

## 阿蒂莫耶化学成分的研究及阿蒂莫耶素 B 的分离和结构

陈文森\*

(中国科学院华南植物研究所 广州 510650)

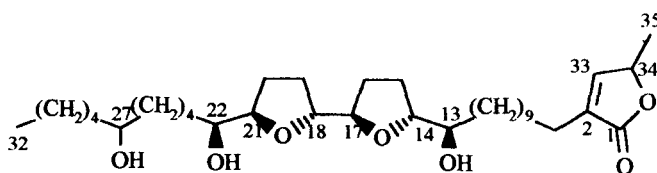
姚祝军 吴毓林\*

(中国科学院上海有机化学研究所生命有机化学国家重点实验室 上海 200032)

**摘要** 从阿蒂莫耶 (*Annona atemoya* Hort) 种子中, 首次分离到四个白色蜡状固体, 经光谱分析, 分别为新的番荔枝内酯 (Annonaceous acetogenin) —— 阿蒂莫耶素 B (Atemoyacin B) 和三个已知的番荔枝内酯 Bullatacin, Molvizarin 和 Rollinacin.

**关键词** 番荔枝内酯, 阿蒂莫耶, Atemoyacin B, Bullatacin, Molvizarin, Rollinacin

番荔枝内酯 (Annonaceous acetogenin) 是一类令人鼓舞的具有强生理活性的新型天然产物<sup>[1,2]</sup>, 它的抗癌活性是由于线粒体电子转移受到抑制<sup>[3]</sup>, 同时生物体的试验表明它的毒性很低, 因而这是一类具有潜在应用前景的化合物. 阿蒂莫耶 (*Annona atemoya* Hort) 系番荔枝科植物, 是近年来从澳大利亚引种到广东的果树. 本文报道首次在该植物中分离得到一个新的番荔枝内酯 atemoyacin B (1) 和三个已知番荔枝内酯 bullatacin (2)<sup>[4]</sup>, molvizarin (3)<sup>[5]</sup>, rollinacin (4)<sup>[6]</sup>.



图式 1 Atemoyacin B (1) 的结构及 THF 段相对构型

四个化合物均为白色蜡状固体, 遇 Kedde's 试剂均显桃红色. 1 的 FAB-MS 指出:  $m/z$  595  $[MH]^+$ , 617  $[M+Na]^+$ , 633  $[M+K]^+$ , 726  $[M+Cs]^+$ , 证明 1 的分子量为 594, 分子式为  $C_{35}H_{62}O_7$ . 红外光谱在  $1756\text{cm}^{-1}$  处有一强吸收, 说明  $\alpha, \beta$ -不饱和五元环内酯的存在.  $^1\text{H}$  NMR 谱中  $\delta 6.99(\text{d})$  是 33-H,  $\delta 5.00(\text{q})$  是 34-H, 而  $\delta 1.41(\text{d})$  则是 34- $\text{CH}_3$  的三个质子, 这是  $\alpha, \beta$ -不饱和内酯的典型结构谱.  $^{13}\text{C}$  NMR 谱也证明了这一点,  $\delta 173.9$  为 1-C,  $\delta 148.86$  为 2-C,  $\delta 134.38$  为 3-C,  $\delta 77.41$  为 34-C,  $\delta 19.24$  为 35-C.

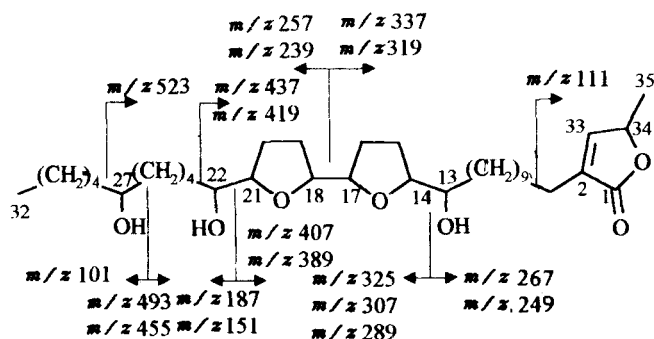
同时,  $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 表明, 1 存在邻双四氢呋喃 (THF) 环, 两个羟基位于 THF 环的两侧,  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta 3.41$  (13-H),  $\delta 3.88$  (22-H, 14-H, 21-H),  $\delta 3.94$  (17-H,

18-H);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$ 74.17 (13-C),  $\delta$ 71.48 (22-C),  $\delta$ 83.33 (14-C),  $\delta$ 82.27 (21-C),  $\delta$ 82.55 (17-C),  $\delta$ 82.66 (18-C) (见表 1).

表 1 Atemoyacin B (1) 的  $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 和  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 化学位移数据

H 或 C 位序	$\delta_{\text{H}}$ (J/Hz)	$\delta_{\text{C}}$	H 或 C 位序	$\delta_{\text{H}}$ (J/Hz)	$\delta_{\text{C}}$
1		173.90	22	3.88m	71.48
2		134.38	23	1.44m	32.56
3	2.76t (7.6)	24.93	24	1.32m	25.67
4	1.55m	27.43	25	1.32m	25.67
5~10	1.27brs	29.19~29.72	26	1.55m	37.54
11	1.32m	25.20	27	3.61m	71.63
12	1.44m	33.41	28	1.55m	37.41
13	3.41m	74.17	29	1.32m	25.67
14	3.88m	83.33	30	1.27brs	31.66
15, 16	1.98, 1.65m	28.95, 28.44	31	1.32m	22.63
17	3.94m	82.55	32	0.89t (6.8)	14.08
18	3.94m	82.66	33	6.99d (1.2)	148.86
19, 20,	1.98, 1.65m	28.44, 28.95	34	5.00dq (6.8, 1.2)	77.41
21	3.88m	82.27	35	1.41d (6.7)	19.24

根据 EI-MS 裂解碎片, 连续失去 ( $m/z$  577, 559, 540) 三个水分子 ( $m/z$  18) 以及  $^{13}\text{C}$  NMR 谱中  $\delta$ 74.17, 71.48, 71.63 可判定分子中存在三个羟基, 而 THF 环两侧已有两个羟基, 因此还有一个羟基位于脂肪链上. 由 3-H 的化学位移  $\delta$ 2.27 表现为三重峰而不存在两个质子的化学位移区别和同碳偶合裂分, 可以排除 4-OH 的存在. 经分析, EI-MS (见图式 2) 中  $m/z$  267 应该为 13-C 和 14-C 之间的裂解,  $m/z$  337 为 17-C 和 18-C 之间的裂解,  $m/z$  407 为 21-C 和 22-C 之间的裂解,  $m/z$  493 为 26-C 和 27-C 之间的裂解,  $m/z$  523 为 27-C 和 28-C 之间的裂解, 从而确定这个羟基位于 27-C 上, 同时也进一步确认 THF 环和另两个羟基的具体位置.

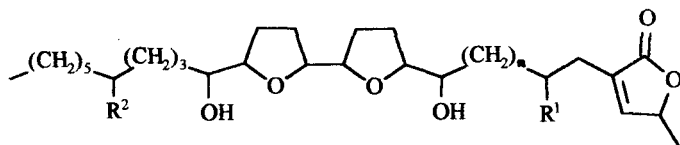


图式 2 Atemoyacin B 的 EI-MS 碎片分析图

综合上述分析, 我们确认 1 具有如图 1 所示的结构. 和已知化合物 motrilin<sup>[5]</sup>相比 (见表 2), 两者在数据上极为相似, 唯一的区别仅为 1 比 motrilin 少两个碳 ( $\text{CH}_2$ ). 同时根据 Hoyer<sup>[7]</sup>总结的规律与我们的 NMR 波谱特征, 并与 motrilin 的结果相比较, 我们推定 1 的 THF 环段相对立体化学也为 *threo-trans-threo-trans-erythro*. 同时, 通过与 motrilin 数据的比较, 我们很好地归属了 1 的核磁共振氢谱和碳谱 (见表 1).

与此同时分离得到 2, 3, 4 三个化合物, 它们的  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR 数据列于表 3, 它们也为邻双四氢呋喃环型番荔枝内酯, 其物化数据均与报道数据很好地吻合. 其中 Bullatacin (2)

被报道其体内抗白血病效力较美洲紫杉醇高 300 余倍<sup>[4,8]</sup>, 这是迄今为止该类化合物被报道体内抗肿瘤活性最强的一个.

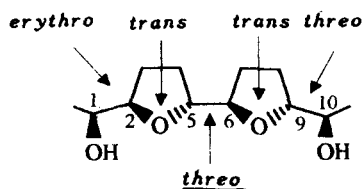


2  $R^1=OH, R^2=H, n=10$

3  $R^1=OH, R^2=H, n=8$

4  $R^1=H, R^2=OH, n=10$

表 2 Atemoyacin B 和 motrilin THF 段的核磁数据比较



化合物	$\delta_H$						$\delta_C$					
	1-H	2-H	5-H	6-H	9-H	10-H	1-C	2-C	5-C	6-C	9-C	10-C
motrilin	3.88	3.85	3.94	3.94	3.85	3.38	71.3	82.1	82.7	82.4	83.2	74.1
atemoyacin B	3.88	3.85	3.94	3.94	3.85	3.41	71.5	82.3	82.7	82.6	83.2	74.2

表 3 Bullatacin (2), Molvizarin (3) 和 Rollinacin (4) 的<sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>)

和<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) 化学位移数据

H 或 C 位序	$\delta_{\text{H}}$			$\delta_{\text{C}}$		
	2	3	4	2	3	4
1				174.60	174.59	173.86
2				131.28	131.24	134.35
3a	2.52ddt	2.52ddt	2.26t	33.40	33.36	25.16
3b	2.39dd	2.39dd				
4	3.85m	3.84m	1.53m	70.05	70.00	27.39
5	1.48m	1.47m	1.26br	37.47	37.43	29.29~29.58
6	1.26br s	1.38m		26.08	26.06	
7~10		1.29		29.36~29.73	29.34~29.63	
11		1.47m			25.7	
12					33.36	
13		3.39m		25.60	74.12	25.64
14	1.39m	3.84m	1.35m	33.39	83.27	33.32
15	3.39	1.62m	3.39m	74.14	28.40	74.14
16	3.85m	1.80m	3.85m	83.27	28.94	83.29
17	1.64m	3.93m	1.62m	28.99	82.51	28.39
18	1.81m	3.84m	1.83m	28.41	82.84	29.16
19	3.92m	1.89m	3.93m	82.53	24.57	82.49
20	3.85m	1.97m	3.93m	82.30	28.40	82.19

(续表 3)

H 或 C 位序	$\delta_{\text{H}}$			$\delta_{\text{C}}$		
	2	3	4	2	3	4
21	1.90m	3.93m	1.89m	28.94	82.28	24.85
22	1.98m	3.84m	1.97m	28.41	71.42	29.90
23	3.92m	1.38m	3.85m	82.86	32.49	82.81
24	3.85m	1.34m	3.85m	71.44	25.63	71.43
25	1.34	1.25br	1.35m	32.35	29.34~29.63	32.49
26	1.26br s		1.35m	25.67		22.01
27			1.53m	29.36~29.73		37.26
28			3.60m			71.78
29			1.53m			37.49
30			1.26br s	1.26br s	31.92	25.64
31		22.69			29.72	
32	31.94	14.11			31.83	
33	0.88t	7.19d	22.71	151.77	22.60	
34	0.88t	5.05dda	0.88t	14.13	77.96	14.05
35	7.18d	1.45d	6.98d	151.77	19.13	148.81
36	5.06dda		4.99dda	77.98		77.37
37	1.44d		1.40d	19.16		19.20

## 1 实验

熔点未经校正。比旋光由 Perkin-Elmer 241 MC 自动旋光仪测定。紫外光谱在 HP 8451A Diode Array 型仪上测定。红外光谱在 Digilab FTS-20E FTIR 型仪上测定。FAB-MS 和 EI-MS 由 VG Quattro GC/MS/MS 型仪测定。核磁共振氢谱和碳谱在 AMX-600 型仪上测定。样品提纯用 LKB-HPLC, 柱: Bondapak-C<sup>18</sup> (10mm×300mm); 检测: UV 220nm; 溶剂: 86:14 MeOH-H<sub>2</sub>O; 流速: 4mL/min. 植物材料: 种子, 采于广州。

### 1.1 提取和纯化

种子 180g (粉碎), 经石油醚脱脂后用 95% 乙醇提取, 减压下蒸干得羔状物, 用乙酸乙酯提取得 12.5g, 用 250g 硅胶 H (400mesh) 层析, 洗脱液: (A) 7:3 环己烷-丙酮; (B) 1:1 环己烷-丙酮, 每 200mL 为一份, A 洗脱液收集 11 份, 在 B 洗脱液的第 13 份得蒸干物 600mg, 用 TLC 制备 (展开剂: 1:8 二氯甲烷-乙酸乙酯) 得粗品 **1** 10mg, 再经 HPLC 制备得纯品 **1** 2mg. 同样方法制备得到纯品 **2**, **3** 和 **4**.

1.1.1 *Atemoyacin B* **1** 白色蜡状固体, C<sub>35</sub>H<sub>62</sub>O<sub>7</sub> (Mr 594), m.p. 53~56°C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>+12.9 (c 0.021, MeOH),  $\lambda_{\text{max}}$  (MeOH): 210nm ( $\epsilon$  7147). FTIR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3445, 3079, 2927, 2855, 1756, 1652, 1461, 1374, 1319, 1198, 1117, 1069, 1027, 953, 875, 722cm<sup>-1</sup>. EI-MS 及 <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR 数据见表 1 和图式 2.

1.1.2 *Bullatacin* **2** C<sub>37</sub>H<sub>66</sub>O<sub>7</sub> (Mr=622), 白色蜡状固体, m.p. 64~65°C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>+12.7 (c 0.035, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{max}}$  (MeOH): 210nm ( $\epsilon$  7980). FTIR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3419, 2971, 2952, 2919, 2850, 1747, 1471, 1398, 1324, 1207, 1118, 1075, 1025, 960, 720cm<sup>-1</sup>. EI-MS *m/z*: 623 [MH]<sup>+</sup>, 604 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 586 [M-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 568 [M-3H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 493, 476, 453, 451, 434, 416, 398, 381, 362,

346, 312 (100%), 311, 294, 268, 241, 224, 206, 141, 112.  $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 见表 3.

1.1.3 **Molvizarin 3**  $\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{O}_7$  ( $M_r=594$ ), 白色蜡状固体, m.p.  $49\sim 50^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}+11.3$  ( $c$  0.17, MeOH).  $\lambda_{\text{max}}$  (MeOH): 214nm ( $\epsilon$  9831). FTIR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3422, 2971, 2953, 2927, 2851, 1739, 1471, 1399, 1321, 1209, 1146, 1118, 1075, 1031, 961, 927, 788,  $722\text{cm}^{-1}$ . EI-MS  $m/z$ : 595  $[\text{MH}]^+$ , 577  $[\text{MH}-\text{H}_2\text{O}]^+$ , 559  $[\text{MH}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ , 541  $[\text{M}-3\text{H}_2\text{O}]^+$ , 497, 465, 447, 424, 405, 387, 354, 335, 317, 311, 299, 283 (100%), 265, 241, 212, 198, 171, 141, 111.  $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 数据见表 3.

1.1.4 **Rollinacin 4**  $\text{C}_{37}\text{H}_{66}\text{O}_7$  ( $M_r=622$ ), 白色蜡状固体, m.p.  $34\sim 35^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}+7.72$  ( $c$  0.072,  $\text{CHCl}_3$ ).  $\lambda_{\text{max}}$  (MeOH): 216nm ( $\epsilon$  6615). EI-MS  $m/z$ : 623  $[\text{MH}]^+$ , 605  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ , 587  $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ , 569  $[\text{M}-3\text{H}_2\text{O}]^+$ , 520, 502, 484, 465, 435, 417, 399, 365, 348, 329, 311, 295 (100%), 257, 239, 221, 188, 167, 157, 139, 119, 111.  $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 见表 3.

### 参考文献

- 1 Rupprecht, J.K.; Yui, Y.H.; McLaughlin, J.L., *J. Nat. Prod.*, **1990**, 53, 237.
- 2 Fang, X.P.; Rieser, M.J.; Gu, Z. M.; Zhao, G.X.; McLaughlin, J.L., *Phytochem. Anal.*, **1993**, 4, 27.
- 3 Londerhausen, M.; Leicht, W.; Leib, F.; Moeschler, H., *Pesticide Sci.*, **1991**, 33, 427.
- 4 Hui, Y.H.; Rupprecht, J.K.; Liu, Y.M.; Anderson, J.E.; Smith D.L.; Chang, C.J.; McLaughlin J.L., *J. Nat. Prod.*, **1989**, 52, 463.
- 5 Cortes, D.; Myint, S.H.; Hocquemiller, R., *Tetrahedron*, **1991**, 47, 8195.
- 6 Dabrah, T.T.; Sneden, A.T., *Phytochemistry*, **1984**, 23, 2013.
- 7 a. Hoye, T.R.; Suhadolnik, J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 4402;  
b. Hoye, T.R.; Zhuang Z.-P., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5578.
- 8 McLaughlin, J.L.; Chang C.-J.; Smith, D.L., "Studies in Natural Products Chemistry", Vol 9, Ed. by Atta-ur-Rahman, Elsevier, Amsterdam-London-New York-Tokyo, **1991**, p. 383.

## Study on the Chemical Constituents of *Annona atemoya* Hort and the Isolation and Structure of Atemoyacin B

Chen, Wen-Sen \*

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

Yao, Zhu-Jun      Wu, Yu-Lin \*

(State Key Laboratory of Bio-organic and Natural Products Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry,  
The Chinese Academy of Sciences, Shanghai, 200032)

**Abstract** Atemoyacin B (**1**), a novel adjacent bis-tetrahydrofuranyl annonaceous acetogenin was isolated from the alcoholic extracts of the seeds of *Annona atemoya* Hort. Its structure was elucidated based on spectroscopic methods. In addition to the new one, three known potent cytotoxic acetogenins, bullatacin (**2**), mollvizarin (**3**) and rollinacin (**4**) were also isolated from the same plant source.