

# สารที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากพืชในวงศ์กระดังงา

## BIOACTIVE COMPOUNDS FROM THE ANNONACEAE PLANTS

.....

กนกอร ระย้าหิล

Kanok-on Rayanil

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์

Department of Chemistry, Faculty of Science, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus.

### บทคัดย่อ

พืชในวงศ์กระดังงามีประมาณ 128 สกุล ประกอบไปด้วยพืชมากกว่า 2,300 ชนิด โดยมีทั้งไม้ยืนต้น ไม้พุ่มและไม้เลื้อย กระจายทั่วไปในป่าดิบชื้นของทวีปแอฟริกา อเมริกาใต้ เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และออสเตรเลีย สำหรับประเทศไทยพบพืชในวงศ์กระดังงาประมาณ 40 สกุล ประกอบไปด้วยพืชประมาณ 200 ชนิดพันธุ์ ในช่วงเกือบสามทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพของพืชในวงศ์กระดังงากันอย่างกว้างขวาง พบว่าพืชในวงศ์กระดังงาให้สารเคมีที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มใหญ่ คือ อะซิโตจีนิน ไอโซควิโนลิโนอัลคาลอยด์ ไดเทอปีน และกลุ่มสุดท้ายคือฟลาวาโนนและชาลิโคน เนื่องจากพืชในวงศ์กระดังงาผลิตสารได้หลายกลุ่มรวมทั้งสารที่แยกได้ยังแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพสูง พืชวงศ์นี้จึงได้รับความสนใจมาจนถึงปัจจุบัน ในบทความนี้จะนำเสนองานวิจัยของพืชวงศ์กระดังงาที่ผ่านมา รวมทั้งฤทธิ์ทางชีวภาพของสารที่แยกได้จากพืชวงศ์นี้

**คำสำคัญ:** พืชวงศ์กระดังงา อะซิโตจีนิน ไอโซควิโนลิโนอัลคาลอยด์ ไดเทอปีน ฟลาวาโนน ชาลิโคน

### Abstract

The family Annonaceae consists of about 128 genera and over 2,300 species of plants including trees, shrubs and climbers, which distribute throughout the tropical rain forests of Africa, South America, Southeast Asia and Australia. In Thailand, there are about 40 genera containing approximately 200 species. The chemical constituents and biological activities of the Annonaceous plants have been intensively studied in the past three decades. The plants were reported to contain 4 groups of the bioactive compounds, which are acetogenins, isoquinoline alkaloids, diterpenoids, flavanones and chalcones. Since plants in this family provide a ready source of diverse natural products and a number of isolates show significant biological activities. Plants of the Annonaceae attached considerable attention until date. This review will give an account of previous studies as well as biological activities of the isolate compounds.

**Keywords:** Annonaceae, acetogenin, isoquinoline alkaloid, diterpene, flavanone, chalcone

## บทนำ

พืชมีประวัติอันยาวนานในการนำมาใช้เป็นยารักษาโรค ส่วนสกัดจากพืชจัดเป็นแหล่งสำคัญของการค้นพบยาชนิดใหม่ๆ จากรายงานของ Cragg และคณะพบว่าประมาณ 62% ของยาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันมีต้นกำเนิดมาจากธรรมชาติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากสมุนไพร [1] ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจึงมีบทบาทสำคัญทั้งการนำไปใช้เป็นยาโดยตรงหรือเป็นสารต้นแบบ (lead compound) สำหรับการปรับเปลี่ยนโครงสร้างเพื่อนำไปทำเป็นยารักษาโรคที่มีประสิทธิภาพดีขึ้น ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่รู้จักกันดีคือ taxol ซึ่งเป็นสารประเภทไดเทอร์พีน (diterpene) แยกได้จากเปลือกของ *Taxus brevifolia* (Taxaceae) ค้นพบโดย Wall และ Wani ในปี 1971 [2] ปัจจุบันใช้เป็นยารักษามะเร็งรังไข่ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม และมะเร็งชนิดอื่นๆ นอกจากนี้ยังมีตัวอย่างของยารักษาโรคอื่นๆ ที่แยกได้จากพืช เช่น camptothecin เป็นอัลคาลอยด์ (alkaloid) ที่แยกได้จาก *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae) มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้องอก (antitumor activity) และเป็นพืชต่อเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว [3] podophyllotoxin เป็นลิแกน (lignan) ที่สกัดได้จากรากหรือไรโซมของพืชในสกุล *Podophyllum* เช่น *P. peltatum* [4] มีฤทธิ์ในการต้านไวรัส (antiviral activity) ปัจจุบันใช้ในการรักษาโรคหูดที่อวัยวะเพศซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัสชนิด human papillomavirus (HPV) สาร vincristine และ vinblastine เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่มอินดอลอัลคาลอยด์ (indole alkaloid) สกัดได้จาก *Vinca rosea* [5] โดย vincristine เป็นยาเคมีบำบัดชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ส่วน vinblastine เป็นยาเคมีบำบัดชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำและเป็นยารับประทานในการบำบัดโรคมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง การค้นพบเหล่านี้ล้วนเป็นปัจจัยกระตุ้นให้นักเคมีทำการศึกษาค้นคว้าหาชนิดใหม่ๆ จากพืชมาอย่าง

ต่อเนื่อง โดยมีจุดประสงค์เพื่อหาพืชที่มีประสิทธิภาพสูง มีความจำเพาะเจาะจงต่อโรค และไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา

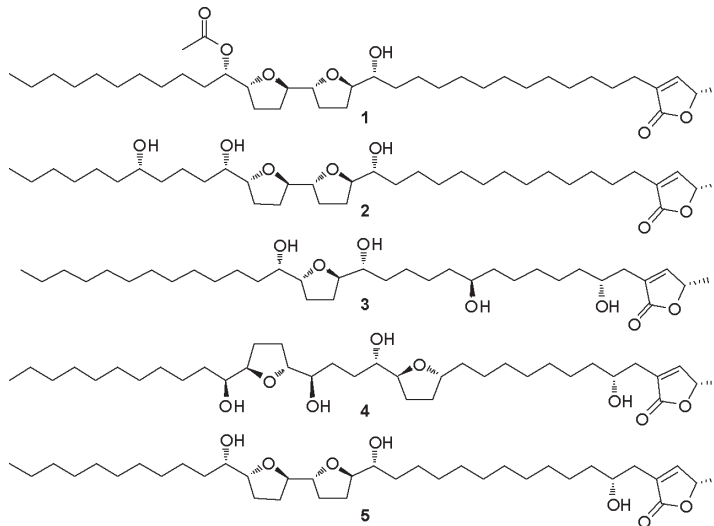
พืชในวงศ์กระดังงา (Annonaceae) มีประมาณ 128 สกุล (genera) ประกอบไปด้วยพืชมากกว่า 2,300 ชนิด (species) โดยมีทั้งไม้ยืนต้น ไม้พุ่ม และไม้เลื้อย [6] กระจายทั่วไปในป่าดิบชื้นของทวีปแอฟริกาอเมริกาใต้ เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และออสเตรเลีย สำหรับประเทศไทยพบพืชในวงศ์กระดังงาประมาณ 40 สกุล ประกอบไปด้วยพืชประมาณ 200 ชนิดพันธุ์ [7] ตัวอย่างของพืชที่พบในไทย ได้แก่ การเวก (*Artabotrys siamensis*) น้อยหน่า (*Annona squamosa*) จำปูน (*Anaxagorea javanica*) ตีนตุ้ง (*Desmos dumosus*) มหาพรหมราชินี (*Mitrephora sirikitiae*) และนมแมว (*Mitrella siamense*) ในช่วงเกือบสามทศวรรษที่ผ่านมา มีการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพของพืชในวงศ์กระดังงากันอย่างกว้างขวาง [8-10] พบว่าพืชในวงศ์กระดังงาให้สารเคมีที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มใหญ่ คือ อะซิโตจีนิน (acetogenin) ไอโซควิโนลีนอัลคาลอยด์ (isoquinoline alkaloid) ไดเทอร์พีน (diterpene) และกลุ่มสุดท้ายคือ ฟลาวานอน (flavanone) และชาโลโคน (chalcone) จะเห็นได้ว่าพืชในวงศ์กระดังงาผลิตสารได้หลายกลุ่ม รวมทั้งสารที่แยกได้ยังแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจเป็นที่ดึงดูดให้นักเคมีจากทั่วโลกทำการศึกษาค้นคว้าองค์ประกอบทางเคมีจากพืชในวงศ์นี้มาจนถึงปัจจุบัน ในบทความนี้จะกล่าวถึงงานวิจัยที่ศึกษาองค์ประกอบทางเคมีที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากพืชวงศ์กระดังงา โดยแบ่งกลุ่มตามชนิดของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่แยกได้

## อะซิโตจีนิน (acetogenin)

อะซิโตจีนิน เป็นสารประเภทโพลีคีไทด์ (polyketide) ที่ประกอบไปด้วยสายโซ่คาร์บอนจำนวน 35-37 อะตอม วงเตตระไฮโดรไพแรน

(tetrahydrofuran) 1-2 วง มีหมู่ฟังก์ชันแลคโตน (lactone) ที่ปลายสายของโครงสร้าง รวมทั้งมีหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group) ภายในโครงสร้างพืชในวงศ์กระดังงาจัดเป็นแหล่งที่สำคัญของอะซิโตจีนิน ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1982 จนถึงปัจจุบันมีรายงานการแยกอะซิโตจีนินจากพืชในวงศ์กระดังงามากกว่า 500 ชนิด [8, 11-13] รวมทั้งมีการรายงานการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของอะซิโตจีนิน ได้แก่ ฤทธิ์ต่อต้านปรสิต (antiparasitidal activity) ฤทธิ์ในการฆ่าแมลง (insecticidal activity)

ฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive effect) รวมทั้งความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง (cytotoxicity activity) [8] สาร uvaricin (1, ภาพที่ 1) เป็นอะซิโตจีนินตัวแรกที่แยกได้จากพืชวงศ์กระดังงา พบในรากของ *Uvaria accuminata* ในปี ค.ศ. 1982 โดย Jolad และคณะ สาร uvaricin (1) แสดงฤทธิ์ในการยับยั้งการเติบโตของเนื้องอกชนิด lymphocytic leukemia ในสัตว์ทดลอง (*in vivo*) [14] การค้นพบ uvaricin จึงนับเป็นจุดเริ่มต้นของการศึกษาอะซิโตจีนินจากพืชในวงศ์กระดังงา



ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของอะซิโตจีนินจากพืชสกุล *Uvaria* และ *Annona*

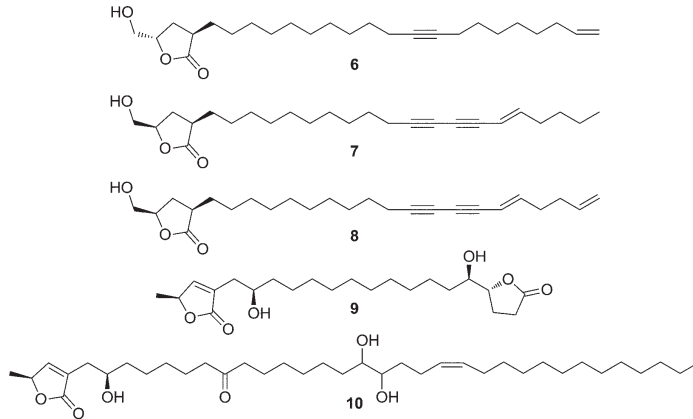
พืชในสกุล *Annona* ส่วนใหญ่เป็นพืชที่กินได้ พบอะซิโตจีนินที่มีลักษณะเฉพาะตัวและอะซิโตจีนินบางชนิดแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพสูง ตัวอย่างของอะซิโตจีนินที่เป็นที่รู้จักกันดี ได้แก่ squamocin (2, ภาพที่ 1) แยกได้จากส่วนสกัดอีเทอร์ (ether) ของเมล็ดน้อยหน่า (*Annona squamosa*) [15] squamocin แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งรังไข่ (ovarian cancer, PA-1 และ SKOV3) มะเร็งปากมดลูก (cervical cancer, HeLa และ HeLa S3) มะเร็งเต้านม (breast cancer, MCF7)

มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (bladder cancer, T24) และมะเร็งผิวหนัง (skin cancer, BCC-1) โดยมีค่า  $EC_{50}$  (50% effective concentration) ในช่วง 0.233-0.470  $\mu\text{g}/\text{mL}$  [16-17] annonacin (3, ภาพที่ 1) เป็นตัวอย่างของอะซิโตจีนินที่มีวงเตตระไฮโดรฟิวแรนเพียงวงเดียว แยกได้จาก *A. densicoma* [18] มีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งคล้ายกับ squamocin ได้แก่ มะเร็งรังไข่ มะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และมะเร็งผิวหนัง โดยมีค่า  $IC_{50}$  (50% inhibitory

concentration) ในช่วง 0.219–0.452  $\mu\text{g}/\text{mL}$  [19] นอกจากนี้ทั้ง squamocin (2) และ annonacin (3) ยังออกฤทธิ์ในการฆ่าแมลงและศัตรูพืช (insecticidal and pesticidal activities) โดย annonacin (3) มีฤทธิ์ยับยั้งการกิน (antifeedant effect) ของแมลงเต่าทอง (*Leptinotarsa decemlineata*) ส่วน squamocin (2) สามารถฆ่าแมลงเต่าทอง (*L. Decemlineata*) และเพลี้ย (*Myzus persicae*) [20] จากการศึกษาของ Londershausen และคณะพบว่า ส่วนสกัดจากเมล็ดน้อยหน่ามีคุณสมบัติในการฆ่าแมลง ซึ่งสารออกฤทธิ์ คือ อะซิโตจีนิน และเมื่อศึกษาระดับ ATP (ที่ค่า  $\text{LT}_{50}$ ) ของหนอนใยผัก (*Plutella xylostella*) เมื่อให้ squamocin (2) และ antimycin A พบว่ามีค่าเท่ากับ 1.45 และ 1.35  $\mu\text{mol}/\text{g}$  ของน้ำหนักสด ตามลำดับ [21] bullatalicin (4, ภาพที่ 1) เป็นอะซิโตจีนินที่วงเตตระไฮโดรฟิวแรนไม่ได้ยึดติดกัน แยกได้จาก *A. bullata* มีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งปอด (human lung carcinoma, A-549) และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (human colon adenocarcinoma, HT-29) ในระดับดีมาก โดยมีค่า  $\text{ED}_{50}$  น้อยกว่า  $10^{-8}$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  และเมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัดชนิด adriamycin (Doxorubicin) พบว่า bullatalicin มีประสิทธิภาพสูงกว่า 10,000 เท่า [22] bullatacin หรือ rollinastatin-2 (5, ภาพที่ 1) เป็นอะซิโตจีนินที่มีวงเตตระไฮโดรฟิวแรนติดกัน แยกได้จาก *A. atemoya* [23] bullatacin (5) แสดงฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้องอกในหนูปกติที่มีเนื้องอกชนิด L1210 murine leukemia และในหนู athymic ที่มีเนื้องอกชนิด A2780 conventional ovarian cancer xenograft เมื่อเทียบประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้องอกในสัตว์ทดลองพบว่า bullatacin (5) มีประสิทธิภาพสูงกว่า taxol ประมาณ 400–600 เท่า นอกจากนี้ bullatacin ยังแสดงฤทธิ์ที่ดีในการฆ่าแมลง โดยมีความเป็นพิษต่อเซลล์ของหนอน *Spodoptera frugiperda* ที่ระดับค่า  $\text{IC}_{50}$   $3.1 \times 10^{-4}$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  ความเป็นพิษของ bullatacin

ในสองกรณีดังกล่าวคาดว่าจะอาจเกิดผ่านความสามารถในการยับยั้งการขนส่งอิเล็กตรอนเข้าสู่เยื่อหุ้มของไมโทคอนเดรีย (mitochondria) ด้วยกลไกพิเศษที่ complex I (NADH:ubiquinone reductase) [24]

นอกจากนี้ยังพบอะซิโตจีนินที่มีโครงสร้างแตกต่างออกไปในพืชสกุลอื่นๆ เช่น *Goniothalamus Polyalthia Rollinia* และ *Xylopia* สาร goniothalamusin (6, ภาพที่ 2) เป็นอะซิโตจีนินที่ประกอบไปด้วยคาร์บอนเพียง 25 อะตอม มีสายโซ่ไม่อิ่มตัว ไม่มีหมู่ฟังก์ชันออกซิเจนและวงเตตระไฮโดรฟิวแรนบนสายโซ่ แยกได้จากรากอากาศของ *Goniothalamus gardneri* [25] debilisone A-F เป็นอะซิโตจีนินที่มีคาร์บอน 25 และ 27 อะตอม มีโครงสร้างคล้ายกับ goniothalamusin (6) แต่มีหมู่ฟังก์ชันอะซิetyl (acetyl) สองหมุบนสายโซ่ แยกได้จากรากของต้นกันคนกรก (*Polyalthia debilis*) ซึ่งเป็นสมุนไพรไทยรักษาอาการปวดท้อง สาร debilisone C และ E (7 และ 8, ภาพที่ 2) แสดงฤทธิ์ต่อต้านเชื้อมาลาเรีย (antimalarial activity) ในระดับปานกลางโดยมีค่า MIC (minimum inhibitory concentration) เท่ากับ 12.5 และ 25.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ตามลำดับ rollicosin (9, ภาพที่ 2) แยกได้จากผลดิบของ *Rollinia mucosa* เป็นอะซิโตจีนินที่มีหมู่แลคโตน (lactone) สองหมู่ที่ปลายสายโซ่อะลิฟาติก (aliphatic chain) [27] สาร venezenin (10, ภาพที่ 2) แยกได้จากเปลือกของ *Xylopia aromatic* เป็นอะซิโตจีนินที่มีคาร์บอน 37 อะตอม ไม่มีวงเตตระไฮโดรฟิวแรนหรือวงอีพอกไซด์ (epoxide ring) ในสายโซ่ไฮโดรคาร์บอน แต่มีพันธะคู่และวิซินอลไดออล (vicinal diol) โดยคั่นด้วยหมู่เมทิลีน (methylene) สองหมู่ สาร venezenin และอนุพันธ์ที่สังเคราะห์มาจาก venezenin หลายตัวถูกนำไปทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งในคนพบว่า อะซิโตจีนินเหล่านี้ออกฤทธิ์ดีกว่ายาเคมีบำบัด adriamycin และวงเตตระไฮโดรฟิวแรนไม่ส่งผลต่อกลไกการออกฤทธิ์ [28]



ภาพที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของอะซิโตนินจากพืชในวงศ์กระดังงา

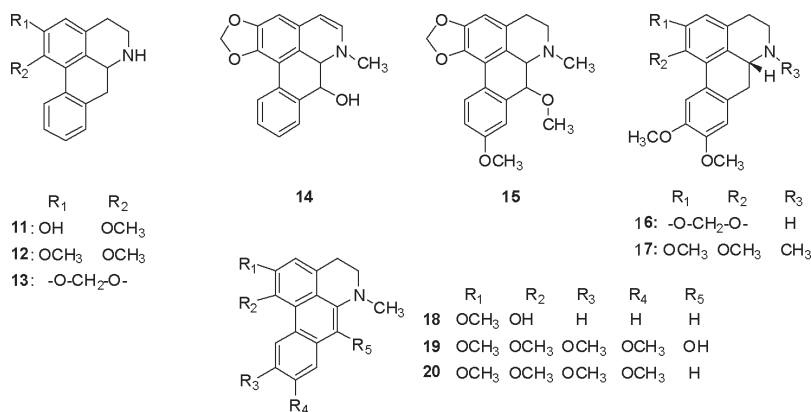
## ไอโซควิโนลินอัลคาลอยด์ (isoquinoline alkaloid)

ไอโซควิโนลินอัลคาลอยด์จัดเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติกลุ่มใหญ่ ปัจจุบันมีการแยกไอโซควิโนลินอัลคาลอยด์ได้มากกว่า 400 ชนิดจากธรรมชาติ พืชวงศ์กระดังงาเป็นแหล่งที่สำคัญของไอโซควิโนลินอัลคาลอยด์ [9-10, 29] สารกลุ่มนี้นับว่าเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีความสำคัญสูงเนื่องจากมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย เช่น ฤทธิ์ต่อต้านเชื้อมาลาเรีย ฤทธิ์ต่อต้านเชื้อ HIV (anti-HIV activity) ฤทธิ์หน่วงการเติบโตของแมลง (insect growth retarding activity) ฤทธิ์ยับยั้งการเติบโตของเนื้องอก ฤทธิ์ต้านจุลชีพ (antimicrobial activity) ฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (antileukemic activity) ฤทธิ์ต่อต้านแบคทีเรีย (antibacterial activity) และใช้ในการรักษาโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) [30] ไอโซควิโนลินอัลคาลอยด์ที่แยกได้จากพืชวงศ์กระดังงาสามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ คือ อะพอร์ฟีนอัลคาลอยด์ (aporphine alkaloid) ออกโซอะพอร์ฟีนอัลคาลอยด์ (oxoaporphine alkaloid) และโปรโตเบอร์เบริน (protoberberine)

Asimilobine (11) nornuciferine (12) และ anonaine (13) (ภาพที่ 3) เป็นอะพอร์ฟีนอัลคาลอยด์ที่แยกได้จากผลของทุเรียนเทศ (*Annona muricata*) ซึ่งเป็นสมุนไพรพื้นเมืองของประเทศในแถบอเมริกาใต้ ผลและใบของทุเรียนเทศถูกนำมาใช้เป็นยาแก้ลมประสาท ทำให้รู้สึกผ่อนคลาย ส่วนเมล็ดใช้เป็นยานอนหลับ จากการศึกษาพบว่าอัลคาลอยด์ทั้งสามตัวออกฤทธิ์ยับยั้งการจับคู่ (binding) ระหว่าง [<sup>3</sup>H]rauwolscine กับ 5-HT<sub>1A</sub> receptor ใน calf hippocampus ของสัตว์ทดลอง โดยมีค่า IC<sub>50</sub> เท่ากับ 9.5 และ 3 μM ตามลำดับ การออกฤทธิ์ดังกล่าวทำให้อะพอร์ฟีนอัลคาลอยด์ที่แยกได้ถูกนำไปเป็นสารต้นแบบสำหรับยารักษาอาการซึมเศร้า [31] อะพอร์ฟีนอัลคาลอยด์อีกชนิดหนึ่งคือ oliveroline (14, ภาพที่ 3) แยกได้จากใบของ *Polyalthia oliveri* มีคุณสมบัติในการยับยั้งโรคพาร์กินสันในสัตว์ทดลอง ในขณะที่ oliverine (15, ภาพที่ 3) ซึ่งเป็นอะพอร์ฟีนอัลคาลอยด์ที่แยกได้จากพืชต้นเดียวกัน มีคุณสมบัติในการทำให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดคลายตัวโดยมีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายกับสารปาปาเวอร์รีน (papaverine) ที่พบในฝิ่น ดังนั้น oliverine (15) จึงสามารถนำไปเป็นสารต้นแบบสำหรับยาลดความดัน (antihypertensive activity) [32] สาร (-)-nordicentrine (16, ภาพที่ 3) แยกได้จากดอกของข้าวหลามดง (*Goniolthalamus*)

*laoticus*) ซึ่งเป็นพืชหายากในวงศ์กระดังงา พบบริเวณภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย เปลือก และแก่นของข้าวหลามดงใช้ดองเหล้าหรือต้มกับ น้ำดื่มมีสรรพคุณเป็นยาบำรุงกำลังและลดไข้ (-)-nordicentrine แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรียในระดับที่ดี โดยมีค่า  $IC_{50} = 0.3 \mu\text{g/mL}$  และสามารถยับยั้ง การเจริญเติบโตของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* (antimycobacterial activity) โดยมีค่า MIC  $12.5 \mu\text{g/mL}$  นอกจากนี้ (-)-nordicentrine ยังถูกนำไป ทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งชนิด KB (human oral epidermoid carcinoma) BC1 (human breast cancer cells) NCI-H187 (human lung cancer

cells) และ MCF-7 (human breast cancer cells) โดย (-)-nordicentrine เป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งชนิด KB NCI-H187 และ MCF-7 โดยแสดงค่า  $IC_{50} = 0.4, 0.4$  และ  $2.9 \mu\text{g/mL}$  ตามลำดับ [33] นอกจากนี้ ยังพบอะพอร์พินอัลคาลอยด์อีกหลายชนิด จาก *Annona purpurea* เช่น (-)-glaucine (17) dehydroliridinine (18) 7-hydroxy-dehydroglaucine (19) และ dehydroglaucine (20) (ภาพที่ 3) สาร 18 และ 19 มีประสิทธิภาพสูงในการต้าน การแข็งตัวของเกล็ดเลือด (antiplatelet aggregation) [34]



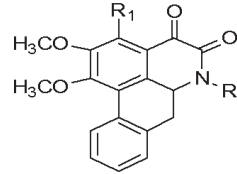
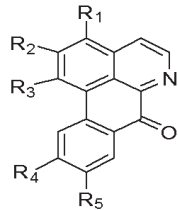
ภาพที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของอะพอร์พินอัลคาลอยด์

ออกโซอะพอร์พินอัลคาลอยด์ พบในพืช หลายชนิดในวงศ์กระดังงา เช่น *Xylopiya aethiopica* เป็นพืชที่พบในหลายประเทศของทวีปแอฟริกาเป็น แหล่งของ oxophoebine (21) liriodenine (22) oxoglaucine (23) *O*-methylmoschatoline (24) และ lysicamine (25) (ภาพที่ 4) ส่วน *Milium banacea* ซึ่งพบในประเทศอินโดนีเซีย และออสเตรเลีย ให้ 10-methoxyliriodenine (26) และ 10-hydroxyliriodenine (27) (ภาพที่ 4) [35] สาร liriodenine (22) แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพหลายอย่าง ได้แก่ ออกฤทธิ์การต้านเชื้อวัณโรค (antituberculosis activity) โดยมีค่า MIC =  $12.5 \mu\text{g/mL}$  ฤทธิ์ต่อ

ต้านเชื้อมาลาเรียที่ค่า  $IC_{50} = 2.8 \mu\text{g/mL}$  มีความ เป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งชนิด KB BC และยับยั้ง การเติบโตของเนื้องอก P-388 (murine lymphocytic leukemia) [36-37] และมีฤทธิ์ต่อต้านโปรโตซัว (antiprotozoal activity) ชนิด *Leishmania major* และชนิด *Leishmania donovani* ในระดับที่ดีที่สุด โดยที่มีค่า 100% inhibitory concentration ( $IC_{100}$ ) =  $3.12 \mu\text{g/mL}$  สาร oxoglaucine (23) มีฤทธิ์ต้าน การแข็งตัวของเกล็ดเลือด [34] ส่วนสาร *O*-methylmoschatoline (24) มีฤทธิ์ต่อต้านโปรโตซัว ชนิด *Trypanosoma brucei brucei* ที่ค่า  $IC_{100} = 6.25 \mu\text{g/mL}$  และมีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งชนิด

Vero (African green monkey kidney cells) ที่ค่า  $IC_{50} = 7 \mu\text{g/mL}$  [38] Lanuginosine (28) แยกได้จากเปลือกของ *Polyalthia longifolia* var. *pendula*

แสดงฤทธิ์การยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* และเชื้อราหลายชนิด [39] นอกจากนี้ยังแสดงฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเกล็ดเลือด [40]



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
21	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -O-	
22	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-		H	H
23	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
24	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H
25	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H
26	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-		OCH <sub>3</sub>	H
27	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-		OH	H
28	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-		H	OCH <sub>3</sub>

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
29	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
30	OCH <sub>3</sub>	H
31	NH <sub>2</sub>	H
32	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>

ภาพที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของออกโซอะพอร์ฟีนอัลคาลอยด์

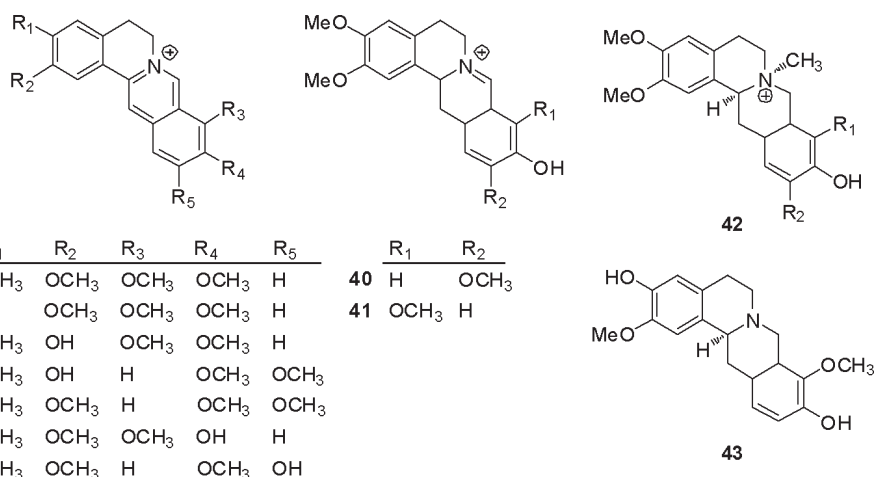
*N*-methylouregidione (29) และ ouregidione (30) (ภาพที่ 4) เป็นไดออกโซอะพอร์ฟีนอัลคาลอยด์ (dioxoaporphine alkaloid) แยกได้จากรากของสังหยูใบขน (*Pseuduvaria setosa*) ซึ่งพบบริเวณภาคใต้ของไทย สาร ouregidione (30) แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งปอด (NCI-H187) และเซลล์มะเร็งเต้านม (BC) ที่ค่า  $IC_{50} = 0.8$  และ  $5.9 \mu\text{g/mL}$  ตามลำดับ ส่วนสาร *N*-methylouregidione (29) แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเต้านม (BC) โดยมีค่า  $IC_{50} = 5.6 \mu\text{g/mL}$  [36] สาร pseuduvarine A (31) และ pseuduvarine B (32) (ภาพที่ 4) แยกได้จากเปลือกของสังหยูดำ (*Pseuduvaria rugosa*) ที่พบในประเทศมาเลเซีย pseuduvarine A (31) แสดงความเป็นพิษที่จำเพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็งเต้านม (MCF7) โดยมีค่า  $IC_{50} = 0.9 \mu\text{g/M}$  ส่วน pseuduvarine B (32) แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (human promyelocytic leukemia, HL-60) และเซลล์มะเร็งตับ (human liver carcinoma, HepG2)

โดยมีค่า  $IC_{50} = 12.4$  และ  $15.7 \mu\text{g/M}$  ตามลำดับ [41]

ไอโซควิโนลินอัลคาลอยด์อีกชนิดหนึ่งที่พบในพืชวงศ์กระดังงาคือโปรโตเบอเบอริน สารกลุ่มนี้แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจหลายอย่าง เช่น ฤทธิ์การต่อต้านปรสิต ฤทธิ์ยับยั้งสารพิษ (hepatoprotective activity) ฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแคนดิดา (anticandidal activity) และฤทธิ์ต่อต้านแบคทีเรีย [42-44] ตัวอย่างของพืชวงศ์กระดังงาที่พบโปรโตเบอเบอริน ได้แก่ *Enantia chlorantha* เป็นพืชที่พบในทวีปแอฟริกา ส่วนต่างๆ ของพืชถูกนำไปใช้ใน การบรรเทาอาการไข้ที่เกิดจากโรคมาลาเรีย เมื่อแยกส่วนสกัดจากเปลือก พบโปรโตเบอเบอริน 4 ชนิด คือ palmatine (33) jatrorrhizine (34) columbamine (35) และ pseudocolumbamine (36) (ภาพที่ 5) [45-46] สาร 34 และ 35 แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย ที่ค่า  $IC_{50}$  3.15 และ  $1.92 \mu\text{M}$  ตามลำดับ [42] *Annona glabra* หรือ pond apple เป็นพืชในเขตร้อนชื้น พบได้ใน

เอเชียใต้และอเมริกา ส่วนต่างๆ ของพืชต้นนี้ถูกนำมาใช้ฆ่าแมลงและปรสิต ส่วนสกัดจากกิ่งของ pond apple ให้โปรโตเบอเบอรินหลายชนิด ได้แก่ pseudopalmatine (37) dehydrocoryldamine (38) dehydrocoryltenchine (39) s-(-)-7,8-didehydro-10-O demethylxylopinine (40) s-(-)-7,8-dihydrocorydalmine (41) (7S,14S)-7-methyl-10-O-demethylxylopinine (42) palmatine (33) และ pseudocolumbamine (36) (ภาพที่ 5) [47] สารทั้งหมดถูกนำมาทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase (AChE) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำลายสารสื่อประสาท acetylcholine ทำให้ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) มีอาการรุนแรงขึ้น จากการทดสอบพบว่าสาร palmatine (33)

pseudopalmatine (37) pseudocolumbamine (36) และ (7S,14S)-7-methyl-10-O-demethylxylopinine (42) แสดงฤทธิ์การยับยั้ง AChE ที่ค่า IC<sub>50</sub> 0.4, 1.8, 5.0 และ 8.4  $\mu$ M ตามลำดับ [47-48] สาร (-)-discretamine (43, ภาพที่ 5) แยกได้จาก *Fissistigma glaucescens* หรือ custard apple ซึ่งเป็นสมุนไพรพื้นเมืองของจีน สาร (-)-discretamine แสดงฤทธิ์ยับยั้งการเชื่อมต่อของ  $\alpha_1$ -adrenoceptor และ 5-hydroxytryptamine receptor ซึ่งสามารถนำไปใช้เป็นสารต้นแบบสำหรับยารักษาโรคความดันโลหิตสูง [49] นอกจากนี้ (-)-discretamine ยังสามารถยับยั้งการแข็งตัวของเกล็ดเลือด [50]



ภาพที่ 5 โครงสร้างทางเคมีของโปรโตเบอเบอริน

## ไดเทอร์พีน (diterpene)

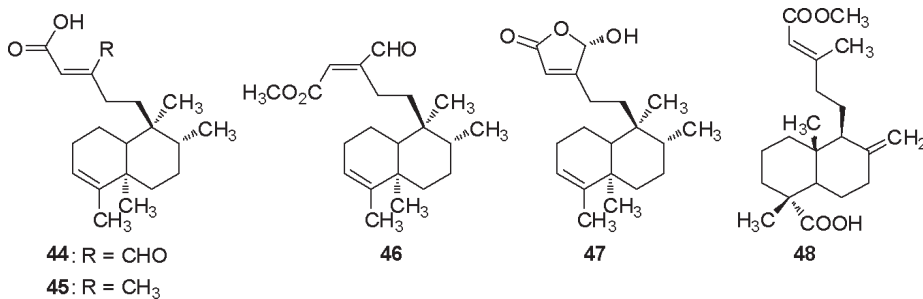
ไดเทอร์พีนพบในพืชสกุล *Polyalthia Annona* และ *Mitrephora* ไดเทอร์พีนที่แยกได้เป็นชนิด เคลโรเดน (clerodane) เคอเรน (kaurane) ทราไคโลเบน (trachylobane) และแลบเดน (labdane) สารที่แยกได้ส่วนใหญ่มีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งและออกฤทธิ์ต่อต้านจุลชีพ เช่น ส่วนสกัดจากไม้ยืนต้นของอินเดีย ชื่อ *Polyalthia longifolia* ให้เคลโรเดนไดเทอร์พีน ชนิด polyalthiadoic acid (44) kolavenic

acid (45) 16-oxocleroda-3,13(14)*E*-diene-15-oic acid methyl ester (46) และ 16 $\alpha$ -hydroxy-cleroda-3,13(14)*Z*-dien-15,16-olide (47) (ภาพที่ 6) สารที่แยกได้ถูกนำมาทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง ชนิด A-549 MCF-7 และ HT-29 โดย polyalthiadoic acid (44) แสดงฤทธิ์ที่ดีที่สุดโดยมีค่า ED<sub>50</sub> ต่อเซลล์มะเร็งทั้งสามชนิดในช่วง 0.55-0.75  $\mu$ g/mL [51-52] นอกจากนี้สาร 46 ยังออกฤทธิ์ต้านการอักเสบ (fMLP/CB induced



superoxide generation by neutrophils) โดยมีค่า  $IC_{50} = 0.6 \mu\text{g/mL}$  [52] พืชในสกุล *Polyalthia* อีกชนิดหนึ่งคือ *Polyalthia barnesii* พบเซลล์โรเดนไตเทอพินหลายตัว สารที่แยกได้แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งที่พบในคน (human cancer cell-lines) 12 ชนิด และสามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเนื้องอกในสัตว์ทดลอง (murine leukemia,

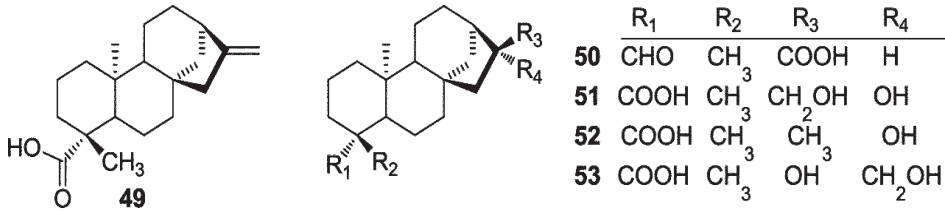
P388) พบว่า  $ED_{50}$  อยู่ในช่วง  $0.5-18.5 \mu\text{g/mL}$  [53] ส่วนสกัดจากเปลือกของ *Polyalthia macropoda* ให้ (-)-monomethylester-15-dehydropinifolic acid (**48**, ภาพที่ 6) ซึ่งเป็นแลบเดนไตเทอพิน มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อ *Leishmania donovani donovani* (leishmanicidal activity) โดยมีค่า  $LD_{50} = 0.75 \text{ mg/mL}$  [54]



ภาพที่ 6 โครงสร้างทางเคมีของสารประเภทเคโรเดนและแลบเดนไตเทอพิน

ไตเทอพินชนิดเคอเรน เช่น *ent-kaur-16-en-19-oic acid* (**49**, ภาพที่ 7) แยกได้จากเปลือกของ *Mitrephora celebica* มีฤทธิ์ในการต่อต้านแบคทีเรีย ชนิด *Microbacterium smegmatis* โดยมีค่า MIC เท่ากับ  $6.25 \mu\text{g/mL}$  [55] ส่วนสกัดจากเนื้อน้อยหน่า (*Annona squamosa*) ให้ *ent-kaurane diterpene* มากกว่า 20 ตัว เช่น *ent-kaur-16-en-19-oic acid* (**49**)  $16\alpha$ -hydro-19-*al-ent-kauran-17-oic acid* (**50**)  $16\alpha$ -17-dihydroxy-*ent-kauran-19-oic acid* (**51**)  $16\alpha$ -hydroxy-*ent-kauran-19-oic acid* (**52**) และ  $16\beta$ ,17-dihydroxy-*ent-kauran-19-oic acid* (**53**) (ภาพที่ 7) สาร **49** และ **50** แสดงฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเกล็ดเลือด โดยสาร **49** แสดงฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเกล็ดเลือด (induced by arachidonic (AA) และ collagen) อย่างสมบูรณ์ ที่ความเข้มข้น  $200 \mu\text{M}$  ส่วนสาร **50** แสดงฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเกล็ดเลือด (induced by

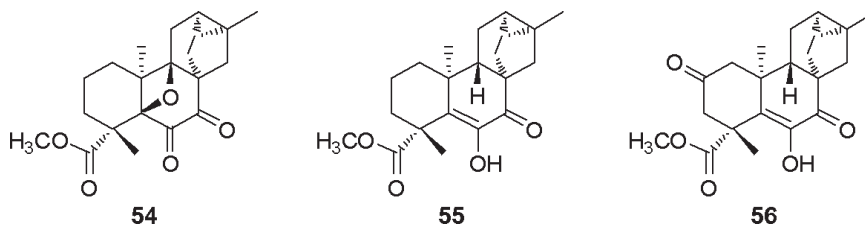
collagen) อย่างสมบูรณ์ที่ความเข้มข้นเดียวกัน [56] เคอเรน **49** และ **51** แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งชนิด Dolton's lymphoma (DLA cell) และเซลล์มะเร็งปากมดลูก (HeLa) สาร **49** และ **51** มีเปอร์เซ็นต์ความเป็นพิษต่อเซลล์ชนิด DLA (100% cytotoxicity) ภายใน 24 ชั่วโมงที่ความเข้มข้น  $50 \text{ mg/mL}$  และระดับความเป็นพิษยังคงที่เมื่อเวลาผ่านไป 48 ชั่วโมง สารทั้งสองแสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ HeLa ที่ความเข้มข้นสูงกว่า คือ  $200 \text{ mg/mL}$  [57] เคอเรน **52** แสดงฤทธิ์ต่อต้านแบคทีเรียชนิด *Staphylococcus aureus* และ *Staphylococcus pneumonia* [58] เคอเรน **53** แสดงฤทธิ์การยับยั้งเชื้อ HIV อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า  $EC_{50} = 0.8 \mu\text{g/mL}$  [59] นอกจากนี้สาร **50** และ **53** ยังสามารถยับยั้งการเกิด superoxide anion โดย human neutrophils จึงจัดเป็นสารต้านการอักเสบ [60]



ภาพที่ 7 โครงสร้างทางเคมีของสารประเภทเคอเรนไดเทอพีน

mitrephorone A-C (54-56, ภาพที่ 8) เป็น *ent*-trachylobane diterpene ที่แยกได้จาก *Mitrephora glabra* สาร 54 เป็น hexacyclic *ent*-trachylobane diterpene โดยมี วง oxetane อยู่ในโครงสร้างทำให้เกิดเป็นวงแหวน 6 วง ซึ่งเป็นโครงสร้างแรกที่พบในสารประเภท diterpene สาร 54 มีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งหลายชนิดได้แก่ KB MCF-7 H460 และ SF-268 (human astrocytoma) มีค่า IC<sub>50</sub> ในช่วง 8.0-30.9 µg/mL ส่วนสาร 55

เป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งชนิด KB มีค่า IC<sub>50</sub> 7 µg/mL นอกจากนี้สาร 54-56 ยังมีคุณสมบัติเป็นสารต้านจุลชีพ โดยสารทุกตัวสามารถยับยั้งการเติบโตของแบคทีเรีย (*Micrococcus luteus* และ *Microbacterium smegmatis*) ยีสต์ (*Saccharomyces cerevisiae*) และเชื้อรา (*Aspergillus niger*) โดยเฉพาะสาร 56 มีความสามารถในการยับยั้งเชื้อ *S. cerevisiae* โดยมีค่า MIC = 31 µg/mL ใกล้เคียงกับสาร positive control (amphotericin B, MIC = 25 µg/mL) [61]

ภาพที่ 8 *ent*-trachylobane diterpene ที่แยกได้จาก *Mitrephora glabra*

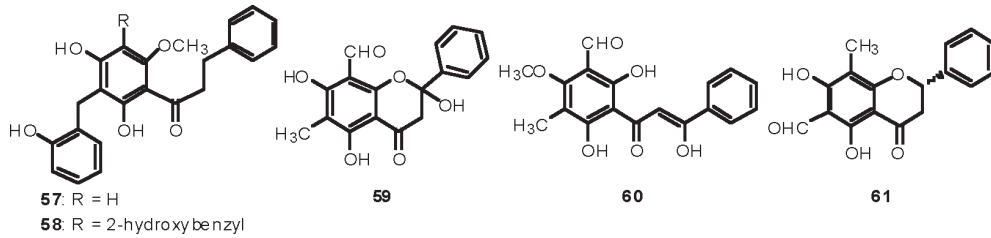
## ฟลาวาโนน (flavanone) และ ซาลิโคน (chalcone)

สารประเภทฟลาวาโนน และซาลิโคน ที่แยกได้จากพืชวงศ์กระดังงาส่วนใหญ่พบในสกุล *Desmos* และ *Uvaria* ส่วนสกัดจากเปลือกของ *Uvaria lucida* และส่วนสกัดจากรากของ *Uvaria scheffleri* แสดงฤทธิ์ต้านมาลาเรียโดยมีประสิทธิภาพในการฆ่า multidrug-resistant K1 strain ของเชื้อ *Plasmodium falciparum* สารสำคัญที่ออกฤทธิ์ คือ ไดไฮโดรซาลิโคน (dihydrochalcone): uvaretin (57) และ diuvaretin (58) (ภาพที่ 9) โดยมีค่า IC<sub>50</sub> เท่ากับ

3.49 และ 4.20 µg/mL ตามลำดับ [62] นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าสารทั้งสองตัวเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (HL-60) โดยมีค่า IC<sub>50</sub> เท่ากับ 9.3 และ 6.1 µM [63] 8-formyl-2,5,7-trihydroxy-6-methylflavanone (59, ภาพที่ 9) แยกได้จากใบและกิ่งของ *Desmos chinensis* สารตัวนี้สามารถยับยั้งการส่งสัญญาณ (signal transduction) ของเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase) ไปยังโปรตีนบนผิวของเซลล์มะเร็ง (epidermal growth factor receptor overexpressing NIH3T3 (ER12)) ทำให้กระบวนการ phosphorylation

ไม่เกิดขึ้นจึงไม่เกิดการกระตุ้นโมเลกุลหรือกระบวนการภายในเซลล์ที่มีส่วนสำคัญต่อการเกิดและเติบโตของเซลล์มะเร็ง [64] ส่วนสกัดจากพืชในสกุล *Desmos* หลายชนิด เช่น *D. chinensis*, *D. grangifolius*, *D. dumosus* และ *D. yunnanensis* แสดงฤทธิ์ในการต้านเชื้อ HIV ในระดับที่ดี ซาลิโคนและฟลาโวนอยด์ (flavonoid) ที่แยกได้จากพืชในสกุล

*Desmos* หลายตัวถูกนำมาทดสอบ พบว่าสาร 2-methoxy-3-methyl-4,6-dihydroxy-5-(3'-hydroxy)cinnamoylbenzaldehyde (**60**) และ lawinal (**61**) (ภาพที่ 9) มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ HIV ที่มีประสิทธิภาพสูง โดยมีค่า  $EC_{50} = 0.022$  และ  $2.30 \mu\text{g/mL}$  ตามลำดับ [65]



ภาพที่ 9 โครงสร้างทางเคมีของสารสารประเภทฟลาโวนและซาลิโคน

## สรุป

พืชวงศ์กระดังงาจัดเป็นแหล่งของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่สำคัญ สารหลายตัวที่พบจากพืชวงศ์นี้ออกฤทธิ์ทางชีวภาพดีกว่ายาที่ใช้ในปัจจุบัน ทั้งในการทดสอบระดับหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งฤทธิ์ในการต้านมะเร็ง นอกจากนี้สารบางตัวยังถูกนำไปใช้เป็นสารต้นแบบสำหรับการปรับเปลี่ยนโครงสร้างและการสังเคราะห์อนุพันธ์ เพื่อศึกษา

ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและกลไกการออกฤทธิ์ สำหรับใช้เป็นแนวทางในการปรับปรุงประสิทธิภาพของยาให้สูงขึ้น มีความจำเพาะเจาะจงต่อโรค และปราศจากผลข้างเคียงจากการใช้ยา ด้วยความหลากหลายทางสายพันธุ์ของพืชวงศ์กระดังงา งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพของสารที่แยกได้จากพืชวงศ์นี้ยังมีมาอย่างต่อเนื่อง และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มมากขึ้นในอนาคต

## เอกสารอ้างอิง

- [1] Cragg, G.M., Newman, D.J. and Snader, K.M. (1997). Natural products in drug discovery and development, *Journal of Natural Products*. 60(1): 52-60.
- [2] Wani, M.C., Taylor, H.L., Wall, M.E., Coggon, P. and McPhail, A.T. (1971). Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*, *Journal of American Chemical Society*. 93(9): 2325-2327.
- [3] Wall, M.E., Wani, M.C., Cook, C.E., Palmer, K.H., McPhail, A.T. and Sim, G.A. (1966). Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*, *Journal of American Chemical Society*. 88(16): 3888-3890.

- [4] Hartwell, J.L. and Schrecker, A.W. (1951). Components of podophyllin. V. The constitution of podophyllotoxin, *Journal of American Chemical Society*. 73(6): 2909–2916.
- [5] Neuss, N., Gorman, M., Hargrove, W., Cone, N.J., Biemann, K., Buchi, G. and Manning, R.E. (1964). Vinca Alkaloids. XXI. The structures of the oncolytic alkaloids vinblastine (VLB) and vincristine (VCR), *Journal of American Chemical Society*. 86(7): 1440–1442.
- [6] Kessler, P.J.A. (1993). *Annonaceae. The families and genera of vascular plants*, vol. 2, K. Kubitzki, J. G. Rohwer, and V. Bittrich. Ed., pp. 93–129. Berlin: Springer-Verlag.
- [7] Chalermglin, P. (2001). Species diversity of Annonaceae in Thailand. *Annonaceae Newsletter*. 13: 75–79.
- [8] Liaw, C.C., Wu, T.Y., Chang, F.R. and Wu, Y.C. (2010). Historic perspectives on Annonaceous acetogenins from the chemical bench to preclinical trials, *Planta Medica*. 76(13): 1390–1404.
- [9] Dragana, T., Bruce, K.C., Michel, L. and Andr, C. (1987). Alkaloids of the Annonaceae. Part 69. Kinabaline and the aporphinoid biogenesis of azaanthracene and azafluorene alkaloids, *Phytochemistry*. 26(2): 537–541.
- [10] Leboeuf, M., Cave, A., Bhaumik, P.K., Mukherjee, B. and Mukherjee, R. (1982). The phytochemistry of the Annonaceae, *Phytochemistry*. 21(12): 2783–2813.
- [11] Bermejo, A., Figadere, B., Zafra-Polo, M.C., Barrachina, I., Estornell, E. and Cortes, D. (2005). Acetogenins from annonaceae. Recent progress in isolation, synthesis, and mechanisms of action, *Natural Product Reports*. 22(3): 263–303.
- [12] Alali, F.Q., Liu, X.X. and McLaughlin, J.L. (1999). Annonaceous acetogenins: recent progress, *Journal of Natural Products*. 62(3): 504–540.
- [13] Cave, A., Figadere, B., Laurens, A. and Cortes, D. (1997). Acetogenins from Annonaceae, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. 70: 281–288.
- [14] Tempesta, M.S., Kriek, G.R. and Bates, R.B. (1982). Uvaricin, a new antitumor agent from *Uvaria accuminata* (Annonaceae), *Journal of Organic Chemistry*. 47(16): 3151–3153.
- [15] Fujimoto, Y., Eguchi, T., Kakinuma, K., Ikekawa, N., Sahai, M. and Gupta, Y.K. (1988). Squamocin, a new cytotoxic bis-tetrahydrofuran containing acetogenin from *Annona squamosa*, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 36(12): 4802–4806.
- [16] Yuan, S.-S.F., Chang, H.-L., Chen, H.-W., Kuo, F.-C., Liaw, C.-C., Su, J.-H. and Wu Y.-C. (2006). Selective cytotoxicity of squamocin on T24 bladder cancer cells at the S-phase via a Bax-, Bad-, and caspase-3-related pathways, *Life Sciences*. 78(8): 869–874.
- [17] Lu, M.-C., Yang, S.-H., Hwang, S.-L., Lu, Y.-J., Lin, Y.-H., Wang, S.-R., Wu, Y.-C. and Lin, S.-R. (2006). Induction of G2/M phase arrest by squamocin in chronic myeloid leukemia (K562) cells, *Life Sciences*. 78(20): 2378–2383.
- [18] McCloud, T.G., Smith, D.L., Chang, C.J. and Cassady, J.M. (1987). Annonacin, a novel, biologically active polyketide from *Annona densicoma*, *Experientia*. 43(8): 947–949.

- [19] Yuan, S.-S.F., Chang, H.-L., Chen, H.-W., Yeh, Y.-T., Kao, Y.-H., Lin, K.-H., Wu, Y.-C. and Su, J.-H. (2003). Annonacin, a mono-tetrahydrofuran acetogenin, arrests cancer cells at the G1 phase and causes cytotoxicity in a Bax- and caspase-3-related pathway. *Life Sciences*. 72(25): 2853-2861.
- [20] Guadao, A., Gutierrez, C., De la Pea, E., Cortes, D. and Gonzalez-Coloma, A. (2000). Insecticidal and mutagenic evaluation of two annonaceous acetogenins, *Journal of Natural Products*. 63(6): 773-776.
- [21] Londershausen, M., Leicht, W., Lieb, F., Moeschler, H. and Weiss, H. (1991). Molecular mode of action of annonins, *Pesticide Science*. 33(4): 427-438.
- [22] Gu, Z.M., Fang, X.P., Rieser, M.J., Hui, Y.H., Miesbauer, L.R., Smith, D.L., Wood, K.V. and McLaughlin, J.L. (1993). New cytotoxic annonaceous acetogenins: bullatanocin and *cis*- and *trans*-bullatanocinone, from *Annona bullata* (Annonaceae), *Tetrahedron*. 49(4): 747-754.
- [23] Duret, P., Waechter, A.-I., Margraff, R., Foucault, A., Hocquemiller, R. and Cave, A. (1997). High-speed countercurrent chromatography: a promising method for the separation of the annonaceous acetogenins, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 20(4): 627-635.
- [24] Ahammadsahib, K.I., Hollingworth, R.M., McGovren, J.P., Hui, Y.H. and McLaughlin, J.L. (1993). Mode of action of bullatacin: a potent antitumor and pesticidal annonaceous acetogenin, *Life Sciences*. 53(14): 1113-1120.
- [25] Seidel, V., Bailleul, F. and Waterman, P.G. (1999). Goniotalamusin, a linear acetogenin from *Goniotalamus gardneri*, *Phytochemistry*. 52(6): 1101-1103.
- [26] Panthama, N., Kanokmedhakul, S. and Kanokmedhakul, K. (2010). Polyacetylenes from the Roots of *Polyalthia debilis*, *Journal of Natural Products*. 73(8): 1366-1369.
- [27] Liaw, C.-C., Chang, F.-R., Wu, M.-J. and Wu, Y.-C. (2002). A novel constituent from *Rollinia mucosa*, rollicosin, and a new approach to develop annonaceous acetogenins as potential antitumor agents, *Journal of Natural Products*. 66(2): 279-281.
- [28] Colman-Saizarbitoria, T., Gu, Z.-M., Zhao, G.-X., Zeng, L., Kozlowski, J.F. and McLaughlin, J.L. (1995). Venezenin: a new bioactive annonaceous acetogenin from the bark of *Xylopi aromatic*, *Journal of Natural Products*. 58(4): 532-539.
- [29] Padma, P., Khosa, R.L. and Sahai, M. (1995). Alkaloids from genus *Annona*, *Indian Journal of Natural Products*. 11(2): 3-15.
- [30] Kartsev, V.G. (2004). Natural compounds in drug discovery. Biological activity and new trends in the chemistry of isoquinoline alkaloids, *Medicinal Chemistry Research*. 13(6/7): 325-336.

- [31] Hasrat, J.A., De Bruyne, T., De Backer, J.-P., Vauquelin, G. and Vlietinck, A.J. (1997). Isoquinoline derivatives isolated from the fruit of *Annona muricata* as 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists in rats: unexploited antidepressive (lead) products, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 49(11): 1145-1149.
- [32] Quevauviller, A. and Hamonniere, M. (1977). *Polyalthia oliveri* Engler (Annonaceae) main alkaloids activities on the central nervous system and cardiovascular system, *Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie D: Sciences Naturelles*. 284(1): 93-96.
- [33] Lekphrom, R., Kanokmedhakul, S. and Kanokmedhakul, K. (2009). Bioactive styryllactones and alkaloid from flowers of *Goniothalamus laoticus*, *Journal of Ethnopharmacology*. 125(1): 47-50.
- [34] Chang, F.R., Wei, J.L., Teng, C.M. and Wu, Y.C. (1998). Antiplatelet aggregation constituents from *Annona purpurea*, *Journal of Natural Products*. 61(12): 1457-1461.
- [35] Harrigan, G.G., Gunatilaka, A.A.L., David, G.I., Chan, G.W. and Johnson, R.K. (1994). Isolation of bioactive and other oxoaporphine alkaloids from two annonaceous plants, *Xylopiya aethiopica* and *Miliusa cf. banacea*, *Journal of Natural Products*. 57(1): 68-73.
- [36] Wirasathien, L., Boonarkart, C., Pengsuparp, T. and Suttisri, R. (2006). Biological activities of alkaloids from *Pseuduvaria setosa*, *Pharmaceutical Biology*. 44(4): 274-278.
- [37] Wu, Y.C., Duh, C.Y., Wang, S.K., Chen, K.S. and Yang, T.H. (1990). Two new natural azafluorene alkaloids and a cytotoxic aporphine alkaloid from *Polyalthia longifolia*, *Journal of Natural Products*. 53(5): 1327-1331.
- [38] Waechter, A.-I., Cave, A., Hocquemiller, R., Bories, C., Munoz, V. and Fournet, A. (1999). Antiprotozoal activity of aporphine alkaloids isolated from *Unonopsis buchtienii* (Annonaceae), *Phytotherapy Research*. 13(2): 175-177.
- [39] Ferdous, A.J., Islam, M.O., Hasan, C.M. and Islam, S.N. (1992). *In vitro* antimicrobial activity of lanuginosine and oxostephanine, *Fitoterapia*. 63(6): 549-550.
- [40] Pyo, M.K., Yun-Choi, H.S. and Hong, Y.-J. (2003). Antiplatelet activities of aporphine alkaloids isolated from leaves of *Magnolia obovata*, *Planta Medica*. 69(3): 267-269.
- [41] Taha, H., Hadi, A.H.A, Nordin, N., Najmuldeen, I.A., Mohamad, K., Shiota, O., Nugroho, A.E., Piow W.C., Kaneda, T. and Morita, H. (2011). Pseuduvarines A and B, two new cytotoxic dioxoaporphine alkaloids from *Pseuduvaria rugosa*, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 59(7): 896-897.
- [42] Wright, C.W., Marshall, S.J., Russell, P.F., Anderson, M.M., Phillipson, J.D., Kirby, G.C., Warhurst, D.C. and Schiff, P.L., Jr. (2000). *In vitro* antiplasmodial, antiamebic, and cytotoxic activities of some monomeric isoquinoline alkaloids, *Journal of Natural Products*. 63(12): 1638-1640.

- [43] Moody, J.O., Hylands, P.J. and Bray, D.H. (1995). *In vitro* evaluation of *Enantia chlorantha* constituents and derivatives for antiplasmodial and anticandidal activity, *Pharmaceutical and Pharmacological Letters*. 5(2): 80-82.
- [44] Agbaje, E.O. and Onabanjo, A.O. (1991). The effects of extracts of *Enantia chlorantha* in malaria, *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 85(6): 585-590.
- [45] Hamonniere, M., Leboeuf, M., Cave, A. and Paris, R.R. (1975). Alkaloids of Annonaceae: alkaloids of *Enantia chlorantha* Oliver, *Plantes Medicinales et Phytotherapie*. 9(4): 296-303.
- [46] Jalander, L., Sjolholm, R. and Virtanen, P. (1990). Protoberberine alkaloids from the bark of *Enantia chlorantha*, *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. 55(8): 2095-2099.
- [47] Tsai, S.F. and Lee, S.S. (2010). Characterization of acetylcholinesterase inhibitory constituents from *Annona glaba* assisted by HPLC microfractionation, *Journal of Natural Products*. 73(10): 1632-1635.
- [48] Hung, T.M., Dang, N.H., Kim, J.C., Jang, H.S., Ryoo, S.W., Lee, J.H., Choi, J.S., Bae, K. and Min, B.S. (2010). Alkaloids from roots of *Stephania rotunda* and their Cholinesterase inhibitory activity, *Planta Medica*. 76(15): 1762-1764.
- [49] Ko, F.N., Yu, S.M., Su, M.J., Wu, Y.C. and Teng, C.M. (1993). Pharmacological activity of (-)-discretamine, a novel vascular  $\alpha$ -adrenoceptor and 5-hydroxytryptamine receptor antagonist, isolated from *Fissistigma glaucescens*, *British Journal of Pharmacology*. 110(2): 882-888.
- [50] Chia, Y.-C., Chang, F.-R., Wu, C.-C., Teng, C.-M., Chen, K.-S. and Wu, Y.-C. (2006). Effect of isoquinoline alkaloids of different structural types on antiplatelet aggregation *in vitro*, *Planta Medica*. 72(13): 1238-1241.
- [51] Zhao, G., Jung, J.H., Smith, D.L., Wood, K.V. and McLaughlin, J.L. (1991). Cytotoxic clerodane diterpenes from *Polyalthia longifolia*, *Planta Medica*. 57(4): 380-383.
- [52] Chang, F.-R., Hwang, T.-L., Yang, Y.-L., Li, C.-E., Wu, C.-C., Issa, H.H., Hsieh, W.-B. and Wu, Y.-C. (2006). Anti-inflammatory and cytotoxic diterpenes from formosan *Polyalthia longifolia* var. *pendula*, *Planta Medica*. 72(14): 1344-1347.
- [53] Ma, X., Lee, I.-S., Chai, H.-B., Zaw, K., Farnsworth, N.R., Soejarto, D.D., Cordell, G.A., Pezzuto, J.M. and Kinghorn, A.D. (1994). Cytotoxic clerodane diterpenes from *Polyalthia barnesii*, *Phytochemistry*. 37(6): 1659-1662.
- [54] Richomme, P., Godet, M.C., Foussard, F., Toupet, L., Sevenet, T. and Bruneton, J. (1991). A novel leishmanicidal labdane from *Polyalthia macropoda*, *Planta medica*. 57(6): 552-554.
- [55] Zgoda, J.R., Freyer, A.J., Killmer, L.B. and Porter, J.R. (2002) Antimicrobial diterpenes from the stem bark of *Mitrephora celebica*, *Fitoterapia*. 73(5): 434-438.

- [56] Yang, Y.-L., Chang, F.-R., Wu, C.-C., Wang, W.-Y. and Wu, Y.-C. (2002). New *ent*-kaurane diterpenoids with anti-platelet aggregation activity from *Annona squamosa*, *Journal of Natural Products*. 65(10): 1462-1467.
- [57] Joy, B. and Remani, P. (2008). Antitumor constituents from *Annona squamosa* fruit pericarp, *Medicinal Chemistry Research*. 17(2/7): 345-355.
- [58] Wiart, C., Au, T.S., Mohd, Y., Hamimah, H. and Sulaiman, M. (2005). 16-Hydroxy-(-)-kauran-19-oic acid: An antibacterial diterpene from sweet apple (*Annona squamosa* L., Annonaceae), *International Journal of Pharmacology*. 1(3): 296-298.
- [59] Wu, Y.-C., Hung, Y.-C., Chang, F.-R., Cosentino, M., Wang, H.-K. and Lee, K.-H. (1996). Identification of *ent*-16,17-dihydroxykauran-19-oic acid as an anti-HIV principle and isolation of the new diterpenoids annosquamosins A and B from *Annona squamosa*, *Journal of Natural Products*. 59(6): 635-637.
- [60] Yang Y.-L., Chang F.-R., Hwang T.-L., Chang W.-T. and Wu Y.-C. (2004). Inhibitory effects of *ent*-kauranes from the stems of *Annona squamosa* on superoxide anion generation by human neutrophils, *Planta medica*. 70(3): 256-258.
- [61] Li, C., Lee, D., Graf, T.N., Phifer, S.S., Nakanishi, Y., Burgess, J.P., Riswan, S., Setyowati, F.M., Saribi, A.M., Soejarto, D.D., Farnsworth, N.R., Falkinham, III, J.O., Kroll, D.J., Kinghorn, A.D., Wani, M.C. and Oberlies, N.H. (2005). A hexacyclic *ent*-trachylobane diterpenoid possessing an oxetane ring from *Mitrephora glabra*, *Organic Letters*. 7(25): 5709-5712.
- [62] Nkunya, M. H. H., Weenen, H., Bray, D. H., Mgani, Q. A. and Mwasumbi, L. B. (1991). Antimalarial activity of Tanzanian plants. 3. Antimalarial activity of tanzanian plants and their active constituents: the genus *Uvaria*, *Planta Medica*. 57(4): 341-343.
- [63] Nakatani, N., Ichimaru, M., Moriyasu, M. and Kato, A. (2005). Induction of apoptosis in human promyelocytic leukemia cell line HL-60 by C-benzylated dihydrochalcones, uvaretin, isouvaretin and diuvaretin, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 28(1): 83-86.
- [64] Kakeya, K., Imoto, M., Tabata, Y., Iwami, J., Matsumoto, H., Nakamura, K., Koyano, T., Tadano, K. and Umezawa, K. (1993). Isolation of a novel substrate-competitive tyrosine kinase inhibitor, desmal, from the plant *Desmos chinensis*, *FEBS Letters*. 320(2): 169-172.
- [65] Wu, J.-H., Wang, X.-H., Yi, Y.-H. and Lee, K.-H. (2003). Anti-AIDS agents 54. A potent anti-HIV chalcone and flavonoids from genus *Desmos*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 13(10): 1813-1815.