

MỘT SỐ HỢP CHẤT ANCALOIT ĐƯỢC PHÂN LẬP TỪ VỎ CÂY QUẦN ĐÀU HOA NHỎ (*POLYALTHIA PARVIFLORA* RIDLEY)

Nguyễn Thị Tú Oanh, Cao Thị Huệ, Tô Hải Tùng, Lê Nguyễn Thành, Trần Hữu Cập, Nguyễn Anh Dũng, Hà Thị Thoa, Nguyễn Văn Hùng, Châu Văn Minh, Nguyễn Thị Minh Hằng*

Viện Hóa sinh biển - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Abstract

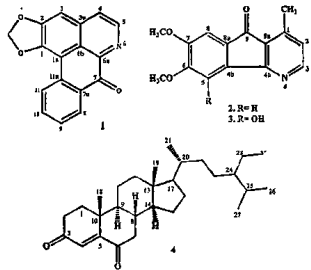
In continuation of our research on the bioactive compounds from Vietnamese Annonaceae plants, three alkaloids as liriodenin (1), polyfothine (2) and 6,7-dimethoxy-5-hydroxylonychine (3), together with a steroid compound as stigmast-4-ene-3,6-dione (4) were isolated from the bark of *Polyalthia parviflora* Ridley. Their structures were identified by NMR and MS data in combination with the literature. Compound 3 was significantly inhibited the growth of KB cell line with IC_{50} of 11,14 μ M.

Key words: *Polyalthia parviflora*, liriodenin, polyfothine, 6,7-dimethoxy-5-hydroxylonychine, stigmast-4-ene-3,6-dione, Annonaceae.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chi *Polyalthia* thuộc họ Na (Annonaceae) gồm có 120 loài được phân bố rộng rãi tại các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới. Ở Việt Nam, chi *Polyalthia* có tên là chi Quần đầu với 28 loài phân bố chủ yếu ở các tỉnh miền Trung và miền Nam [1]. Cây Quần đầu hoa nhỏ có tên khoa học *Polyalthia parviflora* Ridley là cây tiểu mộc nhỏ, chồi non có lông mịn. Lá có phiến xoan đến thon, dài 7-11 cm, đáy hẹp hay tròn, mặt trên nâu, gân khó nhận, mặt dưới có gân lồi, 8-10 cặp, cuống có lông mịn. Hoa ngoài nách lá, cọng rất ngắn, 2 mm, có lông, lá dài 3 mm có lông; cánh hoa 6, trắng, 6x2 mm; tiêu nhụy nhiều, cao 1 mm, noãn sào có lông, cao 1 mm, 2 noãn. Trái không cọng, vào 12, xoan, có mũi, hạt 1-2. Ở Việt Nam, loài cây này được phân bố ở vùng bình nguyên từ Quảng Trị đến Châu Đốc [2]. Trong quá trình sàng lọc hoạt tính sinh học của các loài thực vật Việt Nam, chúng tôi đã phát hiện dịch chiết ethyl axetat của vỏ cây Quần đầu hoa nhỏ có khả năng ức chế 42% độ hoạt động của enzym acetylcholinesterase ở nồng độ 100 μ g/mL. Cho đến nay, trên thế giới mới chỉ có 02 công trình nghiên cứu về thành phần hóa học của cây Quần đầu hoa nhỏ. Các nghiên cứu này đã công bố về sự có mặt của *p*-coumarate, *p*-hydroxyphenylethyl ferulate, dehydrodiscretamine, (-)-discretamine [3] và một số styryllactones [4] trong loài cây này. Tiếp tục hướng nghiên cứu tìm kiếm các chất có hoạt tính sinh học từ các loài thực vật họ Na ở Việt Nam, chúng tôi đã chọn cây Quần đầu hoa nhỏ làm đối tượng nghiên cứu. Trong công

trình này, chúng tôi thông báo về quá trình phân lập và xác định cấu trúc của liriodenin (1), polyfothine (2), 6,7-dimethoxy-5-hydroxylonychine (3) và stigmast-4-ene-3,6-dione (4) từ vỏ cây Quần đầu hoa nhỏ (*P. parviflora*).



Hình 1: Cấu trúc của các chất 1-4

2. THỰC NGHIỆM VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 MẪU THỰC VẬT

Mẫu cây Quần đầu hoa nhỏ (*Polyalthia parviflora* Ridley) được ThS. Đào Đình Cường thu

hải tại huyện Trà Linh, tỉnh Cao Bằng, Việt Nam vào tháng 06 năm 2012 và đã được TS. Nguyễn Quốc Bình thuộc Bảo tàng Thiên nhiên Việt Nam, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam định tên. Mẫu tiêu bản mang ký hiệu VN0123 hiện đang được lưu giữ tại phòng tiêu bản của Viện sinh thái và Tài nguyên sinh vật, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.2 Hóa chất thiết bị

Sắc ký lớp mỏng (TLC): sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên bản mỏng trắng sẵn DC-Alufoilen 60 F254 (Merck). Phát hiện chất bằng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm hoặc dùng thuốc thử Ceri sulphat được phun đều lên bản mỏng, sấy khô rồi hơ nóng từ từ đến khi hiện màu.

Sắc ký cột (CC): Sắc ký cột được tiến hành với chất hấp phụ là silica gel pha thường (cỡ hạt là 0,040-0,063 mm (240-430 mesh) và Sephadex LH-20.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR): được ghi trên máy Bruker AM500 FT-NMR Spectrometer với chất chuẩn nội là TMS.

Phổ khối lượng (MS): được đo trên máy AGILENT 6120 mass spectrometer.

2.3 Chiết xuất và phân lập chất

Vỏ cây Quả đầu hoa nhỏ (*P. parviflora*) sau khi thu hái được phơi khô trong bóng râm rồi sấy ở nhiệt độ 50-55°C trong vòng 3h. Vỏ cây khô được nghiền thành bột mịn (1,1 kg) rồi ngâm chiết trong MeOH (3 lần, 10 L/lần, 24h/lần). Gộp các dịch chiết MeOH lại với nhau rồi cất loại dung môi xuống còn khoảng 1 L, pha loãng với khoảng 500 mL nước cất rồi tiến hành chiết phân bố lần lượt với *n*-hexan và etyl axetat. Làm khô các dịch chiết bằng Na_2SO_4 khan rồi cô quay loại dung môi thu được các cặn chiết tương ứng *n*-hexan (1,8g), etyl axetat (19,6g). Cọ quay loại bỏ hết dung môi từ dịch MeOH/H₂O còn lại thu được cặn MeOH (47,9 g).

Cặn etyl axetat (19,6g) được phân tách trên cột silica gel, rửa giải theo phương pháp gradient với hệ dung môi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (0-100% MeOH) thu được 8 phân đoạn (F1-F8). Phân đoạn F1 xuất hiện tinh thể màu vàng, rửa bằng $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$ thu được hợp chất 1 (300 mg). Phân đoạn F2 (0,6 g) được tinh chế trên cột Sephadex LH-20 với dung môi MeOH thu được 4 phân đoạn (F2.1-F2.4). Rửa phân đoạn F2.2 bằng acetone thu được hợp chất 4 (5 mg). Phân đoạn F8 (6,8 g) được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi rửa giải gradient $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (0-100% MeOH), thu được 5 phân đoạn (F8.1-F8.5). Phân đoạn F8.3 (149 mg) được tinh chế trên cột Sephadex

LH-20 bằng MeOH thu được hợp chất 2 (10 mg) và hợp chất 3 (7 mg).

Hàng số vật lý và dữ liệu phổ của các chất

Liriodenin (1): Tinh thể màu vàng, nóng chảy ở 273-274°C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), *J* (Hz): 8,63 (1H, d, *J*=5,0 Hz, H-5); 8,41 (1H, d, *J*=8,0 Hz, H-11); 8,35 (1H, dt, *J*=8,0 Hz và 1,0 Hz, H-8); 7,66 (1H, d, *J*=5,0 Hz, H-4); 7,6 1(1H, dt, *J*=8,5 Hz và 1,5 Hz, H-10); 7,44 (1H, dt, *J*=8,5 Hz và 1,5 Hz, H-9); 7,01 (1H, s, H-3); 6,27 (2H, s, -OCH₂O-).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3), δ ppm: 182,1 (C-7); 151,8 (C-2); 148,1 (C-1); 144,2 (C-3a); 143,7 (C-5); 135,7 (C-6e); 133,8 (C-10); 132,1 (C-11a); 130,4 (C-7a); 128,1 (C-8, C-9); 127,1 (C-11); 124,4 (C-4); 122,8 (C-1b); 107,1 (C-1a); 102,8 (C-3); 102,5 (-OCH₂O-). ESI-MS *m/z*: 276 [M+H]⁺.

Polyothine (2): Tinh thể màu vàng, nóng chảy ở 152-153°C. Số liệu phổ: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3) và ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3) xem bảng 1. ESI-MS *m/z*: 256 [M+H]⁺.

6,7-dimethoxy-5-hydroxylonychine (3): Tinh thể màu vàng, nóng chảy ở 165-166°C. Phổ ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3) và ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3) xem bảng 1. ESI-MS *m/z*: 272 [M+H]⁺.

Stigmast-4-ene-3,6-dione (4): Tinh thể màu không màu, nóng chảy ở 171-172°C, $[\alpha]_D^{20}$ -60,5 (c, 0,99, CDCl_3). Phổ ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3) và ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3) xem bảng 2.

2.4 Phương pháp đánh giá khả năng gây độc tế bào

Các dòng tế bào ung thư được nuôi cấy dưới dạng đơn lớp trong môi trường nuôi cấy DMEM với thành phần kèm theo gồm 2 mM *L*-glutamine, 10 mM HEPES, và 1,0 mM natri pyruvat, ngoài ra bổ sung 10% huyết thanh thỏ nhai bò (fetal bovine serum - FBS, GIBCO). Dung dịch chất thử được pha trong DMSO/H₂O (1/9). Phép thử độ độc tế bào được thực hiện trên khay 96 giếng với dòng tế bào ung thư biểu mô KB (3×10^3 tế bào/mL). Sau khi ủ 72h ở 37°C ở khí quyển không khí/CO₂ (95:5) trong điều kiện có hoặc không có chất thử, sự phát triển của tế bào được xác định bằng phương pháp đo màu của các tế bào sống dư. 0 nhuộm màu đỏ. Mật độ quang được đo bằng máy Titertek Multiscan photometer ở bước sóng 540 nm. Ellipticin được sử dụng làm chất đối chứng dương. Giá trị IC₅₀ (nồng độ ức chế 50% sự phát triển) sẽ được xác định nhờ vào phần mềm máy tính TableCurve. Chất thử nào có IC₅₀ < 20 $\mu\text{g/mL}$ (với chất chiết thô, hoặc với phân đoạn hóa học) hoặc IC₅₀ < 4 $\mu\text{g/mL}$ (với hoạt chất tinh khiết) sẽ

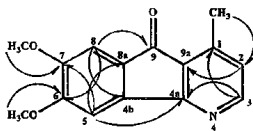
được xem là có hoạt tính gây độc tế bào và có khả năng ức chế sự phát triển hoặc diệt tế bào ung thư.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Chất 1 được phân lập dưới dạng tinh thể hình kim, màu vàng, nóng chảy ở 273-274 °C. Phổ ESI-MS có pic $[M+H]^+$ xuất hiện tại m/z 276 suy ra phân tử lượng của chất là 275. Điều này được đầu cho phép nhận biết đây là một hợp chất chứa N trong phân tử rất có thể là một hợp chất alcaloit. Phổ 1H -NMR chỉ có tín hiệu cộng hưởng ở vùng trường thấp. Tín hiệu cộng hưởng của hai proton dưới dạng singlet $[\delta_H 6,27 (2H, s, H-12)]$ rất đặc trưng cho sự có mặt của một nhóm methylenedioxy trong phân tử. Một tín hiệu cộng hưởng khác dưới dạng singlet $[\delta_H 7,01]$ thuộc về một proton cô lập trong một vòng thơm. Ngoài ra, còn có 6 proton thuộc về 2 hệ tương tác cộng hưởng ở vùng trường thấp hơn. Hệ tương tác thứ nhất gồm có 4 proton của một vòng benzen thế 1,2 xuất hiện dưới dạng 1 doublet rộng $[\delta_H 8,41 (1H, d, J = 8,0; H-11)]$, 1 doublet doublet $[\delta_H 8,35 (1H, d, J = 8,0; 1,0 Hz, H-8)]$ và 2 doublet triplet $[\delta_H 7,60 (1H, dt, J = 8,0; 1,0 Hz, H-9)$ và $7,43 (1H, dt, J = 8,0; 1,0 Hz, H-10)]$. Hệ tương tác thứ hai gồm có hai proton của một liên kết đôi có cấu hình cis xuất hiện dưới dạng 2 doublet $[\delta_H 7,66 (1H, s, J = 5,0 Hz, H-4)$ và $8,63 (1H, d, J = 5,0 Hz, H-5)]$, cặp proton này rất đặc trưng cho vị trí α và β trong vòng pyridine. Proton H-5 có độ dịch chuyển hóa học lớn hơn so với độ dịch chuyển của một proton dạng olefin bình thường chứng tỏ rằng C-5 có liên kết với nguyên tử Nitơ. Trên phổ ^{13}C NMR có tín hiệu cộng hưởng của 17 carbon rất đặc trưng cho một hợp chất alcaloit khung oxoaporphine. Các tín hiệu tập trung trong khoảng $\delta_C 102,57-151,82$, ngoài ra có một nhóm carbonyl cộng hưởng tại $\delta_C 182,11$. Từ các dữ kiện phổ trên cùng việc với tham khảo các tài liệu [5,6] cho phép xác định cấu trúc của chất này là liriodenin. Liriodenin là hợp chất oxoaporphin phổ biến, có trong nhiều loài thực vật, đặc biệt là các loài thực vật họ Na thuộc chi *Annona*, *Asimina*, *Cananga*, *Lauraceae*... và có nhiều hoạt tính sinh học lý thú. Đây là một chất đối kháng với thụ thể muscarinic [7] cũng như có tác dụng chống loạn nhịp tim và co thắt tim dương [8].

Chất 2 thu được ở dạng tinh thể màu vàng, nóng chảy ở 155-156 °C. Phổ 1H -NMR của 2 cho các tín hiệu ở dạng singlet của một nhóm methyl gắn vào vòng thơm $\delta_H 2,58$ và hai nhóm methoxy ở $\delta_H 3,95$ và $\delta_H 4,01$. Ở vùng trường yếu xuất hiện một cặp proton ở dạng doublet đặc trưng cho vị trí α và β trong vòng pyridine tại $\delta_H 6,85 (H-2, d, J = 5,5 Hz, H-2)$ và $8,28 (H-3, d, J = 5,5 Hz, H-3)$ và hai proton cô lập trong

vòng thơm dưới dạng 2 singlet tại $[\delta_H 7,33 (s, H-5)]$ và $[\delta_H 7,20 (s, H-8)]$. Phổ ^{13}C -NMR có tín hiệu cộng hưởng của 15 nguyên tử carbon thuộc về 1 nhóm methyl ($\delta_C 17,18$), 2 nhóm methoxy ($\delta_C 56,47$ và $56,68$), 11 carbon trong vòng thơm trong đó có 4 nhóm metin và 7 carbon khác, và một nhóm carbonyl ($\delta_C 192,57$). Trên phổ khối lượng ESI-MS xuất hiện pic $[M+H]^+$ tại m/z 256. Kết hợp dữ liệu này với các dữ liệu phổ 1H và ^{13}C NMR nói trên cho phép xác định công thức phân tử của 2 là $C_{15}H_{13}NO_3$. Trên phổ HMBC có tín hiệu tương tác giữa H-2/1- CH_3 , C-9a, C-3, H-3/C-2, C-1, C-4a, H-8/C-6, C-7, C-4b, C-8a, C-9, H-5/C-6, C-7, C-9a, C-4b, C-4a. Các tương tác này trên phổ HMBC cho phép thiết lập bộ khung azafuorene alcaloit của 2. Tương tác giữa H5/C-4a, C-4b; H-8/ C-9 và H-2/C9a cho phép xác định cách ghép nối giữa vòng benzen và vòng pyridine theo cách tạo thành một vòng 5 cạnh ở giữa. Các tương tác của proton nhóm methyl ($\delta_H 2,58$) với C-1, C-2 cho biết nhóm methyl này được gắn vào khung ở vị trí C-1. Các tương tác của nhóm methoxy ($\delta_H 3,95$) với C-7 và nhóm methoxy ($\delta_H 4,01$) cho biết 2 nhóm methoxy này liên kết vào khung tại các vị trí C-6 và C-7. Kết hợp việc phân tích các dữ liệu phổ trên, cấu trúc của 2 được xác định là polyfothine. Các số liệu phổ 1H -NMR và ^{13}C -NMR của 2 cũng đã được so sánh với các số liệu tương ứng đã được công bố của chất polyfothine [9]. Sự phù hợp giữa các số liệu của 2 chất một lần nữa cho phép khẳng định chính xác cấu trúc của 2 là polyfothine.



Hình 2: Một số tương tác chính trên phổ HMBC của chất 2

Chất 3 cũng được phân lập dưới dạng tinh thể màu vàng, nóng chảy ở 165-166 °C. Phổ 1H -NMR của 3 (bảng 1) cho các tín hiệu tương tự như của hợp chất 2, chúng có hợp chất này cũng có khung azafuorene. Điểm khác biệt duy nhất là tín hiệu cộng hưởng của proton H-5 không xuất hiện trên phổ của hợp chất 3 cho thấy rằng vị trí này đã có một nhóm thế. Trên phổ ^{13}C NMR của 3 cũng có tín hiệu cộng hưởng của 15 nguyên tử carbon tương tự như của 2. Tuy nhiên, tín hiệu cộng hưởng của C-5 ở 3 đã dịch chuyển về phía trường thấp hơn ($\delta_C 147,3$) so với C-5 của 2 ($\delta_C 103,6$). Điều này chứng tỏ rằng

H-5 đã được thay thế bởi một nhóm thế có chứa nguyên tử mang độ âm điện lớn. Sự xuất hiện của pic giả ion phân tử $[M+H]^+$ của 3 tại m/z 272 cho biết phân tử lượng của 3 là $C_{15}H_{13}NO_4$. Như vậy trong phân tử của 3 có nhiều hơn 2 một nguyên tử oxy. Do đó, nhóm thế tại vị trí C-5 là hydroxy. Từ suy ra cấu trúc của 3 là dẫn xuất của 2 với nhóm

hydroxy ở vị trí C-5 và có tên là 6,7-dimethoxy-5-hydroxyonychine. Số liệu phổ 1H và ^{13}C NMR (bảng 1) của 3 đã được so sánh với các số liệu tương ứng của chất 6,7-dimethoxy-5-hydroxyonychine đã công bố trước đây [10]. Sự phù hợp giữa các số liệu này một lần nữa khẳng định 3 là 6,7-dimethoxy-5-hydroxyonychine.

Bảng 1: Số liệu phổ 1H NMR và ^{13}C NMR của 2-3

Vị trí	2				3			
	δ_C	$\delta_C^{a,b}$	δ_H	$\delta_H^{a,c}$	δ_C	$\delta_C^{b,c}$	δ_H	$\delta_H^{b,d}$
1	146,9	146,7			147,1	147,0		
2	125,0	125,3	6,89 d (5,3)	6,85 d (5,5)	124,4	124,3	6,82 d (6,0)	6,82 d (5,5)
3	152,7	152,0	8,49 d (5,3)	8,28 d (5,5)	150,3	151,1	8,18 d (6,0)	8,19 d (5,5)
4a	165,0	165,5			165,5	166,2		
4b	137,0	138,1			120,3	120,8		
5	103,0	103,6	7,36 s	7,33 s	147,9	147,3		
6	156,0	155,0			142,2	142,2		
7	151,4	151,3			155,9	155,8		
8	107,8	106,5	7,23 s	7,20 s	101,1	101,0	6,87 s	6,90 s
8a	126,5	126,5			129,5	129,4		
9	191,0	192,5			191,5	191,8		
9a	128,2	128,2			125,6	125,5		
1-CH ₃	17,2	17,1	2,61 s	2,58 s	17,2	17,1	2,56 s	2,57 s
6-OCH ₃	56,6	56,4	3,98 s	3,95 s	61,0	60,9	4,02 s	4,02 s
7-OCH ₃	56,8	56,6	4,05 s	4,01 s	56,5	56,5	3,97 s	3,92 s
5-OH							7,73 s	

^a δ_C , ^b δ_C , ^c δ_H độ dịch chuyển của polyfophine trong $CDCl_3$ [9]. ^d δ_C , ^e δ_H độ dịch chuyển của 6,7-dimethoxy-5-hydroxyonychine trong $CDCl_3$ [10]. ^c $CDCl_3$, ^b 125 MHz, ^e 500 MHz

Chất 4 được phân lập dưới dạng tinh thể không màu, nóng chảy ở 171-172°C. Phổ 1H -NMR chỉ có duy nhất một tín hiệu cộng hưởng ở phía trường thấp của 1 proton olefin dưới dạng singlet tại δ_H 5,17 (s, 1H). Các tín hiệu còn lại tập trung ở phía trường cao δ_H 0,72-2,69 trong đó 6 nhóm methyl bao gồm 2 nhóm methyl bậc 3 [δ_H 0,72 (3H, s) và 1,16 (3H, s)], 3 nhóm methyl bậc 2 [δ_H 0,81 (3H, d, $J=7,0$ Hz), 0,83 (3H, d, $J=7,0$ Hz) và 0,93 (3H, d, $J=6,5$ Hz)] và 1 nhóm methyl bậc 1 [δ_H 0,86 (3H, t, $J=7,0$ Hz)]. Phổ ^{13}C -NMR có tín hiệu cộng hưởng của 29 carbon bao gồm 2 nhóm xeton (δ_C 202,3 và 199,4); một liên kết đôi [δ_C 125,4 (CH=) và 161,0 (>C)], 6 nhóm methyl, 10 nhóm methylene (-CH₂-), 7 nhóm metin (-CH-) và 2 carbon bậc bốn (δ_C 39,8 và 42,5). Các tín hiệu cộng hưởng này rất đặc trưng cho một hợp chất steroid, do đó có thể nhận định 6 có thể là một hợp chất steroid có chứa nối đôi liên hợp, điều này thể hiện qua sự chuyển dịch về phía trường thấp của nguyên tử C olefin bậc 4 (δ_C 161,0). Từ đó có thể suy ra, liên kết đôi trong phân tử 4 liên hợp với 2

nhóm carbonyl và cấu trúc của 4 có thể là stigmaster-4-ene-3,6-dione. Trên cơ sở đó, số liệu phổ ^{13}C -NMR của 4 (bảng 2) được so sánh với các số liệu tương ứng của stigmaster-4-ene-3,6-dione đã được công bố [11]. Sự phù hợp giữa các số liệu phổ của 2 chất đã khẳng định cấu trúc của 4 là stigmaster-4-ene-3,6-dione.

Các chất 2 và 3 đã được đánh giá khả năng gây độc tế bào đối với dòng tế bào ung thư biểu mô miệng KB. Kết quả cho thấy, chất 2 có khả năng ức chế rất yếu sự phát triển của dòng tế bào ung thư này với giá trị IC_{50} là 0,296 mM (75,73 μ g/mL) còn 3 lại thể hiện khả năng ức chế mạnh với giá trị IC_{50} là 11,14 μ M (3,02 μ g/mL). Như vậy, có thể nói rằng nhóm thế ở vị trí C-5 có ảnh hưởng rất lớn đến khả năng gây độc tế bào của 3, sự thay thế nhóm hydroxy cho hydro ở vị trí C-5 ở 3 đã làm tăng rất mạnh khả năng gây độc tế bào KB của chất này so với 2.

Bảng 2. Dữ liệu phổ cộng hưởng từ của hợp chất 4

C	δ_c	δ_c^{ab}	DEPT	δ_H^{ac} (độ bội, J=Hz)
1	35,6	35,5	CH ₂	
2	34,0	33,9	CH ₂	
3	199,5	199,4	C	
4	125,5	125,4	CH	
5	161,1	161,1	C	
6	202,3	202,3	C	
7	46,9	46,8	CH ₂	2,01 (dd, 12,5, H-7 α) 2,67 (dd, 4,0, H-7 β)
8	34,3	34,2	CH	
9	51,1	51,0	CH	
10	39,9	39,8	C	
11	20,9	20,9	CH ₂	
12	39,2	39,1	CH ₂	
13	41,5	42,5	C	
14	6	56,5	CH	
15	24,0	23,9	CH ₂	
16	28,1	28,0	CH ₂	
17	55,9	55,8	CH	
18	11,9	11,9	CH ₃	0,72 (s)
19	17,6	17,5	CH ₃	1,16 (s)
20	36,1	36,0	CH	
21	18,7	18,7	CH ₃	0,93 (d, 5,5)
22	33,9	33,9	CH ₂	
23	26,2	26,1	CH ₂	
24	45,9	45,8	CH	
25	29,3	29,1	CH	
26	19,9	19,8	CH ₃	0,83 (d, 7,0)
27	19,1	19,0	CH ₃	0,81 (d, 7,0)
28	23,2	23,0	CH ₂	
29	12,0	11,9	CH ₃	0,86 (t, 7,0)

^a δ_c độ dịch chuyển của stigmast-4-ene-3,6-dione trong CDCl₃ [11]. ^bCDCl₃, ^c500 MHz, ^d125 MHz

4. KẾT LUẬN

Từ cặn etyl axetat của vỏ cây Quần đầu hoa nhỏ (*Polyalthia parviflora* Ridley), chúng tôi đã phân lập và xác định được cấu trúc của 3 hợp chất alkaloid là liriodenin (1), polyfthone (2) và 6,7-dimethoxy-5-hydroxylonychine (3), cùng với 1 hợp chất steroid là stigmast-4-ene-3,6-dione (4). Hai chất 2 và 3 đã được đánh giá khả năng gây độc tế bào đối với dòng tế bào ung thư biểu mô KB. Chất 3 thể hiện khả năng ức chế mạnh sự phát triển của dòng tế bào này với giá trị IC₅₀ 11,14 μ M.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ phát triển khoa học và công nghệ quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 104.01-2012.23. Các tác giả chân thành cảm ơn ThS. Đào Đình Cường, TS. Nguyễn Quốc Bình đã giúp đỡ trong việc thu hái và định tên mẫu thực vật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Paarakh, Padmaa M., Khosa, R. L., *Phytoconstituents from the genus Polyalthia - a review*, Journal of Pharmacy Research, 2(4), 594-605 (2009).
2. Phạm Hoàng Hồ, Cây có Việt Nam, Nhà xuất bản Trẻ quyển 1 trang 261, 1999.
3. Rawiwun Kaewamatawong, Nijisiri Ruangrungsi and Kittisak Likhitwitayawuid, *Chemical constituents of Polyalthia parviflora stem*, Journal of natural medicines, 61, 349 -350 (2007).
4. Jing-Ru Liou, Tung-Ying Wu, Tran Dinh Thang, Tsong-Long Hwang, Chin-Chun Wu, et al., *Bioactive 6S-Styryllactone Constituents of Polyalthia parviflora*, Journal of Natural Products, 77, 2626 - 2632 (2014).

5. Zhong Shou-Ming, Zhao Shou-Shun and Xie Ning, *Alkaloids from Pseuduvaria indochinensis*, *Phytochemistry*, **27**(12), 4004-4005 (1988).
6. I. R. C. Bick and C. K. Douglas, *Yellow alkaloids of Atherosperma moscatum Labill.*, *Tetrahedron Letters*, **25**, 1629-1633 (1964).
7. Chien-Huang Lin, Chuen-Mao Yang, Feng-Nien Ko, Yang-Chang Wu, Che-Ming Teng, *Antimuscarinic action of liriodenine, isolated from Fissistigma glaucescens in canine tracheal smooth muscle*, *Br. J. Pharmacol.*, **113**(4), 1464-1470 (1994).
8. Gwo-Jyh Chang, Mei-Hvan Wu, Yang-Chang Wu, Ming-Jai Su, *Electrophysiological mechanisms for antiarrhythmic efficacy and positive inotropy of liriodenine, a natural aporphine alkaloid from Fissistigma glaucescens*, *Br. J. Pharmacol.*, **118**(7), 1571-1583 (1996).
9. Yang Chang Wu, Chang Yih Duh, Shang Kwei Wang, Keh Shaw Chen, Tsang Hsiung Yang, *Two new natural azafluorene alkaloids and a cytotoxic aporphine alkaloid from Polyalthia longifolia*, *J. Nat. Prod.*, **53**(5), 1327-1331 (1990).
10. Ning XIE, Nian Yun YANG, *A new Azafluorenone from Alkaloid from Alphonsea Monogyma*, *Chinese Chemical Letters*, **10**(8), 671-672 (1999).
11. Kun Wei, Wei Likun & Koike, Yuping Pei, Jingjie Chen, Tamotsu Nikaido, *Complete ¹H and ¹³C NMR assignments of two phytosterols from roots of Dioscorea nigrum Miq.* *Magn. Reson. Chem.*, **42**, 355-359 (2004).

Liên hệ: Nguyễn Thị Minh Hằng

Viện Hóa sinh biển - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
18-Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội
Email: minhhang@imbc.vast.vn