

# Hợp chất aristolactame và aporphine alkaloid từ cao ethyl acetate của thân cây Dủ dẻ trâu (*Melodorum fruticosum* L.)

Nguyễn Thị Mỹ Hương<sup>1,2</sup>, Đỗ Thị Mỹ Liên<sup>2,\*</sup>



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

## TÓM TẮT

Cây Dủ dẻ trâu (*Melodorum fruticosum* L.) thuộc chi *Melodorum*, họ Na (Annonaceae), là một loại cây bụi có hoa thơm, màu vàng; phân bố ở khu vực Đông Nam Á, chủ yếu là các quốc gia Thái Lan, Lào, Campuchia và Việt Nam. Trong các bài thuốc dân gian của Việt Nam, cây Dủ dẻ trâu được sử dụng để hỗ trợ tiêu hóa, chữa chứng bụng trướng và thiếu máu ở phụ nữ sau sinh. Người Thái dùng cây làm thuốc bổ, thuốc kích thích tim nhẹ, thuốc hạ sốt và trị chứng chóng mặt. Tinh dầu của hoa *M. fruticosum* được sử dụng trong các bài thuốc dân gian và liệu pháp hương thơm. Hoa và vỏ của cây đã được báo cáo là có các hoạt tính kháng nấm, kháng oxy hóa và gây độc tế bào. Khảo sát phân đoạn EA.3 và EA.4 từ cao chiết ethyl acetate của thân cây *M. fruticosum*, năm hợp chất alkaloid bao gồm aristolactame All (1), goniopedalin (2), piperolactame C (3), 10-amino-3,6-dihydroxy-2,4-dimethoxyphenanthrene-1-carboxylic acid (4) và noraristolodione (5) đã được phân lập. Cấu trúc hóa học của năm hợp chất trên được xác định bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân (1D và 2D-NMR), khối phổ ESI-MS cũng như so sánh với tài liệu tham khảo. Tất cả các hợp chất này lần đầu tiên được phân lập từ loài *Melodorum fruticosum* thu hái ở huyện Di Linh, tỉnh Lâm Đồng, Việt Nam. Các alkaloid cô lập từ cây Dủ dẻ trâu được khảo sát hoạt tính gây độc tế bào trên ba dòng tế bào ung thư ở người, KB, Hep-G2 và MCF-7, trong đó hợp chất (2) có hoạt tính yếu trên cả ba dòng tế bào khảo sát.

**Từ khoá:** *Melodorum fruticosum*, alkaloid, aristolactame, aporphine

## GIỚI THIỆU

*Melodorum fruticosum* thuộc chi *Melodorum*, họ Na (Anonaceae), là loại cây gỗ nhỏ mọc đứng hoặc leo, phân bố chủ yếu ở khu vực miền Trung và miền Nam Việt Nam. Ở Việt Nam, trong dân gian, lá cây Dủ dẻ trâu (*Melodorum fruticosum*) được sử dụng để trị bệnh về đường tiêu hoá và sưng vú, rễ cây được sử dụng để chữa bụng trướng ở phụ nữ sau khi sinh, giúp bổ huyết.<sup>1,2</sup> Theo Nguyễn Tiến Bàn, hoa Dủ dẻ trâu có thể được sử dụng để chưng cất lấy tinh dầu, vỏ cây dùng ăn trâu, lá cây nấu nước uống giúp tiêu hóa.<sup>3</sup> Ở Thái Lan, cây *M. fruticosum* được sử dụng làm thuốc bổ, thuốc kích thích tim nhẹ, hạ sốt và thuốc chóng mặt.<sup>4</sup> Ngoài ra, tinh dầu hoa *M. fruticosum* thường được sử dụng làm dầu xoa bóp và trong các bài thuốc dân gian ở Thái Lan.<sup>5</sup> Từ cao chiết vỏ cây *M. fruticosum*, Jung J. H. và cộng sự<sup>6,7</sup> và Chaiyo Chaichantipyuth và cộng sự<sup>8</sup> đã cô lập được các hợp chất có hoạt tính gây độc tế bào ung thư người, từ trung bình đến mạnh. Năm 2016, từ cao chiết dichloromethane của hoa *M. fruticosum*, Rachsawan M. và cộng sự,<sup>4</sup> đã cô lập hợp chất melodorinol có hoạt tính ức chế lên sự phát triển của hệ sợi nấm *Phytophthora parasitica* với giá trị IC<sub>50</sub> là 130 mg/mL. Bài báo này trình bày kết

quả phân lập, xác định cấu trúc hóa học của năm hợp chất alkaloid cô lập từ cao ethyl acetate thân cây Dủ dẻ trâu và khảo sát hoạt tính gây độc tế bào trên ba dòng tế bào ung thư ở người KB, Hep-G2 và MCF-7.

## VẬT LIỆU – PHƯƠNG PHÁP

### Đối tượng nghiên cứu

Thân cây Dủ dẻ trâu được thu hái tại huyện Di Linh, tỉnh Lâm Đồng, Việt Nam vào tháng 7 năm 2017. Cây được định danh khoa học bởi Tiến sĩ Đặng Văn Sơn, Viện Sinh học nhiệt đới, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Tiêu bản thực vật với mã số US-A012, được lưu giữ tại Bộ môn Hoá hữu cơ, Khoa Hoá, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc Gia Thành phố Hồ Chí Minh. Sau khi thu hái, mẫu được rửa sạch, phơi khô, nghiền thành bột, ngâm chiết với ethanol 95% ở 30 °C.

### Hóa chất và thiết bị

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân đo trên máy Bruker Avance 500 III (500 MHz cho phổ <sup>1</sup>H-NMR và 125 MHz cho phổ <sup>13</sup>C-NMR) và Bruker 600 Avance-NEO (600 MHz cho phổ <sup>1</sup>H-NMR và 150 MHz cho phổ <sup>13</sup>C-NMR), đặt tại Viện Hàn lâm Khoa học và

<sup>1</sup>Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

<sup>2</sup>Trường Đại học Sài Gòn, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

### Liên hệ

**Đỗ Thị Mỹ Liên**, Trường Đại học Sài Gòn, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: liendo.iet@sgu.edu.vn

### Lịch sử

- Ngày nhận: 05-6-2022
- Ngày chấp nhận: 28-6-2022
- Ngày đăng: 21-8-2022

DOI: 10.32508/stdjns.v6i3.1202



### Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



**Trích dẫn bài báo này:** Hương N T M, Liên D T M. Hợp chất aristolactame và aporphine alkaloid từ cao ethyl acetate của thân cây Dủ dẻ trâu (*Melodorum fruticosum* L.). *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 6(3):2173-2180.

Công nghệ Việt Nam, 18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội. Phổ ESIMS được đo trên máy Bruker microTOF Q-II, đặt tại Phòng Nghiên cứu và Phát triển Hóa dược, Trung tâm Nghiên cứu và Chuyển giao Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, số 01 đường Thanh Lộc 29, Quận 12, Thành phố Hồ Chí Minh. Sắc kí cột (SKC) sử dụng silica gel 60 (0,040–0,063 mm, Merck), silica gel RP-18 (Merck) và Sephadex LH-20 (GE Healthcare). Sắc kí lớp mỏng sử dụng bản mỏng silica gel F<sub>254</sub>, silica gel 60 RP-18 F<sub>245</sub> (Merck), thuốc thử hiện vết là dung dịch acid sulfuric 10%, gia nhiệt. Các hóa chất sử dụng cho quá trình chiết và sắc kí là ethanol (EtOH), methanol (MeOH), *n*-hexane, chloroform (CHCl<sub>3</sub>), ethyl acetate (EtOAc) và acetone (được cung cấp bởi hãng Chemsol).

### Chiết xuất và phân lập

Bột thân cây khô (45,0 kg) được trích bằng dung môi ethanol 95% ở nhiệt độ 30 °C. Thu hồi dung môi dưới áp suất giảm, thu được cao ethanol thô (1,3 kg). Từ cao thô ethanol, thực hiện việc chiết lỏng–lỏng lần lượt với các dung môi *n*-hexane, ethyl acetate, cuối cùng dung môi phần dịch chiết, thu được các cao thành phần tương ứng: cao *n*-hexane (45,0 g), cao ethyl acetate (161,0 g) và dịch chiết còn lại. Cao ethyl acetate (161,0 g) được sắc kí cột silica gel pha thường, với hệ dung môi giải ly là *n*-hexane: ethyl acetate (85:15; 80:20; 70:30; 50:50; 0:100, v/v), và hệ dung môi ethyl acetate: methanol (90:10; 70:30; 50:50; 0:100, v/v). Căn cứ vào kết quả sắc ký lớp mỏng, cao ethyl acetate được phân chia làm 13 phân đoạn (EA.1–EA.13).

Phân đoạn EA.3 (21,0 g) được thực hiện sắc ký cột và giải ly bằng *n*-hexane: ethyl acetate có độ phân cực tăng dần (85:15; 0:100, v/v), thu được bảy phân đoạn (EA.3.1–EA.3.7). Sắc kí cột silica gel pha thường trên phân đoạn EA.3.2 (2,2 g) với hệ dung môi giải ly là *n*-hexane: ethyl acetate (80:20, v/v), tiếp theo sắc ký gel Sephadex LH-20 giải ly với hệ CHCl<sub>3</sub>: MeOH (1:4, v/v) phân lập được hai hợp chất 2 (7,0 mg) và 3 (6,2 mg). Hợp chất 1 (5,5 mg) được phân lập từ phân đoạn EA.3.4 (3,2 g) bằng sắc ký cột silica gel giải ly *n*-hexane: ethyl acetate (65:35, v/v).

Phân đoạn EA.4 (3,0 g) được thực hiện sắc ký cột giải ly với *n*-hexane: ethyl acetate (85:15; 0:100, v/v), thu được bốn phân đoạn (EA.4.1–EA.4.4). Trên phân đoạn EA.4.2 (0,8 g), áp dụng sắc ký cột silica gel pha thường với hệ giải ly CHCl<sub>3</sub>: MeOH (95:5, v/v) tiếp theo sắc ký cột gel Sephadex LH-20 giải ly với hệ dung môi CHCl<sub>3</sub>: MeOH (1:4, v/v) thu được hai hợp chất 4 (5,0 mg) và 5 (4,0 mg).

**Aristolactam AII (1):** bột vô định hình, màu vàng, tan trong dung môi acetone.

**Goniopedalin (2):** bột vô định hình, màu vàng, tan trong dung môi acetone.

**Piperolactam C (3):** bột vô định hình, màu vàng, tan trong dung môi methanol.

**10-Amino-3,6-dihydroxy-2,4-**

**dimethoxyphenanthrene-1-carboxylic acid (4):** bột vô định hình, màu vàng, tan trong dung môi methanol.

**Noraristolodione (5):** bột vô định hình, màu vàng nâu, tan trong dung môi methanol.

Các dữ liệu phổ <sup>1</sup>H-NMR và <sup>13</sup>C-NMR được trình bày trong Bảng 1 và Bảng 2.

### Thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào

Phương pháp thử độ độc tế bào *in vitro* được Viện Ung thư Quốc gia Hoa kỳ (NCI) xác nhận là phép thử độ độc tế bào chuẩn nhằm sàng lọc, phát hiện các chất có khả năng kim hãm sự phát triển hoặc diệt tế bào ung thư ở điều kiện *in vitro*. Các dòng tế bào ung thư nghiên cứu được nuôi cấy trong các môi trường nuôi cấy phù hợp có bổ sung thêm 10% huyết thanh phôi bò (FBS) và các thành phần cần thiết khác ở điều kiện tiêu chuẩn (5% CO<sub>2</sub>; 37 °C; độ ẩm 98%; vô trùng tuyệt đối). Tùy thuộc vào đặc tính của từng dòng tế bào khác nhau, thời gian cấy chuyển cũng khác nhau. Tế bào phát triển ở pha log sẽ được sử dụng để thử độc tính.

Thử độc tế bào: 200 mL dung dịch tế bào ở pha log nồng độ 3 x 10<sup>4</sup> tế bào/mL vào mỗi giếng (đĩa 96 giếng) trong môi trường DMEM cho các dòng tế bào Hep-G2, MCF-7, KB. Mẫu thử được pha loãng sao cho đạt đến nồng độ cuối cùng là 256 mg/mL và các nồng độ pha loãng thấp hơn. Ủ 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> trong 3 ngày.

Đối chứng dương gồm 200 mL dung dịch tế bào 3x10<sup>4</sup> tế bào/mL. Đối chứng âm gồm 200 mL môi trường nuôi cấy. Ellipticine (Sigma) được sử dụng làm hợp chất đối chứng dương. Sau 3 ngày nuôi cấy; ủ tiếp với MTT 0,2mg/mL ở 37 °C trong 4 giờ; loại bỏ môi trường, thêm 100 mL DMSO lắc đều đọc kết quả ở bước sóng 540 nm trên máy spectrophotometer Genios TECAN.

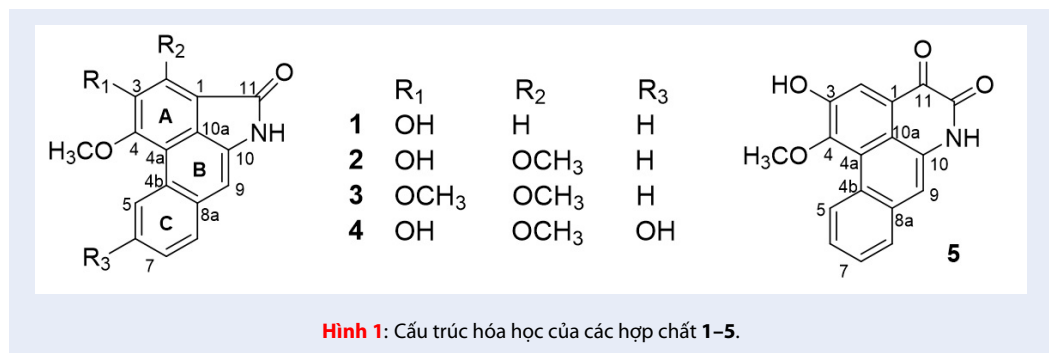
Phần trăm kim hãm sự phát triển của tế bào (Growth inhibition) được tính toán dựa trên số liệu đo mật độ quang học OD trên máy quang phổ TECAN theo công thức sau:

$$IC(\%) = 100 \times \frac{a - b(+)}{a(-) - b(+)}$$

a: OD mẫu thử

b: OD control

Giá trị IC<sub>50</sub> được tính dựa trên kết quả số liệu phần trăm kim hãm sự phát triển của tế bào bằng phần mềm máy tính Table curve.<sup>9,10</sup>



Hình 1: Cấu trúc hóa học của các hợp chất 1-5.

## KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Năm hợp chất alkaloid từ cao ethyl acetate của thân cây Dù dẻ trâu đã được cô lập và xác định cấu trúc hóa học dựa vào các phương pháp hóa lý hiện đại (Hình 1).

### Hợp chất 1

Aristolactam AII (**1**) thu được có dạng bột vô định hình, màu vàng. Phổ ESI-MS cho mũi ion phân tử giả với  $m/z$  264,25  $[M-H]^-$  tương ứng với công thức phân tử  $C_{16}H_{10}NO_3$  (giá trị tính toán lý thuyết là 264,07). Phổ  $^1H$ -NMR (Bảng 1) cho các tín hiệu cộng hưởng ứng với một proton -NH [ $\delta_H$  10,78 (s)], một nhóm hydroxyl liên kết với vòng thơm [ $\delta_H$  10,29 (s, OH-3)], một nhóm methoxy [ $\delta_H$  4,02 (s, 4-OCH<sub>3</sub>)] và sáu proton thơm, trong đó, có hai proton thơm cho hai tín hiệu mũi đơn [ $\delta_H$  7,09 (s, H-9) và 7,62 (s, H-2)], bốn proton thơm còn lại ghép spin với nhau của vòng benzene 1,2 nhị hoán [ $\delta_H$  9,11 (dd; 7,8; 1,2 Hz; H-5); 7,94 (dd; 7,8; 1,2 Hz; H-8); 7,55 (m, H-6/H-7)]. Phổ  $^{13}C$ -NMR (Bảng 2) và phổ HSQC cho thấy sự hiện diện của 16 carbon gồm một tín hiệu carbon carbonyl lactame tại  $\delta_C$  168,4; một tín hiệu của carbon nhóm methoxy tại  $\delta_C$  59,5; sáu carbon methine thơm [ $\delta_C$  113,4 (C-2); 126,8 (C-5); 127,3 (C-6); 125,3 (C-7); 128,9 (C-8); 103,9 (C-9)], hai carbon thơm tứ cấp gắn oxygen [ $\delta_C$  152,2 (C-3); 148,8 (C-4)] và sáu carbon thơm tứ cấp [ $\delta_C$  121,8 (C-1); 120,3 (C-4a); 126,0 (C-4b); 135,3 (C-8a); 134,8 (C-10); 122,3 (C-10a)]. Phổ HMBC cho thấy tương quan giữa proton H-2 với C-1, C-3, C-4, C-10a, C-11, giữa N-H với C-1, C-10, C-10a, C-11; giữa H-9 với C-4b, C-8, C-8a, C-10, C-10a và giữa H-5 với C-4a, C-4b, C-6, C-8a giúp xác định hợp chất **1** là một aristolactame mang nhóm thế -OH tại C-3 và -OCH<sub>3</sub> tại C-4. So sánh với dữ liệu phổ NMR và MS với tài liệu tham khảo<sup>11</sup>, hợp chất **1** được xác định là aristolactam AII.

### Hợp chất 2

Goniopedalin (**2**) là hợp chất dạng bột vô định hình, màu vàng. Phổ ESI-MS cho mũi ion phân tử giả  $m/z$  318,11  $[M+Na]^+$  (tính toán lý thuyết cho  $C_{17}H_{13}NO_4Na$ , 318,07). IR (ATR)  $\nu_{max}$  3460; 3167; 2977; 1688; 1652; 1457; 1348; 1257; 1060  $cm^{-1}$ . So sánh dữ liệu phổ NMR (Bảng 1 và Bảng 2) của hợp chất **2** với **1** cho thấy có sự tương đồng. Các tín hiệu cộng hưởng trên phổ 1D và 2D-NMR cho thấy sự hiện diện của một nhóm -NH, bốn proton methine thơm của một vòng benzene 1,2 nhị hoán, vòng C, trên khung sườn aristolactame (H-5, H-6, H-7, H-8); một tín hiệu mũi đơn của proton H-9. Ngoài các điểm tương đồng nêu trên, phổ NMR của hợp chất **2** còn có thêm hai tín hiệu mũi đơn của nhóm hai nhóm methoxy [ $\delta_H$  4,03 (s, 4-OCH<sub>3</sub>) và 4,36 (s, 2-OCH<sub>3</sub>)], một tín hiệu mũi đơn của nhóm hydroxyl [ $\delta_H$  9,50 (s, 3-OH)]. Phổ HMBC cho thấy tương quan giữa proton nhóm hydroxyl với C-2, C-3, C-4 giúp xác định hợp chất **2** là một aristolactame mang nhóm thế -OH tại C-3 và hai nhóm methoxy gắn với C-2 và C-4. So sánh với dữ liệu phổ NMR và MS với tài liệu tham khảo<sup>12</sup> hợp chất **2** được xác định là goniopedalin. Hợp chất này được nhóm tác giả Sunil K. Talapatra báo cáo có trong cây *Goniotalamus sesquipetalis*<sup>12</sup>.

### Hợp chất 3

Piperolactam C (**3**) là hợp chất dạng bột vô định hình, màu vàng. Phổ ESI-MS cho mũi ion phân tử giả  $m/z$  310,11  $[M+H]^+$  (tính toán lý thuyết cho  $C_{18}H_{16}NO_4$ , 310,11). IR (ATR)  $\nu_{max}$  3357, 2929; 2853; 1684; 1650; 1453; 1374; 1265; 1069  $cm^{-1}$ . Dữ liệu phổ NMR của **3** có sự tương đồng với **1** và **2** như phổ  $^1H$ -NMR (Bảng 1) cũng cho các tín hiệu cộng hưởng ứng với một nhóm -NH, bốn proton methine thơm thuộc vòng C trên khung sườn aristolactame (H-5, H-6, H-7, H-8), một tín hiệu mũi đơn của proton H-9. Khi so sánh với **2**, hợp chất **3** có ba nhóm methoxy trên vòng A của khung aristolactame [ $\delta_H$  4,12 (s, 4-OCH<sub>3</sub>), 3,92 (s, 3-OCH<sub>3</sub>), và 4,39 (s, 2-OCH<sub>3</sub>). Từ

những dữ liệu trên, hợp chất 3 được xác định là piperolactame C<sup>13</sup>.

### Hợp chất 4

10-Amino-3,6-dihydroxy-2,4-dimethoxyphenanthrene-1-carboxylic acid (4) có dạng bột vô định hình, màu vàng. Phổ ESI-MS cho mũi ion phân tử giả  $m/z$  312,10 [M+H]<sup>+</sup> (tính toán lý thuyết cho C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>5</sub>, 312,09). IR (ATR)  $\nu_{max}$  3364; 2977; 2885; 1726; 1647; 1606; 1468; 1377; 1226; 1068 cm<sup>-1</sup>. So sánh dữ liệu phổ NMR (Bảng 1 và Bảng 2) với hợp chất 2 và 4 cho các tín hiệu cộng hưởng tương đồng, gồm một tín hiệu mũi đơn, ứng với proton -NH [ $\delta_H$  10,70 (s)], hai tín hiệu mũi đơn của hai nhóm methoxy [ $\delta_H$  4,00 (s, 4-OCH<sub>3</sub>) và 4,32 (s, 2-OCH<sub>3</sub>)], một mũi đơn của nhóm hydroxyl [ $\delta_H$  9,42 (s, 3-OH)]. Ngoài ra, ba tín hiệu cộng hưởng theo hệ thống ghép spin ABX được đề nghị cho ba proton thuộc vòng C của khung aristolactame tại [ $\delta_H$  8,51 (d; 2,4 Hz; H-5), 7,04 (dd; 8,4; 2,4 Hz; H-7), 7,74 (d; 9,0 Hz; H-8)], một tín hiệu mũi đơn của proton cô lập [ $\delta_H$  7,06 (s, H-9)]. Phổ <sup>13</sup>C-NMR (Bảng 2) và phổ HSQC cho thấy sự hiện diện của 17 carbon gồm hai tín hiệu của carbon methoxy [ $\delta_C$  59,7 (4-OCH<sub>3</sub>); 62,4 (2-OCH<sub>3</sub>)], một tín hiệu carbon carbonyl lactame tại  $\delta_C$  166,6; năm carbon methine thơm [ $\delta_C$  110,7 (C-5); 116,5 (C-7); 129,9 (C-8); 104,3 (C-9)], bốn carbon thơm tứ cấp gắn oxygen [ $\delta_C$  148,5 (C-2); 143,5 (C-3); 149,8 (C-4) và 155,1 (C-6)] và sáu carbon thơm tứ cấp [ $\delta_C$  109,5 (C-1); 115,4 (C-4a); 126,7 (C-4b); 127,2 (C-8a); 132,0 (C-10); 121,8 (C-10a)]. Các tương quan HMBC (Hình 2) giúp xác định hợp chất 4 là một aristolactame mang nhóm thế -OCH<sub>3</sub> tại C-2 và C-4. So sánh dữ liệu phổ với tài liệu tham khảo<sup>14</sup> hợp chất 4 được xác định là 10-amino-3,6-dihydroxy-2,4-dimethoxyphenanthrene-1-carboxylic acid.

### Hợp chất 5

Norariolodione (5) có dạng bột vô định hình, màu vàng nâu. Phổ ESI-MS cho mũi ion phân tử giả  $m/z$  294,09 [M+H]<sup>+</sup> (tính toán lý thuyết cho C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>, 294,08). IR (ATR)  $\nu_{max}$  3389; 2975; 2852; 1719; 1644; 1455; 1378; 1217; 1050 cm<sup>-1</sup>. So sánh phổ <sup>1</sup>H-NMR (Bảng 1) của 5 với chất 1 nhận thấy có một số điểm tương đồng, gồm có các tín hiệu cộng hưởng ứng với một proton -NH [ $\delta_H$  12,0 (s)], một nhóm methoxy [ $\delta_H$  4,04 (s, 4-OCH<sub>3</sub>)] và sáu proton thơm, trong đó, có hai proton thơm cô lập cho hai tín hiệu mũi đơn [ $\delta_H$  7,50 (s, H-9) và 8,08 (s, H-2)], bốn proton thơm liền kề, theo hệ thống spin ABCX [ $\delta_H$  9,40 (m, H-5); 7,91 (m, H-8); 7,64 (m, H-6/H-7)]. Phổ <sup>13</sup>C-NMR (Bảng 2) và phổ HSQC cho

thấy sự hiện diện của 17 carbon gồm hai tín hiệu carbon carbonyl liền kề [ $\delta_C$  177,4 (C-11); 156,2 (C-12)], một tín hiệu của carbon methoxy [ $\delta_C$  60,1], sáu carbon methine thơm [ $\delta_C$  117,5 (C-2); 127,6 (C-5); 128,4 (C-6); 127,3 (C-7); 128,8 (C-8); 112,7 (C-9)], hai carbon thơm tứ cấp gắn oxygen [ $\delta_C$  151,6 (C-3); 153,4 (C-4)] và sáu carbon thơm tứ cấp [ $\delta_C$  124,4 (C-1); 125,0 (C-4a); 126,4 (C-4b); 132,8 (C-8a); 130,4 (C-10); 117,6 (C-10a)]. Tương quan HMBC giữa H-2 với C-3, C-4, C-10a, C-11 giúp xác định hợp chất 5 là một dioxoaporphine mang nhóm thế -OH tại C-3 và -OCH<sub>3</sub> tại C-4. So sánh dữ liệu phổ <sup>1</sup>H-NMR<sup>15</sup> và <sup>13</sup>C-NMR<sup>13</sup>, hợp chất 5 được đề nghị là norariolodione.

### Kết quả thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào trên ba dòng tế bào ung thư ở người

Năm hợp chất alkaloid cô lập từ cao ethyl acetate của thân cây Dù dẻ trâu được khảo sát hoạt tính gây độc tế bào trên ba dòng tế bào ung thư ở người, bao gồm tế bào ung thư biểu mô (KB), ung thư gan (Hep-G2) và ung thư vú (MCF-7) bằng phương pháp MTT (Bảng 3). Trong đó, bốn hợp chất thuộc khung aristolactame đều cho hoạt tính trung bình trên dòng tế bào KB và Hep-G2, riêng hợp chất 5 không có hoạt tính. Đối với dòng tế bào MCF-7, hợp chất 2 và hợp chất 5 đều cho giá trị IC<sub>50</sub> trong khoảng 80 mg/mL. Như vậy, trong năm alkaloid, hợp chất 2 cho hoạt tính trên cả ba dòng tế bào thử nghiệm.

### KẾT LUẬN

Từ cao chiết ethyl acetate của thân cây Dù dẻ trâu (*Melodorum fruticosum* L.), năm hợp chất alkaloid đã được phân lập và xác định cấu trúc hóa học, bao gồm aristolactam AII (1), goniopedalin (2), piperolactame C (3); 10-amino-3,6-dihydroxy-2,4-dimethoxyphenanthrene-1-carboxylic acid (4) và norariolodione (5). Hoạt tính gây độc tế bào của năm hợp chất này cho kết quả từ yếu đến trung bình với giá trị IC<sub>50</sub> 42,11 ± 1,9 – 112,84 ± 4,5 μg/mL, riêng hợp chất 2 có hoạt tính trung bình trên cả ba dòng tế bào khảo sát.

### LỜI CẢM ƠN

Công trình được tài trợ bởi Quỹ phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 104.01-2018.324.

### DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

ESI-MS: Electrospray ionization-Mass spectrometry  
<sup>1</sup> H-NMR: Proton nuclear magnetic resonance  
<sup>13</sup> C-NMR: Carbon-13 nuclear magnetic resonance

**Bảng 1:** Dữ liệu phổ  $^1\text{H-NMR}$  của các hợp chất 1– 5 đo trong dung môi  $\text{DMSO-}d_6$ .

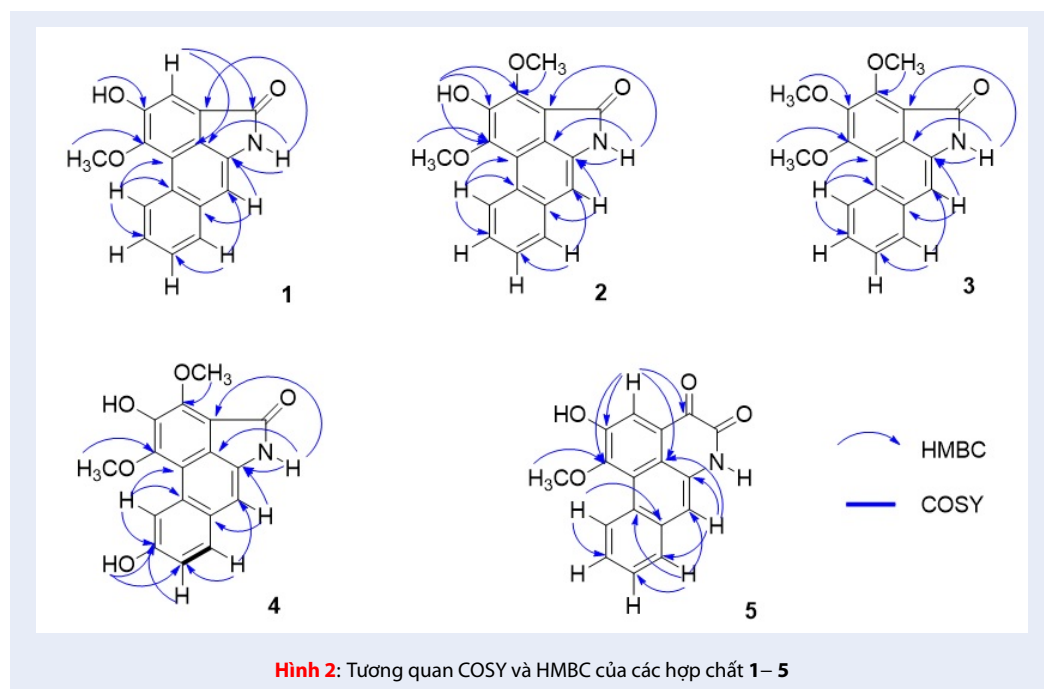
Vị trí	$\delta_H$ (J, Hz)				
	1 (600 MHz)	2 (500 MHz)	3 (500 MHz)	4 (600 MHz)	5 (600 MHz)
2	7,62 (s)	-	-	-	8,08 (s)
5	9,11 (dd 7,8 1,2)	9,09 (m)	9,09 (m)	8,51 (d 2,4)	9,40 (m)
6	7,55 (m)	7,52 (m)	7,55 (m)	-	7,64 (m)
7	7,55(m)	7,52 (m)	7,55(m)	7,04 (dd 8,4 2,4)	7,64 (m)
8	7,94 (dd 7,8 1,2)	7,92 (m)	7,96 (m)	7,74 (d 9,0)	7,91 (m)
9	7,09 (s)	7,16 (s)	7,25 (s)	7,06 (s)	7,50 (s)
NH	10,78 (s)	10,87 (s)	10,96 (s)	10,70 (s)	12,0 (s)
2-OCH <sub>3</sub>	-	4,36 (s)	4,39 (s)	4,32 (s)	-
3-OCH <sub>3</sub>	-	-	3,92 (s)	-	-
4-OCH <sub>3</sub>	4,02 (s)	4,03 (s)	4,12 (s)	4,00 (s)	4,04 (s)
3-OH	10,29 (s)	9,50 (s)	-	9,42 (s)	-
6-OH	-	-	-	9,69 (s)	-

**Bảng 2:** Dữ liệu phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  của các hợp chất 1– 5 đo trong dung môi  $\text{DMSO-}d_6$ .

Vị trí	$\delta_C$				
	1 (150 MHz)	2 (125 MHz)	3 (125 MHz)	4 (150 MHz)	5 (150 MHz)
1	121,8	109,2	109,6	109,5	124,4
2	113,4	148,5	153,3	148,5	117,5
3	152,2	143,9	146,0	143,5	151,6
4	148,8	149,6	156,1	149,8	153,4
4a	120,3	115,7	115,4	115,4	125,0
4b	126,0	125,7	125,6	126,7	126,4
5	126,8	125,9	125,9	110,7	127,6
6	127,3	126,3	126,5	155,1	128,4
7	125,3	125,0	125,3	116,5	127,3
8	128,9	128,7	128,7	129,9	128,8
8a	135,3	133,6	133,4	127,2	132,8
9	103,9	103,8	105,2	104,3	112,7
10	134,8	134,7	134,4	132,0	130,4
10a	122,3	121,4	125,1	121,8	117,6
11	168,4	166,6	166,2	166,6	177,4
12	-	-	-	-	156,2
2-OCH <sub>3</sub>	-	62,3	62,5	62,4	-
3-OCH <sub>3</sub>	-	-	61,4	-	-
4-OCH <sub>3</sub>	59,5	59,5	60,7	59,7	60,1

**Bảng 3:** Giá trị IC<sub>50</sub> (mg/mL) của hoạt tính gây độc tế bào

Hợp chất	Hoạt tính gây độc tế bào		
	KB	Hep-G2	MCF-7
1	75,45 ± 3,5	78,15 ± 3,7	>128
2	64,73 ± 3,0	68,00 ± 2,5	80,94 ± 7,4
3	59,00 ± 2,5	80,00 ± 3,0	> 128
4	112,84 ± 4,5	42,11 ± 1,9	> 128
5	> 128	>128	80,0 ± 6,1
Ellipticine	0,31 ± 0,05	0,33 ± 0,05	0,40 ± 0,05



**COSY:** Homonuclear correlation spectroscopy  
**HSQC:** Heteronuclear single quantum coherence  
**HMBC:** Heteronuclear multiple bond correlation  
*s:* singlet  
*brs:* broad singlet  
*d:* doublet  
*dd:* doublet of doublets  
*m:* multiplet

### XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nhóm tác giả tuyên bố không có xung đột lợi ích.

### ĐÓNG GÓP CỦA TÁC GIẢ

Tác giả Nguyễn Thị Mỹ Hương tổng hợp tài liệu, chiết tách và phân lập các hợp chất, tác giả Đỗ Thị Mỹ Liên xác định cấu trúc hoá học, viết và hoàn thiện bản thảo. Tất cả các tác giả đã đọc và chấp nhận bản thảo cuối

cùng.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ;Available from: <http://www.botanyvn.com/cnt.asp?param=news&newsid=1454>.
2. ;Available from: <http://tracuudooclieu.vn/melodorum-fruticosum-lour.html>.
3. Bàn NT. Thực vật chí Việt Nam (Quyển 1). Nhà Xuất Bản Khoa Học Kỹ Thuật. 2000;36;.
4. Rachsawan M, Jittra P, Warinthorn C. Chemical constituents from *Melodorum fruticosum* Lour. Flowers against plant pathogenic fungi. *Agric Nat Resour*. 2016;50:270-5; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anres.2016.03.001>.
5. Pripdeevech P, Chukeatirote E. Chemical compositions, antifungal and antioxidant activities of essential oil and various extracts of *Melodorum fruticosum* L. flowers. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(10):2754-8; PMID: 20621150. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.07.002>.
6. Jung JH, Pummangura S, Chaichantipyuth C, Patarapanich C, Mclaughlin JL. Bioactive constituents of *Melodorum fruticosum*. *Phytochemistry*. 1990;29(5):1667-70; Available from: [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(90\)80142-4](https://doi.org/10.1016/0031-9422(90)80142-4).

7. Jung JH, Chang C-J, Smith DL, McLaughlin JL, Pumman-gura S, Chaichantipyuth C et al. Additional bioactive heptenes from *Melodorum fruticosum*. *J Nat Prod.* 1991;54(2):500-5; PMID: 1919592. Available from: <https://doi.org/10.1021/np50074a023>.
8. Chaichantipyuth C, Tiaworanan S, Mekaroonreung S, Ngam-rojnavanich N, Roengsumran S, Puthong S et al. Oxidized heptenes from flowers of *Melodorum fruticosum*. *Phytochemistry.* 2001;58(8):1311-5; PMID: 11738427. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(01\)00215-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00215-1).
9. Fresney RI. *Culture of animal Cells*. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons Inc. A manual of basis techniques; 1993;.
10. Scudiero DA, Shoemaker RH, Kenneth DP, Monks A, Tierney S, Nofziger TH et al. Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines. *Cancer Res.* 1988;48:4827-33;.
11. Iqbal E, Lim LBL, Salim KA, Faizi S, Ahmed A, Mohamed AJ. Isolation and characterization of aristolactam alkaloids from the stem bark of *Goniothalamus velutinus* (Airy Shaw) and their biological activities. *J King Saud Univ Sci.* 2018;30(1):41-8; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2016.12.008>.
12. Talapatra SK, Basu D, Chattopadhyay P, Talapatra Bani. Aristolactams of *Goniothalamus sesquipedalis* wall. Revised structures of the 2-oxygenated aristolactams. *Phytochemistry.* 1988;27(3):903-6; Available from: [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(88\)84116-5](https://doi.org/10.1016/0031-9422(88)84116-5).
13. Nascimento JC, de Paula VF. Occurrence, biological activities and <sup>13</sup>C NMR data of amides from Piper (Piperaceae). *Quim Nova.* 2012;35(11):S1-S12; Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422012001100037>.
14. Xiao-Lei Z, Jiu-Hong W, Jiao B, Xiao-Lan H, En-Zhen L, Ning S et al. A new aristolactam alkaloid from the stems of *Dasymaschalon trichophorum*. *Chin J Nat Med.* 2013;11(1):0081-3; Available from: <https://doi.org/10.3724/SP.J.1009.2013.00081>.
15. Urzúa A, Freyer AJ, Shamma M. Aristolodione, a 4,5-dioxoaporphine from *Aristolochia chilensis*. *J Nat Prod.* 1987;50(2):305-6; Available from: <https://doi.org/10.1021/np50050a043>.