

## *Asimina triloba* 씨앗으로부터 세포독성 Annonaceous Acetogenin으로서의 2,4-*cis*- 및 *trans*-isoannonacin

우미희\*, 김달환, 정순자, 김종원

대구효성가톨릭대학교 약학대학

### 2,4-*cis*- and *trans*-isoannonacin; Cytotoxic Ketolactone Annonaceous Acetogenins from the Seeds of *Asimina triloba*

Mi Hee Woo\*, Dal Hwan Kim, Soon Ja Jung and Chong Won Kim

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

**Abstract** – Most Annonaceous acetogenins are potently bioactive and offer exciting potential as new antitumor, pesticidal and other bioactivites. The major mode of action of the acetogenin is inhibition of electron transport in the mitochondria. Two known cytotoxic ketolactone Annonaceous acetogenins, (2,4-*cis*)-isoannonacin (compound 1) and (2,4-*trans*)-isoannonacin (compound 2), have been isolated from *Asimina triloba* (Annonaceae) by bioactivity directed fractionation. The structures were characterized on the basis of chemical and spectral data. Compounds 1 and 2, which are known but are first isolated from the seeds of this species, were obtained. In brine shrimp lethality test (BST), 1 and 2 exhibited cytotoxicity.

**Key words** – Annonaceous acetogenin; *Asimina triloba*; 2,4-*cis*- and *trans*-isoannonacin; cytotoxicity.

Annonaceae로부터 분리되는 Annonaceous acetogenin은 생물학적 활성이 높은 성분으로, 암 세포의 mitochondrial electron transport의 저해와 plasma membrane의 NADH oxidase의 저해를 통해 항암, 살충, 면역억제, 항균 등의 강한 작용을 나타낸다.<sup>1-4)</sup>

Annonaceous acetogenin은 1982년 Jolad 등이<sup>5)</sup> 백혈병 치료에 효과가 있는 uvaricin을 *Uvaria accuminata*로부터 분리한 이후로 최근까지 Annonaceae의 *Annona*, *Asimina*, *Goniothalamus*, *Rollinia*, *Uvaria* 및 *Xylopia* 속으로부터 새로운

acetogenin의 분리가 계속되어 현재 26속으로부터 약 230종 이상의 acetogenin이 보고 되고 있다.

*Asimina triloba* (L.) Dunal (Annonaceae)은 paw paw tree로서 알려져 있으며 미국 동부 원산이고 동부의 Nebraska에서 중부의 Oklahoma에 걸쳐 분포한다.<sup>6)</sup>

Paw paw tree의 식물학적 연구로는 그 과일과 씨앗으로부터 oil, lipid, fatty acid, protein이 분리되었고,<sup>7-10)</sup> tannin,<sup>11)</sup> sitosterol,<sup>9)</sup> caffeic acid<sup>12)</sup>와 procyanidin, quercetin,<sup>12)</sup> quercetin glycoside<sup>13)</sup> 같은 flavonoid 류 그리고, 상당수의 isoquinoline alkaloid가 분리되었다.<sup>14)</sup> 1960년 Vines 등은<sup>14)</sup> 씨앗으로부터 구조성의 alkaloid인 asiminine의 보고와

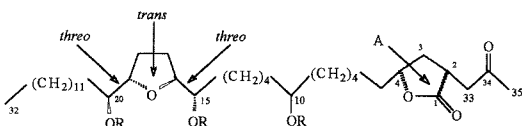
\*교신저자 : 053-850-3620

또다른 alkaloid인 anaboline의 발견에 의해 이 식물이 의약으로서의 가치가 인정되었다. 1989년 Rupprecht 등은 이 식물의 씨앗과 줄기 껍질로부터 높은 cytotoxicity와 활성이 큰 항암, 살충 효과를 가진 asimicin<sup>7)</sup>을 분리하여 구조를 결정하였다.

1992년 Zhao 등은 이 식물의 줄기 껍질로부터 11종의 새로운 acetogenin [trilobacin,<sup>15)</sup> *cis*- and *trans*-annonacin A-one, *cis*- and *trans*-gigantetrocin-A-one, *cis*-isoannonacin,<sup>16)</sup> asimin, asiminacin, asiminecin,<sup>17)</sup> bullatin, bullanin<sup>18)</sup>]을 분리하여 그 구조를 밝혔으며, 3종의 amide<sup>15,16)</sup>와 1종의 lignan<sup>18)</sup>을 분리보고 하였다. 그리고, 1995년 Woo 등은 이 식물의 씨앗으로부터 8종의 새로운 acetogenin [16,19-*cis*-murisolin, murisolin A,<sup>19)</sup> asimilobin, *cis*- and *trans*-murisolinones,<sup>20)</sup> asitribin, asiminenins A and B<sup>21)</sup>]을 분리하는 등 *Asimina triloba*에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 본 실험에서는 *Asimina triloba* 씨앗의 의약 자원으로 연구에 활용하여 기초로서 화학성분 규명 및 생리 활성 실험에 착수하여 계통적 분획과정을 거친 MeOH 층으로부터 화합물 1과 2를 분리하여 그 구조를 동정하였다. 이 화합물들은 기지물질이지만 이 식물의 씨앗에서는 처음 발견되었다. 화합물의 생리활성을 알아보기 위해 brine shrimp lethality test (BST)<sup>22,23)</sup>를 실시한 결과 화합물 1과 2는 상당한 cytotoxicity를 나타내었다.

## 재료 및 방법

**실험 재료**-본 실험에 사용한 *Asimina triloba*의 씨앗은 미국의 Washington DC에 있는 PawPaw Foundation으로부터 구입하여 음건 세절하여 사용



Compound	A	R	Compound	A	R
1	<i>cis</i>	H	2	<i>trans</i>	H
1a	<i>cis</i>	Ac	2a	<i>trans</i>	Ac
1b	<i>cis</i>	TMSi	2b	<i>trans</i>	TMSi

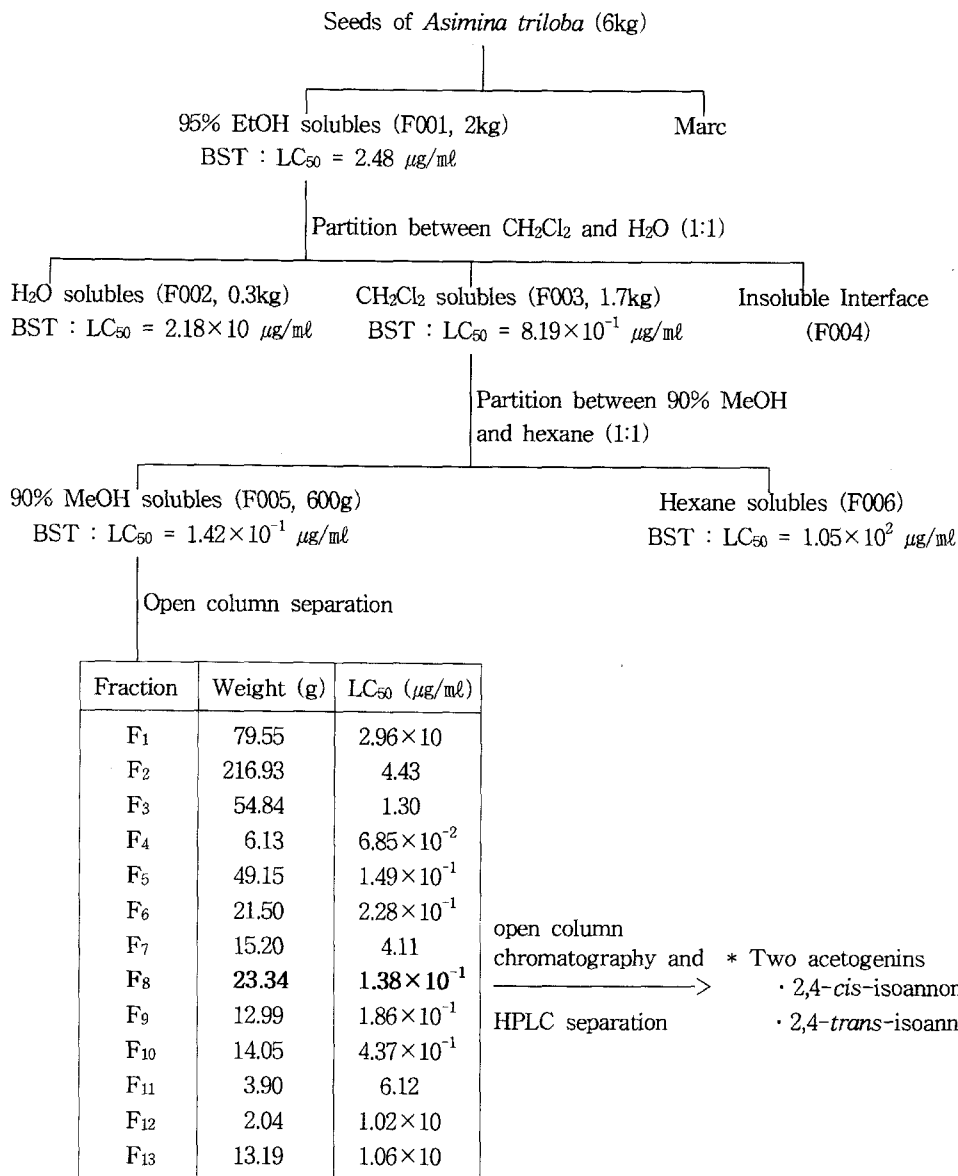
**Fig. 1.** Structures of the acetogenins 1 and 2, and related compounds.

하였다.

**시약 및 기기**-실험에 사용한 column chromatography 용 silica gel은 Kieselgel 60(Merck Art. 7734, 9385, 7729)을, TLC plate는 precoated Kieselgel 60 F<sub>254</sub>(Merck Art. 5715)를, HPTLC plate는 Kieselgel 60 F<sub>254</sub>(Merck Art. 5628)를 사용하였다. HPLC 용 column은  $\mu$ Bondapak C<sub>18</sub>으로서 analytical 용(3.9×300 mm)과 semi-preparative 용(19×300 mm)을 사용하였다. 용매는 HPLC 용, 특급 및 1급 시약을 사용하였다. Melting point는 Yanaco micro melting point apparatus를 사용하여 측정하였으며 온도보정은 하지 않았다. Polarimeter는 JASCO DIP-370 digital polarimeter를 사용하였다. UV spectrophotometer는 Shimadzu UV1601PC, FT-IR spectrophotometer는 Jasco FT/IR-300E, NMR은 Bruker AM-300 spectrophotometer, Mass는 Qattro II spectrometer로 측정하였으며, HPLC의 pump는 Waters 600, detector는 Waters 486 그리고 integrator는 영린 Autochro-win computer program을 사용하였다.

**생리 활성의 측정**-물 1 l에 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 ppm, 0.5 ppm, 0.05 ppm, 0.005 ppm을 함유하도록 각 농도당 3개씩의 sample을 조제한다. 조제한 sample을 완전히 휘발시킨다. 각 vial의 sample에 DMSO 1적을 가하여 녹이고 해수를 5 ml 씩 넣는다. 각 vial 당 새우 10마리씩 넣는다. 24시간 후 살아있는 새우를 세어서, LC<sub>50</sub>를 Finney computer program으로 계산하여 측정한다.

**추출 및 분리**-Scheme I에 나타낸 바와 같이 *Asimina triloba*의 씨앗(6 kg)을 실온에서 95% ethanol로 4회 추출하여, 감압건조시켜 얻은 EtOH ext. (F001, 2 kg)를 물과 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 혼액으로 분획하여 물에 가용성인 분획(F002, 0.3 kg)과 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 가용성인 분획(F003, 1.7 kg) 및 불용성인 경계면(F004)으로 나누고, F003를 hexane과 90% methanol 성수용액으로 더욱 더 분획하여 methanol 가용성 분



**Scheme 1.** Fractionation and separation procedures of the compounds from *Asimina triloba* seeds.

획(F005, 600 g)과 hexane 가용성 분획(F006, 1.1 kg)으로 나누었다. F005 600 g을 Hexane-CHCl<sub>3</sub> (gradient)과 CHCl<sub>3</sub>-MeOH (gradient) 용액으로 SiO<sub>2</sub> column chromatography를 실시하여 F<sub>1</sub>에서 F<sub>13</sub>으로 나누고 그 중에서 F<sub>8</sub> 23.34 g을 CHCl<sub>3</sub>-MeOH (gradient) 용액으로 SiO<sub>2</sub> column chromatography를 3회 실시한 후 아래의 조건으로 HPLC를 행하여 화합물 1과 2를 각각 분리하였다. HPLC 용 column은 μBondapak C<sub>18</sub>(19×300

mm, 3.9×300 mm)을 검출기는 UV detector(230 nm)를 사용하였다. 이동상으로 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O(85:15), CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O(75:25), CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (gradient)를 사용하였으며, 유속은 μBondapak C<sub>18</sub>(3.9×300 mm) 일 경우 1 ml/min., μBondapak C<sub>18</sub>(19×300 mm) 일 경우는 10 ml/min.으로 실시하였다.

**화합물 1** - mp 95.0~96.0°C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+20°(c=0.07%, CHCl<sub>3</sub>); λ<sub>max</sub>(logε) 205.20(3.8); IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3414(OH), 1752(C=O of α,β-unsaturated

**Table I.**  $^1\text{H-NMR}$  spectral data of 1, 1a, 2 and 2a ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ).

No.	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz)			
	1	1a	2	2a
1	-	-	-	-
2	3.05m	3.06m	3.02m	3.01m
3a	1.41m	1.40m	1.99m	1.99m
3b	2.60m	2.65m	2.20m	2.20m
4	4.39m	4.39m	4.54m	4.54m
5a	1.58m	1.57m	1.41m	1.57m
5b	1.69m	1.68m	1.58m	1.68m
6~9	1.1~1.6m	1.1~1.6m	1.1~1.6m	1.1~1.6m
10	3.59m	4.84m	3.59m	4.84m
11~14	1.1~1.6m	1.1~1.6m	1.1~1.6m	1.1~1.6m
15	3.41m	4.84m	3.41m	4.84m
16	3.80m	3.96m	3.80m	3.96m
17a	1.70m	1.56m	1.70m	1.56m
17b	1.98m	1.96m	1.98m	1.96m
18a	1.70m	1.56m	1.70m	1.56m
18b	1.98m	1.96m	1.98m	1.96m
19	3.80m	3.96m	3.80m	3.96m
20	3.41m	4.84m	3.41m	4.84m
21~31	1.1~1.6m	1.1~1.6m	1.1~1.6m	1.1~1.6m
32	0.88t	0.88t	0.88t	0.88t
33a	2.61m	2.65m	2.68m	2.65m
33b	3.12m	3.06m	3.04m	3.01m
34	-	-	-	-
35	2.19 s	2.20 s	2.19 s	2.20 s
10-OAc		2.04 s		2.04 s
15-OAc		2.10 s		2.10 s
20-OAc		2.07 s		2.07 s

$\gamma$ -lactone): EI-Mass( $m/z$ ): Fig. 2;  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : Table I.

**화합물 2** - mp 95.0~96.0°C;  $[\alpha]_D^{20} + 20^\circ$  (c=0.07%,  $\text{CHCl}_3$ );  $\lambda_{\text{max}}$  (log $\epsilon$ ) 205.20(3.8); IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3414(OH), 1752(C=O of  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ -lactone); EI-Mass( $m/z$ ): Fig. 2;  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : Table I.

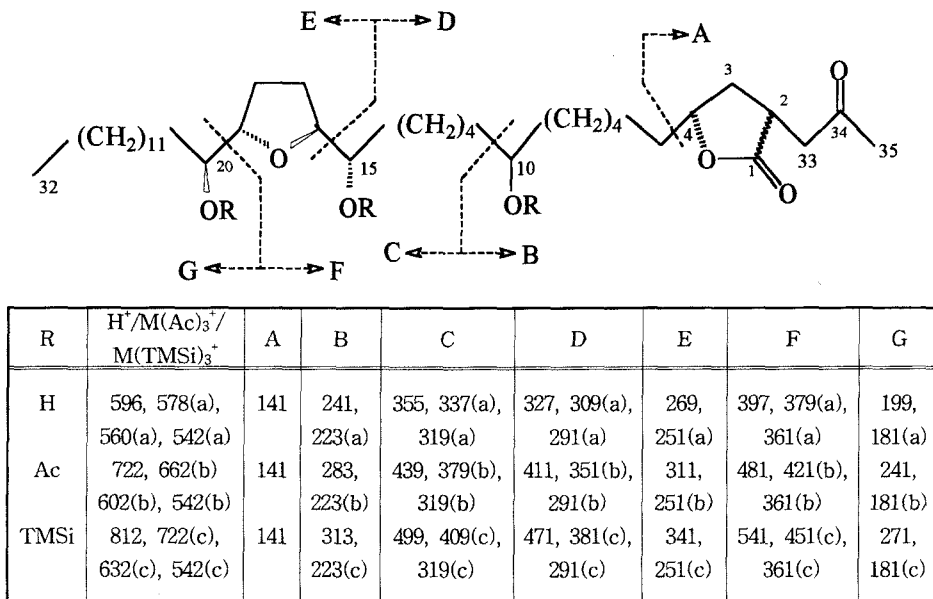
**화합물 1과 2의 acetate 유도체**<sup>24)</sup> - 화합물 1과 2를 각각의 vial에 2 mg씩 넣고 methylene chloride 1 ml에 녹이고 anhydrous pyridine 2 drop과 acetic anhydride 2 drop을 가하여 실온에서 하루 방치하여 화합물 1a와 2a를 얻었다.

**화합물 1a** - EI-MS( $m/z$ ): Fig. 2;  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : Table I.

**화합물 2a** - EI-MS( $m/z$ ): Fig. 2;  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : Table I.

**화합물 1과 2의 TMSi 유도체**<sup>25)</sup> - 화합물 1과 2를 각각의 vial에 10  $\mu\text{g}$ 씩 넣고 vacuum dessicator에서 24시간 건조시킨다. 건조시킨 sample에 0.2  $\mu\text{l}$  pyridine과 2  $\mu\text{l}$  N,O-bis-(trimethylsilyl)-acetamide(BSA)를 가하고 실온에서 5시간 정도 방치하여 화합물 1b와 2b를 얻었다.

**화합물 1b** - EI-MS( $m/z$ ): Fig. 2.



**Fig. 2.** Diagnostic EI-MS fragmentation of compounds 1 and 2 and their triacetate and tri-TMSi derivatives. (a) : loss of  $\text{H}_2\text{O}$ ( $m/z$  18); (b) : loss of  $\text{HOAc}$ ( $m/z$  60); (c) : loss of TMSi-OH( $m/z$  90).

화합물 2b - EI-MS( $m/z$ ): Fig. 2.

## 결과 및 고찰

화합물 1은 백색의 무정형 결정으로 얻었다. 화합물 1a의 EI-MS spectrum에서  $m/z$  722에서 molecular ion peak와 1b의 EIMS spectrum에서  $m/z$  812에서 molecular ion peak를 각각 확인하였다 (Fig. 2). 화합물 1의  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서  $\delta$ 4.39 (H-4),  $\delta$ 3.05 (H-2),  $\delta$ 1.41 (H-3a),  $\delta$ 2.60 (H-3b),  $\delta$ 2.61 (H-33a),  $\delta$ 3.12 (H-33b),  $\delta$ 2.19 (H-35)는 (2,4-*cis*)-ketolactone의 특징적인 peak로서 말단에 (2,4-*cis*)-ketolactone이 존재함을 알 수 있다.<sup>26,27</sup> 화합물 1의  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서  $\delta$ 3.2에서  $\delta$ 4.0까지의 5개의 proton이 1a로 acetyl화 됨에 따라 3개의 proton이 1.35 ppm 정도 downfield shift 된 것으로 보아 이 화합물은 3개의 OH 기와 mono-THF 환이 존재하는 것을 확인할 수 있다. 화합물 1의  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서  $\delta$ 3.59에서 하나의 multiplet proton은 alkyl chain 안에 있는 hydroxyl group의 특징적인 peak이다.<sup>27</sup> 화합물 1a의 EI-MS spectrum에서  $m/z$  283과 1b의 EI-MS spectrum에서  $m/z$  313의 peak로부터 C-10번에 OH 기가 결합된 것을 확인할 수 있었다. 그리고 화합물 1a와 1b의 EI-MS spectrum으로부터 나머지 OH 기와 THF 환의 위치를 확인한 결과 OH 기는 C-15, C-20에 위치하고, THF 환의 위치는 C-16과 C-19 사이에 위치하였다. OH 기와 THF 환 사이의 relative stereochemistry를 확인하는 방법은 *threo* form 일 경우에는  $^1\text{H-NMR}$ 에서 THF 환에 인접하여 hydroxyl 기가 결합된 methine proton은  $\delta$ 3.40 부근에 나타나고, *erythro* form 일 경우에는  $^1\text{H-NMR}$ 에서 THF 환에 인접하여 hydroxyl 기가 결합된 methine proton은  $\delta$ 3.80 부근에 나타난다.<sup>28</sup> 이것으로 C-15/C-16과 C-19/C-20의 relative stereochemistry를 확인한 결과 화합물 1의  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서  $\delta$ 3.41에서 2개의 proton peak를 확인함으로써 *threo* form임을 확인하였다. THF 환의 relative stereochemistry는  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서 THF 환이 *trans* form 일 경우  $\delta$ 2.00 부근의 peak와  $\delta$ 1.65 부근의 peak가 대칭적으로 나타나지만, *cis* form 일 경우에는  $\delta$ 1.90~

2.05 사이에서 broad하게 peak가 나타난다.<sup>29,30</sup> 화합물 1의  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서  $\delta$ 1.98에서 (H-17b/H-18b)와  $\delta$ 1.70 (H-17a/H-18a)에서의 대칭적인 peak를 확인함으로써 THF 환의 relative stereochemistry는 *trans* form임을 확인하였다. 위의 결과로서 C-15에서 C-20까지의 THF 환 주위의 relative stereochemistry를 보면 *threo/trans/threo* 구조를 가진다. 이상의 결과와 문헌과의 비교에서 화합물 1은 (2,4-*cis*)-isoannonacin<sup>31</sup>임을 확인·동정하였다.

화합물 2를 백색의 무정형 결정으로 얻었다. 화합물 2a의 EI-MS spectrum에서  $m/z$  722와 2b의 EI-MS spectrum에서  $m/z$  812에서 각각의 molecular ion peak를 확인하였다 (Fig. 2). 화합물 2의  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서  $\delta$ 4.54 (H-4),  $\delta$ 3.02 (H-2),  $\delta$ 1.99 (H-3a),  $\delta$ 2.20 (H-3b),  $\delta$ 2.68 (H-33a),  $\delta$ 3.04 (H-33b),  $\delta$ 2.19 (H-35)는 (2,4-*trans*)-ketolactone의 특징적인 peak로서 말단에 (2,4-*trans*)-ketolactone이 존재함을 확인할 수 있다. 화합물 2의  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서  $\delta$ 3.2에서  $\delta$ 4.0까지의 5개의 proton이 2a로 acetyl화 됨에 따라 3개의 proton이 1.35 ppm 정도 downfield shift 된 것으로 보아 이 화합물은 3개의 OH 기와 mono-THF 환이 존재하는 것을 확인할 수 있다. 화합물 2의  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서  $\delta$ 3.59의 하나의 multiplet proton과 2a의 EI-MS spectrum에서  $m/z$  283과 2b의 EI-MS spectrum에서  $m/z$  313의 peak로부터 C-10번에 OH 기가 결합된 것을 확인할 수 있었다. 화합물 2a와 2b의 EI-MS spectrum으로부터 나머지 OH 기와 THF 환의 위치를 확인한 결과 OH 기는 C-15, C-20에 위치하고, THF 환의 위치는 C-16과 C-19 사이에 위치하였다. OH 기와 THF 환 사이의 relative stereochemistry는 화합물 2의  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서  $\delta$ 3.41에서 2개의 proton peak를 확인함으로써 *threo* form임을 확인하였다. THF 환의 relative stereochemistry는 화합물 2의  $^1\text{H-NMR}$  spectrum에서  $\delta$ 1.98에서 (H-17b/H-18b)와  $\delta$ 1.70 (H-17a/H-18a)에서의 대칭적인 peak를 확인함으로써 THF 환의 relative stereochemistry는 *trans* form임을 확인하였다. 위의 결과로서 C-15에서 C-20까지의 THF 환 주위의 relative stereochemistry는 *threo/trans/threo*

구조를 가진다. 이상의 결과와 문헌과의 비교에서 화합물 2는 (2,4-*trans*)-isoannonacin<sup>31)</sup>임을 확인·동정하였다. 화합물 1과 2에 대한 <sup>1</sup>H-NMR chemical shift 치는 Table I과 같다.

각 화합물에 대한 brine shrimp lethality test (BST)에 의한 cytotoxicity를 측정된 결과 LC<sub>50</sub> 치가 화합물 1과 2는 6.2×10<sup>-2</sup> µg/ml로 나타났다. 이 방법에서 LC<sub>50</sub>가 50 µg/ml 이하이면 활성이 있다고 판단하며, 따라서 각 화합물은 상당한 cytotoxicity를 나타내었다.

## 결 론

*Asimina triloba*의 씨앗을 95% EtOH로 추출하여 얻은 EtOH Ext.를 물과 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 혼액, 이어서 hexane과 90% methanol 혼액으로 분획하여 H<sub>2</sub>O 층, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 층과 methanol 층 및 hexane 층으로 나누고 각 층에 대한 BST를 실시하여 cytotoxicity를 측정하여, 가장 활성인 90% methanol 층을 column chromatography 및 HPLC를 거듭 실시하여 화합물 1과 2를 분리하였으며, 이 화합물에 대한 화학적 및 분광학적 data를 종합하여 화합물 1은 Annonaceous acetogenin으로서, 말단에 (2,4-*cis*)-ketolactone을 가지며 mono-THF 환을 가진 (2,4-*cis*)-isoannonacin임을 확인·동정하였고, 화합물 2는 Annonaceous acetogenin으로서, 말단에 (2,4-*trans*)-ketolactone을 가지며 mono-THF 환을 가진 (2,4-*trans*)-isoannonacin임을 확인·동정하였다. 화합물 1과 2를 brine shrimp lethality test(BST)를 이용한 bioactivity 실험에서 상당한 cytotoxicity를 나타내었다.

## 사 사

본 연구는 1997년도 한국학술진흥재단 대학부설 연구소과제 연구비에 의하여 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

## 인용문헌

- Mikolajczak, K. L., McLaughlin, J. L. and Rupprecht, J. K. (1989) Control of pests with Annonaceous acetogenins. U.S. Patent, 4: 855, 319.
- Morre, D. J., Caro, R. de., Farley, C., Oberlies, N. H. and McLaughlin, J. L. (1995) Mode of action of bullatacin, A potent antitumor acetogenin: inhibition of NADH oxidase active of HELA and HL-60, but not liver, plasma membrane. *Life Sci*, 56: 343-348.
- Moeschier, H. F., Pfluger, W. and Wendish, D. (1986) Annonin insecticide. German Patent, No. DE3438763A1.
- Ikekawa, N., Fujimoto, Y., Ikekawa, T. and Sumura, C. L. (1991) Novel bis-tetrahydrofuran compounds and their preparations used as anticancer agents. Japan Patent No. He 3-41076.
- Jolad, S. D., Hoffmann, J. J., Schram, K. H. and Cole, J. R. (1993) Uvaricin, a new antitumor agent from *Uvaria accuminata* (Annonaceae). *J. Org. Chem.*, 47: 3151-3153.
- Callaway, M. B. (1990) The Pawpaw (*Asimina triloba*), 1. Kentucky State University Press, Frankfort.
- Fransworth, N. R., Blomster, R. N., Quimby, M. W. and Schermerhorn, J. W. (1974) The Lynn Index. Monograph VIII, 60. Norman R. Farnsworth, Pittsburgh, PA.
- Matsui, T. (1980) *Meiji Daigaku Kenkyu Hokoku*. 43: 28 [*Chem. Abstr.* 93, 237238s (1980)].
- Mitsuhahi, T. and Kimura, S. (1967) *Tokyo Taikugai Daigaku Kiyo, Dai-4-Bu*. 18: 63 [*Chem. Abstr.*, 70, 35075a (1969)].
- Blagoverschenskii, A. V. (1965) *Tr. Mosk. Ova. Ispyt Prir.*, 13: 7 [*Chem. Abstr.*, 65, 4266e (1969)].
- Gibbs, R. D. (1974) Chemotaxonomy of Flowering Plants, 289-291. McGill-Queen's University Press, Montreal.
- Hegnauer, R. (1964) Chemotaxonomie Der Pflanzen, 3: 116. Birkhauser, Basel.
- Wilson, A. (1986) Flavonoid pigments in swallowtail butterflies. *Phytochem*. 25: 1309.
- Vines, R. A. (1960) Trees, Shrubs, and Woody Vines of the Southwest, 289. University of Texas Press, Austin, TX.
- Zhao, G. -X., Hui, Y.-H., Rupprecht, J. K. and McLaughlin, J. L. (1992) Additional bioactive compounds and trilobin, A novel highly cytotoxic acetogenin, from the bark of *Asimina triloba*. *J. Nat. Prod.*, 55: 347-356 (1992).
- Zhao, G. -X., Rieser, M. J., Hui, Y.-H., Miesbauer, L. R., Smith, D. L. and McLaughlin, J. L. (1993) Biologically active acetogenins from

- stem bark of *Asimina triloba*. *Phytochem.* 33: 1065-1073.
17. Zhao, G. -X., Ng, J. H., Kozlowski, J. F., Smith, D. L. and McLaughlin, J. L. (1994) Asimin, asiminacin, and asiminecin: novel highly cytotoxic asimicin isomers from *Asimina triloba*. *J. Med. Chem.*, 37: 1971-1976.
  18. Zhao, G. -X., Ng, J. H., Kozlowski, J. F., Smith, D. L. and McLaughlin, J. L. (1995) Two highly cytotoxic acetogenins from *Asimina triloba*. *Heterocycles*, 38: 1897-1908.
  19. Woo, M. H., Zeng, L., Ye, Q., Gu, Z.-M., Zhao, G. -X. and McLaughlin, J. L. (1995) 16, 19-*cis*-murisolin and murisolin A, two novel bioactive mono-THF Annonaceous acetogenins from *Asimina triloba* seeds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 5: 1135-1140.
  20. Woo, M. H., Cho, K. Y., Zhang, Y., Zeng, L., Gu, Z. -M. and McLaughlin, J. L. (1995) Asimilobin and *cis*- and *trans*-murisolinones, novel bioactive Annonaceous acetogenins from the seeds of *Asimina triloba*. *J. Nat. Prod.* 58: 1533-1542.
  21. Woo, M. H., Zeng, L. and McLaughlin, J. L. (1995) Asitribin and asiminenins A and B, novel bioactive Annonaceous acetogenins from the seeds of *Asimina triloba*. *Heterocycles*, 41: 1731-1742.
  22. McLaughlin, J. L., Chang, C. and Smith, D. L. (1991) "Bench-Top" Bioassays for the Discovery of Bioactive Natural Products: an update. *Studies in Natural Products Chemistry*, 9: 383-409.
  23. Anderson, J. E., Goetz, C. M. and McLaughlin, J. L. (1991) A Blind comparison of simple bench-top bioassays and human tumor cell cytotoxicities as antitumor prescreens. *Phytochem. Anal.*, 2: 107-111.
  24. Gu, Z. -M., Zeng, L., Fang, X. -P., Colman-Saizabitoria, T., Huo, M., and McLaughlin, J. L. (1994) Determining absolute configurations of stereocenters in Annonaceous acetogenins through formaldehyde acetal derivatives and Mosher ester methodology. *J. Org. Chem.*, 59: 5162-5172.
  25. He, K., Zhao, G. -X., Shi, G., Zeng, L., Chao, J. -F., and McLaughlin, J. L. (1997) Additional bioactive Annonaceous acetogenins from *Asimina triloba*. *Bioorg. Med. Chem.*, 5: 501-506.
  26. Rupprecht, J. K., Hui, Y. -H. and McLaughlin, J. L. (1990) Annonaceous acetogenins: A review. *J. Nat. Prod.*, 53: 237-278.
  27. Fang, X. -P., Rieser, M. J., Gu, Z. -M., Zhao, G. -X. and McLaughlin, J. L. (1993) Annonaceous acetogenins: An updated Review *Phytochem. Anal.*, 4: 27-48.
  28. Laprevote, O. Girard, C. and Das, B. C. (1992) Formation of gas-phase lithium complexes from acetogenins and their analysis by fast atom bombardment mass spectrometry. *Tetrahedron Lett.*, 33: 5237-5240.
  29. Born, L., Lieb, F., Lorentzen, J. P., Moescher, H., Nonfon, M., Sollner, R. and Wendisch, D. (1990) The relative configuration of acetogenins isolated from *Annona squamosa*: *annonin I (squamocin)* and *annonin VI*. *Planta Med.*, 56: 312-316.
  30. Jossang, A., Dubaele, B. and Cave, A. (1990) Deux nouvelles acetogenins monotetrahydrofuranniques cytotoxiques: 1' annomonicine *et al* montanacine. *Tetrahedron Lett.*, 31: 1861-1864.
  31. Rieser, M. T., Fang, X. -P., Rupprecht, J. K., Hui, Y. H., Smith, D. L. and McLaughlin, J. L. (1993) Bioactive single-ring acetogenins from seed extracts of *Annona muricata*. *Planta Med.*, 59: 91.

(1998년 9월 11일 접수)