

# 臺灣產蕃荔枝科植物成分研究(I)

## 牛心梨 *Anona reticulata* Linn 之生物鹼


楊藏雄 陳繼明 龔淑薰

臺北醫學院 藥物化學科

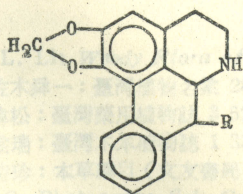
牛心梨 (*Anona reticulata* L., Fam. Anonaceae) 原產於熱帶美洲，是一種熱帶果樹，本省中部引種栽培於庭園中，為一半落葉小喬木。民間使用其樹皮為一種強壯劑，亦可治腹瀉<sup>1)</sup>。根有解熱、治癩癩、驚風症<sup>2)</sup>。葉治腫毒、煎服為驅蟲藥<sup>3)</sup> 等等。近來 Hartwell<sup>3)</sup> 報告本植物亦有抗癌性作用。

關於外國產牛心梨化學成分研究1930年 A. C. Santos<sup>4)</sup> 從樹皮單離得一種生物鹼命名為 anonaine (I)，但其化學構造及合成是由 G. Barger 及 G. Weitnauer<sup>5)</sup> 等決定，1959年印度 K. W. Gopinath<sup>6)</sup> 等從同植物根皮除分離得 anonaine (I) 外，尚得到一種新鹽基 reticuline (III)。

著者等鑑此熱帶性植物作用上之重要性及在於本島地理上分佈之優點，並作更進一步有效成分之詳細探討而着手本研究。本實驗所用之牛心梨，是民國五十七年九月著者之一在雲林縣北港之自宅庭園採集，將根皮部風乾後細切為原料，即按照 Chart I 之方法，分離精製結果得五種結晶性鹽基（假稱為 Base A, B, C, D, E）。

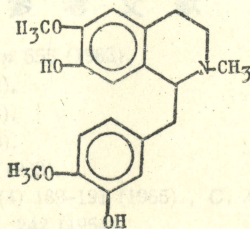
Base-A: 為由根皮部從 *n*-hexane 常溫浸抽取液之沉澱物和從 ether 之可溶部份及 CHCl<sub>3</sub> 之可溶部份，以 CHCl<sub>3</sub> 再結晶所得之一種黃色針狀結晶 mp. 278~281° (分解)，其元素分析值相當於 C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>N，在紫外線照射下呈金黃色之螢光，Labat 反應陽性。IR 光譜有 1660cm<sup>-1</sup> (conjugated >C=O), 1055cm<sup>-1</sup> 及 945cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub> )，3100cm<sup>-1</sup> (C=N) 等特異吸收。以上諸性質推定本鹽基為著者等從臺灣產烏心石<sup>8)</sup> (*Michelia compressa* Maxim var. *Formosana* Kanehira, Fam. Magnoliaceae) 發現以來相繼證明而廣泛分佈在植物界的 oxoushinsunine (liriodenine)。經與標準品 oxoushinsunine (liriodenine) 的 TLC<sup>9)</sup> (Thin layer chromatography) 和 IR (Nujol) 比較測定之結果完全相符，同時兩者之混融試驗並無融點下降，故確認 Base A 為 oxoushinsunine (liriodenine) (IV)。Anona 屬發現本鹽基尚為首次。

Base-B: 為 CHCl<sub>3</sub> 抽出部份之母液及從 Et<sub>2</sub>O 可溶之非酚性鹽基部份，以鹽酸處理而得之一種細針狀結晶性鹽酸鹽，mp. 260~261° (分解)，[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -54° (EtOH)，元素分析之結果分子式

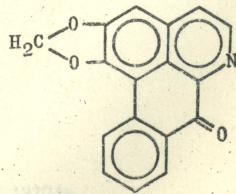


(I) R = H

(II) R = OH

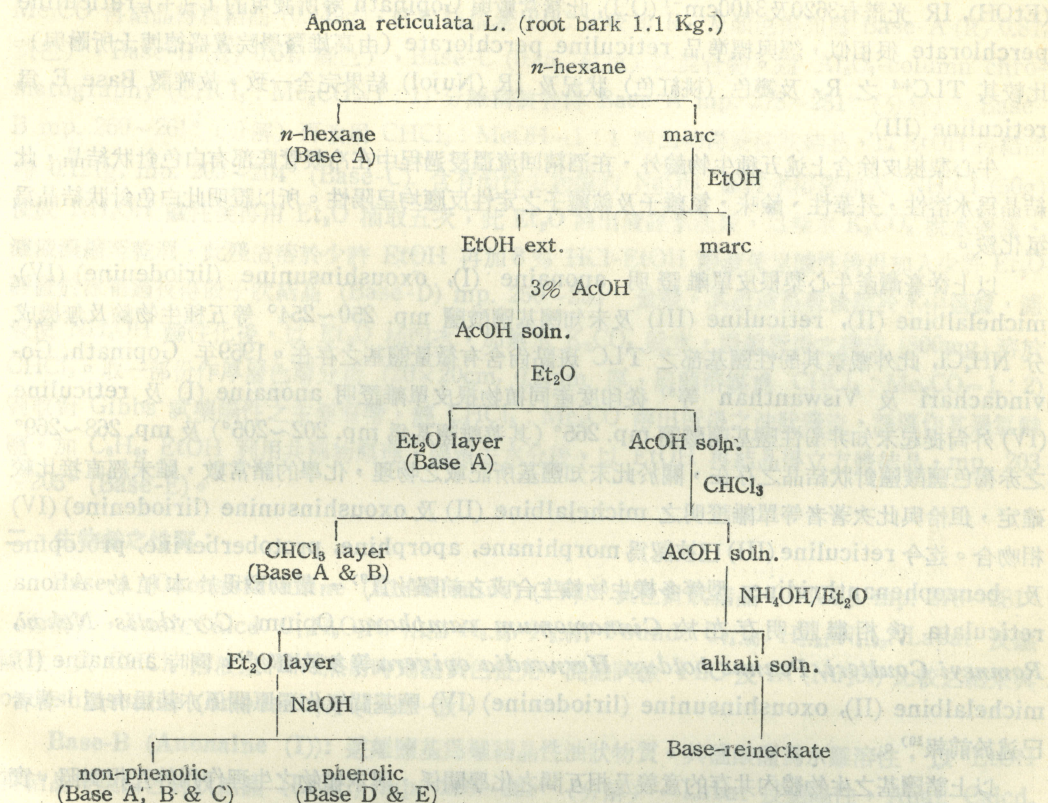


(III)



(IV)

Chart I



相當於  $C_{17}H_{15}O_2N \cdot HCl$ , Gaebel, Labat 反應均呈陽性, IR 光譜有  $1050, 945cm^{-1}$  ( $CH_2 \begin{matrix} O- \\ / \quad \backslash \\ O- \end{matrix}$ ),

$2480, 2550cm^{-1}$  ( $\text{>NH}_2^+$ ) 等之特異吸收。以上諸性質與 anonaine 很類似, 經與標準品 anonaine 鹽酸鹽 (著者由南洋含笑 *Michelia sp.*, Fam. Magnoliaceae 所得)<sup>7)</sup> 的 TLC\*<sup>o</sup> 及 IR (Nujol) 比較測定之結果完全一致, 兩者之混融試驗結果亦無融點下降所以證明 Base B 為 anonaine (I).

Base-C: 從  $Et_2O$  可溶的非酚性鹽基部份, 經 Alumina column chromatography\*<sup>o</sup> 以  $CHCl_3 : Me_2CO (1 : 1)$  分離所得 mp.  $203 \sim 205^\circ$ , 其鹽酸鹽 mp.  $265^\circ$  (分解), 難溶於水, 元素分析結果分子式相當於  $C_{17}H_{15}O_3N$ ,  $[\alpha]_D^{25} -110^\circ$  ( $CHCl_3$ ), Labat 反應陽性, IR 光譜有  $1050$  及  $945cm^{-1}$  ( $CH_2 \begin{matrix} O- \\ / \quad \backslash \\ O- \end{matrix}$ ),  $3320, 3270cm^{-1}$  ( $=NH$ ),  $3150cm^{-1}$  (OH), 推定本鹽基為含有醇性 OH 之奇有 aporphine 型之第二級生物鹼, 此類型鹽基迄今僅有 ushinsunine<sup>8)</sup>, guatherine<sup>11)</sup>, michelalbine<sup>10)</sup> 等三種, 然前二者, 均屬三級鹽基, 故與標品 michelalbine (著者由 *Michelia alba* DC. Fam. Magnoliaceae 發現) 作 TLC 及 IR (Nujol) 比較測定結果完全一致, 混融測定其融點, 亦無下降, 因此證明 Base C 為 michelalbine (II).

Base-D: 從  $Et_2O$  可溶之酚性鹽基部份, 以鹽酸處理而得的一種結晶性鹽酸鹽, mp.  $250 \sim 254^\circ$ , 由於收量極少, 不能再詳細精查。

Base-E: 由上記 Base-D 鹽酸鹽分離後之母液, 按常法回收遊離鹽基後, 實施厚層色層分析, 剝取對 Gibbs 試藥陽性之主要層帶部份, 經  $CHCl_3 - Me_2CO$  混液溶出後所得之殘渣為難結晶

化的油狀物質，誘導作其過氯酸鹽，以乙醇再結晶得立方體的結晶，mp. 203~205°， $[\alpha]_D^{25} + 85^\circ$  (EtOH)，IR 光譜有 $3620$ 及 $3400\text{cm}^{-1}$  (OH)，此者常數與 Gopinath 等所發現的 L-(+)-reticuline perchlorate 很相似，經與標準品 reticuline perchlorate (由高雄醫學院盧盛德博士所贈與) 比較其 TLC<sup>44</sup> 之  $R_f$  及變色 (桃紅色) 狀況及 IR (Nujol) 結果完全一致，故確認 Base E 為 reticuline (III)。

牛心梨根皮除含上述五種生物鹼外，在酒精回流溫浸過程中在冷凝管底部有白色針狀結晶，此結晶為水溶性，昇華性、鹼味，氯離子及銨離子之定性反應均呈陽性。所以證明此白色針狀結晶為氯化銨。

以上從臺灣產牛心梨根皮單離證明 anonaine (I), oxoushinsunine (liriodenine) (IV), michelalbine (II), reticuline (III) 及未知鹽基鹽酸鹽 mp. 250~254° 等五種生物鹼及無機成分  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ，此外觀察其酚性鹽基部之 TLC 斑點尚含有微量鹽基之存在。1959年 Gopinath, Govindachari 及 Viswanthan 等<sup>6)</sup> 從印度產同植物根皮單離證明 anonaine (I) 及 reticuline (IV) 外尚提起未知非酚性鹽基鹽酸鹽 mp. 265° (其游離鹽基為 mp. 202~205°) 及 mp. 268~269° 之赤褐色鹽酸鹽針狀結晶之存在，關於此未知鹽基所記載之物理，化學的諸常數，雖未經直接比較確定，但恰與此次著者單離證明之 michelalbine (II) 及 oxoushinsunine (liriodenine) (IV) 相吻合。迄今 reticuline (III) 已被認為 morphinane, aporphine, protoberberine, protopine 及 benzophenanthridine 型等多樣生物鹼生合成之前驅物質<sup>9)</sup>，最初發現於本植物 *Anona reticulata* 後相繼證明存在於 *Cinnamomum camphora*, *Opium*, *Corydalis Nakaii*, *Romneyi Coulteri*, *Peumus boldus*, *Hernandia ovigera* 等多數植物<sup>9)</sup>。同時 anonaine (I), michelalbine (II), oxoushinsunine (liriodenine) (IV) 鹽基間氧化還原關係亦甚為有趣，著者已述於前報<sup>10)</sup>。

以上諸鹽基之生物體內共存的意義及相互間之化學關係，與本植物之生理作用等互相對照，實在是很有興趣的。

## 實驗部份

本實驗所用之牛心梨 (*Anona reticulata* Linn.) 係於民國57年9月在雲林縣北港之觀宅庭園採集的，將根皮部風乾細切，為原料供為實驗。

### 一、根皮部出物鹼之抽出及分離：

根皮部風乾細切 1.1kg，用 *n*-hexane 在室溫下浸抽取四次，每次24小時，抽出液呈紫色螢光，靜置數天後之綠色沉澱物，在減壓濃縮前過濾，以綠色沉澱物溶於  $\text{CHCl}_3$  後，實施吸着柱色層分析 ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $1.1 \times 9\text{cm}$ ) 於  $\text{CHCl}_3$  溶出部份得黃色針狀結晶，以  $\text{CHCl}_3$  再結晶得 mp. 278~281° (分解) 100mg (Base A)。將 *n*-hexane 處理過之根皮經風乾後，換用95% EtOH 回流溫浸時，在冷卻器上之白色針狀結晶經證明為  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 。此 EtOH 回流溫浸八小時冷後過濾，更換酒精反覆抽出操作七次，將總 EtOH 溫浸液於減壓下濃縮得濃縮物 170g。再用 3% AcOH 抽出，沖洗至洗液呈生物鹼試驗 (Mayer test) 陰性為止，濾去不溶物，總 AcOH 溶液先以  $\text{Et}_2\text{O}$  繼用  $\text{CHCl}_3$  抽取， $\text{Et}_2\text{O}$  抽取液部分濃縮後以  $\text{CHCl}_3$  再結晶得黃色針狀結晶 0.2g (Base-A)。

$\text{CHCl}_3$  抽取液部份，同樣處理得 1.3g (Base-A)，此母液加 8% HCl-EtOH 溶液得結晶性鹽酸鹽，以 EtOH 再結晶得帶淡黃色微小針晶，mp. 260~261° (Base-B)。上述  $\text{Et}_2\text{O}$  及  $\text{CHCl}_3$  抽出後之稀醋酸酸性溶液加濃氨水使成鹼性，以  $\text{Et}_2\text{O}$  抽取遊離鹽基抽至  $\text{Et}_2\text{O}$  抽取液呈 Mayer 氏試驗陰性為止，將  $\text{Et}_2\text{O}$  抽出液用 5% NaOH 抽出分離酚性生物鹼轉溶於 NaOH 鹼性水層及

含有非酚性生物鹼之  $\text{Et}_2\text{O}$  層。 $\text{Et}_2\text{O}$  層經水洗後，用無水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  脫水、過濾、濾液蒸乾後以  $\text{Me}_2\text{CO}$  再結晶得粗結晶 (0.449g)，此粗結晶經 TLC 比較其  $R_f$  及顏色得知為 Base-A ( $R_f$  0.81, 黃色), Base-B ( $R_f$  0.64, 綠色), Base-C (0.45, 紅色) 之混合物。通  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -column chromatography ( $\text{CHCl}_3 : \text{Me}_2\text{CO}=1:1$ ) 分離精製各得 Base-A mp. 278~281° (分解), Base-B mp. 260~261° (分解) 再改用  $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH}=1:1$  溶出物得菱柱狀結晶，以  $\text{EtOH}$  再結晶得 0.121g, mp. 203~204° (Base-C)。含有酚性生物鹼的  $\text{NaOH}$  鹼性水溶液加入  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50g) 使成  $\text{NH}_4\text{OH}$  鹼性後再用  $\text{Et}_2\text{O}$  抽取五次，此  $\text{Et}_2\text{O}$  抽出液經水洗後，以無水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  脫水過濾、濾液濃縮至乾涸，此殘渣溶於少許  $\text{EtOH}$  再加 8%  $\text{HCl-EtOH}$  溶液使呈酸性後再加入少許  $\text{Et}_2\text{O}$  靜置於冰箱過夜得骰子狀結晶 (Base-D) mp. 250~254° 量微。其母液蒸乾後溶於水中過濾，濾液使  $\text{NH}_4\text{OH}$  鹼性化後，以  $\text{Et}_2\text{O}$  抽四次，加無水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  脫水，濃縮所得之殘渣 (800mg) 溶於  $\text{CHCl}_3$ 。取一部份作厚層色層分析 (20×20cm, 0.3mm 厚，展開溶媒為  $\text{CHCl}_3 : \text{Me}_2\text{CO}=1:2$ ) 別取對 Gibbs 試藥陽性之主要層帶，經  $\text{CHCl}_3 : \text{Me}_2\text{CO}$  溶出所得之油狀殘渣，誘導作其過氯酸鹽，加  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{EtOH}$  利用共沸物原理，儘留去水分後，以  $\text{EtOH}$  再結晶得立方體結晶，mp. 203~205° (Base-E)。

## 二、生物鹼之性質：

**Base-A (Oxoushinsunine (Liriodenine) (IV)):** 黃色針狀結晶 ( $\text{CHCl}_3$ ), mp. 278~281° (分解), Anal. Calcd.  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ , 74.18,  $\text{H}_{3.30}$ ,  $\text{N}_{5.09}$ ; Found:  $\text{C}_{74.30}$ ,  $\text{H}_{3.31}$ ,  $\text{N}_{4.92}$ . Labat 反應陽性，其  $\text{CHCl}_3$  溶液以 UV 照射時則呈黃色螢光。混融試驗 TLC 及 IR (Nujol) 比較之結果與 oxoushinsunine (liriodenine) (IV) 一致。

**Base-B (Anonaine (I)):** 遊離鹽基為難結晶性油狀物質。其鹽酸鹽為水難溶性，以  $\text{EtOH}$  再結晶得灰白色針狀結晶 ( $\text{EtOH}$ ) mp. 260~261° (分解), Labat 反應陽性，Anal. Calcd.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{C}_{67.66}$ ,  $\text{H}_{5.84}$ , Found:  $\text{C}_{67.71}$ ,  $\text{H}_{5.40}$ 。其鹽酸鹽與標準品 anonaine hydrochloride 之混融試驗，TLC 及 IR (Nujol) 比較完全一致，故確認為同一物。

**Base-C (Michelalbine (II)):** 無色菱柱狀結晶 ( $\text{EtOH}$ ), mp. 203~205°, Anal. Calcd.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ ,  $\text{C}_{72.58}$ ,  $\text{H}_{5.37}$ ,  $\text{N}_{4.98}$ , Found:  $\text{C}_{72.71}$ ,  $\text{H}_{5.43}$ ,  $\text{N}_{4.89}$ .  $[\alpha]_D^{29} -110^\circ$  ( $\text{C}=0.81$ ,  $\text{CHCl}_3$ )。Labat 反應陽性。本鹽基與標準品 michelalbine (著者由白玉蘭 *Michelia alba* DC. 所發現) 之混融試驗沒有融點下降，且二者之 TLC 及 IR (Nujol) 之比較亦完全一致，故確認為同一物。

**Base-D (Unknown base):** 其鹽酸鹽為 250~254° (分解)、骰子狀結晶 ( $\text{EtOH}$ )，Gibbs 試驗呈陰性，因收量極微，未克精查。

**Base-E (Reticuline (III)):** 遊離鹽基為難結晶性油狀物質，遊離鹽基之  $\text{EtOH-Et}_2\text{O}$  混合溶液中在低溫下加 70%  $\text{HClO}_4$  至 congo-red 酸性，靜置後減壓濃縮，再加  $\text{EtOH}$  及  $\text{C}_6\text{H}_6$  蒸餾，儘除去水分後，以  $\text{EtOH}$  再結晶得 mp. 203~205° 之無色立方體結晶，本過氯酸鹽與標準品 reticuline perchlorate 之混融試驗結果無融點降下，且兩者之 TLC 及 IR (Nujol) 之比較亦完全一致，故確認為同一物。

\*a  $\text{SiO}_2/\text{CHCl}_3 : \text{MeOH}=5:1/\text{I}_2$

\*b  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CHCl}_3 : \text{Me}_2\text{CO}=3:1/\text{Gibbs reagent}$

\*c  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -column/ $\text{CHCl}_3 : \text{Me}_2\text{CO}=1:1$

\*d  $\text{SiO}_2/\text{MeOH} : \text{CHCl}_3=4:1/\text{I}_2$

## 結 論

牛心梨 (*Anona reticulata* L., Anonaceae) 具有強壯、解熱、驅蟲、抗癌等作用。從臺灣產牛心梨之根皮部單離證明屬於 aporphine 型生物鹼之第二級非酚性鹽基 anonaine (I) 及 michelalbine (II) 和 aporphine 氧化型第三級鹽基 oxoushinsunine (liriodenine) (IV) 及 benzyltetrahydroisoquinoline 型第三級酚性鹽基 reticuline (III) 及一未知鹽基鹽酸鹽 mp. 250~254° (分解)。

## 誌 謝

本實驗元素分析委託日本京都大學藥學部元素分析中心實施特此申謝。

本實驗之 reticuline perchlorate 標品承蒙高雄醫學院藥學系盧盛德教授之贈送特此申謝。

本研究承蒙國家長期發展科學委員會之資助，著者謹致謝忱。

## 參 考 文 獻

- (1) 中村三八夫 (1943)：南方園の熱帶果樹。
- (2) 甘偉松：臺灣藥用植物誌 I, 168 (1958)。
- (3) Jonathan L. Hartwell: *Lloydia*, 31 (2) 71 (1968)。
- (4) A. C. Santos: *Phillippin. J. Sci.*, 43 561 (1930)。
- (5) G. Barger, G. Weitnauer: *Helv. Chem. Acta.*, 22 1036 (1939)。
- (6) K. W. Gopinath, T. R. Govindachari, B. R. Pai, N. Viswanthan: *Chem. Ber.*, 92 776, 1657 (1959)。
- (7) 楊藏雄、蕭振亞：臺灣藥學雜誌 13 65 (1961)。
- (8) 楊藏雄：日本藥學雜誌 82 (6) 794 (1962)。
- (9) Manske: *The Alkaloids X*, p. 149。
- (10) 楊藏雄：日本藥學雜誌 82 (6) 811 (1962)。
- (11) W. M. Harris, T. A. Geissman: *J. org. chem.*, 30 432 (1965)。

**STUDIES ON THE CONSTITUENTS OF  
ANONACEOUS PLANTS. (I)  
ALKALOIDS OF *ANONA RETICULATA* L.**

by

TSANG-HSIUNG YANG, CHI-MING CHEN AND HSI-HSIN KONG

Department of Pharmaceutical Chemistry, Taipei Medical College

*Anona reticulata* L. (family Anonaceae) has been used as folk medicine considered to be antifibrile, antiepileptic, tonic, antidiarrhea and anti-inflammatory tumors in many countries. In order to search for the active constituents of anti-tumor plants, examination was made on the alkaloidal components in the root bark of Formosan *Anona reticulata*. Anonaine (I), michelalbine (II) and oxoushinsunine (IV) as the aporphine nonphenolic bases and reticuline (III) as a benzyltetrahydroisoquinoline base were isolated and identified.

Furthermore, a minute amount of an unknown phenolic base as hydrochloride, mp. 250~254° (decomp.), was also Obtained.