

Tạp chí Dược liệu, tập 29, số 4/2024 (Trang 195 - 199)

CÁC HỢP CHẤT PHÂN LẬP TỪ CÂY NÚC NÁC VÀ ĐỘC TÍNH CỦA CHÚNG ĐỐI VỚI DÒNG TẾ BÀO UNG THƯ TRỰC TRÀNG CACO-2

Nguyễn Ngọc Hiếu¹, Nguyễn Thị Hồng Anh², Phương Thiện Thương^{3,*}

¹Khoa Dược, Trường Đại học Phenikaa; ²Viện Dược liệu;

³Phòng Công nghệ Sinh học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam-Hàn Quốc (VKIST)

*Email: ptthuong@most.gov.vn

(Nhận bài ngày 08 tháng 4 năm 2024)

Tóm tắt

Từ hoa và vỏ thân cây nuc nác *Oroxylum indicum* L., mười hợp chất (1-10) đã được chiết xuất và phân lập. Các hợp chất đã được xác định là daucosterol (1), β -sitosterol (2), acid ursolic (3), oroxylin A (4), baicalein (5), chrysin (6), scutellarein (7), oroxylin A-7-O- β -D-glucosid (8), chrysin-7-O- β -D-glucosid (9) và baicalein-7-O- β -D-glucosid (10). Trong số này, có 4 hợp chất gồm 3-6 thể hiện độc tính trên dòng tế bào ung thư trực tràng Caco-2 với giá trị IC₅₀ từ 10,1 đến 13,0 μ g/mL.

Từ khóa: *Oroxylum indicum*, Flavon, Baicalein, Chrysin, Oroxylin, Cytotoxic, Caco-2.

Summary

Compounds Isolated from *Oroxylum indicum* and their Cytotoxic Activities Against Cancer Cell Line Caco-2

From the flower and stem bark of *Oroxylum indicum* L., ten compounds (1-10) were isolated. These isolates were identified as daucosterol (1), β -sitosterol (2), acid ursolic (3), oroxylin A (4), baicalein (5), chrysin (6), scutellarein (7), oroxylin A-7-O- β -D-glucosid (8), chrysin-7-O- β -D-glucosid (9) and baicalein-7-O- β -D-glucosid (10). Among these, four compounds including 3-6 showed moderate cytotoxic activity against the colorectal cancer cell line Caco-2 with the IC₅₀ values range from 10.1 to 13.0 μ g/mL.

Keywords: *Oroxylum indicum*, Flavone, Baicalein, chrysin, Oroxylin, Cytotoxic, Caco-2.

1. Đặt vấn đề

Cây nuc nác, còn gọi là hoàng bá nam, có tên khoa học là *Oroxylum indicum* (L.) Vent., thuộc họ Nuc nác (Bignoniaceae) [1],[2]. Trong Y học cổ truyền, người ta sử dụng vỏ thân nuc nác để điều trị các chứng bệnh vàng da, dị ứng mẩn ngứa, viêm họng, ho khan tiếng, đau dạ dày, đau bụng, viêm đường tiết niệu [1],[2],[3],[4]. Những nghiên cứu về thành phần hóa học cho thấy trong vỏ thân và vỏ rễ của loài này có chứa các flavonoid thuộc nhóm flavon chủ yếu là baicalein, chrysin, oroxylin A, các dẫn chất naphtalen, acid phenolic, alcaloid, saponin và một số chất khác [3],[4],[5]. Cho đến nay, cao chiết tổng của nuc nác và các hợp chất phân lập được từ dược liệu này đã được đánh giá hoạt tính trên nhiều mô hình dược lý khác nhau, trong đó nổi bật nhất là các tác dụng chống oxy hóa, chống viêm, chống loét dạ dày. Hợp chất chính baicalein cũng được báo cáo có hoạt tính gây độc trên một số dòng tế bào ung thư, chống oxy hóa và chống viêm [3]. Ở nghiên cứu trước, chúng tôi đã phân lập được 6 hợp chất từ quả nuc nác trong đó có một triterpen (acid ursolic) và năm flavonoid (baicalein, chrysin, oroxylin A, luteolin, và apigenin) [6]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiếp tục tiến hành phân lập thêm và xác định cấu trúc của 4 hợp chất từ hoa và vỏ thân của loài này; đồng thời đánh giá tác dụng gây độc tế bào trên dòng tế bào ung thư trực tràng Caco-2.

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu

Nguyên liệu dùng trong nghiên cứu là hoa và vỏ thân cây nuc nác thu hái tại Bắc Giang tháng 7-9 năm 2015, từ cùng một cây thu mẫu cho nghiên cứu năm 2013 trong tài liệu [6]. Mẫu dược liệu được xác định tên khoa học là *Oroxylum indicum* (L.) Vent. bởi TS. Nguyễn Quốc Huy, Bộ môn Thực vật, Trường Đại học Dược Hà Nội.

2.2. Hóa chất, dung môi

Hóa chất: bản mỏng trắng sẵn pha thường silica gel F₂₅₄ (Merck), pha đảo RP₁₈ F_{254s} (Merck), chất hấp phụ silica gel pha thường (cỡ hạt 63-200, 40-63 μ m, Merck), pha đảo YMC RP-18 (30-50 μ m, Merck), hạt Sephadex LH-20, acid sulfuric 10%/ethanol. Các dung môi công nghiệp bao gồm *n*-hexan (*n*-Hx), ethyl acetat (EtOAc), *n*-butanol (*n*-BuOH), dicloromethan (CH₂Cl₂), methanol (MeOH), nước cất.

2.3. Thiết bị, dụng cụ

Các loại cột sắc ký, đèn tử ngoại, máy đo điểm nóng chảy GALLenkamp (Sanyo, Nhật Bản), máy đo phổ tử ngoại (UV) UV-1800 Spectrophotometer (Shimadzu, Nhật Bản), máy đo phổ hồng ngoại (IR) FT-IR Spectrophotometer (Perkin Elmer, Mỹ), máy đo phổ khối Agilent 1100 LC/MSD, máy đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân (¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT) Bruker AM500 FT-NMR.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Chiết các chất từ dược liệu bằng dung môi

ethanol 80 % theo phương pháp ngâm. Phân đoạn bằng dung môi công nghiệp *n*-hexan, ethyl acetat, và *n*-butanol. Phân lập các chất bằng các sắc ký cột pha thuận (*silica gel*), pha đảo RP18, Sephadex LH-20. Sắc ký lớp mỏng dùng để theo dõi vết các chất từ các phân đoạn. Kiểm tra độ tinh khiết bằng SKLM (soi dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm và đốt ở 110°C); đo nhiệt độ nóng chảy và độ quay cực (nếu có); kiểm tra bằng HPLC nếu cần thiết. Xác định cấu trúc của các chất phân lập được dựa trên kết quả phân tích các tính chất lý hóa (cảm quan, nhiệt độ nóng chảy) và các phổ từ ngoại (UV), hồng ngoại (IR), phổ khối (MS), phổ cộng hưởng từ hạt nhân (¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT) sử dụng chất chuẩn nội là TMS (tetramethyl silan) và so sánh các dữ liệu thu được từ thực nghiệm với các dữ liệu đã công bố trước đây.

2.5. Chiết tách và phân lập các hợp chất

2.5.1. Chiết tách và phân lập các hoạt chất từ vỏ thân núc nác:

Vỏ thân núc nác (10 kg, độ ẩm 11,3%) được cắt nhỏ, ngâm với ethanol 80% ở nhiệt độ thường trong 3 ngày, lọc lấy dịch chiết. Lặp lại thêm 2 lần rồi gộp các dịch chiết lại, cất loại dung môi thu được 400 gam cần chiết còn. Cần này được hòa trong nước (2 lít) rồi được lọc lần lượt với các dung môi *n*-Hx, EtOAc, *n*-BuOH (mỗi dung môi 1 lít × 2 lần), cất loại dung môi thu được các phần cần phân đoạn tương ứng. Cần phân đoạn EtOAc (270 g) được chạy qua cột sắc ký *silica gel*, rửa giải bằng hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH với tỷ lệ MeOH tăng dần từ 0 đến 100%. Dịch rửa giải được chia thành 7 nhóm phân đoạn chính EO11-EO17 (khối lượng lần lượt là 56, 22, 38, 30, 35, 41 và 48 g). Phân đoạn EO14 (15 g) tiếp tục được phân tách trên cột trên *silica gel*, rửa giải gradient với hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH với các tỷ lệ (15:1; 10:1; 5:1, v/v) thu được chất số 1 (40 mg). Tinh chế phân đoạn EO12 (11 g) bằng sắc ký cột Sephadex LH-20, rửa giải bằng dung môi MeOH thu được bốn phân đoạn EO12.1 đến EO12.4. Phân đoạn EO12.1 (1,4 g) được phân lập bằng sắc ký cột *silica gel*, rửa giải bằng hệ dung môi *n*-Hx/EtOAc (6:1; 4:1; 1:1; 1:2, v/v) lần lượt thu được chất số 2 (174 mg) và chất số 3 (46 mg). Phân lập phân đoạn EO12.4 (3,6 g) bằng sắc ký cột *silica gel* và rửa giải gradient bằng hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH (40:1; 30:1; 20:1; 10:1, v/v) thu được chất số 4 (957 mg). Phân đoạn EO12.3 (2,3 g) được phân lập bằng sắc ký cột pha đảo RP18, pha động là MeOH/H₂O (1:1, v/v) thu được chất số 7 (35 mg). Phân đoạn EO13 (24 g) được tinh chế bằng sắc ký cột *silica gel*, rửa giải bằng dòng với hệ CH₂Cl₂/MeOH (10:1, v/v) thu được chất số 5 (5,2 g). Phân đoạn EO15 (18 g) được phân

tách bằng sắc ký cột *silica gel*, rửa giải gradient với hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH (15:1; 10:1; 8:1; 5:1, v/v) thu được 3 phân đoạn EO15.1 đến EO15.3. Phân lập phân đoạn EO15.2 (0,9 g) bằng sắc ký cột pha đảo RP18, rửa giải gradient với hệ dung môi MeOH/H₂O (1:3; 1:2; 1:1, v/v) thu được chất số 8 (28 mg) và chất số 9 (37 mg).

2.5.2. Chiết tách và phân lập các hoạt chất từ hoa núc nác:

Hoa núc nác (700 g, độ ẩm 10%) được cắt nhỏ, ngâm với EtOH 80% ở nhiệt độ thường trong 3 ngày, lọc lấy dịch chiết. Lặp lại thêm 2 lần rồi gộp các dịch chiết còn, cất loại dung môi thu được 30 gam cần. Cần này được phân tán trong nước (500 ml) sau đó chiết phân bộ lần lượt trong các dung môi *n*-Hx, EtOAc, *n*-BuOH (mỗi dung môi 500 ml × 2 lần), cất loại dung môi thu được các phần cần phân đoạn tương ứng. Cần phân đoạn EtOAc (15 g) được phân tách bằng sắc ký cột *silica gel*, rửa giải bằng hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH với tỷ lệ MeOH tăng dần từ 0 đến 100% thu được 5 phân đoạn chính FEO11 đến FEO15 (khối lượng lần lượt là 3,2; 3,5; 2,2; 3,5; và 2,6 g). Phân tách phân đoạn FEO12 (3,0 g) bằng sắc ký cột Sephadex LH-20, rửa giải bằng dung môi MeOH thu được bốn phân đoạn FEO12.1 đến FEO12.4. Phân đoạn FEO12.4 (0,6 g) được phân lập bằng sắc ký cột *silica gel*, rửa giải bằng hệ dung môi *n*-Hx/EtOAc với các tỷ lệ (4:1; 1:1; 1:2, v/v) thu được chất số 3 (15 mg). Phân đoạn FEO12.2 (0,9 g) được phân lập bằng sắc ký cột *silica gel*, rửa giải gradient bằng hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH (30:1; 20:1; 10:1, v/v) thu được các chất số 5 (124 mg) và 6 (14 mg). Tinh chế phân đoạn FEO14 (3,0 g) bằng sắc ký cột *silica gel*, rửa giải gradient với hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH (15:1; 10:1; 5:1, v/v) thu được chất số 10 (26 mg).

2.6. Tế bào, nuôi cấy tế bào và thử độc tính đối với tế bào

Dòng tế bào ung thư trực tràng (Caco-2) mua từ ACCT (American Type Cell Culture, USA) được nuôi cấy và thử tác dụng theo phương pháp đã mô tả trong tài liệu trước đây [7]. Tác dụng của các chất được đánh giá bằng giá trị IC₅₀, được hiểu là nồng độ của chất thử mà tại đó nó ức chế sự phát triển của 50% số tế bào. Giá trị IC₅₀ được tính toán theo phương pháp Probit [7].

3. Kết quả và bàn luận

Các hợp chất (1-6) phân lập được từ hoa và vỏ thân núc nác được xác định là daucosterol (1), β -sitosterol (2), acid ursolic (3), oroxylin A (4), baicalein (5) và chrysin (6) bằng cách so sánh các dữ liệu phổ và sắc ký lớp mỏng (R_f) với các hợp chất nhóm nghiên cứu đã phân lập được từ quả núc nác trước đây [6]. Chất có hàm lượng cao nhất trong cả hoa và vỏ thân đều là baicalein (5).

Chất số 7 có dạng bột màu vàng, nhiệt độ nóng chảy 315-318°C. Phổ UV của 7 cho các đỉnh hấp thụ cực đại tại $\lambda_{\max}$ 218, 270, 318 nm cho biết có liên kết đôi liên hợp trong phân tử. Phổ IR cho biết trong phân tử của 7 có các nhóm chức OH (3417 cm^{-1}), C=O (1657 cm^{-1}) và liên kết C-O (1082 cm^{-1}). Phổ ^{13}C -NMR xuất hiện mười ba tín hiệu carbon có độ dịch chuyển δ_{C} trong khoảng 93,8-182,0 ppm, gợi ý là các carbon của vòng thơm và một nhóm carbonyl (C=O), phù hợp với phổ IR. Phổ ^1H -NMR có các tín hiệu của năm proton của vòng thơm tại δ_{H} 6,58-7,90 ppm, một tín hiệu của nhóm OH ở δ_{H} 12,78 ppm. Các dữ kiện phổ ở trên kết hợp với các tài liệu đã công bố về thành phần hóa học của loài *O. indicum* [5],[6] cho biết chất số 7 là một flavonoid có các nhóm thế hydroxy trong phân tử. Hai tín hiệu doublet của 4 proton thơm lần lượt ở: δ_{H} 7,90 (2H, dd, $J=9,0\text{ Hz}$) và 6,91 (2H, d, $J=8,5\text{ Hz}$) được xác định là các proton ở vị trí H-2', H-6' và H-3', H-5' vòng B của một flavonoid. Do cacbon ở vị trí C-2' và C-6' đối xứng nhau, và cacbon ở vị trí C-3' và C-5' đối xứng với nhau nên phổ ^{13}C -NMR xuất hiện tín hiệu của 13 cacbon, phù hợp với khung 15 cacbon $\text{C}_6\text{-C}_3\text{-C}_6$ của một flavonoid. Phổ ESI-MS có đỉnh ion tại m/z 285 $[\text{M-H}]^-$ cho biết công thức phân tử của 7 là $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$. So sánh các tính chất vật lý và dữ kiện phổ với tài liệu tham khảo [8], hợp chất 7 được xác định là 4',5,6,7-tetrahydroxyflavon, thường được gọi là scutellarein, một flavon đã được tìm thấy trong vỏ thân của cây núc nác [3],[4].

Chất số 8 có dạng bột màu vàng, nhiệt độ nóng chảy 234-236°C. Các phổ UV, IR, phổ ^1H - và ^{13}C -NMR (phần aglycon) của 8 tương tự với các phổ của chất số 7 (xem Bảng 1), nhưng điểm khác biệt của 8 so với 7 là trên phổ ^1H -NMR ngoài các tín hiệu proton thơm, ở vùng trường cao xuất hiện một nhóm các tín hiệu có độ dịch chuyển từ 3,21 đến 5,44 ppm của phần đường glucose (tín hiệu của nhóm CH_2 xuất hiện

ở δ_{C} 60,6 ppm). Do đó, 8 là một flavon glycosid. Ngoài ra, tín hiệu cộng hưởng ở δ_{H} 3,78 (3H, s) và δ_{C} 60,3 cho thấy cấu trúc hợp chất 8 có thêm một nhóm methoxy. Phổ ESI-MS có đỉnh ion tại m/z 447 $[\text{M+H}]^+$ cho biết công thức phân tử của 8 là $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$. So sánh các dữ kiện phổ với tài liệu tham khảo xác định được chất số 8 là oroxylin A 7-*O*- β -D-glucopyranosid [8], hợp chất cũng đã được tìm thấy trong vỏ thân núc nác [3],[4].

Chất số 9 có dạng bột màu vàng, nhiệt độ nóng chảy 210-213°C. Từ các phổ UV, IR, ^1H - và ^{13}C -NMR (Bảng 1) khẳng định 9 là một flavon glycosid có đường cũng là glucose. Phổ ^1H -NMR của 9 xuất hiện tín hiệu của 8 proton thơm, trong đó có hai proton thơm ghép cặp *meta* ở độ dịch chuyển 6,48 (1H, d, $J=1,5\text{ Hz}$) và 6,88 (1H, d, $J=1,5\text{ Hz}$) lần lượt ở vị trí số 6 và số 8 ở vòng A. Tín hiệu singlet ở độ dịch chuyển 7,06 ppm là tín hiệu của proton H-3. Năm tín hiệu proton thơm còn lại là của năm proton của vòng B không bị thế. Tham khảo tài liệu [9] thì 9 được xác định là chrysin-7-*O*- β -D-glucopyranosid, một hợp chất đã được phân lập từ hạt núc nác [5],[10].

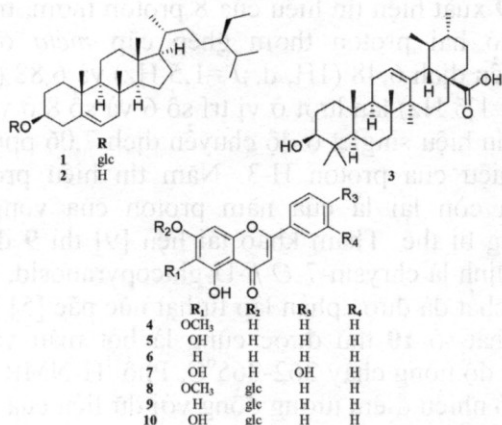
Chất số 10 thu được cũng là bột màu vàng, nhiệt độ nóng chảy 262-265°C. Phổ ^1H -NMR của 10 có nhiều điểm tương đồng với dữ liệu của hợp chất 8, bao gồm các proton thơm ở vòng phenyl tại δ_{H} 7,59 (3H, m) và 8,05 (2H, d, $J=6,5\text{ Hz}$), proton ở vòng A tại δ_{H} 7,09 (1H, s), và proton ở vòng C tại δ_{H} 6,82 (1H, s), cùng với các proton ở vùng đường. Phổ ^{13}C -NMR của 10 cũng thể hiện sự tương đồng cao khi so sánh với phổ của 8. Các dữ liệu này cho thấy hợp chất 10 cũng là một flavon glycosid với phần aglycon là baicalein. Phổ ESI-MS của 10 có đỉnh ion tại m/z 433 $[\text{M+H}]^+$, kết hợp với dữ liệu NMR cho biết công thức phân tử là $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$. Phân tích các dữ kiện phổ, tham khảo tài liệu xác định được chất số 10 là baicalein-7-*O*- β -D-glucosid [11], một hợp chất đã được tìm thấy trong nhiều bộ phận của cây núc nác [4].

Bảng 1. Số liệu phổ ^1H - (500 MHz) và ^{13}C -NMR (125 MHz) của các chất (7-10)

Vị trí	Chất số 7 ^a		Chất số 8 ^a		Chất số 9 ^a		Chất số 10 ^b	
	δ_{H} (ppm); (Số H, độ bội, $J=\text{Hz}$)	δ_{C}	δ_{H} (ppm); (Số H, độ bội, $J=\text{Hz}$)	δ_{C}	δ_{H} (ppm); (Số H, độ bội, $J=\text{Hz}$)	δ_{C}	δ_{H} (ppm); (Số H, độ bội, $J=\text{Hz}$)	δ_{C}
2		163,5		163,7		163,2		163,8
3	6,73 (1H, s)	102,2	7,05 (1H, s)	105,0	7,06 (1H, s)	105,6	6,82 (1H, s)	105,1
4		182,0		182,5		182,2		182,9
5		147,0		152,3		163,7		146,8
6		129,1		132,7	6,48 (1H, d, 1,5)	99,7		131,2
7		153,3		156,7		161,1		149,6
8	6,58 (1H, s)	93,8	7,07 (1H, s)	94,5	6,88 (1H, d, 1,5)	95,0	7,09 (1H, s)	94,6
9		149,6		152,4		157,1		151,9
10		104,0		106,0		105,5		106,4
1'		121,5		130,6		130,6		130,9
2'	7,90 (1H, d, 9,0)	128,3	8,09 (1H, d, 7,0)	126,4	8,10 (1H, d, 7,5)	126,5	8,05 (1H, d, 6,5)	126,7
3'	6,91 (1H, d, 8,5)	115,9	7,62 (1H, m)	129,1	7,62 (1H, m)	129,2	7,59 (1H, m)	129,5

Vị trí	Chất số 7 ^a		Chất số 8 ^a		Chất số 9 ^a		Chất số 10 ^b	
	δ_H (ppm); (Số H, độ bội, J =Hz)	δ_C	δ_H (ppm); (Số H, độ bội, J =Hz)	δ_C	δ_H (ppm); (Số H, độ bội, J =Hz)	δ_C	δ_H (ppm); (Số H, độ bội, J =Hz)	δ_C
4'		160,9	7,62 (1H, m)	132,2	7,62 (1H, m)	132,2	7,59 (1H, m)	132,4
5'	6,91 (1H, d, 8,5)	115,9	7,62 (1H, m)	129,1	7,62 (1H, m)	129,2	7,59 (1H, m)	129,5
6'	7,90 (1H, d, 9,0)	128,3	8,09 (1H, d, 7,0)	126,4	8,10 (1H, d, 7,5)	126,5	8,05 (1H, d, 6,5)	126,7
3-OMe			3,78 (3H, s)	60,3				
5-OH	12,78 (1H, s)		12,78 (1H, s)		12,81 (1H, s)			
1''				100,2		99,9		101,2
2''				73,2		73,1		73,5
3''			3,21-5,44 (7H, m)	77,3	3,16-5,42 (7H, m)	77,2	3,44-5,10 (7H, m)	77,7
4''				69,6		69,6		70,0
5''				76,7		76,4		76,2
6''				60,6		60,6		61,0

^a Đo trong DMSO- d_6 ; ^b Đo trong CD₃OD; Các ký hiệu: s (singlet), d (doublet), dd (double of doublet), m (multiplet);



Hình 1. Cấu trúc hóa học của các hợp chất phân lập được từ núc nác

Các hợp chất phân lập được (**1-10**) được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào trên dòng tế bào ung thư trực tràng Caco-2 với các nồng độ khác nhau (2-50 μ g/ml). Kết quả thử nghiệm cho thấy các hợp chất **1, 2, 7-10** có tác dụng yếu hoặc không có tác dụng ở nồng độ thử 50 μ g/mL. Các hợp chất còn lại gồm acid ursolic (**3**) và ba flavonoid thuộc nhóm flavon (**4-6**) thể hiện độc tính trung bình với giá trị IC₅₀ 10,1-13,0 μ g/mL trong khi đối chứng dương là camptothecin thể hiện tác dụng mạnh với giá trị IC₅₀ là 0,93 μ g/ml. Kết quả cho thấy có các flavon có nhóm thế ở vòng B

hoặc có gắn đường sẽ làm giảm độc tính của flavon đối với dòng tế bào này. Các hợp chất **3-6** cũng đã được báo cáo có hoạt tính gây độc cho một số dòng ung thư. Acid ursolic (**3**) và các dẫn xuất bán tổng hợp được nghiên cứu rất sâu về tác dụng chống ung thư vú [12]. Oroxylin A (**4**) thể hiện hoạt tính ung thư qua việc tác động lên các quá trình tế bào như quá trình tăng sinh, thực bào và chết theo chương trình (apoptosis) với các đích phân tử đã được nghiên cứu sâu như sirtuin 3 (SIRT3), con đường phosphatase và tensin homolog (PTEN), phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/Akt (protein kinase B) và β -catenin [13]. Baicalein (**5**) đã được nghiên cứu sâu về cơ chế trên nhiều loại ung thư như ung thư bàng quang (dòng T24), ung thư vú (dòng MCF-7 và MDA-MB-231), ung thư trực tràng (dòng HT-29), ung thư gan (dòng HCC-J5), ung thư phổi (dòng A549, SK-LU-1, và SK-MES-1) [14]. Chrysin (**6**) cũng được nghiên cứu nhiều về cơ chế kích hoạt chết theo chương trình của tế bào (apoptosis) trên các dòng tế bào ung thư tế bào máu (leukemia), ung thư thực quản (KYSE-510), u thần kinh đệm ác tính (U87-MG và U-251), ung thư vú (MDA-MB-231), ung thư tuyến tiền liệt (PC3) [15]. Kết quả cho thấy núc nác có chứa các flavon có tiềm năng nghiên cứu thuốc chống ung thư.

Bảng 2. Tác dụng ức chế sự phát triển của các chất đối với dòng tế bào Caco-2

Mẫu thử	Tác dụng ức chế sự phát triển (%)					IC ₅₀ (μ g/mL)
	50 μ g/mL	20 μ g/mL	10 μ g/mL	5 μ g/mL	2 μ g/mL	
3 (Acid ursolic)	100	61,9	32,8	13,4	0,0	13,0
4 (Oroxylin A)	80,0	61,6	40,6	23,5	17,2	13,0
5 (Baicalein)	87,3	63,4	44,4	29,9	14,7	10,9
6 (Chrysin)	85,6	75,7	47,8	27,7	11,7	10,1
Camptothecin ^a	100	100	98,5	94,8	70,0	0,93

^a Chất đối chiếu dương; Giá trị IC₅₀ của camptothecin được tính từ các dữ liệu thu được của 5 nồng độ 50, 20; 10; 5; và 2 μ g/mL với tác dụng ức chế lần lượt là 100%; 100%; 98,5%; 94,8% và 70,0%.

4. Kết luận

Mười hợp chất (**1-10**) đã được phân lập từ hoa

và vỏ thân cây núc nác *Oroxylum indicum*. Các hợp chất phân lập được từ vỏ thân cây núc nác được xác

định là daucosterol (1), β -sitosterol (2), acid ursolic (3), oroxylin A (4), baicalein (5), scutellarein (7), oroxylin A-7-O- β -D-glucosid (8), chrysin-7-O- β -D-glucosid (9). Các hợp chất phân lập từ hoa cây núc nác được xác định là acid ursolic (3), baicalein (5), chrysin (6) và baicalein-7-O- β -D-glucosid (10). Kết quả nghiên cứu này cho thấy có sự giống nhau

về thành phần hóa học giữa hoa và vỏ thân của cây núc nác và baicalein là thành phần chính trong tất cả các bộ phận. Trong số các hợp chất, có bốn hợp chất gồm acid ursolic (3), oroxylin A (4), baicalein (5) và chrysin (6) có tác dụng ức chế trung bình sự phát triển của tế bào ung thư trực tràng Caco-2 nuôi cấy *in vitro* với giá trị IC_{50} 10,1-13,0 μ g/mL.

Tài liệu tham khảo

1. Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương, Nguyễn Thượng Đông, Đỗ Trung Đàm, Phạm Văn Hiền, Vũ Ngọc Lộ, Phạm Duy Mai, Phạm Kim Mân, Đoàn Thị Nhu, Nguyễn Tập, Trần Toàn (2004), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*. NXB Khoa học và Kỹ thuật, tập 2, 480-484.
2. Võ Văn Chi (2012). *Từ điển cây thuốc Việt Nam*. NXB Y học, tập 2, 377-378.
3. Dinda B., SilSarma I., Dinda M., Rudrapaul P. (2015), *Oroxylum indicum* (L.) Kurz, an important Asian traditional medicine: From traditional uses to scientific data for its commercial exploitation. *Journal of Ethnopharmacology*, 161, 255-278.
4. Harminder, Singh V., Chaudhary A.K. (2011), A review on the taxonomy, ethnobotany, chemistry and pharmacology of *Oroxylum indicum* Vent. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73(5), 483-490.
5. Lalou C., Basak A., Mishra P., Mohanta B.C., Banik R., Dinda B. và Khatib A.M. (2013), Inhibition of tumor cells proliferation and migration by the flavonoid furin inhibitor isolated from *Oroxylum indicum*. *Current Medicinal Chemistry* 20, 583-591.
6. Phương Thiện Thương, Lê Xuân Thủy, và Nguyễn Minh Khởi (2013), Thành phần hóa học của quả núc nác. *Tạp chí Dược liệu*, 18(4), 213-220.
7. Nguyễn Trang Thủy, Phí Thị Xuyên, Nguyễn Thị Hoài, Phạm Thị Nguyệt Hằng, Nguyễn Minh Khởi, Phương Thiện Thương (2015), Tác dụng độc tế bào ung thư của các triterpenoid phân lập từ cây chắt chiu. *Tạp chí Dược liệu* 20 (1), 33-38.
8. Gilles F. N., Alonzo C.T., Marvin L. S. (1981), Flavones of *Scutellaria ovata*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 29, 1179-1181.
9. De Rosa S., De Stefano S. (1983), Chrysin-7-gentiobioside from the flowers of *Spartium junceum*. *Phytochemistry*, 22(10), 2323-2324.
10. Wen, J., Zhang Q., Yin Z., Li Y., Han X. (2011), Flavonoids from the seeds of *Oroxylum indicum* (L.) Vent. *Zhongguo Yaoxue Zazhi*, 46, 170-173.
11. Chen L.J., Games D.E., Jones J. (2003), Isolation and identification of four flavonoid constituents from the seeds of *Oroxylum indicum* by high-speed counter-current chromatography. *Journal of Chromatography A*, 988(1), 95-105.
12. Khwaza V., Oyediji O. O., Aderibigbe B. A. (2020), Ursolic acid-based derivatives as potential anti-cancer agents: An update. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16):5920.
13. Sajeev A., Hegde M., Daimary U. D., Kumar A., Girisa S., Sethi G., Kunnumakkara A. B. (2022), Modulation of diverse oncogenic signaling pathways by oroxylin A: an important strategy for both cancer prevention and treatment. *Phytomedicine*, 105:154369.
14. Liu H., Dong Y., Gao Y., Du Z., Wang Y., Cheng P., Chen A., Huang H. (2016), The fascinating effects of baicalein on cancer: a review. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(10), 1681.
15. Khoo B. Y., Chua S. L., Balaram P. (2010), Apoptotic effects of chrysin in human cancer cell lines. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(5), 2188-2199.

Tạp chí Dược liệu, tập 29, số 4/2024 (Trang 199 - 203)

THÀNH PHẦN HOÁ HỌC CÂY ĐUÔI CHUỘT

Nguyễn Văn Tài¹, Trần Thị Tuyết², Lê Thị Tuyết Anh³, Thái Hồng Đăng⁴,

Nguyễn Minh Khởi¹, Nguyễn Thị Duyên^{1,*}

¹Viện Dược liệu; ²Đại học Đại Nam;

³Trung tâm Nghiên cứu và Sản xuất Dược liệu miền Trung; ⁴Đại học Công nghệ thành phố Hồ Chí Minh

*Email: nguyenduyen6784@gmail.com

(Nhận bài ngày 21 tháng 11 năm 2023)

Tóm tắt

Sáu hợp chất: pyropheophorbide A (1), 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (2), daucosterol (3), quercetin (4), apigenin (5) và vitexin (6) được phân lập từ phần trên mặt đất của cây đuôi chuột (*Stachytarpheta jamaicensis* (L.) Vahl) thu hái tại tỉnh Phú Yên. Cấu trúc của các hợp chất được xác định bằng phân tích phổ NMR và MS cũng như so sánh với dữ liệu phổ của các hợp chất đã được công bố. Các hợp chất 1-3 lần đầu tiên được phân lập từ *S. jamaicensis*.

Từ khóa: Đuôi chuột, *Stachytarpheta jamaicensis*, Pyropheophorbide A, Vitexin.

Summary

Chemical Composition of *Stachytarpheta jamaicensis* (L.) Vahl

Six compounds: pyropheophorbide A (1), 5-(hydroxymethyl)furan-2-carbaldehyde (2), daucosterol (3), quercetin (4), apigenin (5), and vitexin (6) were isolated from the ethyl acetate extract of the aerial parts of *Stachytarpheta jamaicensis* (L.) Vahl, collected in Phu Yen province. Their structures were elucidated by spectral (NMR and MS) analysis as well as comparison with the reported literatures. The compounds 1-3 are the first isolated from *S. jamaicensis*.

Keywords: *Stachytarpheta jamaicensis*, Pyropheophorbide A, Vitexin.

1. Đặt vấn đề

Đuôi chuột (*Stachytarpheta jamaicensis* (L.) Vahl) thuộc họ Cỏ roi ngựa (Verbenaceae) là một cây thuốc trong y học cổ truyền và dân gian ở nhiều quốc gia để chữa một số bệnh khác nhau như nhiễm trùng đường tiết niệu, đau gân cốt do thấp khớp, viêm kết mạc cấp, viêm hẩu, sốt, mụn nhọt, viêm mủ da, chấn thương bầm dập...

[1],[2]. Các nghiên cứu về thành phần hoá học chỉ ra trong *S. jamaicensis* có các nhóm chất chính như alkaloid, iridoid [3],[4],[5], phenolic [6],[7], flavonoid [6],[8],[9],[10], steroid [2] và terpenoid [9]. Các nghiên cứu hiện đại đã chứng minh cao chiết của *S. jamaicensis* có nhiều tác dụng như kháng khuẩn, kháng nấm [11],[12], chống oxy hoá, chống tiêu chảy [13], chống viêm