

分心木中的木脂素类化学成分及其抗 HIV 活性研究

孙冬雪^{1,2}, 马晓玲², 魏鸿雁², 陆雨³, 马国需², 陈刚², 石磊岭^{2*}, 张晶^{1*}

1. 吉林农业大学中药材学院, 吉林 长春 130118

2. 新疆维吾尔自治区中药民族药研究所, 新疆 乌鲁木齐 830002

3. 浙江工业大学药学院, 浙江 杭州 310014

摘要: 目的 研究分心木 *Diaphragma Juglandis Fructus* 中的木脂素类化学成分及其抗人免疫缺陷病毒 (HIV) 活性。方法 运用柱色谱方法对分心木的 95% 甲醇提取物进行分离纯化, 结合波谱技术与理化常数鉴定结构, 通过 LEDGF/p75-IN 蛋白复合体 ELISA 筛选模型对化合物进行抗 HIV 活性筛选。结果 从分心木 95% 甲醇提取物中分离得到 16 个木脂素类化合物, 分别鉴定为 (-)-丁香脂素 (1)、(+)-松脂素 (2)、(+)-(7*R*,7'*R*,7''*S*,7'''*S*,8*S*,8'*S*,8''*S*,8'''*S*)-4'',4'''-dihydroxy-3,3',3'',5,5'-hexamethoxy-7,9';7',9'-diepoxy-4,8'';4',8'''-bisoxo-8,8'-dineolignan-7'',7''',9'',9'''-tetraol (3)、2,3-二羟基-1-(4'-羟基-3'-甲氧基苯基)-丙-1-酮 (4)、3-羟基-1-(4'-羟基-3'-甲氧基苯基)-丙-1-酮 (5)、3',4'-二甲氧基苯丙二醇 (6)、(2*S*)-3,3-二-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-丙-1,2-二醇 (7)、3-羟基-1-(4'-羟基-3',5'-二甲氧基苯基)-丙-1-酮 (8)、(1*R*,5*R*,6*R*)-6-{4'-*O*-[8''-(7''-(4''-hydroxy-3''-methoxyphenyl)) glyceol]-3',5'-dimethoxyphenyl}-3,7-dioxabicyclo [3.3.0] octan-2-one (9)、curcasinlignan B (10)、evofolin-B (11)、(7*S*,8*R*)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol (12)、pinnatifidanin C I (13)、(+)-(7*S*,8*S*)-4,1'-dihydroxy-3,3',5'-trimethoxy-7,8,9-trinor-8,4'-oxyneolignan-7,9-diol (14)、八角莲醇 (15)、1-(4'-羟基-3'-甲氧基苯基)-2-[4''-(3-羟丙基)-2'',6''-二甲氧基苯基]-丙-1,3-二醇 (16)。结论 所有化合物均为首次从分心木中分离得到, 其中化合物 13 具有潜在的抑制 HIV-1 的活性。

关键词: 分心木; 木脂素类; 抗 HIV 活性; 丁香脂素; (+)-松脂素; 2,3-二羟基-1-(4'-羟基-3'-甲氧基苯基)-丙-1-酮; 八角莲醇
中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)17-3992-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.17.004

Lignans chemical constituents from *Diaphragma Juglandis Fructus* and activity of inhibiting HIVSUN Dong-xue^{1,2}, MA Xiao-ling², WEI Hong-yan², LU Yu³, MA Guo-xu², CHEN Gang², SHI Lei-ling², ZHANG Jing¹

1. College of Chinese Medicinal Materials, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China

2. Xinjiang Institute of Chinese and Ethnic Medicine, Urumqi 830002, China

3. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China

Abstract: Objective To study the lignans chemical constituents from *Diaphragma Juglandis Fructus* and their activity of inhibiting HIV. **Methods** The constituents were isolated from *Diaphragma Juglandis Fructus* and purified by column chromatography, and the structures were identified by spectra analysis and chemical methods. The activity of anti-HIV-1 were detected by LEDGF/p75-IN proteins complex ELISA kit. **Results** Sixteen compounds were isolated from *Diaphragma Juglandis Fructus* and the structures were identified as (-)-syringaresinol (1), (+)-pinoresinol (2), (+)-(7*R*,7'*R*,7''*S*,7'''*S*,8*S*,8'*S*,8''*S*,8'''*S*)-4'',4'''-dihydroxy-3,3',3'',5,5'-hexamethoxy-7,9';7',9'-diepoxy-4,8'';4',8'''-bisoxo-8,8'-dineolignan-7'',7''',9'',9'''-tetraol (3), 2,3-dihydroxy-1-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-propan-1-one (4), 3-hydroxy-1-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-propan-1-one (5), 3',4'-dimethoxyphenylpropanediol (6), (2*S*)-3,3-di-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-propane-1,2-diol (7), 3-hydroxy-1-(4'-hydroxy-3',5'-dimethoxy phenyl)-propan-1-one (8), (1*R*,5*R*,6*R*)-6-{4'-*O*-[8''-(7''-(4''-hydroxy-3''-methoxyphenyl)) glyceol]-3',5'-dimethoxyphenyl}-3,7-dioxabicyclo [3.3.0] octan-2-one (9), curcasinlignan B (10), evofolin-B (11), (7*S*,8*R*)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol (12), pinnatifidanin C I (13), (+)-(7*S*,8*S*)-4,1'-

收稿日期: 2018-03-22

基金项目: 乌鲁木齐市科学技术局计划项目 (G161320006)

作者简介: 孙冬雪 (1994—), 女, 硕士研究生, 从事中药学研究。E-mail: sdx51998@163.com

*通信作者 石磊岭 (1977—), 男, 硕士, 副研究员, 研究方向为药学研究。E-Mail: shileiling@sina.com

张晶 (1971—), 女, 教授, 博士, 研究方向为天然产物化学。E-mail: zhjing0701@163.com

dihydroxy-3,3',5'-trimethoxy-7,8,9-trinor-8,4'-oxyneolignan-7,9-diol (**14**), dysosmarol (**15**), and 1-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-2-[4''-(3-hydroxypropyl)-2'',6''-dimethoxyphenoxy]-propane-1,3-diol (**16**). **Conclusion** All compounds are isolated from *Diaphragma Juglandis Fructus* for the first time. Compound **13** has the potential activity of inhibiting HIV-1.

Key words: *Diaphragma Juglandis Fructus*; lignans; anti-HIV-1 activity; (-)-syringaresinol; (+)-pinoresinol; 2,3-dihydroxy-1-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-propan-1-one; dysosmarol

分心木 *Diaphragma Juglandis Fructus* 是胡桃科植物胡桃 *Juglans regia* L. 果实的干燥木质隔膜, 又名胡桃夹、胡桃衣、核桃隔膜、胡桃隔, 始载于《山西中药志》。本品性平, 味苦、涩, 入脾、肾经, 具有固肾涩精功效^[1], 临床上主要用于治疗肾虚遗精、遗尿、淋病、血尿、带下、泻痢及失眠多梦等多种疾病^[2]。分心木是新疆维吾尔族传统用药之一, 维医多用其泡水饮用, 治疗肾虚、失眠效果显著。现代药理研究表明, 分心木具有抗菌、抗氧化、抗肿瘤等多种药理活性^[3-5]。已有研究发现, 木脂素类化合物可通过抑制艾滋病 HIV-1 病毒逆转录酶、整合酶和蛋白酶等药理活性, 从而对艾滋病 (HIV) 病毒起到抑制作用^[6]。为进一步了解分心木的物质基础, 探索其潜在的生物活性, 本实验对分心木 95% 甲醇提取物进行了系统的分离, 得到 16 个木脂素类化合物, 分别鉴定为 (-)-丁香脂素 [(-)-syringaresinol, **1**]、(+)-松脂素 [(+)-pinoresinol, **2**]、(+)-(7*R*,7'*R*,7''*S*,7'''*S*,8*S*,8'*S*,8''*S*,8'''*S*)-4'',4'''-dihydroxy-3,3',3'',3'''-5,5'-hexamethoxy-7,9';7',9'-diepoxy-4,8'';4',8'''-bisoxo-8,8'-dineolignan-7'',7''',9'',9'''-tetraol (**3**)、2,3-二羟基-1-(4'-羟基-3'-甲氧基苯基)-丙-1-酮 [2,3-dihydroxy-1-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-propan-1-one, **4**]、3-羟基-1-(4'-羟基-3'-甲氧基苯基)-丙-1-酮 [3-hydroxy-1-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-propan-1-one, **5**]、3',4'-二甲氧基苯丙二醇 (3',4'-dimethoxyphenyl)propanediol, **6**)、(2*S*)-3,3-二-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-丙-1,2-二醇 [(2*S*)-3,3-di-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-propane-1,2-diol, **7**]、3-羟基-1-(4'-羟基-3',5'-二甲氧基苯基)-丙-1-酮 [3-hydroxy-1-(4'-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl)-propan-1-one, **8**]、(1*R*,5*R*,6*R*)-6-{4'-*O*-[8''-(7''-(4''-hydroxy-3''-methoxyphenyl)) glyceol]-3',5'-dimethoxyphenyl}-3,7-dioxabicyclo [3.3.0] octan-2-one (**9**)、curcasinlignan B (**10**)、evofolin B (**11**)、(7*S*,8*R*)-dihydrode-hydrodiconiferyl alcohol (**12**)、pinnatifidanin C I (**13**)、(+)-(7*S*,8*S*)-1',4'-dihydroxy-3,3',5'-trimethoxy-7,8,9-trinor-8,4'-oxyneolignan-7,9-diol (**14**)、八角莲醇 (dysosmarol, **15**)、1-(4'-羟基-

3'-甲氧基苯基)-2-[4''-(3-羟丙基)-2'',6''-二甲氧基苯基]-丙-1,3-二醇 [1-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-2-[4''-(3-hydroxypropyl)-2'',6''-dimethoxyphenoxy]-propane-1,3-diol, **16**]。所有化合物均为首次从分心木中分离得到, 其中化合物 **13** 具有潜在的抑制 HIV-1 的活性。

1 仪器与材料

BrukerAvance III 600 型核磁共振波谱仪 (德国 Bruker 公司); 赛默飞世 (ThermoFisher) LTQ-Obitrap XL 液质联用仪 (美国 Thermo Fisher 公司), 柱色谱硅胶和薄层色谱用硅胶 G、H、GF₂₅₄ (青岛海洋化工有限公司); MCI (日本三菱化学公司), 常规试剂均为分析纯。

分心木采购于新疆和田药材市场, 经新疆中药民族药研究所贾晓光研究员鉴定为胡桃 *Juglans regia* L. 果实的干燥木质隔膜。

2 提取与分离

分心木 8.34 kg, 粉碎为粗粉, 用体积分数 95% 甲醇加热回流提取 3 次, 每次约 2 h, 合并提取液, 减压浓缩得 753 g 总浸膏。总浸膏用水分散处理后, 依次用石油醚、氯仿、醋酸乙酯、正丁醇进行萃取至无色, 萃取液减压浓缩至干, 得到石油醚部位总浸膏 45.8 g、氯仿部位总浸膏 47.6 g、醋酸乙酯部位总浸膏 159.8 g、正丁醇部位总浸膏 93.5 g。取氯仿部位 (47.6 g) 经硅胶 (100~200 目) 柱色谱, 氯仿-甲醇 (1:0→0:1) 梯度洗脱得到 11 个流分 Fr. 1~11。

Fr. 3 (0.8 g) 经 MCI 中压色谱, 得到 5 个组分 Fr. 3-1~3-5。Fr. 3-1 经 HPLC 半制备色谱 (YMC-Pack ODS-A, 250 mm×10 mm, 5 μm, 46% 甲醇) 得到化合物 **5** (1.6 mg)、**8** (2.6 mg)。Fr. 3-3 经 HPLC 半制备色谱 (YMC-Pack ODS-A, 250 mm×10 mm, 5 μm, 72% 甲醇) 得到化合物 **11** (2.1 mg)。Fr. 3-4 经 HPLC 半制备色谱 (YMC-Pack ODS-A, 250 mm×10 mm, 5 μm, 78% 甲醇) 得到化合物 **9** (2.8 mg)、**10** (1.8 mg)。Fr. 4 (3.8 mg) 用反相 C₁₈ (50~75 μm) 柱色谱分离, 得到 6 个组分: Fr. 4-1~4-6。Fr. 4-1 经 HPLC 半制备色谱

(YMC-Pack ODS-A, 250 mm×10 mm, 5 μm, 48% 甲醇), 得到化合物 **4** (1.7 mg)、**6** (1.2 mg)、**7** (1.9 mg)。Fr. 5 (2.6 g) 经 HW-40C 凝胶柱色谱分离, 经薄层色谱检测, 得到 5 个组分 Fr. 5-1~5-5。Fr. 5-2 经 HPLC 半制备色谱(YMC-Pack ODS-A, 250 mm×10 mm, 5 μm, 52% 甲醇) 得到化合物 **3** (1.0 mg)、**12** (16.2 mg)、**13** (2.3 mg)。Fr. 5-3 经 HPLC 半制备色谱(YMC-Pack ODS-A, 250 mm×10 mm, 5 μm, 40% 甲醇) 得到化合物 **14** (1.6 mg)、**15** (1.5 mg)。Fr. 5-4 经 HPLC 半制备色谱(YMC-Pack ODS-A, 250 mm×10 mm, 5 μm, 35% 甲醇) 得到化合物 **16** (2.0 mg)。Fr. 5-5 经 HW-40C 凝胶柱色谱分离, 经薄层色谱检测, 得到化合物 **1** (1.6 mg)、**2** (2.1 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色结晶(甲醇)。[α]_D²⁰ -17.3° (c 0.69, CHCl₃)。ESI-MS *m/z*: 441 [M+Na]⁺, 结合 ¹³C-NMR、APT 谱确定分子式为 C₂₂H₂₆O₈。¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ: 6.66 (4H, s, H-2, 6, 2', 6'), 4.72 (2H, d, *J* = 4.2 Hz, H-7, 7'), 3.15 (2H, m, H-8, 8'), 4.27 (2H, dd, *J* = 9.0, 7.2 Hz, H-9a, 9'a), 3.89 (2H, dd, *J* = 9.0, 3.6 Hz, H-9b, 9'b), 3.85 (12H, s, 3, 5, 3', 5'-OCH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) δ: 133.3 (C-1, 1'), 104.7 (C-2, 6, 2', 6'), 149.5 (C-3, 5, 3', 5'), 136.4 (C-4, 4'), 87.8 (C-7, 7'), 55.7 (C-8, 8'), 73.0 (C-9, 9'), 57.0 (3, 5, 3', 5'-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[7], 故鉴定化合物 **1** 为 (-)-丁香脂素。

化合物 **2**: 淡黄色粉末(甲醇)。[α]_D²⁰ +19.8° (c 0.65, MeOH)。ESI-MS *m/z*: 381 [M+Na]⁺, 结合 ¹³C-NMR、APT 谱确定分子式为 C₂₀H₂₂O₆。¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ: 6.84 (2H, d, *J* = 1.8 Hz, H-2, 2'), 6.66 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, H-5, 5'), 6.70 (2H, dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, H-6, 6'), 4.60 (2H, d, *J* = 4.2 Hz, H-7, 7'), 3.03 (2H, m, H-8, 8'), 3.72 (2H, m, H-9a, 9'a), 4.12 (2H, m, H-9b, 9'b), 3.74 (6H, s, 3, 3'-OCH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) δ: 133.9 (C-1, 1'), 111.1 (C-2, 2'), 149.3 (C-3, 3'), 147.5 (C-4, 4'), 116.2 (C-5, 5'), 120.2 (C-6, 6'), 87.7 (C-7, 7'), 56.6 (C-8, 8'), 72.8 (C-9, 9'), 55.6 (3, 3'-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[8], 故鉴定化合物 **2** 为 (+)-松脂素。

化合物 **3**: 白色粉末(甲醇)。[α]_D²⁵ +1.8° (c 0.16, MeOH)。ESI-MS *m/z*: 833 [M+Na]⁺, 结合 ¹³C-NMR、APT 谱确定分子式为 C₄₂H₅₀O₁₆。¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6.64 (4H, d, *J* = 1.2 Hz, H-2, 2', 6,

6'), 4.79 (2H, s, H-7, 7'), 3.16 (2H, m, H-8, 8'), 4.20 (2H, m, H-9a, 9'a), 3.83 (2H, m, H-9b, 9'b), 6.91 (2H, d, *J* = 1.2 Hz, H-2'', 2'''), 6.73 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, H-5'', 5'''), 6.68 (2H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, H-6'', 6'''), 5.10 (2H, d, *J* = 4.8 Hz, H-7'', 7'''), 4.10 (2H, m, H-8'', 8'''), 3.70 (2H, m, H-9''a, 9''a), 3.64 (2H, m, H-9''b, 9''b), 3.75, 3.73, 3.73 (18H, s, 3, 5, 3', 5', 3'', 3'''-OMe); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 134.7 (C-1, 1'), 103.3 (C-2, 6, 2', 6'), 152.6 (C-3, 5, 3', 5'), 136.8 (C-4, 4'), 85.1 (C-7, 7'), 53.7 (C-8, 8'), 71.3 (C-9, 9'), 133.3 (C-1'', 1'''), 110.8 (C-2'', 2'''), 146.9 (C-3'', 3'''), 145.3 (C-4'', 4'''), 114.6 (C-5'', 5'''), 119.3 (C-6'', 6'''), 72.1 (C-7'', 7'''), 86.2 (C-8'', 8'''), 59.8 (C-9'', 9'''), 55.5 (3, 5, 3', 5', 3'', 3'''-OMe)。以上数据与文献报道基本一致^[9], 故鉴定化合物 **3** 为 (+)-(7*R*,7'*R*,7''*S*,7'''*S*,8*S*,8'*S*,8''*S*,8'''*S*)-4'',4'''-dihydroxy-3,3', 3'',3''',5,5'-hexamethoxy-7,9',7'',9'-diepoxy-4,8'',4',8'''-bisoxo-8,8'-dineolignan-7'',7''',9'',9'''-tetraol。

化合物 **4**: 淡黄色粉末(甲醇)。ESI-MS *m/z*: 235 [M+Na]⁺, 结合 ¹³C-NMR、APT 谱确定分子式为 C₁₀H₁₂O₅。¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 5.12 (1H, dd, *J* = 5.4, 4.2 Hz, H-2), 3.73 (1H, dd, *J* = 11.4, 5.4 Hz, H-3a), 3.86 (1H, dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, H-3b), 7.56 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H-2'), 6.86 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-5'), 7.58 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, H-6'), 3.91 (3H, s, 3'-OCH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 199.7 (C-1), 75.6 (C-2), 66.4 (C-3), 125.4 (C-1'), 112.7 (C-2'), 149.6 (C-3'), 154.7 (C-4'), 116.2 (C-5'), 125.5 (C-6'), 56.6 (3'-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[10], 故鉴定化合物 **4** 为 2,3-二羟基-1-(4'-羟基-3'-甲氧基苯基)-丙-1-酮。

化合物 **5**: 无色油状物。ESI-MS *m/z*: 219 [M+Na]⁺, 结合 ¹³C-NMR、APT 谱确定分子式为 C₁₀H₁₂O₄。¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.05 (2H, m, H-2), 3.75 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, H-3), 7.43 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-2'), 6.85 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-5'), 7.50 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, H-6'), 3.82 (3H, s, 3'-OCH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 197.7 (C-1), 41.3 (C-2), 57.7 (C-3), 130.1 (C-1'), 111.5 (C-2'), 148.0 (C-3'), 151.9 (C-4'), 115.4 (C-5'), 123.6 (C-6'), 56.0 (3'-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[11], 故鉴定化合物 **5** 为 3-羟基-1-(4'-羟基-3'-甲氧基苯基)-丙-1-酮。

化合物 **6**: 白色结晶 (甲醇)。ESI-MS m/z : 235 $[M+Na]^+$, 结合 ^{13}C -NMR、APT 谱确定分子式为 $C_{11}H_{16}O_4$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.73 (1H, m, H-2), 3.62 (2H, m, H-3), 4.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, 2-OH), 4.67 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, 3-OH), 6.60 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2'), 6.55 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-5'), 6.52 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, H-6'), 3.81 (6H, s, 3', 4'-OCH₃); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 39.4 (C-1), 73.7 (C-2), 64.5 (C-3), 132.0 (C-1'), 113.4 (C-2'), 146.6 (C-3'), 145.0 (C-4'), 114.6 (C-5'), 121.3 (C-6'), 55.4 (3', 4'-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[12], 故鉴定化合物 **6** 为 3',4'-二甲氧基苯丙二醇。

化合物 **7**: 白色粉末 (甲醇)。 $[\alpha]_D^{25} +22.9^\circ$ (c 0.89, MeOH)。ESI-MS m/z : 343 $[M+Na]^+$, 结合 ^{13}C -NMR、APT 谱确定分子式为 $C_{17}H_{20}O_6$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.62 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2''), 6.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5''), 6.58 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5'), 6.56 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2'), 6.55 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, H-6''), 6.48 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, H-6'), 4.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-3), 4.14 (1H, dd, $J = 10.8, 5.4$ Hz, H-1a), 3.78 (1H, dd, $J = 10.8, 5.4$ Hz, H-1b), 3.64 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.62 (3H, s, 3''-OCH₃), 2.73 (1H, m, H-2); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 62.7 (C-1), 55.5 (C-2), 72.4 (C-3), 131.4 (C-1'), 113.9 (C-2'), 146.5 (C-3'), 144.6 (C-4'), 114.4 (C-5'), 118.6 (C-6'), 136.0 (C-1''), 110.7 (C-2''), 146.7 (C-3''), 144.8 (C-4''), 114.5 (C-5''), 121.8 (C-6''), 55.2 (3'-OCH₃), 55.3 (3''-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[13], 故鉴定化合物 **7** 为 (2*S*)-3,3-二-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-丙-1,2-二醇。

化合物 **8**: 无色油状物。ESI-MS m/z : 249 $[M+Na]^+$, 结合 ^{13}C -NMR、APT 谱确定分子式为 $C_{11}H_{14}O_5$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.10 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, H-2), 3.76 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, H-3), 7.23 (2H, s, H-2', 6'), 3.82 (6H, s, 3', 5'-OCH₃); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 197.2 (C-1), 40.9 (C-2), 57.3 (C-3), 129.6 (C-1'), 106.1 (C-2', 6'), 147.6 (C-3', 5'), 142.0 (C-4'), 56.1 (3', 5'-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[14], 故鉴定化合物 **8** 为 3-羟基-(4'-羟基-3',5'-二甲氧基苯基)-丙-1-酮。

化合物 **9**: 白色粉末 (甲醇)。 $[\alpha]_D^{20} -9.9$ (c 0.58, MeOH)。ESI-MS m/z : 499 $[M+Na]^+$, 结合 ^{13}C -NMR、APT 谱确定分子式为 $C_{24}H_{28}O_{10}$ 。 1H -NMR (600

MHz, DMSO- d_6) δ : 3.50 (1H, m, H-1), 4.48 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-4a), 4.21 (1H, m, H-4b), 3.13 (1H, m, H-5), 4.68 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6), 4.50 (1H, dd, $J = 9.6, 1.8$ Hz, H-8a), 4.40 (1H, dd, $J = 9.6, 4.8$ Hz, H-8b), 6.66 (1H, s, H-2', 6'), 6.90 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2''), 6.68 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-5''), 6.67 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, H-6''), 4.78 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, H-7''), 4.12 (1H, m, H-8''), 3.96 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, H-9'a), 3.59 (1H, m, H-9'b), 3.73 (9H, s, 3', 5', 3''-OCH₃); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 45.8 (C-1), 178.7 (C-2), 70.3 (C-4), 47.7 (C-5), 85.4 (C-6), 69.7 (C-8), 135.5 (C-1'), 103.3 (C-2', 6'), 152.6 (C-3', 5'), 135.0 (C-4'), 133.3 (C-1''), 110.8 (C-2''), 145.3 (C-3''), 146.9 (C-4''), 114.6 (C-5''), 119.4 (C-6''), 72.1 (C-7''), 86.1 (C-8''), 59.9 (C-9''), 56.0 (3', 5'-OCH₃), 55.5 (3''-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[15], 故鉴定化合物 **9** 为 (1*R*,5*R*,6*R*)-6-{4'-*O*-[8''-(7''-(4''-hydroxy-3''-methoxyphenyl)) glyceol]-3',5'-dimethoxyphenyl}-3,7-dioxabicyclo [3.3.0] octan-2-one。

化合物 **10**: 淡黄色粉末 (甲醇)。 $[\alpha]_D^{20} -13.01^\circ$ (c 0.19, MeOH)。ESI-MS m/z : 353 $[M+Na]^+$, 结合 ^{13}C -NMR、APT 谱确定分子式为 $C_{18}H_{18}O_6$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.93 (3H, s, H-2, 4, 6), 5.60 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-7), 3.72 (1H, m, H-8), 4.00 (2H, m, H-9), 7.41 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-4'), 7.52 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-6'), 9.81 (1H, s, H-7'), 3.74 (3H, s, 3-OCH₃), 3.85 (3H, s, 3'-OCH₃); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 131.3 (C-1), 118.8 (C-2), 147.6 (C-3), 115.4 (C-4), 146.8 (C-5), 110.5 (C-6), 88.7 (C-7), 52.0 (C-8), 62.5 (C-9), 130.8 (C-1'), 112.5 (C-2'), 144.3 (C-3'), 153.3 (C-4'), 127.5 (C-5'), 120.6 (C-6'), 191.7 (C-7'), 55.6 (3-OCH₃), 55.7 (3'-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[16], 故鉴定化合物 **10** 为 curcasinlignan B。

化合物 **11**: 淡黄色油状物。ESI-MS m/z : 351 $[M+Na]^+$, 结合 ^{13}C -NMR、APT 谱确定分子式为 $C_{17}H_{18}O_6$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.48 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-2), 6.81 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5), 7.60 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, H-6), 4.75 (1H, dd, $J = 9.0, 5.4$ Hz, H-8), 4.09 (1H, m, H-9a), 3.50 (1H, m, H-9b), 6.91 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-2'), 6.65 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-5'), 6.68 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, H-6'), 3.79 (3H, s, 3-OCH₃), 3.72 (3H, s, 3'-OCH₃); ^{13}C -

NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 128.6 (C-1), 111.5 (C-2), 147.5 (C-3), 151.6 (C-4), 114.9 (C-5), 123.6 (C-6), 197.1 (C-7), 53.8 (C-8), 63.8 (C-9), 128.3 (C-1'), 112.4 (C-2'), 147.6 (C-3'), 145.6 (C-4'), 115.5 (C-5'), 120.5 (C-6'), 55.6 (3-OCH₃), 56.1 (3'-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[17], 故鉴定化合物 **11** 为 evofolin B。

化合物 **12**: 无色油状物。 $[\alpha]_D^{20} +15.4^\circ$ (c 0.67, MeOH)。ESI-MS m/z : 383 $[M+Na]^+$, 结合 ^{13}C -NMR、APT 谱确定分子式为 C₂₀H₂₄O₆。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.98 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-2), 6.69 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-5), 6.87 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz, H-6), 5.40 (1H, d, J = 6.6 Hz, H-7), 3.42 (1H, m, H-8), 3.60 (1H, m, H-9a), 3.84 (1H, m, H-9b), 6.75 (2H, s, H-2', 6'), 2.54 (2H, m, H-7'), 1.70 (2H, m, H-8'), 3.69 (2H, m, H-9'), 3.76 (3H, s, 3-OCH₃), 3.74 (3H, s, 3'-OCH₃); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 132.6 (C-1), 110.3 (C-2), 147.5 (C-3), 145.5 (C-4), 115.3 (C-5), 118.5 (C-6), 86.9 (C-7), 53.3 (C-8), 63.0 (C-9), 135.0 (C-1'), 112.4 (C-2'), 143.3 (C-3'), 146.3 (C-4'), 129.0 (C-5'), 116.5 (C-6'), 31.6 (C-7'), 34.8 (C-8'), 60.2 (C-9'), 55.6 (3-OCH₃), 55.4 (3'-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[18], 故鉴定化合物 **12** 为 (7*S*,8*R*)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol。

化合物 **13**: 黄色油状物。 $[\alpha]_D^{20} -5.7^\circ$ (c 0.10, MeOH)。ESI-MS m/z : 397 $[M+Na]^+$, 结合 ^{13}C -NMR、APT 谱确定分子式为 C₂₀H₂₂O₇。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.92 (1H, s, H-2), 6.76 (1H, s, H-4), 6.76 (1H, s, H-6), 5.58 (1H, d, J = 6.6 Hz, H-7), 3.54 (1H, m, H-8), 3.72 (2H, m, H-9), 7.44 (1H, s, H-2'), 7.60 (1H, s, H-6'), 3.08 (1H, t, J = 6.6 Hz, H-8'), 3.78 (2H, t, J = 6.6 Hz, H-9'), 3.84 (3H, s, 3-OCH₃), 3.74 (3H, s, 3'-OCH₃); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 131.6 (C-1), 110.4 (C-2), 147.6 (C-3), 115.4 (C-4), 146.6 (C-5), 118.5 (C-6), 88.4 (C-7), 52.3 (C-8), 62.7 (C-9), 111.9 (C-1'), 129.6 (C-2'), 143.6 (C-3'), 152.0 (C-4'), 131.0 (C-5'), 118.7 (C-6'), 197.3 (C-7'), 41.1 (C-8'), 56.8 (C-9'), 55.7 (3-OCH₃), 55.6 (3'-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[19], 故鉴定化合物 **13** 为 pinnatifidanin C I。

化合物 **14**: 白色粉末(甲醇)。 $[\alpha]_D^{20} +4.7^\circ$ (c 0.10, MeOH)。ESI-MS m/z : 389 $[M+Na]^+$, 结合 ^{13}C -NMR、APT 谱确定分子式为 C₁₈H₂₂O₈。 1H -NMR (600 MHz,

DMSO- d_6) δ : 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz, H-2), 6.69 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-5), 6.70 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz, H-6), 4.76 (1H, d, J = 7.2 Hz, H-7), 3.92 (1H, m, H-8), 3.55 (1H, m, H-9a), 3.17 (1H, m, H-9b), 6.06 (2H, s, H-2', 6'), 3.74 (3H, s, 3-OCH₃), 3.67 (6H, s, 3', 5'-OCH₃); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 133.4 (C-1), 110.9 (C-2), 146.9 (C-3), 145.2 (C-4), 114.7 (C-5), 119.3 (C-6), 71.9 (C-7), 86.1 (C-8), 59.5 (C-9), 153.7 (C-1'), 93.0 (C-2', 6'), 153.1 (C-3', 5'), 131.6 (C-4'), 55.5 (3-OCH₃), 55.7 (3', 5'-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[20], 故鉴定化合物 **14** 为 (+)-(7*S*,8*S*)-1',4-dihydroxy-3,3',5'-trimethoxy-7,8,9-trinor-8,4'-oxyneolignan-7,9-diol。

化合物 **15**: 白色粉末(甲醇)。 $[\alpha]_D^{20} +33.2^\circ$ (c 0.18, MeOH)。ESI-MS m/z : 399 $[M+Na]^+$, 结合 ^{13}C -NMR、APT 谱确定分子式为 C₂₀H₂₄O₇。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-2), 6.71 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-5), 6.72 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz, H-6), 4.70 (1H, d, J = 4.8 Hz, H-7), 2.61 (1H, m, H-8), 4.33 (1H, dd, J = 8.4, 3.0 Hz, H-9a), 4.44 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-9b), 6.99 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-2'), 6.73 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-4'), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-6'), 4.80 (1H, d, J = 6.6 Hz, H-7'), 2.11 (1H, m, H-8'), 3.57 (1H, dd, J = 9.0, 6.6 Hz, H-9'a), 3.46 (1H, m, H-9'b), 3.74 (3H, s, 3-OCH₃), 3.76 (3H, s, 3'-OCH₃); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 135.5 (C-1), 110.7 (C-2), 145.7 (C-3), 115.0 (C-4), 147.3 (C-5), 119.2 (C-6), 75.0 (C-7), 50.7 (C-8), 69.4 (C-9), 133.4 (C-1'), 110.4 (C-2'), 147.4 (C-3'), 145.6 (C-4'), 114.9 (C-5'), 118.9 (C-6'), 83.4 (C-7'), 54.0 (C-8'), 61.6 (C-9'), 55.6 (3-OCH₃), 55.5 (3'-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[21], 故鉴定化合物 **15** 为八角莲醇。

化合物 **16**: 淡黄色粉末(甲醇)。 $[\alpha]_D^{20} +3.5$ (c 0.63, MeOH)。ESI-MS m/z : 431 $[M+Na]^+$, 结合 ^{13}C -NMR、APT 谱确定分子式为 C₂₁H₂₈O₈。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.99 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-2), 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-5), 6.79 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz, H-6), 4.91 (1H, d, J = 4.8 Hz, H-7), 4.17 (1H, m, H-8), 3.55 (1H, dd, J = 12.0, 4.8 Hz, H-9a), 3.89 (1H, dd, J = 12.0, 5.4 Hz, H-9b), 6.55 (2H, s, H-2', 6'), 2.64 (2H, t, J = 7.2 Hz, H-7'), 1.83 (2H, m, H-8'), 3.57 (2H, t, J = 6.6 Hz, H-9'), 3.84 (3H, s, 3-OCH₃), 3.81 (6H, s, 3', 5'-OCH₃); ^{13}C -NMR (150

MHz DMSO- d_6) δ : 134.0 (C-1), 111.5 (C-2), 148.9 (C-3), 147.0 (C-4), 115.9 (C-5), 120.8 (C-6), 74.2 (C-7), 87.7 (C-8), 61.7 (C-9), 140.1 (C-1'), 107.0 (C-2', 6'), 154.5 (C-3', 5'), 135.0 (C-4'), 33.6 (C-7'), 35.7 (C-8'), 62.3 (C-9'), 56.5 (3-OCH₃), 56.8 (3', 5'-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[22], 故鉴定化合物 **16** 为 1-(4'-羟基-3'-甲氧基苯基)-2-[4''-(3-羟丙基)-2'',6''-二甲氧基苯基]-丙-1,3-二醇。

4 抗 HIV-1 靶标 LEDGF/p75-IN 的活性筛选

基于建立的 LEDGF/p75-IN 蛋白复合体 ELISA 筛选模型, 对所得 16 个化合物进行了非选择性抑制 LEDGF/p75-IN 蛋白复合体的高通量筛选, 在初始浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$ 的情况下, 经过反复复筛, 化合物 **13** 对 LEDGF/p75-IN 蛋白复合体具有较强的抑制作用, 抑制率为 64.3%, 提示化合物 **13** 具有潜在的抑制 HIV-1 活性的能力。

5 讨论

木脂素类化合物早在 20 世纪 90 年代被首次报道具有抗 HIV 的活性, 之后人们不断深入地研究更安全有效的木脂素类化合物的抗 HIV 药物^[23]。本实验运用各种柱色谱方法结合波谱技术以及理化性质, 首次从分心木 95% 甲醇提取物中分离得到 16 个木脂素类化合物, 通过对 16 个化合物进行非选择性抑制 LEDGF/p75-IN 蛋白复合体的高通量筛选, 得到化合物 **13** 对具有潜在的抑制 HIV-I 活性的能力。本实验为分心木的进一步研究开发奠定了基础。

参考文献

- [1] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 (第五卷) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [2] 景援朝, 赵焕新, 白虹. 分心木的研究进展 [J]. 药学研究, 2014, 33(3): 167-169.
- [3] 高莉, 王艳梅, 帕提古丽·马合木提. 核桃分心木粗提物抑菌活性的研究 [J]. 食品科学, 2008, 29(11): 69-71.
- [4] 赵焕新, 景援朝, 白虹, 等. 分心木中的化学成分及抗氧化活性研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(7): 54-57.
- [5] 令狐晨. 新疆分心木体外抗肿瘤作用及其化学成分的研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2016.
- [6] 秦浩, 高丽, 郭军. 抗 HIV 活性木脂素类化合物研究进展 [J]. 病毒学报, 2012, 28(5): 577-583.
- [7] 余小红, 李盼盼, 耿圆圆, 等. 小远志化学成分研究 [J]. 林产化学与工业, 2017, 37(1): 149-154.
- [8] Jung H W, Mahesh R, Lee J G, et al. Pinoresinol from the fruits of *Forsythia koreana* inhibits inflammatory responses in LPS-activated microglia [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 480(3): 215-220.
- [9] Ou Q P, Jiang W, Pan Y P, et al. Lignans from the aerial parts of *Lespedeza cuneata* [J]. *Chem Nat Compds*, 2016, 52(5): 888-890.
- [10] 尹伟, 刘金旗, 张国升. 桂花果实的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(24): 4329-4334.
- [11] 彭伟, 韩婷, 刘青春, 等. 白术地上部分化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(5): 578-581.
- [12] 张蕾, 徐云峰, 沈硕, 等. 肉豆蔻的化学成分研究 [J]. 中国现代中药, 2010, 12(6): 16-19.
- [13] 段营辉, 李畅, 戴毅, 等. 草珊瑚中一个新的苯基丙二醇类化合物 (英文) [J]. 植物分类与资源学报, 2012, 34(2): 208-210.
- [14] 刘遂库, 确生, 程伟, 等. 藏飞廉中酚酸类成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2334-2337.
- [15] Yang X W, Zhao P J, Ma Y L, et al. Mixed lignan-neolignans from *Tarenna attenuata* [J]. *J Nat Prods*, 2007, 70(4): 521-525.
- [16] Xu J J, Tan N H. New lignans from *Jatropha curcas* Linn. [J]. *Zeitschrift Naturforschung B*, 2014, 67(2): 176-180.
- [17] Silva L A L D, Faqueti L G, Reginatto F H, et al. Phytochemical analysis of *Vernonanthura tweedieana*, and a validated UPLC-PDA method for the quantification of eriodictyol [J]. *Revista Brasil Farmacogn*, 2015, 25(4): 375-381.
- [18] Park C H, Kim K H, Lee I K, et al. Phenolic constituents of *Acorus gramineus* [J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(8): 1289-1296.
- [19] Huang X X, Zhou C C, Li L Z, et al. Cytotoxic and antioxidant dihydrobenzofuran neolignans from the seeds of *Crataegus Pinnatifida* [J]. *Fitoterapia*, 2013, 91(8): 217-23.
- [20] Xiong L, Zhu C, Li Y, et al. Lignans and neolignans from *Sinocalamus affinis* and their absolute configurations [J]. *J Nat Prods*, 2011, 74(5): 1188-1200.
- [21] 姜飞, 田海妍, 张建龙, 等. 八角莲的化学成分研究 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 634-639.
- [22] Jutiviboonsuk A, Zhang H, Tan G T, et al. Bioactive constituents from roots of *Bursera tonkinensis* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(23): 2745-2751.
- [23] 杨毅, 张成路, 王喆, 等. 木脂素抗艾滋病病毒研究 [J]. 化学进展, 2003, 15(4): 327-331.