

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VỀ MỘT SỐ LOÀI THUỘC HỌ NA (ANNONACEAE) CỦA VIỆT NAM

Châu Văn Minh, Nguyễn Văn Hùng, Phạm Văn Cường, Đoàn Thị Mai Hương,
Nguyễn Thị Minh Hằng, Nguyễn Ngọc Tuấn, Trần Văn Hiệu, Đào Đình Cường,

Nguyễn Thị Tú Oanh

Viện Hóa sinh Biển

18 - Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội

Email: nva@vast.ac.vn

Tóm tắt:

Hai cây thuộc họ Na (*Annonaceae*) là cây Nhãn chày (*Desmos rostrata*) và Giác để Tamir (*Goniothalamus tamirensis*) đã được nghiên cứu về thành phần hóa học và khảo sát hoạt tính sinh học. Từ hai mẫu cây này, chúng tôi đã phân lập được 40 chất trong đó có 2 hợp chất alcaloit mới là desmorostratine (1) và discretine N-oxide (2), một flavonoit mới là desmorostratone (8) và một cyclopeptide mới là desmocyclopeptide (11). Một số chất đã được thử hoạt tính gây độc tế bào đối với dòng tế bào ung thư biểu mô KB và hoạt tính chống sốt rét trên chủng *Plasmodium falciparum*. Trong đó desmorostratine (1) cho kết quả tốt đối với cả hai phép thử gây độc tế bào KB với IC_{50} là 2,4 μM và chống sốt rét với IC_{50} là 3,6 μM .

Abstract:

Two *Annonaceae* species, *Desmos rostrata* and *Goniothalamus tamirensis*, were phytochemically and biologically investigated. From these two plants, forty compounds were isolated and characterized and four of them, two alkaloid desmorostratine (1) and discretine N-oxide (2), one flavonoid desmorostratone (8) and one cyclopeptide desmocyclopeptide (11), were isolated for the first time. Cytotoxicity and antiplasmodial activity of some isolated compounds were evaluated. Desmorostratine (1) displayed a significant inhibition against KB cell line and *Plasmodium falciparum* with IC_{50} of 2,4 and 3,6 μM , respectively.

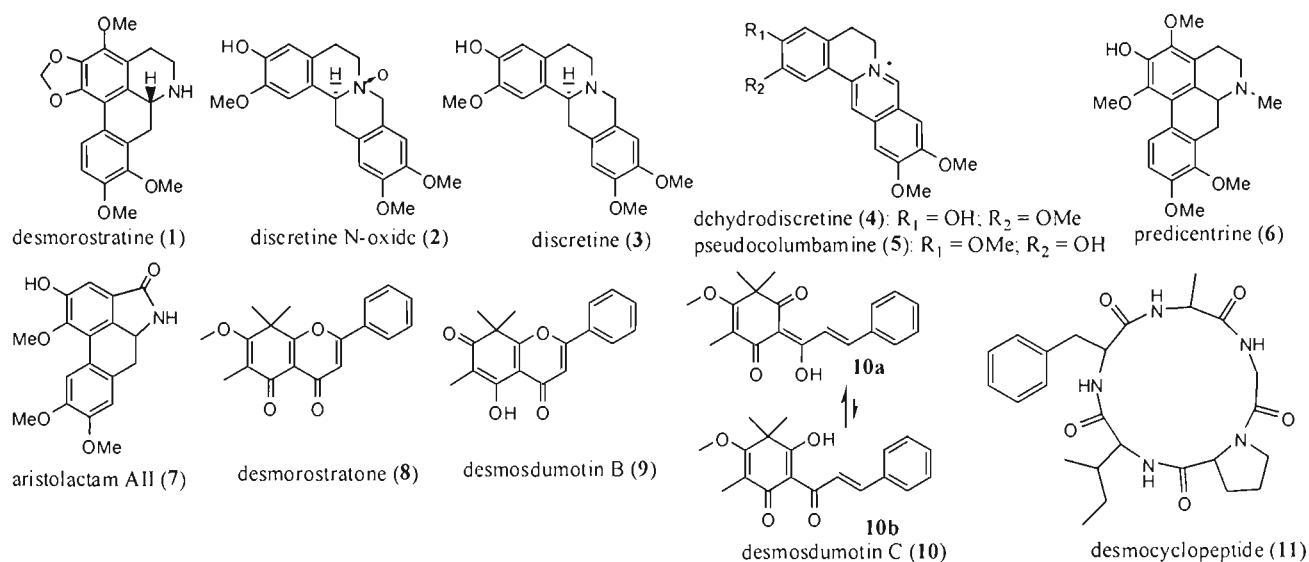
I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Họ Na (*Annonaceae*) [1] còn được gọi là họ Mãng cầu, là một họ thực vật có hoa bao gồm các loại cây thân gỗ, cây bụi hay dây leo. Với khoảng 2.300 đến 2.500 loài trong 120 - 130 chi, đây là họ lớn nhất của bộ Mộc lan (Magnoliales). Chi điển hình của họ này là *Annona* (na, măng cầu xiêm). Họ này sinh trưởng chủ yếu ở vùng nhiệt đới, và chỉ có một ít loài sinh sống ở vùng ôn đới. Khoảng 900 loài ở Trung và Nam Mỹ, 450 loài ở châu Phi, và các loài khác ở châu Á. Các loài thuộc họ Na có lá đơn, mọc so le (mọc cách), có cuống lá và mép lá nhẵn. Lá mọc thành hai hàng dọc theo thân cây. Vết sẹo nơi đính lá thường nhìn thấy rõ các mạch dẫn. Cành thường ở dạng zíc zắc. Chúng không có các lá bẹ. Hoa đối xứng xuyên tâm (hoa đều) và thường là lưỡng tính. Ở phần lớn các loài thì 3 đài hoa nối với nhau ở gốc hoa. Có 6 cánh hoa có màu nâu hay vàng, nhiều nhị hoa mọc thành hình xoắn ốc cũng như nhiều nhụy hoa, mỗi nhụy có bầu nhụy dạng một ngăn chứa một hoặc nhiều tiểu noãn. Hoa đôi khi mọc trực tiếp trên các cành lớn hoặc trên thân cây. Quả là nang, bẻ quả hay đa quả. Quả lớn, có nhiều thịt của một số loài là ăn được, bao gồm các loài của chi *Annona* hay chi *Asimina* (đu đủ Mỹ - không nhầm với quả đu đủ thật với danh pháp khoa học *Carica papaya*) hoặc chi *Rollinia* (na dại). Bên cạnh đó, một số loài như hoàng lan (*Cananga odorata*) còn chứa tinh dầu thơm và được sử dụng trong sản xuất nước hoa hay đồ gia vị. Các loài cây thân

gỗ còn dùng làm củi. Vỏ cây, lá và rễ của một số loài được sử dụng trong y học dân tộc. Bên cạnh đó, các nghiên cứu dược lý đã tìm thấy khả năng kháng nấm, kháng khuẩn và đặc biệt là khả năng sử dụng trong hóa học trị liệu của một số thành phần hóa học của lá và vỏ cây. Một số loài được trồng làm cây cảnh, đặc biệt là *Polyalthia longifolia* var. *pendula* (hoàng điệp hay hoàng nam). Theo tác giả Phạm Hoàng Hộ [2], ở Việt Nam có 31 chi thuộc họ Na. Trong khuôn khổ Dự án hợp tác quốc tế về nghiên cứu hóa học thực vật Việt Nam giữa Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam và Trung tâm nghiên cứu Khoa học quốc gia Pháp, chúng tôi đã thu hái được một số loài thuộc họ Na, trong đó dịch chiết methanol của cây Nhân chày (*Desmos rostrata*) và dịch chiết etyl axetat của cây Giác đế Tamir (*Goniothalamus tamirensis*) đã thể hiện hoạt tính gây độc đối với dòng tế bào ung thư KB nên chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu về thành phần hóa học của 2 cây này. Kết quả, chúng tôi đã phân lập và xác định được cấu trúc của 40 chất thuộc các lớp chất khác nhau.

II. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Trong họ Na, chi Hoa dẻ (*Desmos*) gồm có 59 loài và phân loài [3]. Các nghiên cứu trước đây về một số loài thuộc chi này đã cho biết thành phần chủ yếu của chúng là các hợp chất ancaloit [4] và flavonoit [5]. Cây Nhân chày (*Desmos rostrata*) là một loài thuộc chi Hoa dẻ, dịch chiết metanol của vỏ thân cây này có hoạt tính ức chế sốt rét đối với chủng *Plasmodium falciparum* (ức chế 40% ở nồng độ 10 $\mu\text{g/mL}$) và hoạt tính gây độc đối với dòng tế bào ung thư biểu mô KB (ức chế 15% ở nồng độ 1 $\mu\text{g/mL}$). Từ dịch chiết này chúng tôi đã phân lập được 2 hợp chất ancaloit mới là desmorostratine (1) và discretine N-oxide (2) cùng với 5 hợp chất ancaloit đã biết là discretine (3), dehydrodiscretine (4), pseudocolumbamine (5), predicine (6) và aristolactam AII (7). Bên cạnh đó các hợp chất flavonoit cũng được tìm thấy gồm 1 flavone có cấu trúc là desmorostratone (8) và 2 chất đã biết là desmosdumotins B (9) and C (10).



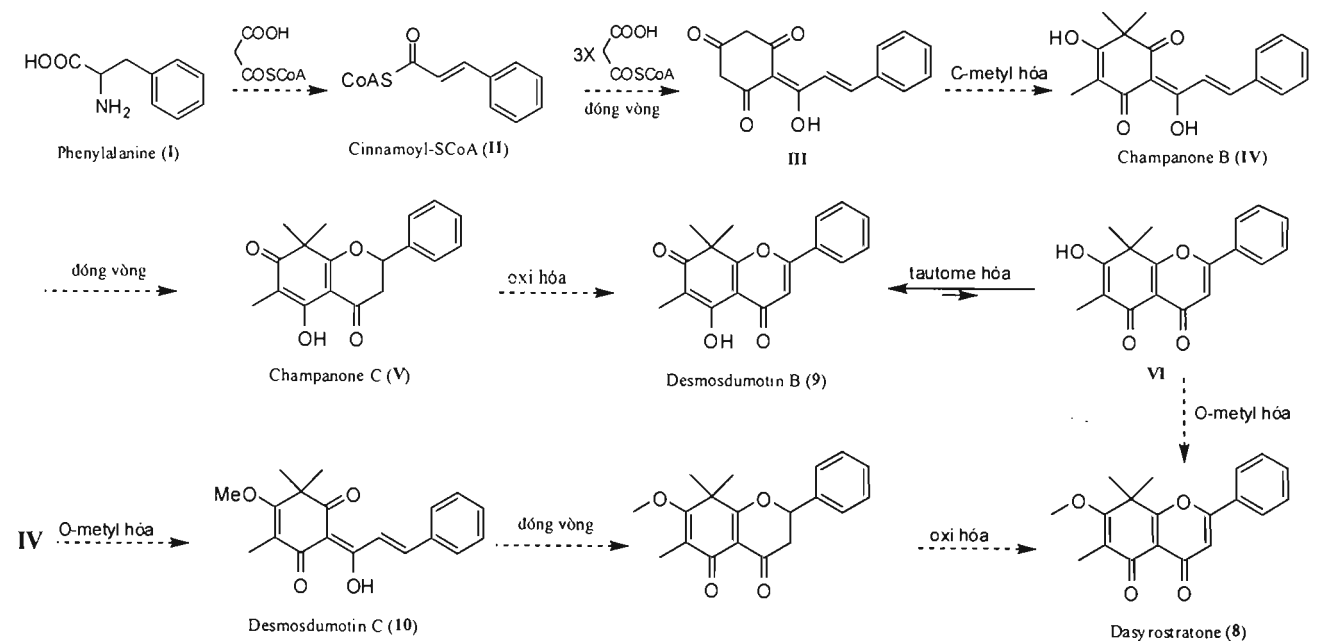
Hình 1. Các hợp chất phân lập từ cây *D. rostrata*

Ngoài ra một chất cyclopeptide mới cũng đã được phân lập và xác định cấu trúc là desmocylopeptide (11). Các chất phân lập được đã được thử hoạt tính chống sốt rét đối với chủng *Plasmodium falciparum* và gây độc tế bào trên dòng tế bào ung thư biểu mô KB. Các chất discretine N-oxide (2), discretine (3) và dehydrodiscretine (4) là các thành phần có hoạt tính chống sốt rét cao nhất với giá trị IC_{50} tương ứng là 4,2; 1,6 và 0,9 μM , nhưng chúng lại thể hiện khả năng gây độc tế bào rất yếu đối với các tế bào KB ($\text{IC}_{50} > 28 \mu\text{M}$). Như vậy tác dụng chống sốt rét của các chất này không phải do độc tính của chúng gây ra. Khác với các chất trên, hợp chất desmorostratine (1) đã thể hiện khả năng gây độc trên dòng tế bào KB với

giá trị IC_{50} là $2,4 \mu\text{M}$ và hoạt tính chống sốt rét với IC_{50} là $3,6 \mu\text{M}$. Điều này có thể kết luận hoạt tính chống sốt rét của chất này có thể do hoạt tính gây độc tế bào của nó gây ra. Mặt khác, desmosdumotins C (10) có hoạt tính gây độc tế bào với giá trị IC_{50} là $19,8 \mu\text{M}$, trong khi các chất khác thể hiện hoạt tính yếu hơn ($IC_{50} > 25 \mu\text{M}$) [6, 10]. Các phép thử *in vitro* hoạt tính gây độc tế bào của desmosdumotin C đã được tiến hành trên 6 dòng tế bào ung thư: ung thư vú (MFC, ED_{50} $3,8 \mu\text{M}$), ung thư xương (HOS, ED_{50} $2,5 \mu\text{M}$), ung thư buồng trứng (1A19, ED_{50} $4,0 \mu\text{M}$), ung thư đại tràng (HCT-8, ED_{50} $5,0 \mu\text{M}$), ung thư biểu mô (KB, ED_{50} $6,5 \mu\text{M}$) và ung thư biểu mô kháng vincristin (KB-VIN, ED_{50} $5,6 \mu\text{M}$).

Lá của cây Nhân chày (*D. rostrata*) cũng đã được nghiên cứu và chúng tôi đã phân lập và xác định được cấu trúc của 10 hợp chất là desmorostratone (8), desmosdumotin B (9), desmosdumotin C (10), demethoxymatteucinol (12), oroxylin (13), crotepoxyde (14), 3',5,5',7-tetrahydroxyflavanone (15), 3,7-dimethoxy-4',5-dihydroxy-3'-O- $\{\alpha\text{-L-rhamnopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)-}[\alpha\text{-L-rhamnopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)]-\beta\text{-D-glucopyranoside}\}$ (16), *N*-(4-hydroxy-*Z*-cinnamoyl)-tyramine (17), *N*-(3,4-dihydroxy-*Z*-cinnamoyl)-tyramine (18) and *N*-trans-feruloyltyramine (19). Kết quả thử hoạt tính cho thấy oroxylin (13) có hoạt tính chống sốt rét đối với chủng *Plasmodium falciparum* với giá trị IC_{50} là $1,3 \mu\text{g/mL}$ [7].

Để làm sáng tỏ quá trình hình thành các flavonoid desmorostratone, desmosdumotins B và C trong các loài thực vật, chúng tôi đã đề xuất con đường sinh tổng hợp các chất này như trình bày dưới đây. Con đường sinh tổng hợp của các hợp chất flavonoid đã được các nhà khoa học nghiên cứu nhiều. Ở đây chúng tôi nhấn mạnh khả năng hình thành các hợp chất flavonoid có cấu trúc đặc biệt với vòng A bị methyl hóa. Thực tế rằng hai hợp chất champanone A và B cũng đã được các nhà nghiên cứu phân lập từ loài *Desmos dumosus*. Như vậy có thể dự đoán rằng quá trình methyl hóa được thực hiện đôi với hợp chất III tạo hợp chất champanone B.

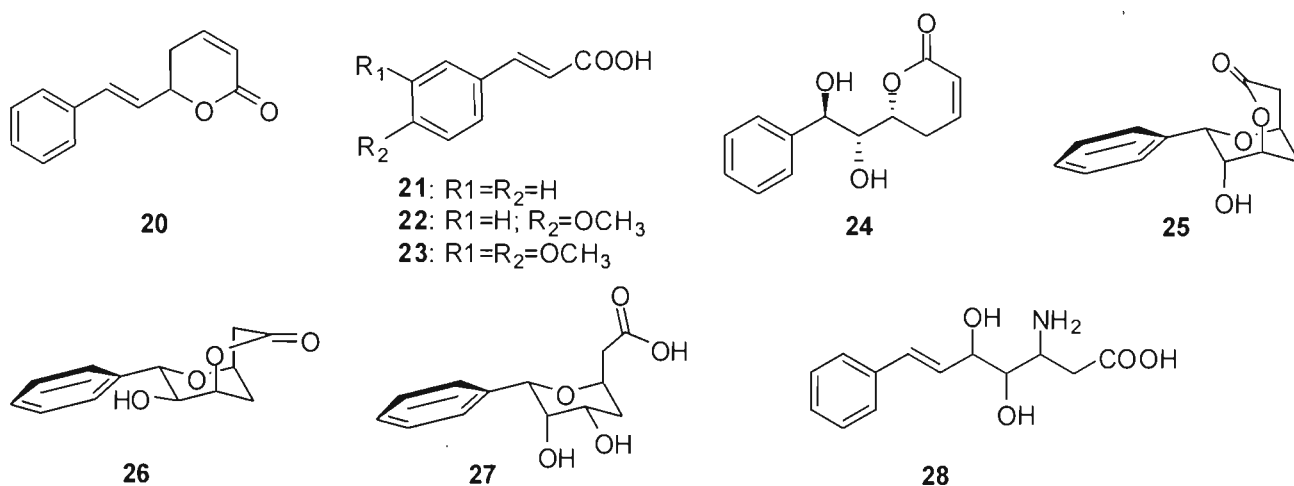


Hình 2. Đề xuất con đường sinh tổng hợp của các flavonoid thuộc chi *Desmos*

Chi Giác đế (*Goniothalamus*) là một chi nhỏ thuộc họ Na (Annonaceae). Chi này chỉ có 19 loài thường được dùng để trị các bệnh thấp khớp, sốt và còn dùng để giảm đau và kích thích tiêu hóa [8]. Cây Giác đế Tamir (*Goniothalamus tamirensis* Pierre) là loại cây bụi cao 5-6 m, lá có phiến bầu dục dài 12-17 cm, thường phân bố ở Thừa Thiên Huế, Đà Nẵng. Mẫu lá cây Giác đế Tamir của chúng tôi được thu hái ở Quý Châu - Nghệ An vào tháng 5/2003 trong khuôn khổ hợp tác Pháp-Việt về nghiên cứu hóa học thực vật Việt Nam. Dịch chiết etyl axetat của mẫu này có tác dụng ức chế dòng tế bào ung thư biểu mô KB với giá trị 67,5% ở nồng độ $1 \mu\text{g/mL}$. Chi *Goniothalamus* được biết đến như là nguồn sản sinh các hợp

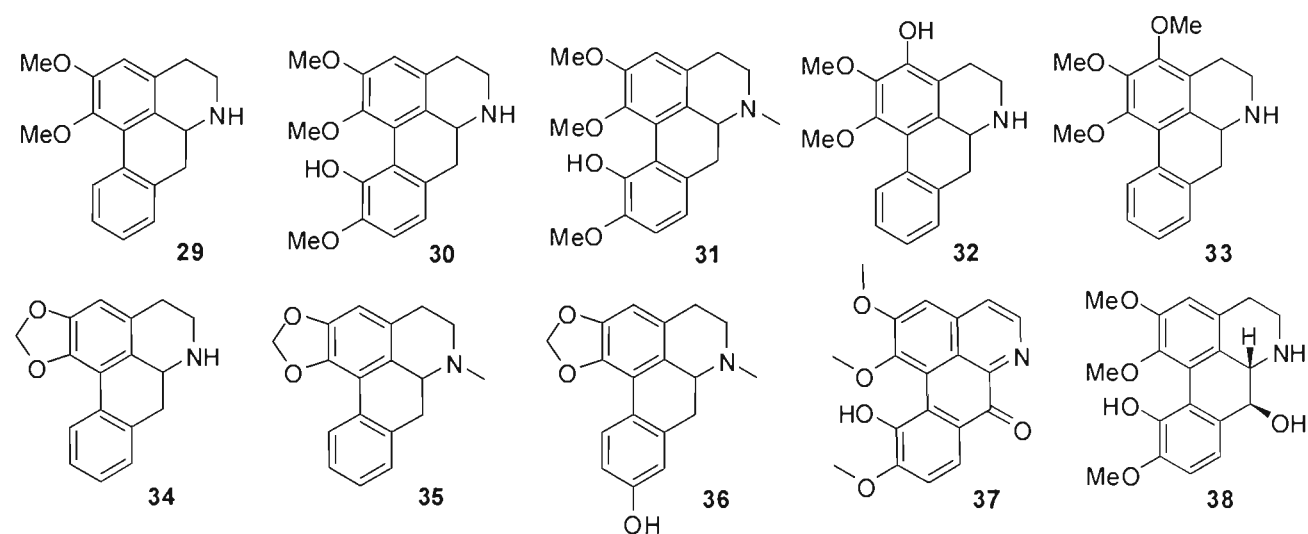
chất styryl lactone và các alkaloit thuộc khung aporphine [9]. Khi nghiên cứu về đối tượng lá cây này, chúng tôi đã phân lập và xác định cấu trúc hóa học của một hợp chất styryl, trong đó có 2 hợp chất lần đầu tiên phân lập là hợp chất **27** và **28**. Việc phân lập được hai hợp chất này, có thể sẽ giúp hiểu rõ hơn về quá trình hình thành của các hợp chất styryl lactone trong các loài thuộc chi *Goniothalamus*.

Các nghiên cứu về hoạt tính sinh học của các styryl lactone trước đây cho thấy nhiều hợp chất thuộc lớp chất này có hoạt tính chống ung thư. Điển hình là hợp chất howiinol được các nhà khoa học Trung Quốc phân lập từ cây *Goniothalamus howii*. Hợp chất này thể hiện khả năng chống ung thư rất đáng quan tâm. Trong những năm gần đây, hợp chất howiinol đã thu hút sự quan tâm của nhiều nhóm nghiên cứu trên thế giới nhằm phát triển hoạt chất này trong điều trị bệnh ung thư.



Hình 3. Các hợp chất styryl và dẫn xuất axit cinnamic phân lập từ cây *G. tamirensis*

Cũng từ bộ phận lá của cây Giác đề Tamir chúng tôi đã phân lập được 10 hợp chất thuộc lớp alkaloit. Trong đó có 1 hợp chất mới là hợp chất **38** thuộc khung aporphine và 9 hợp chất đã biết là các hợp chất **29 – 37**. Như vậy có thể thấy hầu hết các alkaloit phân lập từ cây này đều thuộc khung aporphine. Các hợp chất thuộc khung này được biết đến nhiều với hoạt tính chống sốt rét.



Hình 3. Các hợp chất alkaloit phân lập từ cây *G. tamirensis*

Việc khảo sát hoạt tính sinh học của các hợp chất phân lập được từ cây *G. tamirensis* đang được tiến hành. Các thử nghiệm này tập trung vào hoạt tính gây độc tế bào và hoạt tính chống sốt rét. Kết quả thử nghiệm sẽ cho phép xác định được các hợp chất tạo ra hoạt tính của

dịch tổng ban đầu của cây này. Ngoài ra, cần mở rộng khảo sát trên các đích sinh học khác nhằm tìm kiếm khả năng ứng dụng của các hợp chất này.

Kết luận

Như vậy từ hai loài thuộc họ Na (Annonaceae), nhiều hợp chất đã được phân lập và xác định cấu trúc hóa học. Trong số các hợp chất này có 7 hợp chất mới. Việc phân lập các hợp chất thuộc hai cây này cho thấy sự đa dạng về mặt hóa học của các cây thuộc họ Na. Tuy nhiên lớp chất alkaloit thuộc khung aporphine có mặt trong rất nhiều loài của họ này.

Các kết quả thử nghiệm sinh học cho thấy một số hợp chất alkaloit phân lập từ cây *D. rostrata* có hoạt tính chống sốt rét đáng quan tâm. Ngoài ra, các hợp chất desmodumotin B và C cho hoạt tính gây độc tế bào trên một số dòng tế bào ung thư KB.

Ngoài ra, việc khảo sát hoạt tính sinh học của các hợp chất phân lập từ cây *G. tamirensis* cần được nghiên cứu. Đồng thời, hợp chất **26** có hàm lượng tương đối cao trong lá cây này, do vậy việc nghiên cứu bán tổng hợp chất này sẽ được thực hiện nhằm tìm kiếm các hợp chất có hoạt tính cao hơn.

Lời cảm ơn:

Các tác giả chân thành cảm ơn ThS. Nguyễn Quốc Bình trong việc thu hái và định tên mẫu thực vật. Chúng tôi cũng xin cảm ơn TS. Lương, TS. Ngô Quốc Anh và ThS. Ngô Văn Quang đã giúp ghi phổ NMR và phổ MS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. [www.vi.wikipedia.org/Ho Na](http://www.vi.wikipedia.org/Ho_Na).
2. *Phạm Hoàng Hộ*, Cây cỏ Việt Nam, Nhà xuất bản trẻ, Tập I, trang 242, 1999.
3. The International Plant Name Index (www.ipni.org).
4. (a) *Phan, V. K.; Chau, V. M.; Hoang, T. H.; Jung, J. L.; Im, S. L.; Young, H. K.* Arch. Pharm. Res. **2005**, *28*, 1345-1349. (b) *Liu, Y. L.; Ho, D. K.; Cassady, J. M.; Cottrell, C. E.; Liang, J.; Clardy, J.; Cook, V. M.; Baird, W. M.* Nat. Prod. Res. **1992**, *1*, 161-165. (c) *Reutrakul, V.; Santisuk, T.; Noessner, G.; Schmidt, J.; Nikei, B.; Klenner, T.; Hose, B.* Eur. Pat. EP 1 065 210, 2001.
5. *Leboeuf, M.; Care', A.; El-Tohami, M.; Pusset, J.; Forgacs, P.; Provost, J. J.* Nat. Prod. **1985**, *45*, 617-623.
6. *Ngoc Tuan Nguyen, Van Cuong Pham, Marc Litaudon, Françoise Guéritte, Philippe Grellier, Van Tuyen Nguyen, và Nguyen Van Hung*, J. Nat. Prod., **2008**, *71*, 2057-2059.
7. *Ngoc Tuan Nguyen, Van Cuong Pham, Marc Litaudon, Françoise Guéritte, Bernard Bodo, Van Tuyen Nguyen, Van Hung Nguyen*, Tetrahedron, **2009**, *65*, 7171-7176.
8. *Văn Chi*, Từ điển thực vật thông dụng, Nhà xuất bản KH&KT, 2003, tập 2, 1302-1304.
9. *Trần Đăng Thạch, Phạm Văn Cường, Đoàn Thị Mai Hương, Trần Văn Hiệu, Marc Litaudon, Lê Văn Hạc, Nguyễn Văn Hùng*, Tạp chí Hóa học, **2009**, *47(4A)*, 432-436.
10. *Wu, J. H.; Wang, X. H.; Yi, Y. H.; Lee, K. H.* Bioorg. Med. Chem. Lett. **2003**, *13*, 1813-1815.