒味苦，归心、肝、脾、肺、肾经，有消积杀虫之功效，可用于恶疮肿痛^[1]。据文献报道，番荔枝子有抗肿瘤^[2]、杀虫^[3]等生物活性，其主要活性成分为番荔枝内酯（annonaceous acetogenins, ACGs）类成分^[4]。ACGs 为一系列具有末端 α,β 不饱和内酯环的长链脂肪烷烃结构，其碳数一般为 35~37 个，长链上有 0~3 个四氢呋喃环或环氧环，且有羟基或羰基等含氧基团取代，结构复杂^[5]。常见的 ACGs 主要被分为 4 类：邻双四氢呋喃型番荔枝内酯（adjacent bis-THF ACGs）、间双四氢呋喃型番荔枝内酯（non-adjacent bis-THF ACGs）、单四氢呋喃型番荔枝内酯（mono THF ACGs）和无四氢呋喃型番荔枝内酯（non-THF ACGs）^[6]，而 non-THF ACGs 又包括线型番荔枝内酯（linear ACGs）、环氧型番荔枝内酯（epoxy ACGs）和吡喃型番荔枝内酯（THP ACGs）3 类^[7]。

本研究从番荔枝子超临界 CO_2 提取物的 Fr. 6 和 Fr. 8 中分离得到 7 个 ACGs，结合其理化性质和波谱学数据，分别鉴定为 3-[12-[5-[5-(1-羟基十二烷基)-2-四氢呋喃基]-2-四氢呋喃基]-9,12-二羟基十二烷基]-5-甲基-2(5H)-呋喃酮（3-[12-[5-[5-(1-hydroxydodecyl)oxolan-2-yl]oxolan-2-yl]-9,12-dihydroxydodecyl]-5-methyl-5H-furan-2-one, **1**）、3-[11-[5-[5-(1-羟基癸烷基)-2-四氢呋喃基]-2-四氢呋喃基]-8,11-二羟基十一烷基]-5-甲基-2(5H)-呋喃酮（3-[11-[5-[5-(1-hydroxydecyl)oxo-lan-2-yl] oxolan-2-yl]-8,11-dihydroxyundecyl]-5-methyl-5H-furan-2-one, **2**）、3-[9-[5-[5-(1,3-二羟基十四烷基)-2-四氢呋喃基]-2-四氢呋喃基]-9-羟基壬烷基]-5-甲基-2(5H)-呋喃酮（3-[9-[5-[5-(1,3-dihydroxytetradecyl) oxolan-2-yl]oxolan-2-yl]-9-hydroxynonyl]-5-methyl-5H-furan-2-one, **3**）、3-[8-[5-[5-(1-羟基十四烷基)-2-四氢呋喃基]-2-四氢呋喃基]-2,8-二羟基辛烷基]-5-甲基-2(5H)-呋喃酮（3-[8-[5-[5-(1-hydroxytetradecyl) oxolan-2-yl] oxolan-2-yl]-2,8-dihydroxyoctyl]-5-methyl-5H-furan-2-one, **4**）、阿诺西林甲（annonsilin A, **5**）、annosquacin A（**6**）和乙酰紫玉盘素（desacetylurvaricin, **7**）。经查阅 SciFinder 数据库，确定化合物 **1**~**4** 为 4 个新的 ACGs，并命名为顺式-11-羟基鳞状辛素丙（**1**）、10-羟基鳞状辛素（**2**）、鳞状亭素戊（**3**）和鳞状亭素己（**4**）。

1 仪器与材料

1.1 仪器与设备

HA2215006 型超临界萃取仪（江苏南通华安超临界萃取有限公司）；Reveleris X2 型中压制备液相（美国 Grace 公司）；Shimadzu LC-20A 型高压制备液相（日本 Shimadzu 公司），配备 Waters X-Bridge OBD 色谱柱（250 mm×19 mm, 5 μm ）；Brucker 400P 型核磁共振仪（德国 Brucker）；Triple-TOF 5600 质谱仪（美国 AB Sciex）；Milli-Q Direct 8 超纯水系统（法国 Merck 公司）；RE-52 型旋转蒸发仪（上海亚荣生化仪器厂）；BT-125D 型分析天平（德国 Sartorius 公司）。

1.2 试剂

薄层色谱硅胶 G（10~40 μm ）、柱色谱硅胶（100~200、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）。

1.3 材料

本实验所用番荔枝子（批号 20150124）购自云南临沧，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 *A. squamosa* L. 的成熟干燥种子。

2 提取与分离

将 22.5 kg 干燥的番荔枝种子去种皮后，粉碎过 20 目筛，以超临界 CO_2 法提取^[8]。提取液经浓缩、静置、离心后，得到上清液（3.3 kg）。取上清液（2.7 kg）与硅胶（100~200 目）1:1.5 拌样后，石油醚-醋酸乙酯（100:1, 45 L; 50:1, 12.5 L; 20:1, 20 L; 10:1, 37.5 L; 5:1, 15 L; 2:1, 25 L; 1:1, 17.5 L; 1:2, 32.5 L; 0:1, 37.5 L）、醋酸乙酯-甲醇（100:1, 12.5 L; 50:1, 15 L; 20:1, 22.5 L; 10:1, 25 L; 5:1, 20 L; 2:1, 25 L; 1:1, 40 L; 1:2, 20 L; 0:1, 7.5 L）依次梯度洗脱，得到 12 个不同的流分 Fr. 1~12。

通过对 Fr. 6（27 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, 4L; 50:1, 3L; 30:1, 3L; 20:1, 6L; 15:1, 5L; 10:1, 7L; 5:1, 5L; 4:1, 5L; 3:1, 6L; 2:1, 6L; 1:1, 5L; 1:5, 2L; 1:10, 2L; 1:20, 2L; 1:30, 2L）梯度洗脱，得到个 45 个流分 1~45，12 号流分经中压制备液相纯化后，再经高压制备液相，以甲醇-水（93:7）10 mL/min 的色谱条件在 C_{18} 制备柱上洗脱，分得化合物 **1**（6 mg）、**2**（5 mg）、**5**（12 mg）和 **6**（15 mg）。32 号

流分经中压制备液相纯化后,再经高压制备液相,以甲醇-水(92:8) 10 mL/min 的色谱条件在 C_{18} 制备柱上洗脱,得到化合物 **7** (22 mg)。

通过对 Fr. 8 (60 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(2:1, 5 L; 1:1, 15 L; 1:2, 9 L; 0:1, 4 L)、甲醇-醋酸乙酯(1:50, 3 L; 1:25, 3.15 L) 梯度洗脱,得到 7 个流分,5 号流分经中压制备液相纯化后,再用高压制备液相,以甲醇-水(9:1) 10 mL/min 的体积流量在 C_{18} 制备柱上洗脱,分得化合物 **3** (7 mg)、**4** (6 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色蜡状固体, mp 63~64 °C, 易溶于醋酸乙酯、氯仿等有机溶剂。HR-ESI-MS m/z : 645.470 5 $[M+Na]^+$, 理论值为 645.470 1, 分子式为 $C_{37}H_{66}O_7$ 。UV (MeOH) λ_{max} 210 nm, 且与 Raymond's 反应呈紫红色,表明有 α,β 不饱和内酯环的存在。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.00 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-35), 4.98 (1H, qd, $J = 6.9, 1.6$ Hz, H-36), 1.39 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-37) 和 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.9 (C-1), 148.9 (C-35), 134.4 (C-2), 77.4 (C-36), 19.2 (C-37), 上述 NMR 信号为 α,β 不饱和内酯环的特征信号; C-3 位的 2 个质子的等价 δ_H 2.26 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, H-3), 表明 C-4 位没有含氧基团取代,故推测内酯环类型为 A_1 型^[5]。 δ_H 3.40 (2H, m, H-14, 23), 3.83 (4H, m, H-15, 18~19, 22) 和 δ_C 83.3 (C-15), 83.1 (C-22), 81.8 (C-18), 81.7 (C-19),

74.1 (C-14), 73.9 (C-23), 71.7 (C-11), 表明其有相邻的双四氢呋喃环, 两侧各有 1 个羟基相邻, 且有 1 个游离羟基取代, 结合 squamocin H 亚型番荔枝内酯的文献报道^[9], 推测该化合物相对构型为 *th/t/th/t/th*。根据质谱数据 m/z 401, 373, 335, 279, 135, 推断出相邻双四氢呋喃环取代于 C-14、C-23 之间, 而游离羟基取代于 C-11 位(图 1)。综合上述紫外、核磁(表 1)、质谱及理化数据分析, 经 SciFinder 系统检索, 未发现该化合物的相关文献报道, 鉴定化合物 **1** 为 1 个新的邻双四氢呋喃型 ACG, 命名为顺式-11-羟基磷状素丙。

化合物 **2**: 白色粉末, mp 64~65 °C, 易溶于醋酸乙酯、氯仿等有机溶剂。HR-ESI-MS m/z : 617.438 7 $[M+Na]^+$, 理论值为 617.438 8, 分子式为 $C_{35}H_{62}O_7$ 。UV (MeOH) λ_{max} 210 nm, 且与 Raymond's 反应呈紫红色, 表明结构含 α,β 不饱和内酯环。其 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.99 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H-33), 5.00 (1H, qd, $J = 6.7, 1.5$ Hz, H-34), 1.41 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-35); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.8 (C-1), 148.8 (C-35), 134.4 (C-2), 77.4 (C-36), 19.2 (C-37), 这些均为甲基五元不饱和内酯环的特征信号^[7]; 其中 3 位氢质子的等价 δ_H 2.26 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, H-3) 表明 C-4 位没有含氧基团取代, 推测内酯环的类型为 A_1 型^[5]。 δ_H 3.38~3.42 (1H, m, H-13), 3.53~3.72 (1H, m, H-10); 3.84~3.94 (5H, m, H-14, 17~18, 21~22) 和 δ_C 83.2

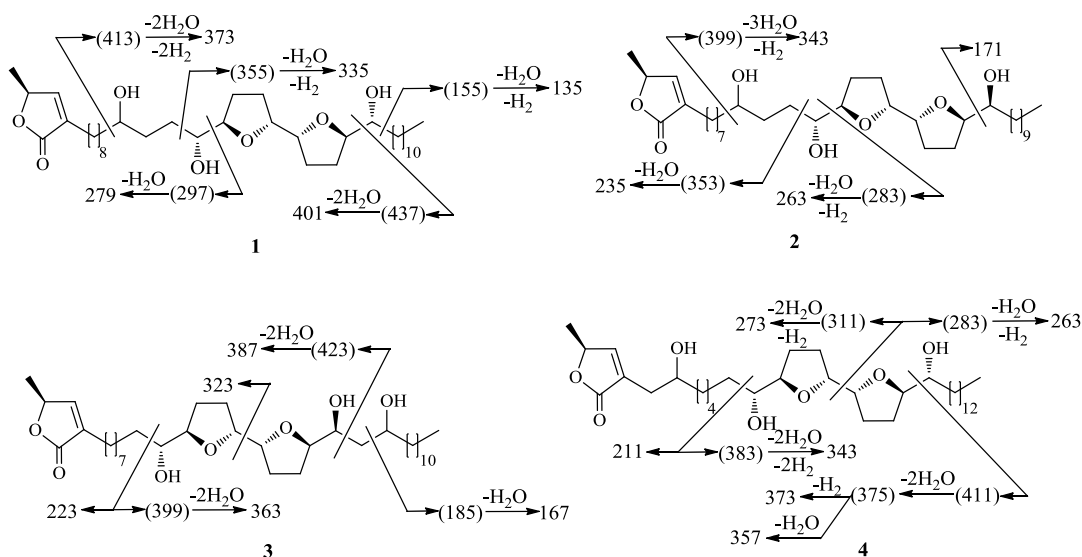


图 1 化合物 1~4 的结构及特征 ESI-MS/MS 碎片离子归属 (括号内为未观测到的碎片)

Fig. 1 Diagnostic ESI-MS/MS fragment ions and structures of compounds 1—4 (peaks in parentheses were no observed)

表 1 化合物 1 和 2 的 ^{13}C 和 ^1H -NMR 数据 (CDCl_3)
Table 1 ^{13}C -NMR and ^1H -NMR spectral data of compounds 1 and 2 (CDCl_3)

碳位	1		2	
	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1	173.9		173.8	
2	134.4		134.4	
3	25.7	2.26 (t, $J = 7.7$ Hz)	25.6	2.26 (t, $J = 7.7$ Hz)
4~9	25.2~29.7	1.27~1.65 (m)	25.2~29.7	1.28~1.73 (m)
10	33.4	1.27~1.65 (m)	70.3	3.53~3.72 (m)
11	71.7	3.59 (m)	25.2~29.7	1.28~1.73 (m)
12	33.4	1.27~1.65 (m)	25.2~29.7	1.28~1.73 (m)
13	31.9	1.39~1.49 (m)	74.1	3.38~3.42 (m)
14	74.1	3.40 (m)	83.2	3.84~3.94 (m)
15	83.3	3.83 (m)	33.5	1.40~1.63 (m), 1.97~2.02 (m)
16	29.2	1.27~1.65 (m), 1.98~2.00 (m)	74.1	1.40~1.63 (m), 1.97~2.02 (m)
17	29.3	1.27~1.65 (m), 1.98~2.00 (m)	82.5	3.84~3.94 (m)
18	81.8	3.83 (m)	82.2	3.84~3.94 (m)
19	81.7	3.83 (m)	29.3	1.40~1.63 (m), 1.97~2.02 (m)
20	29.2	1.27~1.65 (m), 1.98~2.00 (m)	82.6	1.40~1.63 (m), 1.97~2.02 (m)
21	25.7	1.27~1.65 (m), 1.98~2.00 (m)	82.8	3.84~3.94 (m)
22	83.1	3.83 (m)	71.4	3.84~3.94 (m)
23	73.9	3.40 (m)	25.2~29.7	1.28~1.73 (m)
24	33.4	1.39~1.49 (m)	25.2~29.7	1.28~1.73 (m)
25~29	25.2~29.7	1.27~1.65 (m)	25.2~29.7	1.28~1.73 (m)
30	25.2~29.7	1.27~1.65 (m)	31.9	1.28~1.73 (m)
31	25.2~29.7	1.27~1.65 (m)	22.7	1.40~1.63 (m)
32	31.9	1.27~1.65 (m)	14.1	0.88 (t, $J = 6.7$ Hz)
33	22.7	1.39~1.49 (m)	148.8	6.99 (d, $J = 1.4$ Hz)
34	14.1	0.88 (t, $J = 6.7$ Hz)	77.4	5.00 (qd, $J = 6.7, 1.5$ Hz)
35	148.9	7.00 (d, $J = 1.6$ Hz)	19.2	1.41 (d, $J = 6.8$ Hz)
36	77.4	4.98 (qd, $J = 6.9, 1.6$ Hz)		
37	19.2	1.39 (d, $J = 6.9$ Hz)		

(C-14), 82.8 (C-21), 82.5 (C-17), 82.2 (C-18), 74.1 (C-13), 71.4 (C-22) 70.3 (C-10), 表明有相邻双四氢呋喃环片段存在, 且两侧各有 1 个羟基相邻, 结合 squamocin I 亚型番荔枝内酯^[10]的文献, 确定邻双四氢呋喃环及其相邻羟基片段的相对构型为 *th/t/th/t/er*; 同时, 碳链有 1 个游离羟基取代。根据质谱数据 m/z 343, 263, 235, 171, 推断相邻双四氢呋喃环取代于 C-13、C-22 之间, 游离羟基取代于 C-10 位 (图 1)。综合上述紫外、核磁 (表 1)、质谱及理化数据分析, 经 SciFinder 系统检索, 未发现该化

物的相关文献报道, 鉴定化合物 2 为 1 个新的邻双四氢呋喃型 ACG, 命名为 10-羟基鳞状辛素。

化合物 3: 无色油状物, 易溶于氯仿、醋酸乙酯、乙醇等有机试剂。HR-ESI-MS m/z 623.488 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (理论值 623.488 1), 分子式为 $\text{C}_{37}\text{H}_{66}\text{O}_7$ 。其 Raymond's 反应呈紫红色, 表明结构中有 α,β 不饱和和内酯环。其 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) 中 δ_{H} 7.00 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-35), 5.00 (1H, dq, $J = 7.0, 1.2$ Hz, H-36), 1.41 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-37) 和 ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) 中 δ_{C} 173.9 (C-1),

134.3 (C-2), 148.9 (C-35), 77.4 (C-36), 19.2 (C-37), 这些 NMR 信号为 α,β 不饱和内酯环的特征信号; 2.26 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, H-3) 表明 C-4 位无含氧基团的取代, 故推测末端内酯环的类型为 A₁ 型^[5]。¹H-NMR 中 δ_{H} 3.79~3.96 (5H, m, H-13, 16, 17, 20, 21), 3.59~3.60 (1H, m, H-23), 3.37~3.40 (1H, m, H-12) 和 ¹³C-NMR 中 δ_{C} 83.4 (C-13), 82.8 (C-20), 82.6 (C-17), 82.2 (C-16), 74.2 (C-12), 71.8 (C-23), 71.4 (C-21) 表明结构中有 2 个相邻四氢呋喃环, 且邻位有 2 个取

代羟基, 同时长链上有 1 个游离羟基存在, 结合 squamocin I 亚型番荔枝内酯的文献^[10], 确定相邻双四氢呋喃环及相邻羟基片段的相对构型为 *th/t/th/t/er*。根据二级质谱数据 (m/z 387, 363, 323, 223) 推断 2 个相邻四氢呋喃环取代位置在 C-11 与 C-20 之间, 而质谱数据 m/z 167 表明游离羟基取代在 C-23 位。综合上述 ¹³C-NMR、¹H-NMR (表 2), ESI-MS 及理化数据, 并经 SciFinder 数据库系统检索, 确定该化合物为 1 个新的邻双型 ACG, 命名为鳞状亭素戊。

表 2 化合物 3、4 的 ¹³C-和 ¹H-NMR 数据 (CDCl₃)Table 2 ¹³C-NMR and ¹H-NMR spectral data of compounds 3 and 4 (CDCl₃)

碳位	3		4	
	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1	173.9		174.6	
2	134.3		131.1	
3	25.2	2.26 (t, $J = 7.6$ Hz)	33.4	2.38 (1H, dd, $J = 15.2, 8.1$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 15.2, 3.4$ Hz)
4	27.4	1.25~1.67 (m)	69.9	3.80~3.88 (m)
5	22.0~32.4	1.25~1.67 (m)	37.4	1.24~1.55 (m)
6~8	22.0~32.4	1.25~1.67 (m)	25.6~29.7	1.24~1.55 (m)
9	22.0~32.4	1.25~1.67 (m)	33.2	1.24~1.65 (m)
10	22.0~32.4	1.25~1.67 (m)	74.0	3.35~3.40 (m)
11	33.2	1.25~1.67 (m)	83.2	3.80~3.88 (m)
12	74.2	3.37~3.40 (m)	25.6~29.7	1.60~1.65 (m), 1.95~1.99 (m)
13	83.4	3.79~3.96 (m)	25.6~29.7	1.60~1.65 (m), 1.95~1.99 (m)
14	28.4	1.51~1.67 (m), 1.91~1.97 (m)	81.8	3.80~3.88 (m)
15	29.0	1.51~1.67 (m), 1.91~1.97 (m)	81.8	3.80~3.88 (m)
16	82.2	3.79~3.96 (m)	25.6~29.7	1.60~1.65 (m), 1.95~1.99 (m)
17	82.6	3.79~3.96 (m)	25.6~29.7	1.60~1.65 (m), 1.95~1.99 (m)
18	29.0	1.51~1.67 (m), 1.91~1.97 (m)	83.2	3.80~3.88 (m)
19	25.6	1.51~1.67 (m), 1.91~1.97 (m)	74.0	3.35~3.40 (m)
20	82.8	3.79~3.96 (m)	33.4	1.24~1.65 (m)
21	71.4	3.79~3.96 (m)	25.6~29.7	1.24~1.55 (m)
22	37.5	1.25~1.67 (m)	25.6~29.7	1.24~1.55 (m)
23	71.8	3.59~3.60 (m)	25.6~29.7	1.24~1.55 (m)
24	37.2	1.25~1.67 (m)	25.6~29.7	1.24~1.55 (m)
25~29	22.0~32.4	1.25~1.67 (m)	25.6~29.7	1.24~1.55 (m)
30	22.0~32.4	1.25~1.67 (m)	31.9	1.24~1.55 (m)
31	22.0~32.4	1.25~1.67 (m)	22.7	1.24~1.55 (m)
32	31.8	1.25~1.67 (m)	14.1	0.86 (t, $J = 6.6$ Hz)
33	22.6	1.25~1.67 (m)	148.9	7.20 (s)
34	14.1	0.88 (t, $J = 6.5$ Hz)	77.9	5.05 (q $J = 6.8$ Hz)
35	148.9	7.00 (d, $J = 1.0$ Hz)	19.1	1.42 (d, $J = 6.8$ Hz)
36	77.4	5.00 (qd, $J = 7.0, 1.2$ Hz)		
37	19.2	1.41 (d, $J = 6.8$ Hz)		

化合物 **4**: 无色油状物, 易溶于乙醇、氯仿、醋酸乙酯等有机试剂。HR-ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 595.458 6 (理论值为 595.456 8), 分子式为 $C_{35}H_{62}O_7$ 。其 Raymond's 反应呈紫红色, 表明结构中有 α,β 不饱和内酯环。其 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 中 δ_H 7.20 (1H, s, H-33), 5.05 (1H, q, $J = 7.0$ Hz, H-34), 1.42 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-35) 和 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 中 δ_C 174.6 (C-1), 131.1 (C-2), 151.8 (C-33), 78.0 (C-34), 19.1 (C-35), 这些 NMR 信号为 α,β 不饱和内酯环的特征信号; C-3 位的 2 个氢质子 2.50 (1H, dd, $J = 15.2, 3.4$ Hz, H-3), 2.38 (1H, dd, $J = 15.2, 8.1$ Hz, H-3) 的不等价, 且 δ_C 69.9 (C-4), 表明 C-4 位有 1 羟基取代, 故推测内酯环的类型为 A_2 型^[5]。 1H -NMR 中 δ_H 3.80~3.88 (5H, m, H-4, 11, 14, 15, 18), 3.35~3.40 (2H, m, H-10, 19) 和 ^{13}C -NMR 中 δ_C 83.2 (C-11, 18), 81.8 (C-14, 15), 74.0 (C-10, 19) 表明结构中有两个相邻四氢呋喃环, 且邻位有 2 个羟基取代, 结合 squamocin H 亚型番荔枝内酯的文献^[9], 确定相邻双四氢呋喃环及相邻羟基片段的相对构型为 *th/t/th/t/th*。根据二级质谱数据 (m/z 373, 357, 343, 273, 263, 211) 推断 2 个相邻四氢呋喃环取代位置在 C-10 与 C-19 之间。综合上述 ^{13}C -NMR、 1H -NMR (表 2), ESI-MS 及理化数据, 并经 SciFinder 数据库系统检索, 确定化合物 **4** 为 1 个新的邻双型 ACG, 命名为鳞状亭素己。

化合物 **5**: 白色粉末, mp 62~64 °C, 易溶于醋酸乙酯、氯仿等有机溶剂。HRESI-MS m/z : 645.469 9 $[M+Na]^+$ (理论值为 645.470 1), 分子式为 $C_{37}H_{66}O_7$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.01 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-35), 5.00 (1H, qd, $J = 6.8, 1.5$ Hz, H-36), 3.78~3.85 (4H, m, H-12, 15, 16, 19), 3.39 (3H, m, H-20, 23, 24), 2.26 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-3), 1.96 (4H, m, H-13, 14, 17, 18), 1.66 (4H, m, H-13, 14, 17, 18), 1.52 (10H, m, H-11, 21~22, 25, 32), 1.41 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-37), 1.29 (28H, m, H-4~10, 26~31, 33), 0.88 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, H-34); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 174.0 (C-1), 148.9 (C-35), 134.3 (C-2), 82.8 (C-16, 19), 82.0 (C-15), 79.4 (C-12), 77.5 (C-36), 74.6 (C-23), 74.5 (C-24), 74.2 (C-20), 35.6 (C-25), 32.5 (C-21), 32.4 (C-22), 31.9 (C-11, 32), 28.7 (C-18), 28.4 (C-17), 27.4 (C-4, 14), 26.2 (C-13), 25.7 (C-26), 25.2 (C-3), 29.2~29.7 (C-5~10, 27~31), 22.6

(C-33), 19.2 (C-37), 14.1 (C-34)。根据质谱数据 m/z 433, 427, 375, 275, 211, 183, 141, 推断邻双四氢呋喃环在 C-11 与 C-20 之间, 此外 C-23, 24 位有 -OH 取代。 ^{13}C -NMR、 1H -NMR、HR-ESI-MS 及理化数据与文献报道一致^[11], 鉴定化合物 **5** 为阿诺西林甲。

化合物 **6**: 白色粉末, mp 44~46 °C, 易溶于醋酸乙酯、氯仿等有机溶剂。HR-ESI-MS m/z : 601.442 7 $[M+Na]^+$ (理论值为 601.443 9), 分子式为 $C_{35}H_{62}O_6$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.00 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-33), 4.99 (1H, qd, $J = 6.8, 1.5$ Hz, H-34), 3.87~3.97 (5H, m, H-15, 16, 19, 20), 3.39 (1H, m, H-11), 2.26 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, H-3), 1.64~1.91 (8H, m, H-13, 14, 17, 18), 1.39~1.49 (8H, m, H-4, 10, 21, 31), 1.26 (28H, m, H-5~9, 22~30), 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, $CDCl_3$) δ : 173.9 (C-1), 148.8 (C-33), 134.4 (C-2), 83.3 (C-12), 82.8 (C-19), 82.5 (C-15), 82.2 (C-16), 77.4 (C-34), 74.1 (C-11), 71.4 (C-20), 33.3 (C-10), 32.4 (C-21), 31.9 (C-30), 29.0 (C-14, 17), 28.4 (C-13), 27.4 (C-4), 25.6 (C-18), 25.2 (C-3), 24.5~29.7 (C-4~9, 22~29), 22.6 (C-31), 19.2 (C-35), 14.1 (C-32)。根据质谱数据 m/z 373, 351, 333, 309, 251, 239, 221, 推断出邻双四氢呋喃环在 C-11 与 C-20 之间。 ^{13}C -NMR、 1H -NMR、HR-ESI-MS 及理化数据与文献报道一致^[12], 鉴定化合物 **6** 为 annosquacin A。

化合物 **7**: 白色蜡状固体, mp 54~55 °C, 易溶于醋酸乙酯、氯仿等有机溶剂。HRESI-MS m/z : 629.475 0 $[M+Na]^+$ (理论值为 629.475 2), 分子式为 $C_{37}H_{66}O_6$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.96 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H-35), 5.00 (1H, qd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, H-36), 3.74~3.87 (4H, m, H-16, 19, 20, 23), 3.51 (2H, m, H-15, 24), 2.26 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, H-3), 1.75~1.90 (6H, m, H-14, 25, 33), 1.30~1.50 (42H, m, H-4~13, 17~18, 21~22, 26~32), 1.47 (3H, d, $J = 7.5$ Hz, H-37), 0.82 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H-34); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 173.9 (C-1), 149.0 (C-35), 134.2 (C-2), 83.4 (C-16), 82.8 (C-23), 82.5 (C-19), 82.2 (C-20), 77.4 (C-36), 74.2 (C-15), 71.2 (C-24), 32.2 (C-25), 31.9 (C-14, 32), 29.1 (C-21), 29.0 (C-18), 28.4 (C-17), 25.6 (C-3), 24.4~29.7 (C-3~13, 26~31), 22.6 (C-33), 19.2 (C-37), 14.1 (C-34)。根据质谱数据 m/z 417, 411, 393, 365, 347, 311, 305, 277,

141, 推断出邻双四氢呋喃环取代于 C-15, C-24 之间。经 ^{13}C -NMR、 ^1H -NMR、HR-ESI-MS 及理化数据与文献报道比对一致^[13], 鉴定化合物 7 为乙酰紫玉盘素。

4 讨论

番荔枝是广泛分布于全球热带、亚热带地区的乔木植物, 其果状如佛头, 得名释迦, 甘甜不腻, 作为水果或糖果、冰激凌和饮料的原料, 应用广泛, 而具有多种生物活性的番荔枝子, 作为该过程中废弃物, 被大量抛弃。为番荔枝子的开发利用, 本课题组对番荔枝子进行了系列的化学研究, 为阐明其药理、毒理学作用打下了基础。本实验从番荔枝子的超临界 CO_2 提取物的 Fr. 6 和 Fr. 8 中, 分离的到番荔枝内酯类成分 7 个, 其中新化合物 4 个, 进一步为番荔枝子这一药用资源的物质基础研究提供了依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 广东省食品药品监督管理局. 广东省中药材标准(第一册) [M]. 广州: 广东科技出版社, 2004: 193-195.
- [2] Chen Y, Xu S S, Chen J W, *et al.* Anti-tumor activity of *Annona squamosa* seeds extract containing annonaceous acetogenin compounds [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(2): 462-466.
- [3] Dang Q L, Kim W K, Nguyen C M, *et al.* Nematicidal and antifungal activities of annonaceous acetogenins from *Annona squamosa* against various plant pathogens [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(20): 11160-11167.
- [4] Ma C Y, Chen Y Y, Chen J W, *et al.* A review on *Annona squamosa* L.: Phytochemicals and biological activities [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(5): 933-964.
- [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] Araya H. Studies on annonaceous tetrahydrofuranic acetogenins from *Annona squamosa* L. seeds [J]. *Bull Nat Inst Agro-Environ Sci (Japan)*, 2004, 23: 77-149.
- [7] Neske A, Ruiz Hidalgo J, Cabedo N, *et al.* Acetogenins from Annonaceae family. Their potential biological applications [J]. *Phytochemistry*, 2020, 174: 112332.
- [8] 杨海军, 张宁, 曾庆琪, 等. 超临界 CO_2 萃取番荔枝内酯优选工艺研究 [J]. *现代中药研究与实践*, 2011, 25(1): 37-39.
- [9] Hui Y H, Rupprecht J K, Liu Y M, *et al.* Bullatacin and bullatacinone: Two highly potent bioactive acetogenins from *Annona bullata* [J]. *J Nat Prod*, 1989, 52(3): 463-477.
- [10] Ma C Y, Wang Q W, Shi Y Y, *et al.* Three new antitumor annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa* [J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31(18): 2085-2090.
- [11] 杨仁洲, 郑祥慈, 吴淑君, 等. 阿诺西林甲——一个新的裂叁四氢呋喃环型的番荔枝内酯 [J]. *植物学报*, 1995, 37(6): 492-495.
- [12] 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.
- [13] Jolad S D, Hoffmann J J, Cole J R, *et al.* Desacetyluricin from *Uvaria accuminata*, configuration of uvaricin at C-36 [J]. *J Nat Prod*, 1985, 48(4): 644-645.

[责任编辑 王文倩]