Tạp chí Phát triển Khoa học và Công nghệ – Natural Sciences 2024, 8(4):3230-3237

Open Access Full Text Article

Bài nghiên cứu

Một số hợp chất terpenoid từ cao ethyl Acetate của lá mãng cầu xiêm (*Annona muricata* L.) và hoạt tính ức chế enzyme α-glucosidase

Đỗ Văn Nhật Trường[1,2,3], Nguyễn Xuân Hải[1,2,3], Trương Quốc Thắng[1,2], Lý Thanh Dương[1,2], Đặng Thị Mỵ Nương[1,2], Lê Hữu Thọ[1,2,3], Nguyễn Thị Thanh Mai[1,2,3,*]

[1]*Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam*

[2]*Đại học Quốc gia, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam*

[3]*Phòng thí nghiệm Phát hiện và Phát triển thuốc, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam*

Liên hệ

Nguyễn Thị Thanh Mai, Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Đại học Quốc gia, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Phòng thí nghiệm Phát hiện và Phát triển thuốc, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: nttmai@hcmus.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 12-9-2024
- Ngày sửa đổi: 20-11-2024
- Ngày chấp nhận: 30-12-2024
- Ngày đăng: 31-12-2024

DOI :

https://doi.org/10.32508/stdjns.v8i4.1410

Check for updates

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.

TÓM TẮT

Cây Mãng cầu xiêm có tên khoa học là *Annona muricata* L. thuộc họ Na (Annonaceae), là một loại cây ăn quả phổ biến, có nhiều thành phần dinh dưỡng trong quả như vitamin, chất xơ và khoáng chất. Có rất nhiều nghiên cứu về phần hóa học của cây Mãng cầu xiêm trên thế giới, cho thấy từ các bộ phận khác nhau như thân, lá, quả và hạt đã phân lập được các hợp chất acetogenin, megastigmane, polyphenol, alkaloid... Các nghiên cứu về hoạt tính sinh học cũng cho thấy cây Mãng cầu xiêm thể hiện nhiều hoạt tính sinh học quan trọng như kháng viêm, chống ung thư, hạ đường huyết, kháng oxy hóa và kháng khuẩn. Từ cao EtOAc của lá cây Mãng cầu xiêm đã được phân lập được năm hợp chất, bao gồm ba hợp chất megastigmane (**1**– **3**) và hai hợp chất diterpenoid mạch hở (**4**– **5**). Bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân một chiều và hai chiều và khối phổ độ phân giải cao, kết hợp so sánh với các tài liệu tham khảo, cấu trúc của các hợp chất này được xác định là dehydrovomifoliol (**1**), vomifoliol (**2**), vomifoliol acetate (**3**), *trans*-phytol (**4**) và 1-*O*-acetylphytol (**5**). Trong đó, các hợp chất dehydrovomifoliol (**1**), vomifoliol acetate (**3**), *trans*-phytol (**4**) và 1-*O*-acetylphytol (**5**) lần đầu tiên được tìm thấy trong loài Mãng cầu xiêm (*Annona muricata* L.). Tất cả các hợp chất phân lập được đều được thử hoạt tính ức chế enzyme α-glucosidase, kết quả cho thấy rằng các chất **1**, **3** và **4** có khả năng ức chế enzyme α-glucosidase với giá trị IC_{50} trong khoảng từ 45,4 đến 210,2 μM, so với chất đối chứng dương acarbose là 214,5 μM.

Từ khoá: Mãng cầu xiêm, họ Na, diterpenoid, megastigmane, α-glucosidase

MỞ ĐẦU

Cây Mãng cầu xiêm có tên khoa học là *Annona muricata* L., thuộc họ Na (Annonaceae). Mãng cầu xiêm là loại cây ăn quả có nguồn gốc từ vùng nhiệt đới Nam-Trung Mỹ và Caribe, cây được trồng ở nhiều vùng khác nhau như Tây Phi và Đông Nam Á[1,2]. Mãng cầu xiêm đã được sử dụng rộng rãi ở nhiều quốc gia để chữa trị nhiều bệnh khác nhau như: viêm bàng quang, tiểu đường, đau đầu và mất ngủ, giảm cảm lạnh, cúm và hen suyễn, chữa bệnh thấp khớp, đau khớp, sốt, đau thần kinh, bệnh tim và bệnh gan, tiêu chảy, bệnh lậu, phát ban da[1,3]… Có rất nhiều nghiên cứu về thành phần hóa học cho thấy trong cây có chứa nhiều các hợp chất acetogenin, alkaloid, polyphenol, megastigmane… ở các bộ phận như lá, quả và hạt của cây Mãng cầu xiêm và hoạt tính sinh học bao gồm hoạt tính chống ung thư[4–6], chống đau khớp[7], chống đái tháo đường[8] và hạ đường huyết[9]. Hiện nay, ở nước ta còn rất ít nghiên cứu về cây Mãng cầu xiêm, trong khi đó đây là một dược liệu có nhiều tiềm năng. Trong một nghiên cứu sàng lọc hoạt tính ức chế enzyme α-glucosidase cho thấy cao methanol toàn phần của lá cây Mãng cầu xiêm có hoạt tính rất mạnh với giá trị IC_{50} là 8,7 μg/mL. Bài báo trình bày thành phần hóa học và hoạt tính ức chế enzyme α-glucosidase của lá cây Mãng cầu xiêm để tìm được các hợp chất tiềm năng nhằm hỗ trợ và điều trị bệnh đái tháo đường loại 2. Qua nhiều quá trình sắc ký cột và sắc ký lớp mỏng điều chế cùng với sự kết hợp các phương pháp phổ hiện đại, từ cao EtOAc đã phân lập được năm hợp chất và được xác định cấu trúc hóa học của chúng là dehydrovomifoliol (**1**), vomifoliol (**2**), vomifoliol acetate (**3**), *trans*-phytol (**4**) và 1-*O*-acetylphytol (**5**).

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu

Mẫu lá Mãng cầu xiêm được hái vào tháng 8 năm 2018 tại tỉnh Bến Tre và sau đó phơi khô với khối lượng thu được là 4,0 kg. Lá Mãng cầu xiêm được định danh bởi TS. Đặng Lê Anh Tuấn - Bộ môn inh thái và inh học Tiến hóa, Khoa Sinh học - Công nghệ sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM. Mẫu lá Mãng cầu xiêm sau khi phơi có độ ẩm < 10 % được lưu trữ tại Bộ môn Hóa Dược, Khoa Hóa học,

Trích dẫn bài báo này: Trường D V N, Hải N X, Thắng T Q, Dương L T, Nương D T M, Thọ L H, Mai N T T. **Một số hợp chất terpenoid từ cao ethyl Acetate của lá mãng cầu xiêm (*Annona muricata* L.) và hoạt tính ức chế enzyme α-glucosidase** . *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.* 2024; 8(4):3230-3237.

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM với mã lưu trữ MCE0064 trong điều kiện nhiệt độ 15 - 25°C.

Hóa chất và thiết bị

Máy ghi phổ cộng hưởng từ hạt nhân Bruker-500 MHz với dung môi $CDCl_3$, máy HR-ESI-MS của Phòng Phân tích Trung tâm, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM; silica gel pha thường (Merck), bản mỏng silica gel pha thường (Merck) và các dung môi *n*-hexane, DMSO, $CHCl_3$, EtOAc, và MeOH (Scharlau, độ tinh khiết > 99%). Các hóa chất thử nghiệm hoạt tính sinh học bao gồm *p*-nitrophenyl-α-D-glucopyranoside (*p*-NPG), enzyme α-glucosidase từ nấm men *Saccharomyces cerevisiae* (Sigma Chemical Co.) cùng với acarbose, NaH_2PO_4, Na_2HPO_4 và Na_2CO_3 (Merck).

Quy trình thử hoạt tính ức chế enzyme α-glucosidase

Mô hình đánh giá hoạt tính ức chế enzyme α-glucosidase được thực hiện tương tự như các công bố trước đây với một số thay đổi nhỏ[10]. Mẫu được hòa tan trong dung dịch đệm phosphate 0,010 M có pH 7,0. Thêm 50 mL enzyme α-glucosidase 0,1 U.mL^{-1}, lắc đều, ủ trong 5 phút tại nhiệt độ 37°C. Tiếp tục thêm 50 mL dung dịch -NPG 1,5 mM và ủ trong 30 phút tại 37°C. Sau khi ủ, thêm 375 mL Na_2CO_3 0,1 M và đo quang tại 401 nm. Mỗi mẫu thử được thực hiện với nhiều nồng độ khác nhau, mỗi nồng độ được thực hiện 3 lần cùng với 1 mẫu trắng. Mẫu trắng tương tự như mẫu thử nhưng được thay dung dịch enzyme α-glucosidase bằng dung dịch đệm phosphate. Mẫu đối chứng được thực hiện tương tự như mẫu thử nhưng được thay thế dung dịch mẫu bằng dung dịch đệm phosphate. Từ đó tính được giá trị phần trăm ức chế (I%) của từng nồng độ khảo sát và xây dựng phương trình hồi quy biểu diễn giá trị phần trăm ức chế (I%) theo nồng độ để tìm giá trị IC_{50}. Giá trị IC_{50} (Half-maximal Inhibitory Concentration) là nồng độ của một mẫu thử mà tại đó có thể ức chế được 50% enzyme α-glucosidase. Để có cơ sở để đánh giá hoạt tính, quy trình sử dụng chất đối chứng dương là acarbose, hợp chất được sử dụng làm thuốc để điều trị bệnh đái tháo đường.

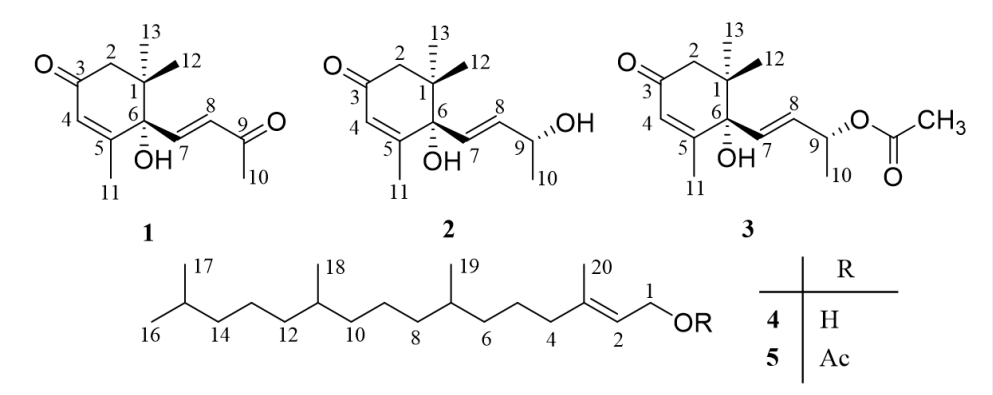
Chiết xuất và phân lập

Lá Mãng cầu xiêm khô (4,0 kg) được xay nhỏ, chiết bằng Soxhlet lần lượt với các dung môi *n*-hexane, EtOAc và MeOH. Sau khi thu hồi dung môi, có các cao là 215,0 g (cao *n*-hexane), 110,0 g (cao EtOAc) và 212,0 g (cao MeOH). Cao EtOAc (110,0 g) được sắc kí cột với silica gel pha thường, hệ dung môi giải ly *n*-hexane:acetone với độ phân cực tăng dần từ 0−100% acetone, thu được 19 phân đoạn được kí hiệu lần lượt là **A** (1,51 g), **B** (1,09 g), **C** (0,28 g), **D** (0,71 g), **E** (1,17 g), **F** (2,78 g), **G** (2,05 g), **H** (3,09 g), **I** (1,02 g), **J** (3,99 g), **K** (4,44 g), **L** (0,94 g), **M** (6,12 g), **N** (1,90 g), **O** (20,20 g), **P** (6,48 g), **Q** (23,56 g), **R** (9,47 g) và (18,90 g). Các phân đoạn **L** và **K** được sắc ký cột, kết hợp sắc kí lớp mỏng điều chế pha thường nhiều lần với các hệ dung môi có độ phân cực khác nhau, thu được năm hợp chất, bao gồm dehydrovomifoliol (**1**), vomifoliol (**2**), vomifoliol acetate (**3**), *trans*-phytol (**4**), và 1-*O*-acetylphytol (**5**) (Hình 1).

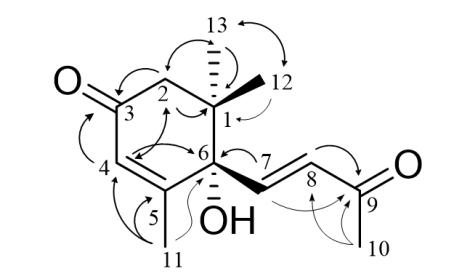
KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Hợp chất **1** (Hình 1) có dạng gel, không màu, tan tốt trong dung môi $CHCl_3$. Khối phổ phân giải cao (HR-ESI-MS) của hợp chất **1** cho thấy có tín hiệu của mũi ion phân tử giả $[M+H]^+$ tại *m/z* 223,1352, so sánh với lý thuyết có *m/z* 223,1334, xác nhận công thức phân tử của hợp chất **1** là $C_{13}H_{18}O_3$. Phổ ^{1}H-NMR của hợp chất **1** (Bảng 1) cho thấy sự xuất hiện tín hiệu của 2 proton olefin ghép *trans* với nhau [δ_H 6,83 (1H; *d*; *J* = 15,7 Hz); H-7], [δ_H 6,47 (1H; *d*; *J* = 15,7 Hz); H-8]; 1 proton olefin cô lập [δ_H 5,96 (1H, *q*, *J* = 1,3 Hz); H-4]; 2 proton methylene [δ_H 2,34 (1H; *d*; *J* = 17,2 Hz); H-2a]; [δ_H 2,50 (1H; *d*; *J* = 17,2 Hz); H-2b] và 12 proton methyl [δ_H 1,11 (3H,); 12-CH_3], [δ_H 1,02 (3H,); 13-CH_3], [δ_H 1,88 (3H, *d*, *J* = 1,3 Hz); 11-CH_3], [δ_H 2,30 (3H; *s*); 10-CH_3]. Phổ ^{13}C-NMR của hợp chất **1** (Bảng 1) cho thấy 13 tín hiệu carbon, bao gồm 2 carbon carbonyl của nhóm ketone liên hợp [δ_C 196,9; C-3] và [δ_C 197,3; C-9]; 1 carbon olefin mang nhóm thế [δ_C 160,2; C-5]; 3 carbon olefin methine [δ_C 127,8; C-4], [δ_C 130,4; C-8], [δ_C 144,9; C-7]; 1 carbon tứ cấp mang oxygen [δ_C 79,3; C-6]; 1 carbon tứ cấp [δ_C 41,5; C-1]; 1 carbon methylene [δ_C 49,6; C-2] và 4 carbon methyl [δ_C 18,6; C-11], [δ_C 22,9; C-12], [δ_C 24,3; C-13], [δ_C 28,4; C-10]. Từ các dữ liệu trên cho thấy hợp chất **1** có cấu trúc của một megastigmane với 2 nhóm ketone, 2 nối đôi và 1 nhóm hydroxyl. hân tích dữ liệu từ phổ HSQC và HMBC của hợp chất **1** (Hình 2) cho thấy 2 nhóm ketone được xác định tại C-3 và C-9 thông qua tương quan của H-7, H-8 và H-10 với C-9 và H-2 và H-4 với C-3; ối đôi hình thành ở C-4/C-5 và C-7/C-8; 1 nhóm hydroxyl được gắn tại vị trí C-6. Kết hợp phổ HR-ESI-MS và so sánh dữ liệu phổ của hợp chất **1** với tài liệu tham khảo[11] nhận thấy có sự tương đồng với hợp chất dehydrovomifoliol. Do đó, đề nghị cấu trúc hóa học của hợp chất **1** là dehydrovomifoliol.

Hợp chất **2** (Hình 2) có dạng gel, không màu, tan tốt trong dung môi $CHCl_3$. Khối phổ phân giải cao (HR-ESI-MS) của hợp chất **2** cho thấy có tín hiệu của mũi



Hình 1: Cấu trúc hóa học các hợp chất phân lập được



Hình 2: Tương quan HMBC của hợp chất 1

ion cộng kết sodium $[M+Na]^+$ tại*m/z* 247,1341, so sánh với lý thuyết có *m/z* 247,1310, xác nhận công thức phân tử của hợp chất **2** là $C_{13}H_{20}O_3$. Phổ ^{1}H-NMR của hợp chất **2** (Bảng 1) cho thấy có tín hiệu của 2 proton olefin ghép *trans* với nhau [δ_H 5,84 (1H; *J* = 14,8 và 5,1 Hz); H-8], [δ_H 5,78 (1H; *d*; *J* = 14,8 Hz); H-7]; 1 proton olefin cô lập [δ_H 5,90 (1H; *q*; *J* = 1,3 Hz); H-4]; 1 proton oxymethine [δ_H 4,41 (1H; *m*); H-9]; 2 proton methylene [δ_H 2,44 (1H; *d*; *J* = 17,1 Hz); H-2a], [δ_H 2,24 (1H; *d*; *J* = 17,0 Hz); H-2b]; 12 proton methyl [δ_H 1,08 (3H; *s*); H-12], [δ_H 1,01 (3H; *s*); H-13], [δ_H 1,30 (3H; *d*; *J* = 6,4 Hz); H-10], [δ_H 1,89 (3H; *t*; *J* = 1,3 Hz); H-11]. Phổ ^{13}C-NMR của hợp chất **2** (Bảng 1) cho thấy 13 tín hiệu carbon bao gồm 1 carbon carbonyl của nhóm ketone liên hợp [δ_C 198,7; C-3]; 1 carbon olefin mang nhóm thế [δ_C 163,9; C-5]; 3 carbon olefin methine [δ_C 126,7; C-4], [δ_C 129,0; C-7], [δ_C 135,9; C-8]; 1 carbon tứ cấp gắn oxygen [δ_C 79,1; C-6]; 1 carbon oxymethine [δ_C 68,0; C-9]; 1 carbon tứ cấp [δ_C 41,3; C-1]; 1 carbon methylene [δ_C 49,8; C-2] và 4 carbon methyl [δ_C 24,1; C-13], [δ_C 23,0; C-12], [δ_C 19,2; C-11], [δ_C 23,7; C-10]. Từ các dữ liệu trên cho thấy hợp chất **2** cũng là một megastigmane với 1 nhóm ketone, 2 nối đôi và 2 nhóm hydroxyl. So sánh với hợp chất **1**, hợp chất **2** có sự hiện diện các tín hiệu tương ứng với một nhóm hydroxylmethine thay cho sự biến mất của một nhóm ketone liên hợp. Tra cứu tài liệu tham khảo kết hợp với so sánh dữ liệu phổ cho thấy hợp chất **2** có sự tương đồng với vomifoliol[12], nên hợp chất **2** được đề nghị là vomifoliol.

Hợp chất **3** (Hình 1) có dạng bột, màu trắng, tan tốt trong dung môi $CHCl_3$. Khối phổ phân giải cao (HR-ESI-MS) của hợp chất **3** cho thấy có tín hiệu của mũi ion cộng kết sodium $[M+Na]^+$ tại*m/z* 289,1401, so sánh với lý thuyết có *m/z* 289,1416, xác nhận công thức phân tử của hợp chất **3** là $C_{15}H_{22}O_4$.Phổ ^{1}H-NMR của hợp chất **3** (Bảng 1) cho thấy có tín hiệu của 2 proton olefin ghép *trans* với nhau [δ_H 5,78 (1H; *ddJ* = 16,0 Hz); H-7], [δ_H 5,78 (1H; *ddJ* = 16,0 và 5,0 Hz); H-8]; 1 proton olefin cô lập [δ_H 5,90 (1H; *q J* = 1,3 Hz); H-4]; 1 proton oxymethine [δ_H 5,38 (1H; *m*); H-9]; 2 proton methylene [δ_H 2,41 (1H; *d*; *J* = 17,1 Hz); H-2a], [δ_H 2,25 (1H; *d*; *J* = 17,1 Hz); H-2b]; 4 nhóm methyl [δ_H 1,08 (3H; *s*); H-12], [δ_H 0,99 (3H; *s*); H-13], [δ_H 1,32 (3H; *d*; *J* = 6,6 Hz); H-10], [δ_H 1,88 (3H; *d*; *J* = 1,3 Hz); H-11] 1 nhóm methyl của nhóm acetyl [δ_H 2,04 (3H; *s*); -OCOCH_3]. Phổ ^{13}C-NMR của hợp chất **3** (Bảng 1) cho thấy sự xuất hiện tín hiệu của 15 carbon trong đó có 1 carbon carbonyl của nhóm ester [δ_C 170,2; -O**C**OCH_3]; 1 carbon carbonyl của nhóm ketone liên hợp [δ_C 197,8; C-3]; 1 carbon olefin mang nhóm thế [δ_C 163,9; C-5]; 3 carbon olefin methine [δ_C 127,1; C-4], [δ_C 131,3; C-7], [δ_C 131,5; C-8], 1 carbon tứ cấp mang oxygen [δ_C 79,1; C-6]; 1 carbon oxymethine [δ_C 70,2; C-9]; 1 carbon tứ cấp [δ_C 41,1; C-1]; 1 carbon methylene [δ_C 49,7; C-2]; 4 carbon methyl [δ_C 18,9; C-11], [δ_C 22,9; C-12], [δ_C 24,1; C-13], [δ_C 24,0; C-10] và 1 carbon methyl của nhóm acetyl [δ_C 21,3; -OCO**C**H_3],

Bảng 1: Dữ liệu phổ ^{1}H-NMR và ^{13}C-NMR của hợp chất 1, 2 và 3

Vị trí C	Hợp chất 1 ($CDCl_3$)		Hợp chất 2 ($CDCl_3$)		Hợp chất 3 ($CDCl_3$)	
	δ_H (ppm) (J/Hz)	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)
1	-	41,5	-	41,3	-	41,1
2	2,34 d (17,2) 2,50 d (17,2)	49,6	2,44 d (17,0) 2,24 d (17,0)	49,8	2,41 d (17,1) 2,25 d (17,1)	49,7
3	-	196,9	-	198,7	-	197,8
4	5,96 q (1,3)	127,8	5,90 q (1,3)	126,7	5,90 q (1,3)	127,1
5	-	160,2	-	163,9	-	163,9
6	-	79,3	-	79,1	-	79,1
7	6,83 d (15,7)	144,9	5,78 d (14,8)	129,0	5,78 d (16,0)	131,3
8	6,47 d (15,7)	130,4	5,84 dd (14,8; 5,1)	135,9	5,78 dd (16,0; 5,0)	131,5
9	-	197,3	4,41 m	68,0	5,38 m	70,2
10	2,30 s	28,4	1,30 d (6,4)	23,7	1,32 d (6,6)	24,0
11	1,88 d (1,3)	18,6	1,89 d (1,3)	19,2	1,88 d (1,3)	18,9
12	1,11 s	22,9	1,08 s	23,0	1,08 s	22,9
13	1,02 s	24,3	1,01 s	24,1	0,99 s	24,1
-$OCOCH_3$	-	-	-	-	2,04 s	21,3
-$OCOCH_3$	-	-	-	-	-	170,2

Từ các dữ liệu trên cho thấy hợp chất **3** cũng là một megastigmane với 1 nhóm ketone, 2 nối đôi, 1 nhóm hydroxyl và 1 nhóm acetyl. Tương tự cấu trúc hóa học của hợp chất **2**, hợp chất **3** có sự hiện diện các tín hiệu của một nhóm acetyl thay cho sự biến mất của một nhóm hydroxyl. Kết hợp phổ HR-ESI-MS và so sánh dữ liệu phổ của hợp chất **3** với tài liệu tham khảo[13] nhận thấy có sự tương đồng với hợp chất vomifoliol acetate, do đó, đề nghị cấu trúc hóa học của hợp chất **3** là vomifoliol acetate.

Hợp chất **4** (Hình 1) có dạng gel, không màu, tan tốt trong dung môi $CHCl_3$. Khối phổ phân giải cao (HR-ESI-MS) của hợp chất **4** cho thấy có tín hiệu của mũi ion phân tử giả $[M+H]^+$ tại *m/z* 297,3190, so sánh với lý thuyết có *m/z* 297,3157, xác nhận công thức phân tử của hợp chất **4** là $C_{20}H_{40}O$. Phổ ^{1}H-NMR của hợp chất **4** (Bảng 2) cho thấy có tín hiệu của 1 proton olefin [δ_H 5,41 (1H; *t*; *J* = 7,0 Hz); H-2]; 2 proton oxymethylene [δ_H 4,14 (2H; *d*; *J* = 7,0 Hz); H-1]; 3 proton methine [δ_H 1,52 (1H; *m*); H-15], [δ_H 1,38 (1H; *m*); H-7] và [δ_H 1,38 (1H; *m*); H-11] 5 nhóm methyl [δ_H 0,87 (3H; *d*; *J* = 6,9 Hz); H-16], [δ_H 0,87 (3H; *d*; *J* = 6,9 Hz); H-17], [δ_H 0,85 (3H; *d*; *J* = 7,0 Hz); H-19], [δ_H 0,84 (3H; *d*; *J* = 6,6 Hz); H-18] và [δ_H 1,67 (3H; *s*); H-20]; cùng nhiều tín hiệu proton methylene ở 1,06−1,99 ppm. Phổ ^{13}C-NMR của hợp chất **4** (Bảng 2) cho thấy có 20 carbon, trong đó có 1 carbon olefin mang nhóm thế [δ_C 140,3; C-3]; 1 carbon olefin methine [δ_C 123,1; C-2]; 1 carbon oxymethylene [δ_C 59,4; C-1]; 3 carbon methine [δ_C 32,8; C-11]; [δ_C 32,7; C-7] và [δ_C 28,0; C-15] 5 carbon methyl [δ_C 22,7; C-17], [δ_C 22,6; C-16], [δ_C 19,7; C-18], [δ_C 19,7; C-19] và [δ_C 16,2; C-20]; cùng nhiều tín hiệu của carbon methylene ở 24 −40 ppm. Từ các dữ liệu trên cho thấy hợp chất **4** là một diterpenoid. Tra cứu tài liệu tham khảo kết hợp với so sánh dữ liệu phổ cho thấy hợp chất **4** có sự tương đồng với *trans*-phytol[14]. Vì vậy hợp chất **4** được đề nghị là *trans*-phytol.

Hợp chất **5** (Hình 1) có dạng gel, không màu, tan tốt trong dung môi $CHCl_3$. Khối phổ phân giải cao (HR-ESI-MS) của hợp chất **5** cho thấy có tín hiệu của mũi ion phân tử giả $[M+H]^+$ tại *m/z* 339,3240, so sánh với lý thuyết có *m/z* 339,3263, xác nhận công thức phân tử của hợp chất **5** là $C_{22}H_{42}O_2$. Phổ ^{1}H-NMR của hợp chất **5** (Bảng 2) cho thấy có tín hiệu của 1 proton olefin [δH 5,33 (1H; *t*; *J* = 7,1 Hz; H-2]; 2 proton oxymethylene [δ_H 4,58 (2H; *d*; *J* = 7,1 Hz; H-1]; 3 proton methine [δ_H 1,52 (1H; *m*); H-15], [δ_H

1,37 (1H; *m*); H-7)] và [δ_H 1,37 (1H; *m*); H-11] 5 nhóm methyl [δ_H 0,87 (3H; *d*; J = 7,0 Hz); H-16], [δ_H 0,87 (3H; *d*; J = 7,0 Hz); H-17], [δ_H 0,85 (3H; *d*; J = 7,0 Hz; H-19] và [δ_H 0,84 (3H; *d*; J = 6,6 Hz); H-18] và [δ_H 1,67 (3H; *s*); H-20]; một nhóm methyl của nhóm acetyl [δ_H 2,05 (3H; *s*)] cùng nhiều tín hiệu proton methylene ở 1−2 ppm. Phổ ^{13}C-NMR của hợp chất **5** (Bảng 2) cho thấy có 22 carbon trong đó có 1 carbon carbonyl của nhóm ester [δ_C 171,3; -O**C**OCH$_3$]; 1 carbon olefin mang nhóm thế [δ_C 142,9; C-3]; 1 carbon olefin methine [δ_C 118,2; C-2]; 1 carbon oxymethylene [δ_C 61,6; C-1]; 3 carbon methine [δ_C 32,8; C-7], [δ_C 33,0; C-11], [δ_C 28,1; C-15], 9 carbon methylene [δ_C 40,0; C-4], [δ_C 25,2; C-5], [δ_C 36,8; C-6], [δ_C 37,5; C-8], [δ_C 24,6; C-9], [δ_C 37,5; C-10], [δ_C 37,5; C-12], [δ_C 25,0; C-13], [δ_C 39,5; C-14]; 5 carbon methyl [δ_C 22,8; C-16], [δ_C 22,8; C-17], [δ_C 19,9; C-18], [δ_C 19,9; C-19], [δ_C 16,5; C-20], [δ_C 21,1; -OCO**C**H$_3$]. Từ các dữ liệu trên cho thấy hợp chất **5** cũng là một diterpenoid tương tự hợp chất **4**, ngoại trừ có sự hiện diện của một nhóm acetyl. Tra cứu tài liệu tham khảo kết hợp với so sánh dữ liệu phổ cho thấy hợp chất **5** có sự tương đồng với 1-*O*-acetylphytol[15]. Vì vậy hợp chất **5** được đề nghị là 1-*O*-acetylphytol.

Thử hoạt tính ức chế enzyme α-glucosidase của tất cả các hợp chất phân lập được với các nồng độ khác nhau, từ 25−250 μM. Kết quả cho thấy tất cả các hợp chất đều thể hiện hoạt tính ức chế enzyme α-glucosidase, với ba hợp chất **1**, **3** và **4** có hoạt tính ức chế enzyme α-glucosidase mạnh hơn chất đối chứng dương acarbose (IC$_{50}$ = 214,5 μM) (Bảng 3). Trong đó, hợp chất **1** là hợp chất có hoạt tính ức chế enzyme α-glucosidase mạnh nhất, có giá trị IC$_{50}$ là 45,4 μM. Dựa vào kết quả thử hoạt tính ức chế enzyme α-glucosidase của ba hợp chất khung megastigmane nhận thấy sự xuất hiện nhóm của nhóm ketone cộng hưởng tại vị trí C-9 có thể làm tăng hoạt tính đáng kể so với nhóm acetoxyl, cũng như sự xuất hiện của nhóm acetoxyl cùng vị trí C-9 làm tăng hoạt tính mạnh hơn so với nhóm hydroxyl (**1** > **3** > **2**). Tương tự, kết quả thử hoạt tính ức chế enzyme α-glucosidase của hai hợp chất diterpenoid cũng cho thấy sự hiện diện của nhóm hydroxyl tại vị trí C-1 có thể làm giảm hoạt tính so với nhóm acetoxyl (**5** > **4**). Vì vậy, hợp chất **1** có hoạt tính mạnh nhất có thể là do sự hiện diện của nhóm ketone.

KẾT LUẬN

Từ cao EtOAc của lá cây Mãng cầu xiêm, qua nhiều quá trình sắc ký cột và sắc ký lớp mỏng điều chế đã phân lập được năm hợp chất. Cấu trúc hóa học của các hợp chất phân lập được xác định dựa vào phổ NMR, HR-MS và so sánh với tài liệu tham khảo là dehydrovomifoliol (**1**), vomifoliol (**2**), vomifoliol acetate (**3**), *trans*-phytol (**4**) và 1-*O*-acetylphytol (**5**). Các hợp chất dehydrovomifoliol (**1**), vomifoliol acetate (**3**), *trans*-phytol (**4**), và 1-*O*-acetylphytol (**5**) lần đầu tiên được tìm thấy trong loài Mãng cầu xiêm (*Annona muricata* L.). Tất cả các hợp chất phân lập được đều được thử hoạt tính ức chế enzyme α-glucosidase. Kết quả cho thấy các hợp chất **1**, **3** và **4** đều có khả năng ức chế enzyme α-glucosidase mạnh, với giá trị IC$_{50}$ trong khoảng từ 45,4 đến 210,2 μM, và mạnh hơn với chất đối chứng dương acarbose (IC$_{50}$ = 214,5 μM).

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được tài trợ bởi Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh (ĐHQG-HCM) trong khuôn khổ Chương trình mã số NCM2020-18-01

DANH MỤC VIẾT TẮT

^{1}H-NMR: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của ^{1}H
^{13}C-NMR: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của ^{13}C
HSQC: Phổ tương quan hạt nhân giữa ^{13}C và ^{1}H thông qua 1 liên kết
HMBC: Phổ tương quan hạt nhân giữa ^{13}C và ^{1}H thông qua 2, 3 liên kết
s: Mũi đơn (singlet)
d: Mũi đôi (doublet)
m: Mũi đa (multiplet)
t: Mũi ba (triplet)
q: Mũi bốn (quartet)

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả cam đoan không có bất kỳ xung đột lợi ích nào trong bài nghiên cứu này.

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Đỗ Văn Nhật Trường, Nguyễn Xuân Hải giải cấu trúc hóa học và viết bản thảo. Trương Quốc Thắng thử hoạt tính sinh học. Lý Thanh Dương, Đặng Thị Mỵ Nương phân lập các hợp chất. Lê Hữu Thọ thu thập nguyên vật liệu nghiên cứu và điều chế cao chiết. Nguyễn Thị Thanh Mai phân bố cục và chỉnh sửa bản thảo chi tiết. Tất cả các tác giả đã đọc và chấp nhận bản thảo cuối cùng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abdul Wahab SM, Jantan I, Haque MA, Arshad L. Exploring the leaves of Annona muricata L. as a source of potential anti-inflammatory and anticancer agents. Frontiers in Pharmacology. 2018;9:661;Available from: https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00661.

Bảng 2: Dữ liệu phổ ^{1}H-NMR và ^{13}C-NMR của hợp chất 4 và 5

Vị trí C	Hợp chất 4 ($CDCl_3$)		Hợp chất 5 ($CDCl_3$)	
	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)
1	4,14 d (7,0)	59,4	4,58 d (7,1)	61,6
2	5,41 t (7,0)	123,1	5,33 t (7,1)	118,2
3	-	140,3	-	142,9
4	1,99 m	39,9	2,01 m	40,0
5	1,39 m	25,1	1,38 m	25,2
6	1,40 m 1,32 m	36,7	1,40 m 1,32 m	36,8
7	1,38 m	32,7	1,37 m	32,8
8	1,27 m 1,06 m	37,4	1,24 m 1,03 m	37,5
9	1,28 m	24,5	1,29 m	24,6
10	1,27 m 1,06 m	37,4	1,24 m 1,03 m	37,5
11	1,38 m	32,8	1,37 m	33,0
12	1,27 m 1,06 m	37,4	1,24 m 1,03 m	37,5
13	1,28 m	24,8	1,29 m	25,0
14	1,14 m	39,4	1,13 m	39,5
15	1,52 m	28,0	1,52 m	28,1
16	0,87 d (6,9)	22,6	0,87 d (7,0)	22,8
17	0,87 d (6,9)	22,7	0,87 d (7,0)	22,8
18	0,84 d (6,6)	19,7	0,84 d (6,6)	19,9
19	0,85 d (7,0)	19,7	0,85 d (7,0)	19,9
20	1,67 s	16,2	1,68	16,5
$-OCOCH_3$	-	-	2,05 s	21,1
$-OCOCH_3$	-	-	-	171,3

Bảng 3: Kết quả thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme α-glucosidase của các chất phân lập được

Hợp chất	Phần trăm ức chế (I %)				IC50 (μM)
	250 μM	100 μM	50 μM	25 μM	
1		95,91 ± 0,30	58,49 ± 0,10	12,4 ± 1,3	45,4
2	14,4 ± 1,3	5,31 ± 0,40	5,96 ± 0,49	-	> 250
3	76,99 ± 0,40	13,9 ± 1,5	4,75 ± 0,81	4,4 ± 2,6	185,8
4	65,6 ± 4,8	6,68 ± 3,0	3,10 ± 0,91	-	210,2
5	45,7 ± 1,2	23,4 ± 1,1	11,2 ± 2,2	-	> 250
Acarbose*					214,5

**Chất đối chứng dương sử dụng trong thí nghiệm; (-): I % < 1 %*

2. Gavamukulya Y, Wamunyokoli F, El-Shemy HA. Annona muricata: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. 2017;10(9):835−48;Available from: https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.08.009.
3. Võ VC. Từ điển cây thuốc Việt Nam: Nhà xuất bản Y Học; 2012;.
4. Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Paydar M, Rouhollahi E, Karimian H. Annona muricata leaves induced apoptosis in A549 cells through mitochondrial-mediated pathway and involvement of NF-κB. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2014;14:1−13;Available from: https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-299.
5. Soheil Zorofchian Moghadamtousi SZM, Hamed Karimian HK, Elham Rouhollahi ER, Mohammadjavad Paydar MP, Mehran Fadaeinasab MF, Habsah Abdul Kadir HAK. Annona muricata leaves induce G1 cell cycle arrest and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in human HCT-116 and HT-29 colon cancer cells. Journal of ethnopharmacology, 2014; 156: 277−289;Available from: https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.08.011.
6. Syed Najmuddin SUF, Romli MF, Hamid M, Alitheen NB, Nik Abd Rahman NMA. Anti-cancer effect of Annona muricata Linn leaves crude extract (AMCE) on breast cancer cell line. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2016;16:1−20;Available from: https://doi.org/10.1186/s12906-016-1290-y.
7. Chan P, Ah R, Mh K. Anti-arthritic activities of Annona muricata L. leaves extract on complete Freund's adjuvant (CFA)–induced arthritis in rats. Planta Medica. 2010;76(12):P166;Available from: https://doi.org/10.1055/s-0030-1264464.
8. Ahalya B, Shankar KR, Kiranmayi G. Exploration of anti-hyperglycemic and hypolipidemic activities of ethanolic extract of Annona muricata bark in alloxan induced diabetic rats. Int J Pharm Sci Rev Res. 2014;25(2):21−7;Available from: https://doi.org/10.22270/jddt.v5i2.1094.
9. Nwokocha CR, Owu DU, Gordon A, Thaxter K, McCalla G, Ozolua RI, Possible mechanisms of action of the hypotensive effect of Annona muricata (soursop) in normotensive Sprague–Dawley rats. Pharmaceutical Biology. 2012;50(11):1436−41;Available from: https://doi.org/10.3109/13880209.2012.684690.
10. Truong TQ, Le TH, Nguyen MB, Pham DT, Dinh QPT, Nguyen HX Study on α-glucosidase inhibitory activity of isolated flavones from genus Artocarpus and their enzyme kinetics. Vietnam Journal of Chemistry. 2023;61:26−32;Available from: https://doi.org/10.1002/vjch.202300049.
11. Häusler M, Montag A. Isolation, identification and quantitative determination of the norisoprenoid (S)-(+)-dehydrovomifoliol in honey. Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung. 1989; 189: 113−115;Available from: https://doi.org/10.1007/bf01332942.
12. Hammami S, Jannet HB, Bergaoui A, Ciavatta L, Cimino G, Mighri Z. Isolation and structure elucidation of a flavanone, a flavanone glycoside and vomifoliol from Echiochilon fruticosum growing in Tunisia. Molecules. 2004;9(7):602−8;Available from: https://doi.org/10.3390/90700602.
13. Xiao W-L, Chen W-H, Zhang J-Y, Song X-P, Chen G-Y, Han C-R. Ionone-type sesquiterpenoids from the stems of Ficus pumila. Chemistry of Natural Compounds. 2016;52:531−3;Available from: https://doi.org/10.1007/s10600-016-1700-x.
14. Wong H-F, Brown GD. Photo-oxygenation of Phytol and the Structure Revision of Phytene-1, 2-diol from Artemisia annua to phytene-1-ol-2-hydroperoxide. Journal of Chemical Research. 2002;2002(1):30−3;Available from: https://doi.org/10.3184/030823402103170376.
15. Upadhyay HC, Dwivedi GR, Roy S, Sharma A, Darokar MP, Srivastava SK. Phytol derivatives as drug resistance reversal agents. ChemMedChem. 2014;9(8):1860−8;Available from: https://doi.org/10.1002/cmdc.201402027.

Science & Technology Development Journal – Natural Sciences 2024, 8(4):3230-3237

Open Access Full Text Article

Research Article

Some terpenoid compounds from the ethyl acetate extract of *Annona muricata* L. leaves and their α-glucosidase inhibitory activity

Truong Nhat Van Do[1,2,3], Hai Xuan Nguyen[1,2,3], Thang Quoc Truong[1,2], Duong Thanh Ly[1,2], Nuong My Thi Dang[1,2], Tho Huu Le[1,2,3], Mai Thanh Thi Nguyen[1,2,3,*]

[1]*Faculty of Chemistry, University of Science, Ho Chi Minh City, Vietnam*

[2]*Vietnam National University, Ho Chi Minh City, Vietnam*

[3]*Research Lab for Drug Discovery and Development, University of Science, Ho Chi Minh City, Vietnam*

Correspondence

Nguyen Thi Thanh Mai, Faculty of Chemistry, University of Science, Ho Chi Minh City, Vietnam

Vietnam National University, Ho Chi Minh City, Vietnam

Email: nttmai@hcmus.edu.vn

History

- Received: 12-9-2024
- Revised: 20-11-2024
- Accepted: 30-12-2024
- Published Online: 31-12-2024

DOI : https://doi.org/10.32508/stdjns.v8i4.1410

Check for updates

Copyright

© VNUHCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.

VNUHCM PRESS

ABSTRACT

Annona muricata L., a species from the Annonaceae family, known as ``Mãng cầu xiêm'' in Vietnam. It is an edible plant that contains a plethora of nutrition such as vitamins, fiber and mineral. Multiple researches about the chemical constituents of *Annona muricata* L. had been carried out across the world, from different parts such as the stems, leaves, fruits, and seeds and several compounds such as acetogenin, megastigmane, polyphenol, alkaloid, … had been isolated. Other researches about its biological activity also showed that *Annona muricata* L. had plenty of crucial biological activities including anti-inflammatory, anticancer, hypoglycemia, antioxidant and antibacterial. From the ethyl acetate extract of leaves' s *Annona muricata* L., five compounds were isolated, including three megastigmanes (**1**– **3**) and two acyclic diterpenoids (**4**– **5**). Using one-dimension and two-dimension NMR, high resolution mass spectrometric analysis and comparing to the corresponding data in the literature, the chemical structure of the isolated compounds were elucidated as dehydrovomifoliol (**1**), vomifoliol (**2**), vomifoliol acetate (**3**), *trans*-phytol (**4**) and 1-*O*-acetylphytol (**5**). Except **2**, the four remaining compounds have not been reported in the plant. All the five compounds were tested for their inhibitory activity against enzyme α-glucosidase, compounds **1**, **3** and **4** showed moderate α-glucosidase inhibitory effect with the IC_{50} values of 45–210 μM, compared to the positive control acarbose (IC_{50} 214.5 μM).

Key words: Annona muricata L., Annonaceae, diterpenoid, megastigmane, α-glucosidase

Cite this article : Do T N V, Nguyen H X, Truong T Q, Ly D T, Dang N M T, Le T H, Nguyen M T T. **Some terpenoid compounds from the ethyl acetate extract of *Annona muricata* L. leaves and their α-glucosidase inhibitory activity**. *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.* 2024, 8(4):3230-3237.