

## CÁC TRITERPENOID TỪ QUẢ CÂY CÁCH THUR OLDHAM (*FISSISTIGMA OLDHAMII* (HEMSL.) MERR.) Ở VIỆT NAM

Võ Công Dũng<sup>(1)</sup>, Trần Đình Thắng<sup>(2)</sup>

<sup>1</sup> Viện Sư phạm Tự nhiên, Trường Đại học Vinh

<sup>2</sup> Viện Công nghệ Hóa Sinh - Môi trường, Trường Đại học Vinh

Ngày nhận bài 29/6/2018, ngày nhận đăng 13/8/2018

**Tóm tắt:** Từ dịch chiết metanol của quả cây cáchthur oldham (*Fissistigma oldhami* (Hemsl.) Merr.), bằng các phương pháp sắc kí đã phân lập được hai hợp chất và xác định được cấu trúc của chúng bằng các phương pháp phổ tử ngoại (UV), phổ hồng ngoại (IR), phổ khối lượng (MS), phổ cộng hưởng từ (<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, HMBC HSQC và COSY). Các hợp chất được xác định là các triterpenoid, taraxer-14-en-6 $\alpha$ -ol và taraxerol.

### 1. MỞ ĐẦU

Chi *Fissistigma* là một trong những chi quan trọng của họ Na (Annonaceae), với khoảng 80 loài, phân bố rộng rãi ở châu Á và châu Úc, đặc biệt ở các nước Đông Nam Á như Malaysia, Indonesia, Thái Lan, Campuchia, Lào và Việt Nam. Một số loài thuộc chi này được dùng để làm thuốc chữa bệnh về cơ, chấn thương, thần kinh toạ, viêm khớp, kháng viêm và chống khối u [1]. Cây cáchthur oldham (*Fissistigma oldhami* (Hemsl.) Merr., *Melodorum oldhami* Hemsl.) thuộc họ Na (Annonaceae) là loại bụi trườn, dài 4-6m hoặc dây leo gỗ, dài 10-12m, mọc ở ven rừng, ở miền rừng núi thuộc các tỉnh Lào Cai, Hà Giang, Cao Bằng, Hà Tĩnh, Quảng Trị, Kom Tum, Gia Lai, Đồng Nai [2]. Các nghiên cứu trước đây cho thấy fissohamione, một (*R*)-4,5-dimethoxy-3-(4'-phenyl-2'-oxobutyl)-5*H*-furan-2-one mới [3]; fissoldhimine, một khung alkaloid kiểu hydro-oxadiazin mới [4]; mười một aristolactam như stigmalactam, aristolactam AII, aristolactam BIII, aristolactam FII; hai dioxoaporphine như enterocarpam I và velutinam; hai stigmalactam mới như noraristolodione và norcepharadione B [5]; một morphinandienone alkaloid - N-methyl-2,3,6-trimethoxy morphinandien-7-one [6]; bốn alkaloid, xyclopine, fissistigma A, B, và C [7]; một morphinandienone alkaloid [8], các aristolactam và aporphine [9,10]; các guaiane sesquiterpenoid [11] đã được phân lập từ cây cáchthur oldham (*F. oldhami* (Hemsl.) Merr). Chưa thấy tài liệu nào nghiên cứu về thành phần hoá học của quả cây này ở Việt Nam. Trong bài báo này, chúng tôi trình bày kết quả phân lập và xác định cấu trúc hoá học các hợp chất triterpenoid từ quả cây cáchthur oldham (*F. oldhami* (Hemsl.) Merr.) ở Việt Nam.

### 2. THỰC NGHIỆM

#### 2.1. Thiết bị

Điểm chảy được xác định trên kính hiển vi Boetius. Phổ tử ngoại UV được ghi trên máy HP 8452A. Phổ hồng ngoại IR được ghi trên máy Impact-410 của hãng Nicolet, dạng viên nén KBr. Phổ khối lượng ESI-MS được ghi trên máy Agilent 1200 Series LC-MSD Trap. Phổ <sup>1</sup>H-NMR được ghi trên máy Bruker 500MHz. Phổ <sup>13</sup>C-NMR, DEPT và

phổ 2 chiều HMBC, HSQC được ghi trên máy Bruker 125MHz (Viện Hoá học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam). Sắc ký lớp mỏng được tiến hành trên bản mỏng trắng sẵn silicagel 60F<sub>245</sub> (Merck), hiện hình bằng đèn UV và hơi iot; sắc ký cột được tiến hành trên silicagel cỡ hạt 230-400mesh (Merck).

## 2.2. Nguyên liệu thực vật

Mẫu quả cây cách thư oldham (*Fissistigma oldhamii* (Hemsl.) Merr.) được thu hái ở Hà Tĩnh vào tháng 4/2016 và được PGS.TS. Trần Huy Thái (Viện Sinh thái và Tài nguyên Sinh vật - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam) xác định tên khoa học. Mẫu được lưu giữ tại Viện Công nghệ Hóa Sinh - Môi trường, Trường Đại học Vinh.

## 2.3. Phân lập các hợp chất

Lấy 2,0 kg mẫu khô của quả cây cách thư, sấy ở 40<sup>0</sup>C, xay nhỏ và chiết với metanol ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 tuần. Dịch chiết được cất thu hồi dung môi, thu được 90g cao. Sau đó chiết lần lượt với etyl axetat và n-butanol, cất thu hồi dung môi thu được 26g và 15g cao, tương ứng.

Cao etylaxetat được tách trên sắc ký nhồi silica gel, hệ dung môi giải hấp là CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CH<sub>3</sub>OH (100:0; 40:1; 30:1; 10:1; 4:1) thu được 10 phân đoạn chính. Phân đoạn 2 sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexan: axeton (15:1) thu được hợp chất **2** (158 mg).

Cao n-butanol được phân tách trên cột silicagel với hệ dung môi rửa giải: CHCl<sub>3</sub>: CH<sub>3</sub>OH (30:1; 20:1; 10:1; 5:1) thu được 10 phân đoạn. Phân đoạn 2 sắc ký lại trên cột silica gel với hệ dung môi rửa giải CHCl<sub>3</sub>: CH<sub>3</sub>OH (19:1;15:1) thu được 3 phân đoạn; tinh chế phân đoạn 2.2 tinh chế bằng sephadex với hệ dung môi CH<sub>3</sub>OH: H<sub>2</sub>O thu được hợp chất **1** (78 mg).

**Hợp chất (1):** bột vô định hình màu trắng, đ.n.c 168 - 170<sup>0</sup>C; IR<sub>v<sub>max</sub></sub><sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 3410(OH), 3055, 1650, 810; ESI-MS *m/z*: 427 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5,54 (1H, *dd*, *J* = 8,0, 4,0 Hz, H-15), 3,47 (1H, *q*, *J* = 4,0 Hz, H-6b), 1,15, 1,10 và 1,03 (3H, *s*, H-25, 26, 29), 1,02 và 1,01 (3H, *s*, H-27, 30), 0,98 và 0,93 (9H, *s*, H-23, 24, 28); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) (bảng 1).

**Hợp chất (2):** bột vô định hình màu trắng, đ.n.c 281-283<sup>0</sup>C; IR<sub>v<sub>max</sub></sub><sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 3380 (OH), 3055, 1650, 810; HR-ESI-MS *m/z*: 449,3725 [M+Na]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ (ppm): 5,53 (1H, *dd*, *J* = 7,6, 3,6 Hz, H-15), 3,19 (1H, *dd*, *J* = 11,2, 4,4 Hz, H-3), 1,09 (3H, *s*, CH<sub>3</sub>), 0,98 (3H, *s*, CH<sub>3</sub>), 0,91 (6H, *s*, 2xCH<sub>3</sub>), 0,95 (3H, *s*, CH<sub>3</sub>), 0,93 (3H, *s*, CH<sub>3</sub>), 0,82 (3H, *s*, CH<sub>3</sub>), 0,80 (3H, *s*, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) (bảng 2).

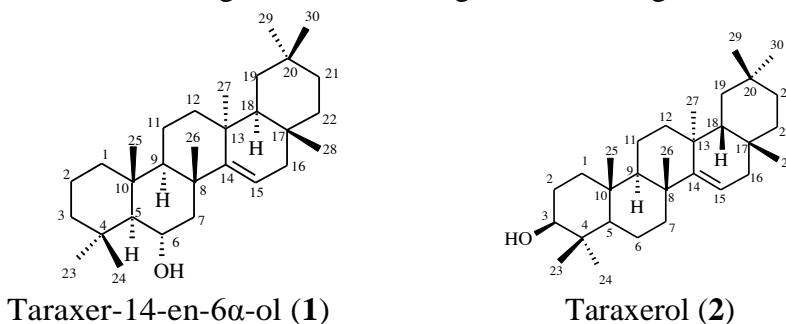
## 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Dịch chiết metanol của quả cây sau khi cất thu hồi dung môi, phân bố lần lượt trong các dung môi etyl axetat, n-butanol. Cất loại dung môi thu được các cặn dịch chiết tương ứng. Từ dịch chiết etyl axetat và butanol bằng các phương pháp sắc ký cột trên silicagel đã phân lập được hợp chất **1** và **2**.

Hợp chất **1** là chất bột màu trắng vô định hình, đ.n.c. 168-170<sup>0</sup>C. Phổ ESI-MS của hợp chất **1** cho pic ion giả phân tử tại *m/z* 427 [M+H]<sup>+</sup>, tương ứng với công thức

C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O. Phổ IR cho hấp thụ cực đại tại 3410 cm<sup>-1</sup> chứng tỏ có nhóm OH. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất **1** cho thấy tín hiệu của 8 nhóm methyl ở δ 1,15; 1,10; 1,03; 1,02; 1,01; 0,98; 0,93 và 0,93 (6H). Một tín hiệu doublet của doublet δ 5,65 (J = 8,0, 4,0 Hz, H-15) được gán cho proton olefinic, trong khi một proton quintet khác cho tín hiệu ở δ 3,47 (1H, J = 4,0 Hz, H-6b) được gán là proton carbinylic. Phổ <sup>13</sup>C-NMR và DEPT của hợp chất **1** cho thấy tín hiệu của 30 cacbon. Tám cacbon methyl xuất hiện ở δ 33,7; 31,1; 29,9; 28,0; 25,9; 21,3; 18,8 và 18,8 (C-29, 26, 28, 23, 27, 30, 24 và 25, tương ứng). Hai cacbon olefinic xuất hiện ở δ 158,1 (C-14) và 116,9 (C-15); cacbon liên kết với oxy ở δ 79,1. Kết hợp với phổ HMBC, HSQC và so sánh với tài liệu [12], hợp chất **1** được xác định là taraxer-14-en-6α-ol. Hợp chất này lần đầu tiên được phân lập từ cây *Euphorbia tirucalli* [13].

Hợp chất **2** là tinh thể hình kim màu trắng, đ.n.c 281-283<sup>0</sup>C. Phổ tử ngoại (UV) của hợp chất **2** cho hấp thụ cực đại tại 240, 258, 319, 366 nm, chứng tỏ hợp chất **2** có vòng thơm. Phổ khối lượng phân giải cao (HR-ESI-MS) negative của hợp chất taraxerol cho thấy pic ion giả phân tử ở m/z 449,3725 [M+Na]<sup>+</sup>, tương ứng với công thức phân tử C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân <sup>13</sup>C-NMR và DEPT cho thấy tín hiệu 30 cacbon bao gồm: 8 cacbon methyl, 10 cacbon methylen, 5 cacbon metin và 7 cacbon bậc 4. Từ các số liệu phổ UV, MS, NMR và so sánh với tài liệu [12], hợp chất **2** được xác định là taraxerol. Hợp chất này được phân lập từ cây *Taraxacum officinale* và cũng được tìm thấy ở các loài *Alnus* spp., *Skimmia japonica*, *Rhododendron* spp., *Euphorbia* spp. Hợp chất taraxerol có hoạt tính kháng vi sinh vật, chống viêm và chống khối u [13].



**Bảng 1:** Số liệu phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất 1 và 2

Vị trí	δ <sub>C1</sub> (ppm)	δ <sub>C2</sub> (ppm)
1	37,8	37,8
2	27,2	27,2
3	21,3	79,1
4	38,0	38,8
5	55,6	55,6
6	79,1	18,8
7	35,8	36,7
8	39,0	39,0
9	48,8	49,3
10	37,6	37,6

Vị trí	$\delta_{C1}$ (ppm)	$\delta_{C2}$ (ppm)
11	17,5	17,5
12	33,4	33,7
13	37,7	38,0
14	158,1	158,1
15	116,9	116,9
16	36,7	37,8
17	38,8	35,8
18	49,3	48,8
19	41,4	41,1
20	28,8	28,8
21	35,1	33,1
22	27,2	35,2
23	28,0	28,0
24	18,8	15,5
25	18,8	15,4
26	33,1	29,9
27	25,9	25,9
28	29,9	29,9
29	33,7	33,4
30	21,3	21,3

#### 4. KẾT LUẬN

Bằng các phương pháp sắc ký kết hợp với các phương pháp phổ hiện đại, đã phân lập và nhận dạng được hai triterpenoid là taraxer-14-en-6 $\alpha$ -ol và taraxerol từ quả cây cách thư oldham (*F. oldhamii* (Hemsl.) Merr.) của Việt Nam. Đây là lần đầu tiên các hợp chất được phân lập từ loài cây này.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Kan W. S., *In Pharmaceutical Botany*, National Research Institute of Chinese Medicine, Taiwan, 1979, p. 268.
- [2] Nguyễn Tiên Bân (Chủ biên), *Danh lục thực vật Việt Nam*, NXB Nông nghiệp, Hà Nội, 2003.
- [3] Chia Y. C., Chang F. R., and Wu Y. C., *Fissohamione, a novel furanone from Fissistigma oldhamii*, Tetrahedron Letters, 40(42), 15, 1999, 7513-7514.
- [4] Wu J. B., Cheng Y. D., Kuo S. C., Wu T. S., Iitaka Y., Ebizuka Y. and Sankawa U., *Fissoldhimine, a novel skeleton alkaloid from Fissistigma oldhamii*, Chem. Pharm. Bull., 42(10), 1994, 2202-2204.
- [5] Chia Y. C., Chang F. R., Teng C. M., Wu Y. C., *Aristolactams and dioxoaporphines from Fissistigma balansae and Fissistigma oldhamii*, J. Nat. Prod., 63 (8), 2000, 1160-1163.

- [6] Gao Y., Heng Y., Yie H., *Studies on the chemical constituents of Fissistigma oldhamii*, Zhong Yao Cai, 24(2), 2001, 104-105.
- [7] Chen Q., Lin B. L., Chen Z. X., Wang R. J., Bi M., Tao Z. P., Xiong S. P., Wang J. H., *Effect of total alkaloids of Fissistigma oldhamii on cAMP and isolated hearts*, Zhongguo Yao Li Xue Bao, 6(1), 1985, 48-51.
- [8] Wu J. B., Cheng Y. D., Chiu N. Y., Huang S. C., Kuo S.C., *A novel morphmandienone alkaloid from Fissistigma oldhamii*, Planta Med., 59(2), 1993, 179-180.
- [9] Zhang Y. N., Zhong X. G., Zheng Z. P., Hu X. D., Zuo J. P., Hu L. H., *Discovery and synthesis of new immunosuppressive alkaloids from the stem of Fissistigma oldhamii*, Bioorg. Med. Chem., 15 (2), 2007, 988-996.
- [10] Ge Y. W., Zhu S., Shang M. Y., Zang X. Y., Wang X., Bai Y. J., Li L., Komatsu K., Cai S. Q., *Aristolactams and aporphines from the stems of Fissistigma oldhamii (Annonaceae)*, Phytochemistry, 86, 2013, 201-207.
- [11] Zhou X. M., Zheng C. J., Zhang Y. Q., Zhang X. P., Song X. P., Xu W., Chen G. Y., *Guaiane-type sesquiterpenoids from Fissistigma oldhamii inhibit the proliferation of Synoviocytes*, Planta Med., 83(3-4), 2017, 217-223.
- [12] Rasool N., Khan A. Q. and Malik A., *A taraxerane type triterpene from Euphorbia tirucalli*, Phytochemistry, 28, 1989, 1193-1195.
- [13] *Dictionary of Natural Product on CD-Rom*, Chapman and Hall-CRC, 2005.

## SUMMARY

### TRITERPENOIDS FROM THE FRUIT OF *FISSISTIGMA OLDHAMII* (HEMSL.) MERR. IN VIETNAM

Two triterpenoids, taraxer-14-en-6 $\alpha$ -ol and taraxerol, were isolated from the fruit of *Fissistigma oldhamii* (Hemsl.) Merr. (Annonaceae). The structures of the isolated compounds were established by spectroscopic methods (UV, IR, MS, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, COSY, HSQC and HMBC). These compounds were isolated from this plant for the first time.