

Corrosolin 및 Compound-2 : *Annona cherimolia* 씨앗으로부터 분리된 세포독성 Annonaceous acetogenin

김달환 · 우미희[#]

대구효성가톨릭대학교 약학대학
(Received July 7, 1999)

Corrosolin and Compound-2: Cytotoxic Annonaceous Acetogenins from the Seeds of *Annona cherimolia*

Dal-Hwan Kim and Mi-Hee Woo[#]

College of Pharmacy, Catholic University of Taegu-Hyosung, Kyongsan 712-702, Korea

Abstract — Bioactivity-directed fractionation from the seeds of *Annona cherimolia* resulted in the isolation of two known cytotoxic compounds : corrosolin (1) and compound-2 (2). The structures of these compounds were characterized on the basis of chemical and spectral data. Corrosolin has a relative stereochemical relationship of *threo/trans/threo* for the mono-tetrahydrofuran (THF) ring with two flanking hydroxyls, from C-15 to C-20, which is the annonacin type. Compound-2 has a relative stereochemical relationship of *threo/trans/threo/trans/threo* for the adjacent bis-THF ring with two flanking hydroxyls, such as in the asimicin type. The absolute configurations of carbinol carbons in corrosolin were determined as 10*R*, 15*R*, and 20*R* by analysis of its Mosher ester derivatives. Corrosolin and compound-2 are known, but are first isolated in this plant.

Keywords □ Annonaceous acetogenin; *Annona cherimolia*; corrosolin; compound-2; cytotoxicity.

Annonaceous acetogenin은 mitochondria에서 electron transport를 저해함으로써 항암, 살충, 구충, 면역억제, 항균작용 등의 다양한 생리활성을 나타낸다.^{1,2)} Annonaceous acetogenin은 Annonaceae의 *Annona*, *Asimina*, *Goniothalamus*, *Rollinia*, *Uvaria* 및 *Xylopia* 속으로부터 분리 보고되고 있다.

*Annona cherimolia*는 Peru가 원산³⁾인 열대식물로서, 현재 스페인 남부의 아열대 지역 즉, Sierra Nevada 산맥과 Granada 주 안에 있는 지중해 연안 사이의 온화한 기후(10~28°C)를 가진 “cherimoyo-vale”에서 이 식물의 과일인 “cherimoya”는 재배되고 있다. 옛날부터 꽃과일은 지사제로서, 잎은 진정제와 항불안약으로서, 씨앗은 살충제와 구충제 등 다양한 치료제로

서 사용되었다.^{4,5)} *Annona cherimolia*의 식물학적 연구로는 씨앗과 잎으로부터 현저한 항균 및 세포독성 활성을 갖는 aporphine alkaloid인 liriodenine과,⁶⁾ flavonoid 등을 분리함으로써 이 식물은 의약으로의 가치가 인정되었다. 1984년 Cortes 등⁷⁾은 이 식물의 씨앗으로부터 새로운 acetogenin인 dihydrocherimolin, cherimolin-1을 분리하였으며, 그 이후 많은 연구자들에 의하여 이 식물의 씨앗과 뿌리로부터 새로운 acetogenin인 laherradurin,⁶⁾ otivarin,⁸⁾ itrabin, jetein,⁹⁾ molvizarin, motrilin,¹⁰⁾ cherimolin-2, almunequin,¹¹⁾ isocherimolin-1, isomolvizarin-1, isomolvizarin-2,¹²⁾ annogalene, annonsenegaline,¹³⁾ annocherin, (2,4)-*cis*-annocheirone과 (2,4)-*trans*-annocheirone¹⁴⁾을 분리 보고하였다.

Annona cherimolia 씨앗의 의약자원으로서 연구를 위한 기초로 활용하고자 화학성분 규명 및 생리활성

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 053-850-3620 (팩스) 053-850-3602

실험에 착수하여 계통적 분획과정을 거친 methanol층으로부터 acetogenin 화합물 1과 2를 분리하여 그 구조를 동정하였다. 화합물 1에 존재하는 3개의 carbinol center에 대한 absolute stereochemistry는 아직 밝혀지지 않았으므로 Mosher ester¹⁵⁻¹⁷방법으로 이를 확인하였다. 또한 화합물의 생리활성 중 세포독성을 알아보기 위해 brine shrimp lethality test (BST)^{18,19}를 실시하였다.

실험방법

실험재료 - 본 실험에 사용한 *Annona cherimolia*의 씨앗은 Hurov Botanicals and Seeds(Chula Vista, CA, U.S.A.)로부터 구입하여 음건·세절하여 사용하였다.

시약 및 기기 - 실험에 사용한 column chromatography용 silica gel은 Kieselgel 60(Merck Art. 7734, 9385, 7729)을, thin layer chromatography(TLC)

plate는 precoated Kieselgel 60 F₂₅₄(Merck Art. 5715)를 사용하였다. High performance liquid chromatography(HPLC)용 column은 μ Bondapak C₁₈(Waters, Milford, MA, U.S.A.)으로서 analytical용(3.9×150 mm)과 semi-preparative용(19×300 mm)을 사용하였다. 용매는 HPLC용, 특급 및 1급 시약을 사용하였다. Melting point는 Yanaco micro melting point apparatus(Fushimi-ku, Kyoto, Japan)를 사용하여 측정하였으며 온도보정은 하지 않았다. 선광도는 JASCO DIP-370 digital polarimeter(Hachioji, Tokyo, Japan)로 측정하였다. UV spectrophotometer는 Shimadzu UV-1601PC(Chiyoda-ku, Tokyo, Japan)를, FT-IR spectrometer는 JASCO FT/IR-300E(Hachioji, Tokyo, Japan)를, NMR은 Varian VXR 500S spectrophotometer(Palo Alto, CA, U.S.A.), mass spectrometry는 Quattro II spectrometer(Micromass, Cheshire, U.K.)로 측정하였으며, HPLC의 pump는 Waters 600E(Milford, MA, U.S.A.), detector는 Waters 486

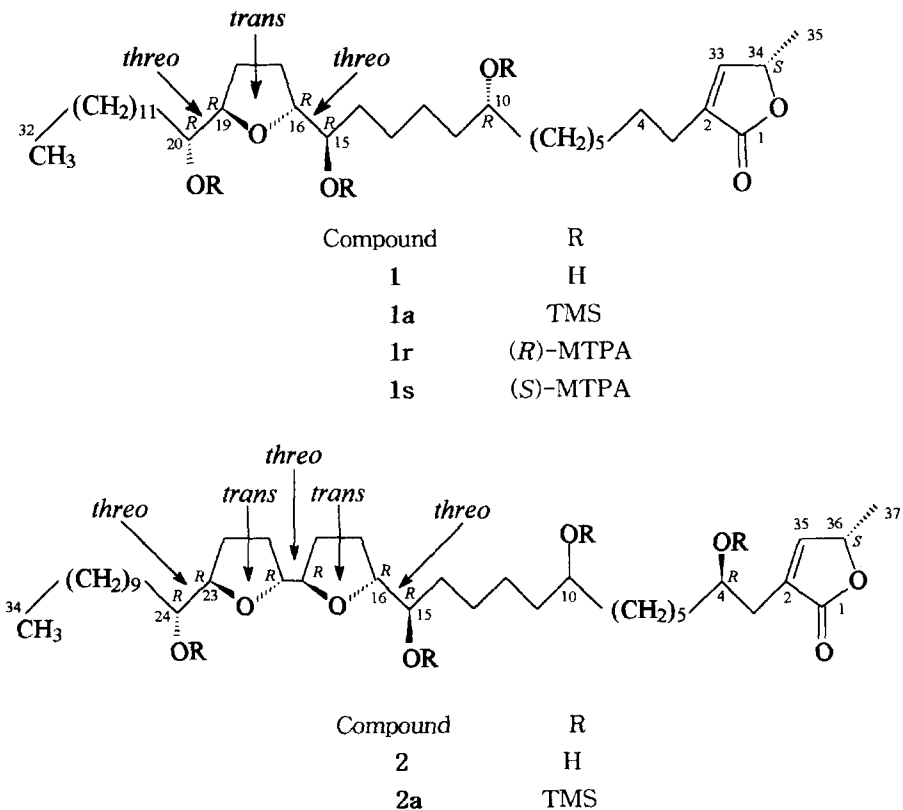


Fig. 1 - Structures of compound 1 (corrosolin), 2 (compound-2) and their derivatives.

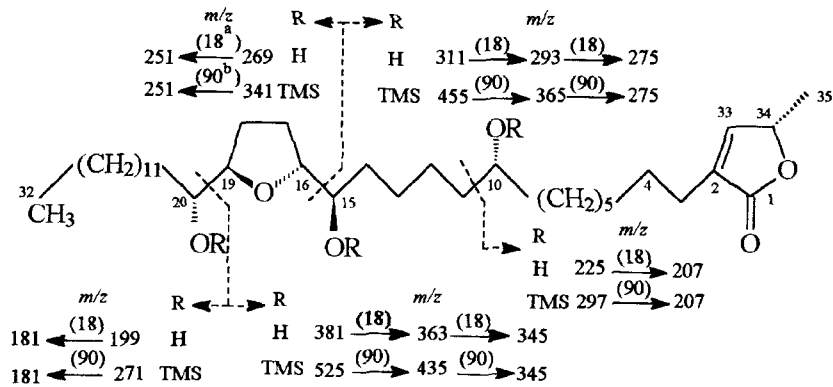


Fig. 2 - Diagnostic EIMS fragmentations of **1** (corrosolin) and its tri-TMS (**1a**) derivative. ^a: H₂O, ^b: TMSOH.

그리고 integrator는 영수 Autochro-win computer program(Seoul, Korea)을 사용하였다.

생리 활성의 측정 - 물 1에 38 g의 소금을 녹여서 해수를 조제한다. 뚜껑이 2/3 덮힌 새우를 부화시키는 작은 통에 해수를 넣고 뚜껑이 있는 쪽에 새우알을 넣어 뚜껑을 닫고 램프 아래서 새우가 부화되도록 2일간 둔다. 각 sample을 methylene chloride(불용시에는 약간의 methanol을 가한다.)에 녹여 5, 0.5, 0.05, 0.005 ppm을 함유하도록 각 농도당 3개씩의 sample을 조제한다. 조제한 sample을 완전히 휘발시킨다. 각 vial의 sample에 dimethyl sulfoxide(DMSO) 1적을 가하여 녹이고 해수를 5 ml씩 넣는다. 각 vial당 새우 10 마리씩 넣는다. 24시간 후 살아있는 새우를 세어서, LD₅₀를 Finney computer program으로 계산하여 측정한다.

추출 및 분리 - *Annona cherimolia*의 씨앗(8 kg)을 실온에서 95% ethanol로 4회 추출하여, 감압건조시켜 얻은 ethanol extract(F001, 700 g)를 물과 dichloromethane 혼액으로 분획하여 물에 가용성인 분획(F002, 300 g)과 dichloromethane에 가용성인 분획(F003, 400 g) 및 불용성인 경계면(F004)으로 나누고, F003을 hexane과 90% methanol성 수용액으로 계속 분획하여 methanol 분획(F005, 250 g)과 hexane 가용성인 분획(F006, 150 g)으로 나누었다. F005 250 g을 hexane-chloroform(gradient)과 chloroform-methanol(gradient) 용액으로 silica gel column chromatography를 실시하여 F₁에서 F₁₈로 나누고 그 중에서 F₁₂ 130 g을 chloroform-methanol(gradient) 용액으로 silica gel column chromatography를 3회 실시한 후

아래의 조건으로 HPLC를 행하여 화합물 **1**과 **2**를 얻었다. HPLC용 column은 μ Bondapak C₁₈(19×300 mm, 3.9×150 mm)을, 검출기는 UV detector(225 nm)를 사용하였다. 이동상으로 acetonitrile-water

Table I - ¹H-NMR spectral data* of **1** (corrosolin) and **2** (compound-2)

Position	¹ H-NMR (500 MHz)	
	1 (corrosolin)	2 (compound-2)
1	-	-
2	-	-
3a	1.1-1.6 m	2.53 ddt (15.1, 4.0, 1.4)
3b	1.1-1.6 m	2.40 ddt (15.1, 8.0, 1.4)
4	1.1-1.6 m	3.92 m
5-9	1.1-1.6 m	1.1-1.6 m
10	3.60 m	3.58 m
11-14	1.1-1.6 m	1.1-1.6 m
15	3.40 m	3.42 m
16	3.80 m	3.75 m
17a	1.65 m	1.68 m
17b	1.99 m	1.98 m
18a	1.65 m	1.68 m
18b	1.99 m	1.98 m
19	3.80 m	3.85 m
20	3.40 m	3.85 m
21a	1.1-1.6 m	1.68 m
21b	1.1-1.6 m	1.98 m
22a	1.1-1.6 m	1.68 m
22b	1.1-1.6 m	1.98 m
23	1.1-1.6 m	3.75 m
24	1.1-1.6 m	3.42 m
25-31	1.1-1.6 m	1.1-1.6 m
32	0.88 t (6.7)	1.1-1.6 m
33	6.99 q (1.5)	1.1-1.6 m
34	5.00 qq (6.4, 1.4)	0.88 t (6.5)
35	1.41 d (6.9)	6.98 q (1.8)
36		4.99 qq (6.4, 1.4)
37		1.43 d (7.5)

* Data are δ (ppm), multiplicity and J (in parentheses) in Hz from internal TMS in CDCl₃.

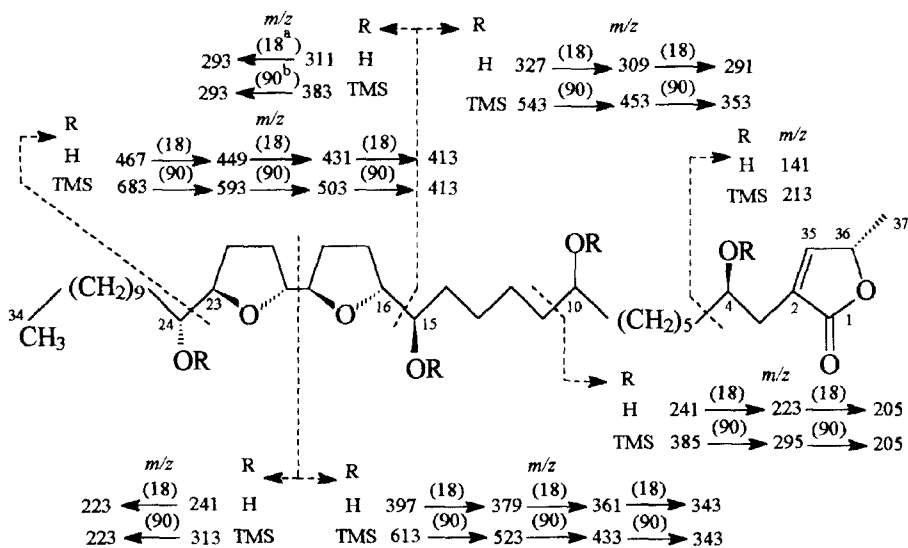


Fig. 3 - Diganostic EIMS fragmentations of 2 (compound-2) and its tetra-TMS (2a) derivative. ^a: H₂O, ^b: TMSOH.

(85%)를 사용하여, 유속은 μ Bondapak C₁₈(19×300 mm)일 경우 10 ml/min., μ Bondapak C₁₈(3.9×150 mm)일 경우는 1 ml/min.으로 실시하였다.

화합물 1 - mp 50.0~51.1°, $[\alpha]_D^{20} = +19.0^\circ$ (c, 0.2 in methanol), $UV_{max}^{\lambda_{EtOH}}$ nm (log, δ): 212.00(4.1), IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3420(OH), 1740(C=O of α , β -unsaturated γ -lactone), MS(EI) m/z : Fig. 2, ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : Table I.

화합물 2 - mp 95.0~96.0°, $[\alpha]_D^{20} = +16.0^\circ$ (c, 0.07% in CHCl₃), $UV_{max}^{\lambda_{EtOH}}$ nm (log δ): 216.30(4.0), IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3414(OH), 1752(C=O of α , β -unsaturated γ -lactone), MS(FAB) m/z : Fig. 3, ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ : Table I.

화합물 1과 2의 TMS 유도체⁽²⁰⁾ - 화합물 1과 2를 각각의 vial에 10 μ g씩 넣고 vacuum dessicator에서

24시간 건조시킨다. 건조시킨 sample에 pyridine 0.2 μ l와 N,O-bis-(trimethylsilyl)-acetamide(BSA) 2 μ l를 가하고 실온에서 5시간 정도 방치하여 화합물 1a와 2a를 얻었다.

화합물 1a - EIMS (m/z): Fig. 2.

화합물 2a - EIMS (m/z): Fig. 3.

화합물 1과 2의 S와 R-MTPA-esters⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ - 화합물 1과 2를 각각의 vial에 1 mg씩 넣고 CH₂Cl₂ 0.5 ml에 녹인 후, 순차적으로 pyridine 0.2 ml, 4-(di-methylamino)-pyridine 0.5 mg, (R)-(-)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)-phenylacetyl(MTPA) chloride 12 mg을 가한다. 혼합물을 실온에서 12시간 방치한 후 micro-column(0.6×6 cm)에 silica gel(230~400 mesh)로 충전한 후 hexane-CH₂Cl₂(1:2) 3~4 ml로 용출한다. 그 용출액을 휘발시킨 후 CH₂Cl₂ 5 ml를 가하고,

Table II - Chemical shift data of relevant protons of the per-(S)- and -(R)-MTPA ester derivatives of corosolin (1r and 1s)

MTPA configuration	Proton chemical shifts (δ_H)										
	C-10						mono-THF moiety				
	H-3	H-4	H-10	H-14	H-15	H-16	H-17a H-17b	H-18a H-18b	H-19	H-20	H-21
S	2.28	1.55	4.98	1.58	4.98	3.93	1.61 1.38	1.61 1.38	3.93	4.94	1.50
R	2.27	1.52	4.99	1.49	4.99	4.02	1.91 1.57	1.91 1.57	4.02	4.99	1.49
$\Delta\delta_H$ ($\delta_S - \delta_R$)	+0.01	+0.03	R ^a	+0.07	R ^a	-0.09	-0.30 -0.19	-0.30 -0.19	-0.09	R ^a	+0.10

^a Absolute configuration.

1% NaHCO₃(5 ml×3)와 H₂O(5 ml×2)로 세척한 후 얻은 CH₂Cl₂ 층을 휘발시켜 S Mosher ester(**1s**)를 얻었다. 위의 조작에서 (*R*)-(-)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)-phenylacetyl(MTPA) chloride 대신에(*S*)-(+)- α -methoxyl- α -(trifluoromethyl)-phenylacetyl chloride를 사용하여 (*R*)-Mosher ester(**1r**)를 얻었다.

화합물 **1r**과 **1s** - ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ : Table II.

결과 및 고찰

화합물 **1**과 **2**는 백색의 무정형결정으로 얻었다. IR spectrum에서 3420 cm⁻¹에서 OH기와 1740 cm⁻¹에서 α , β -unsaturated γ -lactone의 carbonyl기를 확인하였다. 화합물 **1**의 fast atom bombardment mass spectrometry(FABMS)에서 *m/z* 581에서 [M+H]⁺ peak를, 화합물 **1a**의 electron impact mass spectrometry(EIMS)에서 *m/z* 796에서 molecular ion peak를 확인하였다(Fig. 2). 화합물 **1a**는 EIMS에서 3개의 TMSOH 분자가 순차적으로 빠지는 것으로 이 화합물은 3개의 OH기를 가지는 것을 확인하였다(*m/z* 796, 706, 616, 526). 화합물 **1**의 ¹H-NMR spectrum에서 δ 1.41(H-35), δ 5.00(H-34), δ 6.99(H-33)으로 α , β -unsaturated γ -lactone을 가지는 것을 알 수 있다.^{8,21,22} 화합물 **1**의 ¹H-NMR spectrum에서 δ 3.60에서 하나의 multiple한 proton은 alkyl chain안에 있는 hydroxyl group의 특징적인 peak이다.²² 화합물 **1a**의 EIMS에서 *m/z* 297의 peak로부터 C-10번에 OH기가 결합된 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2). 그리고, 화합물 **1a**의 EIMS로부터 나머지 OH기와 tetrahydrofuran(THF) 환의 위치를 확인한 결과 OH기는 C-15, C-20에 위치하고, THF환은 C-16과 C-20 사이에 위치하였다. C-15/C-16과 C-19/C-20의 relative stereochemistry는 ¹H-NMR spectrum에서 δ 3.40에서 2개의 proton peak를 확인함으로써 C-15/C-16과 C-19/C-20의 stereochemistry는 *threo* 구조임을 확인하였다.²³ THF환의 relative stereochemistry는 화합물 **1**의 ¹H-NMR spectrum에서 δ 1.99(H-17b/H-18b)와 δ 1.65(H-17a/H-18a)에서의 대칭적인 peak를 확인함으로써 *trans* form임을 확인하였다.^{24,25} 이상의 결과와 문헌과의 비교에서 화합물 **1**은 mono-THF환과 3개의 OH기를 가진 corrosolin²⁶임을 확인·동정하였다.

Corrosolin은 *Annona muricata*에서만 분리·보고되었으며 현재까지 carbinol carbon의 absolute configuration은 결정되어 있지 않았다. 그래서, 화합물 **1**의 C-10, C-15와 C-20의 absolute stereochemistry를 확인하기 위하여, tri-(*R*)- 과 -(*S*)-methoxytrifluoromethylphenyl acetic acid(MTPA) ester 유도체(**1r** 과 **1s**)를 합성하여 **1r**과 **1s**의 ¹H-NMR spectra를 비교·분석하는 Mosher ester methodology¹⁵⁻¹⁷를 사용하였다. δ_S - δ_R 값은 chain 부위에는+값을, mono-THF환 쪽에는-값을 나타내므로 C-15와 C-20의 absolute configuration은 *R*임을 알 수 있다(Table II). C-10의 OH기는 aliphatic chain의 중간에 위치하므로, 인접한 methylene proton(H-9 와 H-11)의 chemical shift는 현재의 NMR 기술을 이용해서는 구별할 수 없다. 또한, **1r**과 **1s**의 correlated spectroscopy(COSY) spectra에서 H-9와 H-11의 methylene proton의 chemical shift 치가 변화하는 크기의 직접적인 관찰은 자기 자신의 correlation signal과 H-14의 correlation signal의 중첩 때문에 불가능하다. 또한, H-14와 H-15에 대한 Mosher 잔기의 반자성 효과는 C-10의 경우가 C-15와 C-20보다 훨씬 약하다. 그러므로, 사용될 수 있는 유일한 signal은 lactone 환 부위에 있는 proton들의 signal로서, 동정할 수 있는 가장 가까운 공명은 H-4와 H-3이며 C-10으로부터 각각 6개와 7개의 결합으로 떨어져 있다. 모델 화합물인 6-undecanol과 8-pentadecanol의 (*R*)-MTPA ester의 두 개의 methyl group의 $\Delta\delta_H$ 값은 0.039 ppm과 0.007 ppm으로서 측정된 proton으로부터 6개와 7개 결합으로 떨어져 존재하는 carbinol center의 absolute stereochemistry를 예측하는데 사용된다.²⁷ 두 MTPA 유도체(**1r** 과 **1s**)들의 H-3과 H-4의 chemical shift에서 δ_S - δ_R 값은 +0.03과 +0.01 ppm으로 특징있는 차이를 보여 주었으므로, C-10번 위치의 absolute stereochemistry는 *R* configuration임을 확인하였다. 그러므로, 화합물 **1**의 3개의 carbinol center인 C-10, C-15, C-20의 absolute configuration은 모두 *R*이다.

화합물 **2**의 IR spectrum에서 3414 cm⁻¹에서 OH기와 1752 cm⁻¹에서 α , β -unsaturated γ -lactone의 carbonyl기를 확인하였다. 화합물 **2**의 FABMS에서 *m/z* 639에서 [M+H]⁺ peak를, 화합물 **2a**의 EIMS에서 *m/z* 926에서 molecular ion peak를 확인하였다(Fig. 3). 화합물 **2**의 ¹H-NMR spectrum에서 δ 1.43

(H-37), δ 2.40(H-3b), δ 2.53(H-3a), δ 3.92(H-4), δ 4.99(H-36), δ 6.98(H-35)로 α , β -unsaturated γ -lactone과 C-4번에 OH기를 가지는 것을 알 수 있다. 화합물 2의 $^1\text{H-NMR}$ spectrum에서 δ 3.0에서 δ 4.0까지의 8개의 proton과 화합물 2a의 EIMS에서 4개의 TMSOH 분자가 순차적으로 빠지는 것으로 이 화합물은 4개의 OH기와 bis-THF환을 가지는 것을 확인하였다(m/z 926, 836, 746, 656, 566). 그리고 화합물 2의 $^1\text{H-NMR}$ spectrum에서 δ 3.58에서 하나의 multiple한 proton과 화합물 2a의 EIMS spectrum에서 m/z 385 peak로부터 C-10번에 OH기가 결합된 것을 확인하였다. 그리고, 화합물 2a의 EIMS로부터 나머지 OH기와 THF환의 위치를 확인한 결과 OH기는 C-4, C-15, C-24에 위치하고, THF환은 C-16과 C-23 사이에 위치하였다. C-15/C-16, C-19/C-20, C-23/C-24의 relative stereochemistry는 화합물 2의 $^1\text{H-NMR}$ spectrum에서 δ 3.41에서 2개의 proton peak를 확인함으로써 C-15/C-16, C-19/C-20, C-23/C-24의 stereochemistry는 *threo* 구조임을 확인하였다. THF환의 relative stereochemistry는 화합물 2의 $^1\text{H-NMR}$ spectrum에서 δ 1.98(H-17b/H-18b, H-21b/H-22b)과 δ 1.68(H-17a/H-18a, H-21a/H-22a)에서의 대칭적인 peak를 확인함으로써 *trans* form임을 확인하였다. 이상의 결과와 문헌과의 비교에서 화합물 2는 bis-THF 환과 4개의 OH기를 가진 compound-2²⁸임을 확인·동정하였다.

각 화합물에 대한 brine shrimp lethality test (BST)에 의한 cytotoxicity를 측정한 결과 LD₅₀치가 화합물 1은 $3.02 \times 10^{-1} \mu\text{g}/\text{m}^{\circ}$ 이고 화합물 2는 $4.02 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^{\circ}$ 로 나타났다. 이 방법에서 LD₅₀가 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이하이면 활성이 있다고 판단하며, 따라서 각 화합물은 뚜렷한 세포독성을 나타내었다.

결 론

*Annona cherimolia*의 씨앗을 95% ethanol로 추출한 후, 몇 단계의 분획과정을 거쳐 얻은 F005를 open column chromatography와 HPLC를 실시하여 화합물 1과 2를 분리하였다. 이 화합물에 대한 화학적 및 분광학적 data를 종합하여 화합물 1은 annonaceous acetogenin으로서, 말단에 γ -lactone을 가지며 3개의 OH기와 mono-tetrahydrofuran(THF)환을 가지며, Mo-

sher ester 방법에 의해 absolute stereo-chemistry를 결정한 결과 10*R*, 15*R*, 16*R*, 19*R*, 20*R*인 corrosolin임을 확인·동정하였고, 화합물 2는 annonaceous acetogenin으로서 말단에 γ -lactone을 가지며 4개의 OH기와 bis-THF환을 가진 compound-2임을 확인·동정하였다. 화합물 1과 2는 brine shrimp lethality test(BST)를 이용한 생리활성 실험에서 상당한 세포독성을 나타내었다. 이 화합물은 기지물질이지만 이 식물에서는 처음 분리되었다.

감사의 말씀

이 논문은 1999년 대구효성가톨릭대학교 교비해외 파견 연구지원금에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Mikolajczak, K. L., McLaughlin, J. L. and Rupprecht, J. K.: Control of pests with Annonaceous acetogenins. U.S. Patent, No. 4, 855, 319 (1989).
- 2) Morre, J. D., Decabo, R. D., Farley, C., Oberlies, N. H. and McLaughlin, J. L.: Mode of action of bullatacin, a potent antitumor acetogenin: Inhibition of NADH oxidase activity of HELA and HL-60, but not liver, plasma membranes. *Life Sci.*, **56**, 343 (1995).
- 3) Fies, R. E.: "Annonaceae", in "Die Nat rlichen pflanzenfamilien", Engler, A.; Prantl, K. Eds. 2 ed. Dunker and Humbolt, Berlin, Vol. 17 (1959).
- 4) Barriga, H. G.: Flora Medicinal de Colombia. *Bot nica, Bogot*, pp. 1-30 (1974).
- 5) Leboeuf, M., Legueut, C., Cavé, A., Desconclois, J. E., Forgacs, P. and Jacquemin, H.: Alkaloids of Annonaceae. X X XI: *Alkaloids of Annona muricata*. *Plant Med.*, **42**, 37 (1981).
- 6) Rios, J. L., Cortes, D. and Valverde, S.: Acetogenins, aporphinoids, and azaanthraquinone from *Annona cherimolia* seed. *Planta Med.*, **55**, 321 (1989).
- 7) Cortes, D., Rios, J. L., Villar, A. and Valverde, S.: Cherimoline et dihydrocherimoline: deux nouvelles γ -lactones bis-tetrahydrofuranniques possédant une activité antimicrobienne. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3199 (1984).

- 8) Rupprecht, J. K., Hui, Y.-H. and McLaughlin, J. L. : Annonaceous acetogenins : A review. *J. Nat. Prod.* **53**, 237 (1990).
- 9) Cortes, D., Myint, S. H., Leboeuf, M. and Cavé, A. : A new type of cytotoxic acetogenins : the tetrahydrofuranic β -hydroxy methyl γ -lactones. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6133 (1991).
- 10) Cortes, D., Myint, S. H. and Hocquemiller, R. : Molvizarin and motrilin : two novel cytotoxic bis-tetrahydrofuranic γ -lactone acetogenins from *Annona cherimolia*. *Tetrahedron*, **47**, 8195 (1991).
- 11) Cortes, D., Myint, S. H., Dupont, B. and Davoust, D. : Bioactive acetogenins from seeds of *Annona cherimolia*. *Phytochemistry*, **32**, 1475 (1993).
- 12) Duret, P., Gromek, D., Hocquemiller, R. and Cavé, A. : Isolation and structure of three new bis-tetrahydrofuranic acetogenins from the roots of *Annona cherimolia*. *J. Nat. Prod.*, **57**, 911 (1994).
- 13) Sahpaz, S., Gonz lez, M. C., Hocquemiller, R. Zafra-Polo, M. C. and Cortes, D. : Annosenegalin and annogalene : two cytotoxic mono-tetrahydrofuran acetogenins from *Annona senegalensis* and *Annona cherimolia*. *Phytochemistry*, **42**, 103 (1996).
- 14) Woo, M. H., Kim, D. H., Fotopoulos, S. S. and McLaughlin, J. L. : Annocherin and (2,4)-*cis*- and *trans*-annocherionones : mono-THF annonaceous acetogenins with 7-carbonyl groups isolated from *Annona cherimolia*. *J. Nat. Prod.*, submitted (1999).
- 15) Meyer, B. N., Ferrigni, N. R., Putnam, J. E., Jacobson, L. B., Nichols, D. E. and McLaughlin, J. L. : Brine shrimp : a convenient general bioassay for active plant constituents. *Planta Med.*, **45**, 31 (1982).
- 16) McLaughlin, J. L. : "Methods in Plant Biochemistry", Hostettmann, K. Ed., Academic Press, London, 6, pp. 1-35 (1991).
- 17) Gu, Z. M., Fang, X. P., Zeng, L., Kozlowski, J. F. and McLaughlin, J. L. : Novel cytotoxic Annonaceous acetogenins : (2,4-*cis*- and *trans*)-bulladecinones from *Annona bullata* (Annonaceae). *Bioorg. Med. Chem.*, **4**, 473 (1994).
- 18) Dabrah, T. T. and Sneden, A. : Rollinacin and isorollinacin, cytotoxic acetogenins from *Rollinia papilionella*. *Phytochemistry*, **23**, 2013 (1984).
- 19) Fang, X.-P., Rieser, M. J., Gu, Z.-M., Zhao, G.-X. and McLaughlin, J. L. : Annonaceous acetogenins : an updated review. *Phytochem. Anal.*, **4**, 27 (1993).
- 20) Laprevote, O., Girard, C. and Das, B. C. : Formation of gas-phase lithium complexes from acetogenins and their analysis by fast atom bombardment mass spectrometry. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5237 (1992).
- 21) Born, L., Lieb, F., Lorentzen, J. P., Moeschler, H., Nonfon, M., Sollner, R. and Wendisch, D. : The relative configuration of acetogenins isolated from *Annona squamosa* : annonin I (squamocin) and annonin IV. *Planta Med.*, **56**, 312 (1990).
- 22) Jossang, A., Dubaele, B. and Cavé, A. : Deux nouvelles acetogenines monotetrahydrofuraniques cytotoxiques : l'annonacine et la montanacine. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1861 (1990).
- 23) Cortes, D., Myint, S. H., Laurens, A., Hocquemiller, R., Leboeuf, M. and Cave, A. : Corossolon et corossolin, deux nouvelles γ -lactones mono-tetrahydrofuraniques cytotoxiques. *Can. J. Chem.*, **69**, 8 (1991).
- 24) Rieser, M. J., Fang, X.-P., Anderson, J. E., Miesbauer, L. R., Smith, D. L. and McLaughlin, J. L. : Muricatetrocins A and B and gigantetrocin B : three new cytotoxic monotetrahydrofuran-ring acetogenins from *Annona muricata*. *Helv. Chim. Acta*, **76**, 2433 (1993).
- 25) Rieser, M. J., Hui, Y.-H., Rupprecht, J. K., Kozlowski, J. F., Wood, K. V., McLaughlin, J. L., Hanson, P. R., Zhuang, Z.-P. and Hoye, T. R. : Determination of absolute configuration of stereogenic carbinol centers in Annonaceous acetogenins by ^1H - and ^{19}F -NMR analysis of Mosher ester derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10203 (1992).
- 26) Dale, J. A. and Mosher, H. S. : Nuclear magnetic resonance enantiomer reagents. Configurational correlations via nuclear magnetic resonance chemical shifts of diastereomeric mandelate, *O*-methylmandelate, and α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate(MTPA) esters. *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 512 (1973).
- 27) Nishioka, S., Araya, H., Murasaki, C., Sahai, M. and Fujimoto, Y. : *Nat. Prod. Lett.* **5**, 117 (1994).
- 28) Araya, H., Fujimoto, Y. and Hirayama, K. : Structural elucidation of tetrahydrofuranic acetogenins by means of precursor-ion scanning method. *J. Synth. Org. Chem.*, **52**, 765 (1994).