

THÀNH PHẦN HÓA HỌC LÁ CÂY *MAESA CHISIA* D. DON (PRIMULACEAE)

**Đỗ Thị Thủy¹, Nguyễn Thành Công², Bùi Thu Hà³, Nguyễn Hoàng Nam¹, Nguyễn Quốc Vương¹,
Đỗ Thị Hà⁴, Anna Stojakowska⁵, Lê Nguyễn Thành^{1,4,*}**

¹Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam;

²Khoa Dược, Đại học Đại Nam; ³Khoa Sinh học, Đại học Sư phạm Hà Nội;

⁴Viện Dược liệu; ⁵Viện Dược lý Maj, Viện Hàn lâm Khoa học Ba Lan, Krakow, Ba Lan
(Nhận bài ngày 02 tháng 10 năm 2024)

Tóm tắt

Chi *Maesa* (họ Anh Thảo) bao gồm khoảng 200 loài có nguồn gốc từ các vùng nhiệt đới trên thế giới, trong đó có khoảng 20 loài phân bố ở Việt Nam. Các loài thực vật thuộc chi này đã được sử dụng trong y học cổ truyền để điều trị ho, các bệnh về đường hô hấp, gãy xương và eczema. Nghiên cứu thành phần hóa học của lá loài *Maesa chisia* thu tại Mường Tè, Lai Châu, chúng tôi đã phân lập được 7 hợp chất bao gồm kaempferol (1), acid vanillic (2), quercetin (3), clovane-2 β ,9 α -diol (4), vomifoliol (5), daucosterol (6) và 3-*O*-(6'-*O*-palmitoyl)- β -D-glucopyranosyl stigmasterol (7). Cấu trúc của các hợp chất phân lập được xác định bằng phân tích phổ NMR, MS và so sánh với các dữ liệu được báo cáo trong tài liệu. Đây là nghiên cứu hóa học đầu tiên về loài *M. chisia* ở Việt Nam. Hợp chất 3-7 lần đầu tiên được tìm thấy ở chi *Maesa*.

Từ khóa: *Maesa chisia*, Flavonoid, Sterol, Megastigman, Sesquiterpen

Summary

Chemical Constituents from the Leaves of *Maesa chisia* D. Don. (Primulaceae)

The genus *Maesa* (Primulaceae family) consists of around 200 species from tropical areas in the world, among those around 20 species were distributed in Vietnam. Plants of the genus have been used in traditional medicine systems for the treatment of cough, respiratory diseases, bone fractures, and eczema. Our chemical investigation of *Maesa chisia* leaves collected in Muong Te, Lai Chau province led to the isolation of seven compounds, including kaempferol (1), vanillic acid (2), quercetin (3), clovane-2 β ,9 α -diol (4), vomifoliol (5), daucosterol (6), and 3-*O*-(6'-*O*-palmitoyl)- β -D-glucopyranosyl stigmasterol (7). The structures of the isolated compounds were elucidated by NMR and MS spectroscopic analyses and comparison with the data reported in the literature. This is the first chemical study of *M. chisia* in Vietnam. Compounds 3-7 were found for the first time in the *Maesa* genus.

Keywords: *Maesa chisia*, Flavonoid, Sterol, Megastigmane, Sesquiterpene.

1. Đặt vấn đề

Chi Đơn nem (*Maesa*) là một chi lớn thuộc họ Anh thảo (Primulaceae) gồm khoảng 200 loài, phân bố ở Ấn độ, Nepal, Pakistan, Trung quốc, các nước Đông Nam Á và châu Phi. Chi *Maesa* ở Việt Nam có khoảng 20 loài, phân bố ở các vùng phía Bắc như Lai Châu, Lào Cai, Cao Bằng, Quảng Ninh hay vùng miền Trung, Tây nguyên như Quảng Trị, Huế, Kon Tum, Lâm Đồng [1]. Các loài thuộc chi *Maesa* được sử dụng trong y học cổ truyền làm thuốc điều trị phong thấp, gãy xương, ho, bệnh đường hô hấp, mụn nhọt eczema, ghẻ ngứa [2]. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy các loài thuộc chi *Maesa* có chứa các nhóm hợp chất như triterpen glycosid, flavonoid, sterol và hợp chất phenolic [3],[4],[5],[6],[7],[8],[9]. Bên cạnh đó, các nghiên cứu được lý cho thấy cao chiết và các hợp chất phân lập từ các loài chi *Maesa* có hoạt tính kháng khuẩn, chống ung thư, chống tiểu đường, kháng viêm [3],[4],[5],[6],[7],[8],[9]. Năm 2021, nhóm nghiên cứu của chúng tôi hợp tác với các nhà khoa học Ba Lan đã phân lập được 2 chất triterpen mới và một số hợp chất flavonoid và acid phenolic từ loài *M. membranacea* [10],[11],[12]. Đáng chú ý, một số hợp chất từ loài *M. membranacea* thể hiện hoạt tính ức chế tế bào ung thư và tác dụng bảo vệ thần kinh [10],[11].

Loài *M. chisia* D. Don mới được phát hiện ở tỉnh Lai Châu và chưa được nghiên cứu về thành phần hóa học ở Việt Nam. Theo y học cổ truyền Nepal, các bộ phận như rễ và lá loài *M. chisia* được sử dụng diệt ký sinh trùng, chống viêm, giảm đau [13]. Nghiên cứu hóa thực vật loài *M. chisia* trên thế giới còn rất hạn chế. Năm 1987, Pakrashi và cs. đã phát hiện sự có mặt của hợp chất cammelliagenin A và các hợp chất triterpen glycosid từ lá loài *M. chisia* [14]. Với mục tiêu tiếp tục nghiên cứu thành phần hóa học các loài thuộc chi *Maesa* ở Việt Nam, trong nghiên cứu này chúng tôi báo cáo phân lập và xác định cấu trúc của 7 hợp chất bao gồm kaempferol (1), acid vanillic (2), quercetin (3), clovan-2 β ,9 α -diol (4), vomifoliol (5), daucosterol (6) và 3-*O*-(6'-*O*-palmitoyl)- β -D-glucopyranosyl stigmasterol (7) từ lá *M. chisia* thu hái tại Mường Tè, Lai Châu.

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu

Mẫu lá cây được thu vào tháng 4 năm 2022 tại Mường Tè, Lai Châu và được GS.TS. Trần Thế Bách (Phòng Thực vật, Viện Sinh thái và Tài nguyên Sinh vật) và TS. Bùi Thu Hà, Bộ môn Thực vật, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội giám định tên khoa học là *Maesa chisia* D. Don., họ

Anh thảo (Primulaceae). Mẫu tiêu bản thực vật (mã số HN 0000076383) được lưu giữ tại Viện Sinh thái và Tài nguyên Sinh vật, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.2. Hóa chất, dung môi, máy móc, trang thiết bị

Dung môi, hóa chất dùng để chiết xuất, phân lập đạt tiêu chuẩn thí nghiệm. Pha tĩnh dùng trong sắc ký cột bao gồm *silica gel* (240-430 mesh, Merck), *silica gel* pha đảo (RP-18 YMC) và Sephadex LH-20 (Sigma). Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên bản mỏng trắng sẵn (Merck 60 F₂₅₄). Quan sát hiện vật bằng đèn tử ngoại bước sóng 254 nm hay phun thuốc thử acid sulfuric 10%, sau đó sấy nóng. Phổ cộng hưởng từ nhân (NMR) được ghi trên máy Bruker 600 MHz và Bruker AM500 FT-NMR, Viện Hóa học. Phổ khối lượng (ESI-MS) được đo trên máy Agilent 1260 LC/MS, Viện Hóa Sinh biển.

2.3. Chiết xuất và phân lập các hợp chất

Mẫu lá cây sau khi được rửa sạch, phơi khô và xay nhỏ (5,0 kg) được ngâm chiết với MeOH (30 L) ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, sau đó dịch chiết được lọc và bã được ngâm chiết tiếp với MeOH (25 L). Quá trình này lặp lại thêm 2 lần. Dịch chiết MeOH được gộp lại và cô dưới áp suất giảm thu được cặn MeOH (185 g). Phân tán cặn MeOH với 1 L nước cất và chiết phân bố lần lượt với dung môi *n*-hexan và ethyl acetat (EtOAc). Dịch chiết sau khi loại bỏ dung môi thu được cặn chiết *n*-hexan (25 g) và EtOAc (45,5 g). Cặn chiết *n*-hexan được phân tách qua cột sắc ký *silica gel*, rửa giải với hệ dung môi *n*-hexan/EtOAc 0-100% thu được 5 phân đoạn **H1-H5**. Phân đoạn **H5** (5,3 g) được phân tách cột sắc ký *silica gel*, rửa giải với hệ dung môi *n*-hexan/acetone (20:1, v/v) thu được 7 phân đoạn **H5A-H5G**. Phân đoạn **H5F** (140 mg) được tinh chế qua cột *silica gel* pha đảo, rửa giải với hệ dung môi acetone/nước (2:1, v/v) thu được hợp chất **7** (5 mg). Phân đoạn **H5G** (181 mg) được phân tách cột sắc ký *silica gel*, rửa giải với hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH (40:1, v/v) thu được 4 phân đoạn **H5G1-H5G4**. Phân đoạn **H5G4** (20 mg) được tinh chế qua cột *silica gel* pha đảo, rửa giải với hệ dung môi acetone/nước (2:1, v/v) thu được hợp chất **5** (2,6 mg).

Cặn chiết EtOAc được phân tách qua cột sắc ký *silica gel*, rửa giải với hệ dung môi *n*-hexan/EtOAc 0-100% thu được 4 phân đoạn ký hiệu là E1-E4. Hợp chất **6** (52 mg) thu được bằng kết tinh từ phân đoạn **E4** trong dung môi CH₂Cl₂. Phân đoạn **E1** (8 g) được phân tách cột sắc ký *silica gel*, rửa giải với hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH (40:1, v/v) thu được 6 phân đoạn **E1A-E1F**. Hợp chất **1** (4,7 mg) kết tinh từ phân đoạn **E1D** trong dung môi CH₂Cl₂. Phân đoạn **E1F** (2,1 g) được tinh chế qua cột Sephadex LH-20 rửa giải với dung môi MeOH thu được 3 phân

đoạn ký hiệu từ **E1F1-E1F3**. Phân đoạn **E1F1** (130 mg) được phân tách bằng cột sắc ký *silica gel*, rửa giải với hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH (20:1, v/v) thu được hợp chất **2** (2,0 mg). Phân đoạn **E1F3** (22 mg) được phân tách cột sắc ký *silica gel*, rửa giải với hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH (40:1, v/v) thu được hợp chất **3** (1,8 mg). Phân đoạn **E2** (1,5 g) được phân tách bằng cột *silica gel* pha đảo, rửa giải với hệ dung môi acetone/nước (1:4, v/v) thu được 7 phân đoạn **E2A-E2G**. Phân đoạn **E2G** (113 mg) được phân tách qua cột Sephadex LH-20, rửa giải với dung môi MeOH thu được hợp chất **4** (1,5 mg).

Kaempferol (1): chất rắn màu vàng nhạt. ESI-MS *m/z* 287,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 12,10 (1H, s, 5-OH), 8,15 (2H, d, *J* = 9,0 Hz, H-2', H-6'), 7,02 (2H, d, *J* = 9,0 Hz, H-3', H-5'), 6,53 (1H, d, *J* = 1,8 Hz, H-8), 6,27 (1H, d, *J* = 1,8 Hz, H-6). ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 176,6 (C-4), 165,0 (C-7), 162,4 (C-5), 160,2 (C-4'), 157,8 (C-9), 147,0 (C-2), 136,6 (C-3), 130,5 (C-2', C-6'), 123,3 (C-1'), 116,3 (C-3', C-5'), 104,2 (C-10), 99,2 (C-6), 94,5 (C-8).

Acid vanillic (2): Chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,57 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, H-2), 7,57 (1H, dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, H-6), 6,85 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, H-5), 3,91 (3H, s, OMe). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 170,1 (COOH), 152,6 (C-3), 148,6 (C-4), 125,3 (C-1), 123,1 (C-6), 115,8 (C-2), 113,8 (C-5), 56,4 (OCH₃).

Quercetin (3): Chất rắn màu vàng nhạt. ESI-MS *m/z* 303,1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,46 (1H, s, 5-OH), 7,67 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, H-2'), 7,54 (1H, dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, H-6'), 6,88 (1H, d, *J* = 8,5 Hz, H-5'), 6,40 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, H-8), 6,18 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, H-6). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 176,4 (C-4), 164,4 (C-7), 161,3 (C-5), 156,7 (C-9), 148,2 (C-2), 147,3 (C-4'), 145,6 (C-3'), 136,2 (C-3), 122,4 (C-1'), 120,5 (C-6'), 116,1 (C-5'), 115,6 (C-2'), 103,5 (C-10), 98,6 (C-6), 93,8 (C-8).

Clovan-2 β ,9 α -diol (4): Chất rắn màu vàng nhạt. [α]_D²⁵ +2,9 (*c* 0,1, CHCl₃) ([α]_D²⁵ +3,5 (*c* 1,82, CHCl₃) [15]). ESI-MS *m/z* 239,0 [M+H]⁺. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,79 (1H, dd, *J* = 10,2, 6,0 Hz, H-2), 3,33 (1H, br s, H-9), 1,04 (3H, s, H-14), 0,96 (3H, s, H-15), 0,87 (3H, s, H-13). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 80,9 (C-2), 75,1 (C-9), 50,5 (C-5), 47,6 (C-3), 44,3 (C-1), 37,1 (C-4), 35,6 (C-12), 34,7 (C-8), 33,2 (C-7), 31,5 (C-14), 28,3 (C-15), 26,4 (C-11), 26,0 (C-10), 25,4 (C-13), 20,6 (C-6).

Vomifolol (5): Chất rắn màu vàng nhạt, [α]_D²⁵ +185 (*c* 0,12, MeOH) ([α]_D²⁵ +142,0 (*c* 1,0, MeOH) [16]). ESI-MS *m/z*: 225,1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 5,89 (1H, t, *J* = 1,8 Hz, H-5), 5,82 (1H, m, H-8), 5,80 (1H, m,

H-7), 4,34 (1H, dq, $J = 7,8, 5,4$ Hz, H-9), 2,53 (1H, d, $J = 19,8$ Hz, H-3a), 2,18 (1H, d, $J = 19,8$ Hz, H-3b), 1,94 (3H, s, H-13), 1,26 (3H, d, $J = 7,8$ Hz, H-10), 1,06 (3H, s, H-11), 1,03 (3H, s, H-12). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 201,2 (C-4), 167,4 (C-6), 136,9 (C-8), 130,1 (C-7), 127,1 (C-5), 79,9 (C-1), 68,7 (C-9), 50,7 (C-3), 42,4 (C-2), 24,5 (C-11), 23,8 (C-10), 23,4 (C-12), 19,5 (C-13).

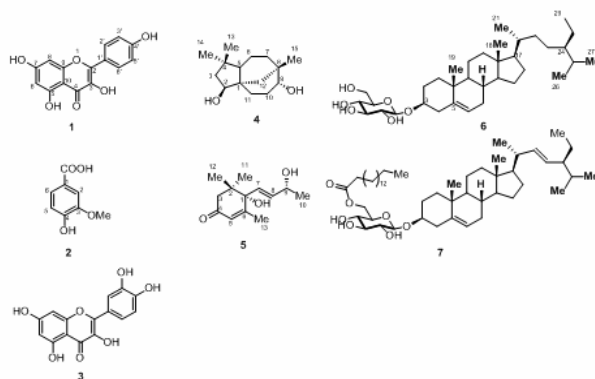
Daucosterol (6): Chất rắn màu trắng. ESI-MS m/z 577,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 5,34 (1H, br s, H-6), 4,80 (3H, br s, OH), 4,42 (1H, br s, OH), 4,21 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-1'), 3,63 (1H, d, $J = 12,0$ Hz, H-6'a), 3,44 (1H, m, H-3), 3,40 (1H, m, H-6'b), 3,12 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-3'), 3,01-3,08 (2H, m, H-4', H-5'), 2,89 (1H, t, $J = 8,0$ Hz, H-2'), 2,36 (1H, dd, $J = 10,0$ Hz, H-4a), 2,12 (1H, m, H-4b), 0,95 (3H, s, H-19), 0,90 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, H-21), 0,82 (3H, t, $J = 7,0$ Hz, H-29), 0,81 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, H-27), 0,79 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, H-26), 0,64 (3H, s, H-18). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 140,6 (C-5), 121,1 (C-6), 100,8 (C-1'), 76,9 (C-3), 76,7 (C-5'), 76,7 (C-3'), 73,4 (C-2'), 70,1 (C-4'), 61,1 (C-6'), 56,1 (C-14), 55,4 (C-17), 49,6 (C-9), 45,1 (C-24), 41,8 (C-13), 39,2 (C-12), 38,3 (C-4), 36,8 (C-1), 36,2 (C-10), 35,4 (C-20), 33,3 (C-22), 31,4 (C-7), 31,3 (C-8), 29,2 (C-2), 28,7 (C-25), 27,7 (C-16), 25,4 (C-23), 23,8 (C-15), 22,6 (C-28), 20,5 (C-11), 19,6 (C-27), 19,0 (C-19), 18,9 (C-26), 18,6 (C-21), 11,7 (C-18), 11,6 (C-29).

3-O-(6'-O-Palmitoyl)- β -D-glucopyranosyl stigmasterol (7): Chất dầu không màu. ESI-MS m/z 813,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5,16 (1H, dd, $J = 15,0, 8,4$ Hz, H-22), 5,15 (1H, br s, H-6), 5,03 (1H, dd, $J = 15,0, 9,0$ Hz, H-23), 4,48 (1H, dd, $J = 12,0, 4,8$ Hz, H-6'a), 4,39 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, H-1'), 4,28 (1H, dd, $J = 12,0, 1,8$ Hz, H-6'b), 3,63 (1H, m, H-3), 3,56 (1H, m, H-5'), 3,46 (1H, m, H-2'), 3,40-3,33 (2H, m, H-4', H-3'), 2,53 (2H, t, $J = 7,8$ Hz, H-2''), 1,03 (3H, d, $J = 7,8$ Hz, H-21), 0,88 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, H-16''), 0,85 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, H-27), 0,81 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, H-29), 0,80 (3H, s, H-19), 0,80 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, H-26), 0,55 (3H, s, H-18). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174,7 (C-1''), 139,6 (C-5), 138,1 (C-22), 129,5 (C-23), 117,3 (C-6), 101,1 (C-1'), 78,9 (C-3), 76,0 (C-5'), 73,9 (C-2'), 73,6 (C-3'), 70,1 (C-4'), 63,2 (C-6'), 55,9 (C-17), 55,1 (C-14), 51,2 (C-24), 49,4 (C-9), 43,3 (C-13), 43,3 (C-4), 40,8 (C-20), 40,2 (C-25), 39,5 (C-12), 37,2 (C-1), 34,5 (C-4), 34,4 (C-2''), 34,3 (C-10), 31,9 (C-8), 31,8 (C-7), 29,7-29,3 (C-4' - C-15''), 29,5 (C-2), 28,5 (C-16), 25,4 (C-23), 25,0 (C-3''), 23,0 (C-15), 22,7 (C-28), 21,5 (C-11), 21,4 (C-21), 21,0 (C-26), 19,0 (C-19), 14,1 (C-16''), 13,0 (C-27), 12,2 (C-29), 12,0 (C-18).

3. Kết quả và bàn luận

Hợp chất 1 được phân lập dưới dạng chất rắn

màu vàng nhạt. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của 1 xuất hiện tín hiệu đặc trưng của hợp chất flavonoid với 2 tín hiệu proton vòng thơm ở vị trí *meta* tại δ_{H} 6,53 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, H-8) và 6,27 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, H-6), tín hiệu của vòng benzen thế 1,4 tại δ_{H} 8,15 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, H-2', H-6') và 7,02 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, H-3', H-5'). Ngoài ra còn có tín hiệu nhóm OH phenol tại δ_{H} 12,10 (1H, s, 5-OH). Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của 1 cho tín hiệu của 15 carbon của khung flavonoid với nhóm carbonyl tại δ_{C} 176,6 (C-4), tín hiệu của các carbon vòng thơm liên kết với oxy tại δ_{C} 165,0 (C-7), 162,4 (C-5), 160,2 (C-4'), 157,8 (C-9), 147,0 (C-2), 136,6 (C-3), tín hiệu carbon methin vòng thơm tại δ_{C} 130,5 (C-2', C-6'), 123,3 (C-1'), 116,3 (C-3', C-5'), 99,2 (C-6), 94,5 (C-8) và tín hiệu C-10 tại δ_{C} 104,2 (C-10). Phổ ESI-MS của hợp chất 1 cho m/z 287,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, kết hợp với dữ liệu phổ NMR gợi ý cho công thức phân tử $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$. Hợp chất 1 được xác định là kaempferol (xem Hình 1) dựa trên sự trùng hợp với dữ liệu phổ của tài liệu tham khảo [17]. Hợp chất kaempferol đã được phân lập từ lá *M. membranacea* [12].



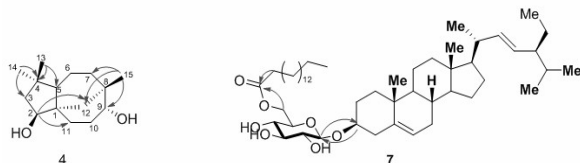
Hình 1. Cấu trúc hóa học các hợp chất từ 1-7

Hợp chất 2 được phân lập dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Phổ $^1\text{H-NMR}$ cho tín hiệu của hệ ABX vòng thơm tại δ_{H} 7,57 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2), 7,57 (1H, dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, H-6), 6,85 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-5) và 1 nhóm methoxy tại δ_{H} 3,91 (3H, s, OMe). Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của 2 cho tín hiệu của 8 carbon với 6 tín hiệu của vòng thơm tại δ_{C} 152,6 (C-3), 148,6 (C-4), 125,3 (C-1), 123,1 (C-6), 115,8 (C-2), 113,8 (C-5), nhóm acid carboxylic tại δ_{C} 170,1 (COOH) và nhóm methoxy tại δ_{C} 56,4 (OCH₃). Hợp chất 2 được xác định là acid vanillic (Hình 1) dựa trên so sánh dữ liệu phổ với tài liệu tham khảo [18].

Hợp chất 3 được phân lập dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của 3 tương tự như hợp chất 1, với 2 tín hiệu proton vòng thơm ở vị trí *meta* tại δ_{H} 6,40 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-8) và 6,18 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-6), tín hiệu nhóm OH phenol tại δ_{H} 12,46 (1H, s, 5-OH). So với hợp chất 1 ở 3 có sự xuất hiện của các tín hiệu hệ

ABX vòng thơm tại δ_H 7,67 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2'), 7,54 (1H, dd, $J = 2,0, 8,5$ Hz, H-6'), 6,88 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-5'). Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của **3** cho tín hiệu của 15 carbon của khung flavonoid với nhóm carbonyl tại δ_C 176,4 (C-4), tín hiệu của các carbon vòng thơm liên kết với oxy tại δ_C 164,4 (C-7), 161,3 (C-5), 156,7 (C-9), 148,2 (C-2), 147,3 (C-4'), 145,6 (C-3'), 136,2 (C-3), tín hiệu carbon CH vòng thơm tại δ_C 120,5 (C-6'), 116,1 (C-5'), 115,6 (C-2'), 103,5 (C-10), 98,6 (C-6), 93,8 (C-8) và các tín hiệu carbon không liên kết hydro của vòng thơm tại δ_C 122,4 (C-1'), 103,5 (C-10). Phổ ESI-MS của hợp chất **3** cho m/z 303,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, kết hợp với dữ liệu phổ NMR gợi ý cho công thức $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_7$. Hợp chất **3** được xác định là quercetin dựa trên so sánh dữ liệu phổ với tài liệu tham khảo [19].

Hợp chất **4** được phân lập dưới dạng chất rắn màu vàng. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của **4** cho tín hiệu của 2 nhóm oxymethin tại δ_H 3,79 (1H, dd, $J = 10,2, 6,0$ Hz, H-2) và 3,33 (1H, br s, H-9), tín hiệu 3 nhóm methyl tại δ_H 1,04 (3H, s, H-14), 0,96 (3H, s, H-15) và 0,87 (3H, s, H-13). Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ và HSQC cho tín hiệu 3 nhóm methyl tại δ_C 25,4 (C-13), 31,5 (C-14) và 28,3 (C-15), 6 nhóm methylen, 3 nhóm methin trong đó có 2 nhóm oxymethin tại δ_C 80,9 (C-2) và 75,1 (C-9) và 3 tín hiệu carbon không liên kết với hydro. Phổ ESI-MS của hợp chất **4** cho m/z 239,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, kết hợp với dữ liệu phổ NMR gợi ý cho hợp chất sesquiterpen $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$. Phổ HMBC cho thấy tín hiệu tương tác của H-15 đến C-9, C-7 và C-12; tương tác H-13 và H-14 tới C-3, C-4 và C-5; tương tác của H-2 với C-11 và C-12 (Hình 2). Hợp chất **4** được xác định là clovan-2 β ,9 α -diol dựa trên so sánh dữ liệu phổ, góc quay cực riêng với tài liệu tham khảo [15], [20].



Hình 2. Một số tương tác HMBC chính của hợp chất **4** và **7**

Hợp chất **5** được phân lập dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của **5** cho các tín hiệu của hợp chất megastigman với 4 tín hiệu nhóm methyl tại δ_H 1,26 (3H, d, $J = 7,8$ Hz, H-10), 1,06 (3H, s, H-11) và 1,03 (3H, s, H-12), 3 proton olefinic tại δ_H 5,89 (1H, t, $J = 1,8$ Hz, H-5), 5,82 (1H, m, H-8), 5,80 (1H, m, H-7) và một nhóm oxymethin tại δ_H 4,34 (1H, dq, $J = 7,8, 5,4$ Hz, H-9) [16]. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ cho tín hiệu của 13 carbon trong đó có 4 nhóm methyl tại δ_C 24,5 (C-11), 23,8 (C-10), 23,4 (C-12), 19,5 (C-13), 1 nhóm keton tại δ_C 201,2 (C-4), 4 carbon olefinic tại δ_C 167,4 (C-6), 136,9 (C-8), 130,1 (C-7), 127,1 (C-5), 1 nhóm oxymethin tại δ_C 68,7 (C-9),

1 tín hiệu hiệu carbon liên kết với oxy tại δ_C 79,9 (C-1), 2 nhóm methylen tại δ_C 50,7 (C-3) và 42,4 (C-2). Phổ ESI-MS của hợp chất **5** cho m/z 225,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, kết hợp với dữ liệu phổ NMR gợi ý cho hợp chất megastigman $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$. Hợp chất **5** được xác định là vomifoliol dựa trên so sánh dữ liệu phổ, góc quay cực riêng với tài liệu tham khảo [16],[21].

Hợp chất **6** được phân lập dưới dạng chất kết tinh màu trắng. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của **6** cho tín hiệu của hợp chất sterol với 6 nhóm methyl gồm 2 tín hiệu singlet tại δ_H 0,95 (3H, s, H-19) và 0,64 (3H, s, H-18), 3 tín hiệu doublet tại δ_H 0,90 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, H-21), 0,81 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, H-27), 0,79 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, H-26) và 1 tín hiệu triplet tại δ_H 0,82 (3H, t, $J = 7,0$ Hz, H-29) [22], 1 tín hiệu proton olefinic tại δ_H 5,34 (1H, br s, H-6) và 1 nhóm oxymethin tại δ_H 3,44 (1H, m, H-3). Ngoài ra còn có tín hiệu của 1 phân đường với proton anomer tại δ_H 4,21 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-1') và các proton nhóm oxymethin và oxymethylen tại δ_H 3,63-2,89. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ cho tín hiệu của 35 carbon trong đó 29 tín hiệu của hợp chất sterol với 2 carbon olefinic tại δ_C 140,6 (C-5), 121,1 (C-6), 1 nhóm oxymethin tại δ_C 76,9 (C-3), 6 nhóm methyl tại δ_C 19,6 (C-27), 19,0 (C-19), 18,9 (C-26), 18,6 (C-21), 11,7 (C-18), 11,6 (C-29), 6 tín hiệu phân đường tại δ_C 100,8 (C-1'), 76,7 (C-5'), 76,7 (C-3'), 73,4 (C-2'), 70,1 (C-4') và 61,1 (C-6'). Cấu trúc hóa học hợp chất **6** được xác định là daucosterol dựa trên so sánh dữ liệu phổ với tài liệu tham khảo [22].

Hợp chất **7** thu được là chất dầu không màu. Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ xuất hiện các tín hiệu đặc trưng cho hợp chất sterol acylglucosid. Các tín hiệu của khung sterol được quan sát thấy với 6 nhóm methyl trong đó có 2 tín hiệu singlet tại δ_H 0,80 (3H, s, H-19) và 0,55 (3H, s, H-18), 3 tín hiệu doublet tại δ_H 1,03 (3H, d, $J = 7,8$ Hz, H-21), 0,85 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, H-27), 0,80 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, H-26), và một tín hiệu triplet tại δ_H 0,81 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, H-29); tín hiệu 3 proton olefinic tại δ_H 5,16 (1H, dd, $J = 15,0, 8,4$ Hz, H-22), 5,15 (1H, br s, H-6) và 5,03 (1H, dd, $J = 15,0, 9,0$ Hz, H-23), một nhóm oxymethin ở δ_H 3,63 (1H, m, H-3). Tín hiệu của gốc đường glucose được phát hiện bởi tín hiệu proton anomer ở δ_H 4,39 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, H-1'), 4 nhóm oxymethin ở δ_H 3,56-3,33 (4H, m, H-2'-H-5'), tín hiệu nhóm oxymethylen tại δ_H 4,48 (1H, dd, $J = 12,0, 4,8$ Hz, H-6'a) và 4,28 (1H, dd, $J = 12,0, 1,8$ Hz, H-6'b) [23]. Tín hiệu của một nhóm acid béo được phát hiện dựa trên tín hiệu nhóm CH_2 tại δ_H 2,53 (2H, t, $J = 7,8$ Hz, H-2''), nhóm methyl ở δ_H 0,88 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, H-16''), và tín hiệu các nhóm CH_2 mạch dài ở δ_H 1,25 (m). Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ cũng cho các tín hiệu đặc trưng của hợp chất sterol glucosid ester. Các tín hiệu của nhân sterol gồm 6 nhóm methyl tại δ_C 21,4

(C-21), 21,0 (C-26), 19,0 (C-19), 13,0 (C-27), 12,2 (C-29), 12,0 (C-18), nhóm oxymethin tại δ_C 78,9 (C-3) và 4 tín hiệu carbon của 2 nối đôi tại δ_C 139,6 (C-5), 138,1 (C-22), 129,5 (C-23) và 117,3 (C-6). Tín hiệu của nhóm đường trong phân tử được phát hiện dựa trên tín hiệu carbon anomer tại δ_C 101,1 (C-1') cùng với 5 tín hiệu khác của các nhóm oxymethin và oxymethylen tại δ_C 76,0 (C-5'), 73,9 (C-2'), 73,6 (C-3'), 70,1 (C-4') và 63,2 (C-6'). Nhóm chức alkyl ester được xác định dựa trên các tín hiệu tại δ_C 174,7 (C-1''), 34,4 (C-2'') và tín hiệu CH_2 mạch alkyl tại δ_C 29,2-29,7 (H-4''-H-15'') và 1 nhóm methyl tại δ_C 14,1 (C-16''). Tương tác HMBC của H-3 (δ_H 3,63) với C-1' (δ_C 101,1) và H-1' (δ_H 4,39) với C-3 khẳng định nhóm glucose liên kết tại C-3. Tương tác HMBC của H-6' (δ_H 4,48 và 4,28) tới C-1'' (δ_C 174,7) cho phép xác định nhóm acid béo liên kết tại C-6' (Hình 2). Phổ ESI-MS cho pic ion giả phân tử ở m/z 813,1 $[M+H]^+$, tương ứng với công thức phân tử $C_{51}H_{88}O_7$. Dữ

liệu phổ MS và NMR đã phân tích ở trên, kết hợp so sánh với tài liệu đã công bố cho phép xác định hợp chất **7** là 3-O-(6'-O-palmitoyl)- β -D-glucopyranosyl stigmasterol [23].

4. Kết luận

Bảy hợp chất bao gồm 2 hợp chất flavonoid kaempferol (**1**), quercetin (**3**); hai hợp chất sterol daucosterol (**6**) và 3-O-(6'-O-palmitoyl)- β -D-glucopyranosyl stigmasterol (**7**); một hợp chất phenolic acid vanillic (**2**), một sesquiterpen clovan-2 β .9 α -diol (**4**), một hợp chất megastigman vomifoliol (**5**) được phân lập từ lá loài *M. chisia* thu tại Mường Tè, Lai Châu. Đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam về thành phần hóa học của lá loài *M. chisia*. Các hợp chất **3-7** lần đầu tiên được tìm thấy từ chi *Maesa*, các hợp chất **1** và **2** lần đầu được phát hiện từ loài *M. chisia*.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam tài trợ theo đề tài HTQT với Ba Lan mã số QTPL01.02/23-24.

Tài liệu tham khảo

- Phạm Hoàng Hộ (1999), *Cây cỏ Việt Nam*, NXB Trẻ, Thành phố Hồ Chí Minh.
- Võ Văn Chi (2012), *Từ điển cây thuốc Việt Nam*, NXB Y học, Hà Nội.
- Barman A., Barman M., Das R., Ray S. (2023), Traditional medicinal uses, phytochemistry, bioactivities and toxicity of the genus *Maesa* (Primulaceae): A comprehensive review. *Journal of Herbal Medicine*, 100720.
- Germonprez N., Maes L., Van Puyvelde L., Mai V. T., Tuan D. A., De Kimpe N. (2005), *In vitro* and *in vivo* anti-leishmanial activity of triterpenoid saponins isolated from *Maesa balansae* and some chemical derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 32-37.
- Germonprez N., Van Puyvelde L., Maes L., Mai V. T., De Kimpe N. (2004), New pentacyclic triterpene saponins with strong anti-leishmanial activity from the leaves of *Maesa balansae*. *Tetrahedron*, 60, 219-228.
- Ngo M. T., Han J. W., Yoon S., Bae S., Kim S. Y., Kim H., Choi G. J. (2019), Discovery of new triterpenoid saponins isolated from *Maesa japonica* with antifungal activity against rice blast fungus *Magnaporthe oryzae*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(27), 7706-7715.
- Midiwo J. O., Arot L. M. (1996), New dialkyl benzoquinones from fruits of *Myrsine africana* L. and *Maesa lanceolata* Forsk. *Natural Product Letters*, 8(1), 11-14.
- Koike K., Kudo M., Jia Z., Nikaido T., Ide Y., Sakura T. (1999), New triterpenoid saponins from *Maesa japonica*. *Journal of Natural Products*, 62(2), 228-232.
- Manguro L. O. A., Lemmen P., Ugi I., Kraus W. (2002), Flavonol glycosides of *Maesa lanceolata* leaves. *Natural Product Sciences*, 8(3), 77-82.
- Jantas D., Malarz J., Le T.N., Stojakowska A. (2021), Neuroprotective properties of kaempferol derivatives from *Maesa membranacea* against oxidative stress-induced cell damage: An association with cathepsin D inhibition and PI3K/Akt activation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10363.
- Michalska K., Galanty A., Le T. N., Malarz J., Vuong N. Q., Pham V. C., Stojakowska A. (2021), New polyesterified ursane derivatives from leaves of *Maesa membranacea* and their cytotoxic activity. *Molecules*, 26(22), 7013.
- Le N. T., Tran H. G., Vu T. K. O., Pham T. D., Dinh N. T., Stojakowska A., Truong B. N. (2021), Chemical constituents isolated from stems of *Maesa membranacea*. *Vietnam Journal of Science, Technology and Engineering*, 62(3), 15-18.
- Shrestha I., Kunwar R. M., Bussmann R. W., Paniagua-Zambrana N. Y. (2021), *Maesa chisia* Buch.-Ham. ex D. Don. Primulaceae. In: Kunwar RM, Sher H, Bussmann RW (eds) *Ethnobotany of the Himalayas. Ethnobotany of Mountain Regions*. Springer, Cham., 1223-1230.
- Chakravarty A. K., Das B., Pakrashi S. C. (1987), Triterpenoid prosaponins from leaves of *Maesa chisia* var. *angustifolia*. *Phytochemistry*, 26(8), 2345-2349.
- Chang Y. C., Chiang C. C., Chang Y. S., Chen J. J., Wang W. H., Fang L. S., Chung H. M., Hwang T. L., Sung P. J. (2020), Novel caryophyllane-related sesquiterpenoids with anti-inflammatory activity from *Rumphella antipathes* (Linnaeus, 1758). *Marine Drugs*, 18(11), 554.
- Ren Y., Anaya-Eugenio G. D., Czarniecki A. A., Ninh T. N., Yuan C., Chai H. B., Soejarto D. D., Burdette J. E., de Blanco E. J. C., Kinghorn A. D. (2018), Cytotoxic and NF- κ B and mitochondrial transmembrane potential inhibitory pentacyclic triterpenoids from *Syzygium corticosum* and their semi-synthetic derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(15), 4452-4460.
- Li Y. L., Li J., Wang N. L., Yao X. S. (2008), Flavonoids and a new polyacetylene from *Bidens parviflora* Willd. *Molecules*, 13(8), 1931-1941.
- Khallouki F., Hull W. E., Würtele G., Haubner R., Erben G., Owen R. W. (2019), Isolation of the major phenolic compounds in the pits of brined green olive drupes: structure elucidation by comprehensive $^1H/^{13}C$ -NMR spectroscopy. *Natural Product Communications*, 14(7), 1934578X19857365.
- Xiao Z. P., Wu H. K., Wu T., Shi H., Hang B., Aisa H. A. (2006), Kaempferol and quercetin flavonoids from *Rosa rugosa*. *Chemistry of Natural Compounds*, 42, 736-737.
- Liu H. Y., He H. P., Gao S., Chen C. X., Shen Y. M., Hao X. J. (2006), Two new diterpenoids from *Callicarpa pedunculata*. *Helvetica Chimica Acta*, 89(5), 1017-1022.
- Huong P. T. T., Nguyen V. T., Diep C. N., Thao N. P., Cuong N. X., Nam N. H., Minh C. V. (2015), Antimicrobial compounds from *Rhizophora stylosa*. *Vietnam Journal of Science and Technology*, 53(2), 205-210.
- Faizi S., Ali M., Saleem R., Irfanullah-Bibi S. (2011), Complete 1H and ^{13}C NMR assignments of stigma-5-en-3-O-glucoside and its acetyl derivative. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 39, 399-405.
- Lavaud C., Massiot G., Moretti C., Le Men-Olivier L. (1994), Triterpene saponins from *Myrsine pellucida*. *Phytochemistry*, 37(6), 1671-1677.