

核桃花中二芳基庚烷类成分研究

李 倩¹, 秦海林^{2*}

1. 河南省食品加工与流通安全控制工程技术研究中心, 河南农业大学食品科学技术学院, 河南 郑州 450002

2. 中国医学科学院 北京协和医学院药物研究所, 北京 100050

摘要: 目的 研究核桃 *Juglans regia* 花中的二芳基庚烷类化学成分。方法 利用正、反相硅胶柱色谱、Sephadex LH-20 及制备液相进行分离纯化, 根据波谱数据及理化性质鉴定化合物结构, 并采用 MTT 法检测化合物的体外细胞毒活性。结果 从核桃花 95%乙醇提取物中分离鉴定 11 个二芳基庚烷类化合物, 分别鉴定为 tsaokoarylone (1)、rhoiptelol C (2)、(3S,7S)-3,7-二羟基-1-(4-羟基)-7-(3-甲氧基-4-羟基)二芳基庚烷 (3)、3-羟基-1-(3-甲氧基-4-羟基)-7-(4-羟基)二芳基庚烷 (4)、1-(4-羟基)-7-(3-甲氧基-4-羟基)-4-二芳基庚烯-4-酮 (5)、胡桃素 A (6)、(8R)-1²,3²-二甲氧基-2-氧杂-1(1,3),3(1,4)-二苯杂环癸烷-3³,8-二醇 (7)、1²,3³-二羟基-3²-甲氧基-2-氧杂-1(1,3),3(1,4)-二苯杂环癸烷-8-酮 (8)、枫杨素 (9)、(8R)-3²-甲氧基-2-氧杂-1(1,3),3(1,4)-二苯杂环癸烷-1⁶,8-二醇 (10) 和核桃素 B (11)。结论 化合物 1~2、4~5、7~8 为首次从该属植物中分离得到, 化合物 1~11 为首次从该植物中分离得到。化合物 8 具有抑制人结肠癌 HCT-116 细胞、人肝癌 HepG2 细胞、人胃癌 BGC-823 细胞、人肺支气管癌 NCI-H1650 细胞、人卵巢癌 A2780 细胞的增殖作用, 其半数抑制浓度 (IC_{50}) 值分别为 3.56、2.26、1.39、2.62、1.18 $\mu\text{mol/L}$ 。

关键词: 核桃花; 胡桃属; 二芳基庚烷; 抗肿瘤; 3-羟基-1-(3-甲氧基-4-羟基)-7-(4-羟基)二芳基庚烷

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2019)16 - 3769 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.16.006

Study on diarylheptanoids from flowers of *Juglans regia*

LI Qian¹, QIN Hai-lin²

1. Henan Province Engineering Research Center for Food Safety Control of Processing and Circulation, College of Food Science and Technology, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002, China

2. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

Abstract: Objective To investigate the diarylheptanoids from the flower of *Juglans regia*. **Methods** The compounds were isolated and purified by various column chromatographies, and their structures were identified by physiochemical properties and spectroscopic data. And MTT assays were performed to detect the *in vitro* cytotoxicity of compounds. **Results** A total of 11 diarylheptanoids were isolated from the EtOH extract of the flower of *J. regia*, which were identified as tsaokoarylone (1), rhoiptelol C (2), (3S,7S)-3,7-dihydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)-7-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-heptane (3), 3-hydroxy-1-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl) heptane (4), 1-(4-hydroxyphenyl)-7-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-4-heptene-3-one (5), juglanin A (6), 2-oxatrycyclo[13.2.2.13,7]eicosa-3,5,7-(20),15,17,18-hexane-10,16-diol (7), 2-oxatrycyclo[13.2.2.13,7]eicosa-3,5,7-(20),15,17,18-hexane-10-one (8), pterocarne (9), (8R)-3²-methoxy-2-oxa-1(1,3),3(1,4)-dibenzencyclododecaphane-1⁶,8-diol (10), and juglanin B (11).

Conclusion Compounds 1—2, 4—5, and 7—8 are isolated from this genus for the first time. Compounds 1—11 are isolated from this plant for the first time, and compound 8 inhibited the proliferation of HCT-116, HepG2, BGC-823, NCI-H1650, and A2780 cancer cell lines *in vitro*, with IC_{50} values of 3.56, 2.26, 1.39, 2.62, and 1.18 $\mu\text{mol/L}$, respectively.

Key words: *Juglans regia* L.; *Juglans* L.; diarylheptanoids; antitumor; 3-hydroxy-1-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl) heptane

核桃花为胡桃科(*Juglandaceae*)胡桃属 *Juglans* L. 植物核桃 *Juglans regia* L. 的干燥花絮, 属于落

叶乔木, 深根性、喜温树种, 适应性较强, 我国 20 多个省、市都有分布和栽培。核桃对泌尿系统结石、

收稿日期: 2019-04-26

作者简介: 李 倩, 女, 博士, 讲师, 从事天然产物活性成分研究。E-mail: lgql1991@163.com

*通信作者 秦海林, 男, 博士生导师, 教授, 从事活性天然产物的合成和成药性导向的结构多样性修饰研究。E-mail: qinhailin@imm.ac.cn

慢性气管炎、皮炎、湿疹及痢疾等疾病都有很高疗效^[1-2]。目前国内外对胡桃属的研究还仅限于对植物的根皮、枝茎和果实方面，而极少有对其花絮的研究^[3-5]。为了阐明核桃花中的化学成分和药用物质基础，本课题组采用溶剂萃取法、萃取粗分离和 Sephadex 凝胶柱色谱以及制备 HPLC 等纯化方法，在前期工作中已报道了 7 个化合物^[6]。本实验进一步从核桃花中分离得到 11 个二芳基庚烷类化合物，分别鉴定为 tsaokoarylone (1)、rhoiptelol C (2)、(3S,7S)-3,7-二羟基-1-(4-羟基)-7-(3-甲氧基-4-羟基)二芳基庚烷 [(3S,7S)-3,7-dihydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)-7-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-heptane, 3]、3-羟基-1-(3-甲氧基-4-羟基)-7-(4-羟基)二芳基庚烷 [3-hydroxy-1-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl) heptane, 4]、1-(4-羟基)-7-(3-甲氧基-4-羟基)-4-二芳基庚烯-4-酮 [1-(4-hydroxyphenyl)-7-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-4-heptene-3-one, 5]、胡桃素 A (juglanin A, 6)、(8R)-1²,3²-二甲氧基-2-氧杂-1(1,3),3(1,4)-二苯杂环癸烷-3³,8-二醇 (2-oxatrycyclo[13.2.2.13,7]eicosa-3,5,7-(20),15,17,18-hexane-10,16-diol, 7)、1²,3³-二羟基-3²-甲氧基-2-氧杂-1(1,3),3(1,4)-二苯杂环癸烷-8-酮 (2-oxatrycyclo[13.2.2.13,7]eicosa-3,5,7-(20),15,17,18-hexane-10-one, 8)、枫杨素 (pterocarne, 9)、(8R)-3²-甲氧基-2-氧杂-1(1,3),3(1,4)-二苯杂环癸烷-1⁶,8-二醇 [(8R)-3²-methoxy-2-oxa-1(1,3),3(1,4)-dibenzene-cyclodecaphe-1⁶,8-diol, 10] 和核桃素 B (juglanin B, 11)。其中，化合物 1~2、4~5、7~8 为首次从该属植物中分离得到，化合物 1~11 为首次从该植物中分离得到。化合物 1~5 为链状二芳基庚烷，6~10 为环状联二苯醚型二芳基庚烷，11 为环状联二苯型二芳基庚烷。采用 MTT 法检测此 11 个化合物的体外细胞毒活性，发现化合物 8 具有较好地抑制人结肠癌 HCT-116 细胞、人肝癌 HepG2 细胞、人胃癌 BGC-823 细胞、人肺支气管癌 NCI-H1650 细胞、人卵巢癌 A2780 细胞的增殖作用。

1 仪器与材料

Agilent 1100 series LC/MSD Trap SL 型质谱仪（美国 Agilent 公司）；Mercury-400、Inova-500、VNS-600 型核磁共振仪（美国 Varian 公司）；Bruker Avance-III-600 型核磁共振仪（德国 Bruker 公司）；Perkin-Elmer 241 型旋光仪（美国 Perkin-Elmer 公司）；Agilent 1200 型高效液相色谱仪（美国 Agilent

公司）；LC-6AD 制备型高效液相色谱仪（日本岛津公司，紫外检测器 SPD-20A、PRC-ODS 色谱柱（250 mm×20 mm, 5 μm）；薄层色谱硅胶 GF₂₅₄、柱色谱硅胶（200~300 目），青岛海洋化工厂；ODS-A-HG（日本 YMC 公司）；MCI GEL（日本三菱化学）；Sephadex LH-20（Pharmacia Biotech 公司）；色谱用水为杭州娃哈哈公司生产，其余用水为市售去离子水，色谱纯试剂甲醇，乙腈（美国 Fisher 公司）；其他分析纯试剂为北京化工厂生产。

实验用核桃花于 2014 年 5 月采自北京天坛公园，经中国医学科学院北京协和医学院药物研究所马林副研究员鉴定为核桃花 *Juglans regia* L.。植物标本（ID-S-2601）保存于中国医学科学院北京协和医学院药物研究所植物标本室。

2 提取与分离

取干燥的核桃花 75 kg，粉碎，用 95% 乙醇加热回流提取 2 次（2、1 h），每次用溶剂量均以浸没过药材为度。合并乙醇提取液并浓缩；浓缩液用等体积的石油醚萃取 3 次；将醇溶液减压回收溶剂至无醇，加适量水混悬溶解；此混悬液用等体积的醋酸乙酯萃取 3 次，合并醋酸乙酯萃取液并减压浓缩，浓缩液（约 3 000 mL）用 pH 值为 2 的稀盐酸萃取 3 次（每次 1 950 mL），醋酸乙酯层用蒸馏水洗 3 次后，减压浓缩得中性醋酸乙酯部分 450 g。将此醋酸乙酯萃取物用硅胶柱色谱进行分离，以不同体积组成的氯仿-甲醇（25:1、20:1、15:1、10:1、5:1）梯度洗脱，经薄层色谱检测分为 5 个洗脱部分（Fr. 1~5）。Fr. 1 (58 g) 经反相 MCI 柱，依次以 30%、50%、70% 乙醇梯度洗脱，得到 3 个洗脱部分（Fr. 1.1~1.3）。Fr. 1.1 (15 g) 经 MPLC，依次以 30%、50%、70%、100% 甲醇梯度洗脱，得到 4 个洗脱部分（Fr. 1.1.1~1.1.4）。Fr. 1.1.2 (2 g, 50% 甲醇) 经凝胶柱色谱，以甲醇洗脱，其中 Fr. 1.1.2-4~6 (208 mg) 经反相制备色谱，以甲醇-水（60:40）为流动相，体积流量 6 mL/min，以 230 nm 作为 UV 检测波长进行二次制备得化合物 5 (27 mg, *t_R*=12.8 min) 和 8 (17 mg, *t_R*=17.6 min)；Fr. 1.1.2-10~11 (50 mg) 经反相制备色谱，以甲醇-水（65:35）为流动相，体积流量 6 mL/min，以 230 nm 作为 UV 检测波长制备得化合物 11 (9 mg, *t_R*=22.8 min)；Fr. 1.1.3 (2.1 g, 70% 甲醇) 经凝胶柱色谱，以甲醇洗脱，其中 Fr. 1.1.3-5~6 (70 mg) 经反相制备色谱，以甲醇-水（55:45）为流动相，体积流量 6 mL/min，

以 230 nm 作为 UV 检测波长进行制备得化合物 **4**(7 mg, $t_R=15.6$ min); Fr. 1.3 (11 g, 70%乙醇) 经 MPLC, 依次以 40%、55%、70%、85%、100%甲醇梯度洗脱, 得到 5 个洗脱部分(Fr. 1.3.1~1.3.5)。Fr. 1.3.4 (2.5 g, 85%甲醇) 经凝胶柱色谱, 以甲醇洗脱, 其中 Fr. 1.3.4-3~10 (202 mg) 经反相制备色谱, 以甲醇-水 (70:30) 为流动相, 体积流量为 6 mL/min, 以 230 nm 作为 UV 检测波长制备得化合物 **3** (5 mg, $t_R=13.8$ min)、**6** (6 mg, $t_R=22.4$ min) 和 **7** (7 mg, $t_R=32.2$ min)。Fr. 2 (72 g) 经硅胶柱色谱, 以氯仿-甲醇 (100:1、50:1、25:1、15:1、5:1) 梯度洗脱, 经薄层色谱检测分为 5 个洗脱部分(Fr. 2.1~2.5)。Fr. 2.1 (14 g) 经 MPLC, 依次以 30%、40%、50%、65%、80%、100%甲醇梯度洗脱, 得到 6 个洗脱部分(Fr. 2.1.1~2.1.6)。Fr. 2.1.5 (2.5 g, 80%甲醇) 经凝胶柱色谱, 以甲醇洗脱, 其中 Fr. 2.1.5-5~7 (260 mg) 经反相制备色谱, 以乙腈-水 (45:55) 为流动相, 体积流量 6 mL/min, 以 230 nm 作为 UV 检测波长二次制备得化合物 **9** (7 mg, $t_R=15.2$ min) 和 **10** (5 mg, $t_R=20.1$ min)。Fr. 2.3 (12 g) 经 MPLC, 依次以 60%、80%、100%甲醇梯度洗脱, 得到 3 个洗脱部分(Fr. 2.3.1~2.3.3)。Fr. 2.3.1 (2.3 g, 60%甲醇) 经凝胶柱色谱, 以甲醇洗脱, 其中 Fr. 2.3.1-5 (200 mg) 经反相制备色谱, 以甲醇-水 (40:60) 为流动相, 体积流量 6 mL/min, 以 230 nm 作为 UV 检测波长二次制备得化合物 **1** (12 mg, $t_R=15.8$ min); Fr. 2.3.1-8 (560 mg) 经反相制备色谱, 以乙腈-水 (20:80) 为流动相, 体积流量 6 mL/min, 以 230 nm 作为 UV 检测波长制备得化合物 **2** (20 mg, $t_R=22.6$ min)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色粉末, ESI-MS m/z : 325 [M+H]⁺; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.36 (1H, dd, $J=15.6, 10.2$ Hz, H-5), 7.17 (1H, d, $J=1.2$ Hz, H-2''), 7.01 (2H, d, $J=8.4$ Hz, H-2', 6'), 6.98 (3H, m, H-6, 7, 6''), 6.77 (1H, d, $J=8.4$ Hz, H-5''), 6.65 (2H, d, $J=8.4$ Hz, H-3', 5'), 6.24 (1H, d, $J=15.6$ Hz, H-4), 3.81 (3H, s, -OMe), 2.85 (2H, t, $J=7.2$ Hz, H-1), 2.72 (2H, t, $J=7.2$ Hz, H-2); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 199.0 (C-3), 155.4 (C-4'), 148.3 (C-4''), 147.9 (C-3''), 143.5 (C-5), 141.8 (C-7), 131.3 (C-1'), 129.1 (C-2', 6'), 128.0 (C-1''), 127.5 (C-4), 124.1 (C-6), 121.8 (C-6''), 115.6 (C-5''), 115.0 (C-3', 5'), 110.2

(C-2''), 55.6 (-OMe), 41.5 (C-2), 28.9 (C-1)。以上数据与文献对比基本一致^[7], 故鉴定化合物 **1** 为 tsaokoarylone。

化合物 **2**: 白色粉末, ESI-MS m/z : 363 [M+H]⁺; $[\alpha]_D^{20} -23^\circ$ (*c* 0.1, MeOH); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.98 (2H, d, $J=8.0$ Hz, H-2', 6'), 6.70 (1H, d, $J=1.6$ Hz, H-2''), 6.62 (3H, overlapped, H-3', 5', 5''), 6.53 (1H, d, $J=8, 1.6$ Hz, H-6''), 3.71 (3H, s, -OMe), 3.61 (1H, m, H-2)^a (^a 归属可互换), 3.48 (1H, m, H-3)^a, 3.42 (1H, m, H-5)^a, 2.52 (4H, overlapped, H-1, 7), 1.53 (4H, overlapped, H-4, 6); ¹³C-NMR (100 MHz, Me₂CO-*d*₆) δ : 155.7 (C-4'), 147.8 (C-3''), 144.7 (C-4''), 133.8 (C-1''), 130.7 (C-1'), 130.6 (C-2', 6'), 120.7 (C-6''), 115.7 (C-5''), 115.2 (C-3', 5'), 112.9 (C-2''), 74.9 (C-2), 71.6 (C-3), 68.7 (C-5), 55.9 (-OMe), 40.6 (C-4), 40.4 (C-6), 38.4 (C-1), 31.4 (C-7); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 156.1 (C-4'), 147.7 (C-3''), 144.9 (C-4''), 134.2 (C-1''), 131.1 (C-1'), 130.7 (C-2', 6'), 121.0 (C-6''), 115.2 (C-5''), 115.3 (C-3', 5'), 112.4 (C-2''), 75.7 (C-2), 73.2 (C-3), 70.5 (C-5), 55.7 (-OMe), 40.5 (C-4), 40.1 (C-6), 39.0 (C-1), 31.5 (C-7)。以上数据与文献对比基本一致^[8-9], 故鉴定化合物 **2** 为 rhoiptelol C。

化合物 **3**: 白色粉末; ESI-MS m/z : 347 [M+H]⁺; $[\alpha]_D^{20} -16^\circ$ (*c* 0.1, MeOH); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.95 (2H, d, $J=8.0$ Hz, H-2', 6'), 6.86 (1H, brs, H-2''), 6.71 (2H, m, H-5'', 6''), 6.63 (2H, d, $J=8.0$ Hz, H-3', 5'), 4.17 (1H, brd, $J=10.8$ Hz, H-7), 3.76 (3H, s, -OMe), 3.35 (1H, m, H-3), 2.54 (1H, m, H-1a), 1.82 (1H, m, H-5a), 1.72 (1H, m, H-6a), 1.65 (2H, m, H-2), 1.58 (2H, m, H-4), 1.56 (1H, m, H-5b), 1.36 (1H, m, H-6b), 1.20 (1H, m, H-1b); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 155.7 (C-4'), 147.7 (C-3''), 146.0 (C-4''), 135.1 (C-1''), 132.5 (C-1'), 129.5 (C-2', 6'), 118.7 (C-6''), 115.5 (C-3', 5'), 115.4 (C-5''), 110.7 (C-2''), 79.2 (C-7), 77.0 (C-3), 56.0 (-OMe), 38.6 (C-2), 33.6 (C-6), 31.3 (C-4), 30.7 (C-1), 24.1 (C-5)。以上数据与文献对比基本一致^[10], 故鉴定化合物 **3** 为 (3S,7S)-3,7-二羟基-1-(4-羟基)-7-(3-甲氧基-4-羟基)二芳基庚烷。

化合物 **4**: 白色粉末; ESI-MS m/z : 331 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 6.93 (2H, d, $J=8.4$ Hz, H-2'', 6''), 6.69 (1H, d, $J=1.2$ Hz, H-2'), 6.63

(2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3'', 5''), 6.62 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'), 6.52 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, H-6'), 4.30 (1H, brd, $J = 5.2$ Hz, H-3), 3.71 (3H, s, -OMe), 2.38~2.48, 1.28~1.55 (12H, m, H-1, 2, 4~7); ^{13}C -NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 155.6 (C-4''), 148.0 (C-3'), 144.6 (C-4'), 134.8 (C-1'), 133.7 (C-1''), 129.1 (C-2'', 6''), 121.0 (C-6'), 115.3 (C-3'', 5''), 115.2 (C-5'), 112.3 (C-2'), 70.9 (C-3), 55.5 (-OMe), 39.9 (C-2), 37.4 (C-4), 35.7 (C-7), 32.3 (C-6), 31.3 (C-1), 25.5 (C-5)。以上数据与文献对比基本一致^[11], 故鉴定化合物 4 为 3-羟基-1-(3-甲氧基-4-羟基)-7-(4-羟基)二芳基庚烷。

化合物 5: 无色油状物; ESI-MS m/z : 327 [M+H]⁺; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.95 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-2', 6'), 6.83 (1H, m, H-6''), 6.75 (1H, brs, H-2''), 6.64 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-5), 6.63 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-3', 5'), 6.56 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5''), 6.07 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-4), 3.71 (3H, s, -OMe), 2.77 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H-1), 2.66 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, H-2), 2.61 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-7a), 2.48 (1H, brs, H-7b), 2.43 (2H, ddd, $J = 7.2, 7.2, 7.2$ Hz, H-6); ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 199.7 (C-3), 155.9 (C-4'), 147.9 (C-5), 147.4 (C-3''), 145.1 (C-4''), 132.2 (C-1'), 131.7 (C-1''), 130.8 (C-4), 129.6 (C-2', 6'), 120.8 (C-6''), 115.8 (C-3', 5'), 115.5 (C-5''), 113.0 (C-2''), 56.0 (-OMe), 41.7 (C-2), 34.3 (C-6), 33.7 (C-7), 29.2 (C-1)。以上数据与文献对比基本一致^[12], 故鉴定化合物 5 为 1-(4-羟基)-7-(3-甲氧基-4-羟基)-4-二芳基庚烯-4-酮。

化合物 6: 白色粉末; ESI-MS m/z : 357 [M+H]⁺; ^1H -NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.91 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-5'), 6.89 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5''), 6.67 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, H-6'), 6.42 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-6''), 5.44 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2'), 3.83 (3H, s, 4'-OMe), 3.67 (3H, s, 2''-OMe), 3.05 (1H, tt, $J = 5.5, 5.5$ Hz, H-7a), 2.84 (1H, m, H-1a), 2.59 (1H, m, H-1b), 2.30 (1H, m, H-7b), 2.26 (2H, m, H-2), 2.16 (1H, m, H-4a), 1.70 (1H, m, H-6a), 1.61 (1H, m, H-6b), 1.60 (1H, m, H-4b), 1.40 (2H, m, H-5); ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 209.3 (C-3), 149.5 (C-3'), 149.2 (C-3''), 146.4 (C-4'), 146.2 (C-1''), 140.7 (C-2''), 133.7 (C-1'), 126.1 (C-5''), 125.7 (C-4''), 121.2 (C-6'), 115.8 (C-6''), 112.6 (C-2'), 112.5 (C-5'), 60.7 (2''-OMe), 55.9 (4'-OMe), 45.5 (C-4), 40.4 (C-2), 29.8

(C-7), 26.5 (C-1), 23.9 (C-6), 18.8 (C-5)。以上数据与文献对比基本一致^[13], 故鉴定化合物 6 为 胡桃素 A。

化合物 7: 白色粉末; ESI-MS m/z : 359 [M+H]⁺; $[\alpha]_D^{20} -52^\circ$ (*c* 0.1, MeOH); ^1H -NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.90 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5'), 6.89 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-6''), 6.64 (1H, dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, H-6'), 6.58 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5''), 5.59 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2'), 3.84 (3H, s, 4'-OMe), 3.70 (3H, s, 3''-OMe), 2.90 (1H, m, H-3), 3.02 (1H, m, H-7a), 2.42 (2H, m, H-1), 2.25 (1H, m, H-7b), 1.67 (1H, m, H-6a), 1.41 (1H, m, H-6b), 1.32 (2H, m, H-2), 1.14 (1H, m, H-4a), 1.03 (2H, m, H-5), 0.95 (1H, m, H-4b); ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 150.0 (C-3'), 149.7 (C-2''), 147.2 (C-4'), 146.4 (C-4''), 141.6 (C-3''), 135.1 (C-1'), 127.6 (C-1''), 125.8 (C-6''), 122.0 (C-6'), 114.9 (C-5''), 113.7 (C-5'), 113.1 (C-2'), 70.0 (C-3), 61.3 (2''-OMe), 56.5 (4'-OMe), 38.8 (C-4), 36.5 (C-2), 29.3 (C-7), 29.1 (C-6), 28.2 (C-1), 22.6 (C-5)。以上数据与文献对比基本一致^[12], 故鉴定化合物 7 为 (8*R*)-1²,3²-二甲氧基-2-氧杂-1(1,3),3(1,4)-二苯杂环癸烷-3³,8-二醇。

化合物 8: 白色粉末; ESI-MS m/z : 343 [M+H]⁺; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.87 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-6''), 6.69 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-5'), 6.50 (1H, brd, $J = 8.0$ Hz, H-6'), 6.41 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5''), 5.40 (1H, brs, H-2'); 3.67 (3H, s, -OMe), 3.03~1.56 (12H, m, H-1, 2, 4~7); ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 209.9 (C-3), 150.0 (C-3'), 148.6 (C-2''), 147.1 (C-4''), 144.2 (C-4'), 141.2 (C-3''), 132.4 (C-1'), 126.5 (C-1''), 126.0 (C-6''), 121.8 (C-6'), 116.5 (C-5''), 114.8 (C-2'), 113.2 (C-5'), 61.2 (-OMe), 46.1 (C-4), 40.9 (C-2), 30.3 (C-7), 27.0 (C-6), 24.3 (C-1), 19.3 (C-5)。以上数据与文献对比基本一致^[12], 故鉴定化合物 8 为 1²,3³-二羟基-3²-甲氧基-2-氧杂-1(1,3),3(1,4)-二苯杂环癸烷-8-酮。

化合物 9: 白色粉末, ESI-MS m/z : 313 [M+H]⁺; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.82 (2H, m, H-2'', 5''), 6.72 (1H, brd, $J = 8.0$ Hz, H-6'), 6.66 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-6''), 6.48 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5''), 5.42 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-2'), 2.75~1.40 (12H, m, H-1, 2, 4~7); ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 209.3 (C-3), 150.5 (C-3''), 148.5 (C-3'), 144.1 (C-4'), 141.3 (C-4''), 139.6 (C-1''), 132.4 (C-1'), 124.4 (C-5''), 121.5 (C-6''), 121.4 (C-6'), 119.0 (C-2''), 116.4 (C-5'), 112.8

(C-2'), 46.1 (C-4), 41.1 (C-2), 35.4 (C-7), 27.2 (C-1), 27.1 (C-6), 19.4 (C-5)。以上数据与文献对比基本一致^[14], 故鉴定化合物 9 为枫杨素。

化合物 10: 棕色油状物, ESI-MS *m/z*: 329 [M+H]⁺; $[\alpha]_D^{20} -23^\circ$ (*c* 0.1, MeOH); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.03 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-5''), 7.01 (1H, overlapped, H-2''), 6.89 (1H, brd, *J* = 8.0 Hz, H-6''), 6.65 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-5'), 6.47 (1H, brd, *J* = 8.0 Hz, H-6'), 5.52 (1H, brs, H-2'), 3.63 (3H, s, -OMe), 2.84 (1H, m, H-3), 2.66~1.07 (12H, m, H-1, 2, 4~7); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 152.3 (C-3''), 148.8 (C-3'), 143.6 (C-4''), 143.0 (C-4'), 141.1 (C-1''), 133.1 (C-1'), 124.4 (C-5''), 122.5 (C-6'), 121.9 (C-6''), 116.4 (C-2''), 116.3 (C-5'), 113.0 (C-2'), 70.5 (C-3), 56.4 (-OMe), 39.0 (C-4), 37.2 (C-2), 35.4 (C-7), 30.6 (C-6), 28.3 (C-1), 22.8 (C-5)。以上数据与文献对比基本一致^[15], 故鉴定化合物 10 为 (8R)-3²-甲氧基-2-氧杂-1(1,3),3(1,4)-二苯杂环癸烷-1⁶,8-二醇。

化合物 11: 白色粉末; ESI-MS *m/z*: 329 [M+H]⁺; $[\alpha]_D^{20} +26^\circ$ (*c* 0.1, MeOH); ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.09 (1H, brs, H-6''), 7.01 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, H-6'), 6.78 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-5'), 6.74 (1H, brs, H-2'), 6.65 (1H, brs, H-2''), 3.78 (1H, overlapped, H-3), 3.78 (3H, s, -OMe), 2.87 (1H, d, *J* = 17.4 Hz, H-7a), 2.75 (2H, m, H-1/6), 2.43 (1H, dd, *J* = 15, 13.8 Hz, H-7b), 2.10 (1H, t, *J* = 12.6 Hz, H-2a), 1.86 (1H, m, H-1/6), 1.77 (1H, m, H-1/6), 1.68 (1H, m, 4a), 1.55 (1H, m, H-5a), 1.55 (1H, m, H-2b), 1.42 (1H, m, H-4b), 1.34 (1H, m, H-4b); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 151.6 (C-4'), 148.7 (C-5''), 141.3 (C-4''), 134.2 (C-2'), 130.7 (C-1''), 130.2 (C-1'), 129.6 (C-6'), 126.7 (C-3''), 126.1 (C-3'), 125.5 (C-2''), 116.4 (C-5'), 112.1 (C-6''), 67.1 (C-3), 56.4 (-OMe), 40.5 (C-4), 34.8 (C-2), 30.4 (C-7), 26.84 (C-1), 26.80 (C-6), 23.1 (C-5)。以上数据与文献对比基本一致^[13], 故鉴定化合物 11 为核桃素 B。

4 体外细胞毒活性的筛选

采用 MTT 法及文献实验方法^[16], 以紫杉醇和 1-hydroxy-2-methoxy-12-methyl-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]phenanthridin-12-iun chloride (NK109)^[17]为阳性对照药, 测定了化合物 1~11 对 HCT-116 细胞、HepG2 细胞、BGC-823 细胞、NCI-H1650 细胞、A2780 细胞的细胞毒活性。结果表明, 化合物 8 具

有抑制 HCT-116、HepG2、BGC-823、NCI-H1650 和 A2780 肿瘤细胞株增殖的作用, 其半数抑制浓度 (IC₅₀) 值分别为 3.56、2.26、1.39、2.62、1.18 μmol/L。(阳性对照药紫杉醇的 IC₅₀ 值分别为 0.000 2、0.007 6、0.000 6、>1、0.020 4 μmol/L, NK109 的 IC₅₀ 值分别为 3.94、1.19、1.84、1.75、0.90 μmol/L)。

参考文献

- 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 (第七卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1979.
- 邵荣庭. 中国果树志 (核桃卷) [M]. 北京: 中国林业出版社, 1996.
- 李福双, 申 健, 谭桂山. 胡桃属植物化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2007, 29(10): 1490-1495.
- 罗建军, 杨 舜, 曾 勇, 等. 核桃花素化学成分研究 [J]. 中药材, 2012, 35(10): 1614-1616.
- 贾 忠, 张培芬, 陶保全, 等. 核桃花的黄酮类化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2009, 44(7): 496-497.
- Li Q, Deng A J, Li L, et al. Novel azacyclo-compounds from the flower of *Juglans regia* L. [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(8): 2189-2198.
- Moon S S, Cho S C, Lee J Y. Tsao-koarylone, a cytotoxic diarylheptanoid from *Amomum tsao-ko* fruits [J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2005, 26(3): 447-450.
- Jiang Z H, Takashi T, Hirata H, et al. Three diarylheptanoids from *Rhoiptelea chilantha* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 43(5): 1049-1054.
- Reddy S P, Chinnababu B, Venkateswarlu Y. First stereoselective and concise synthesis of rhoiptelol C [J]. *Helv Chim Acta*, 2014, 97(7): 999-1004.
- Li G, Cui J M, Kwon Y, et al. Two new diarylheptanoids from *Juglans mandshurica* [J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2005, 26(11): 1878-1880.
- Zeng Y C, Qiu F, Liu Y, et al. Isolation and identification of phase 1 metabolites of demethoxycurcumin in rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35(9): 1564-1573.
- Jin W Y, Cai X F, Na M K, et al. Triterpenoids and diarylheptanoids from *Alnus hirsuta* inhibit HIF-1 in AGS cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2007, 30(4): 412-418.
- Liu J X, Di D L, Huang X Y, et al. Two new diarylheptanoids from the pericarps of *Juglans regia* L. [J]. *Chin Chem Lett*, 2007, 18(8): 943-946.
- Liu H B, Cui C B, Cai B, et al. Pterocarine, a new diarylheptanoid from *Pterocarya tokinesis*, its cell cycle inhibition at G₀/G₁ phase and induction of apoptosis in HCT-15 and K562 cells [J]. *Chin Chem Lett*, 2005, 16(2): 215-218.
- Li G, Xu M L, Choi H G, et al. Four new diarylheptanoids from the roots of *Juglans mandshurica* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51(3): 262-264.
- Deng A J, Qin H L. Cytotoxic dihydrobenzophenanthridine alkaloids from the roots of *Macleaya microcarpa* [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(7): 816-822.
- Nakanishi T, Masuda A, Suwa M, et al. Synthesis of derivatives of NK 109, 7-OH benzo [c] phenanthridine alkaloid, and evaluation of their cytotoxicities and reduction-resistant properties [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2000, 10(20): 2321-2323.