

CÔ LẬP VÀ NHẬN DANH DẪN XUẤT PHENOL TỪ VỎ CÂY SƠN VÉ (*GARCINIA MERGUENSIS*)

Đến Tòa soạn 01-10-2007

VÕ TẤN HẬU¹, LÊ ĐỨC ĐĂNG², PHẠM ĐÌNH HÙNG³, HARRISON J. LESLIE⁴,
NGUYỄN ĐIỀU LIÊN HOA^{2,3}

¹Phân Viện Công nghiệp Thực phẩm tại Tp. HCM

²Bộ môn Hóa Hữu cơ, Khoa Hóa học, Trường Đại học KHHTN Tp. HCM

³Khoa Hóa học, Trường Đại học KHTN Tp. HCM

⁴Khoa Hóa học, Trường Đại học Quốc gia Singapore, Singapore

SUMMARY

Five xanthone derivatives, formoxanthone A, xanthone-V₁, trapezifolixanthone, globuxanthone and 1,7-dihydroxyxanthone, were isolated from the bark of *Garcinia merguensis* collected in Ho Chi Minh City. The structures of the compounds were elucidated using spectroscopic techniques (1-D and 2-D NMR, HREI-MS, UV and IR) and chemical methods.

I - MỞ ĐẦU

Sơn vé (*Garcinia merguensis* Wight, họ Bứa hay Mãng cụt, Guttiferae) là loài cây thân gỗ cao đến 20m, quả ăn được, vỏ dùng để nhuộm vàng, lá dùng trong y học dân gian để chữa bệnh phù [1]. Trong công trình trước đây [2], chúng tôi đã báo cáo việc cô lập 10 dẫn xuất xanthon là merguenon, 1,5-dihydroxy-6'-metyl-6'-(4-metyl-3-pentenyl)-pyrano(2',3':3,2)-xanthon, subelliptenon H, 8-deoxygartanin, rheediaxanthon A, morusignin E, 6-deoxyjacareubin, 1,3,5-trihydroxy-4,8-di(3-metyl-2-butenyl)xanthon, rheediachromeno-xanthon và 6-deoxyisojacareubin từ cao ete dầu hỏa của vỏ cây thu hái tại Tp. Hồ Chí Minh. Trong công trình này chúng tôi tiếp tục khảo sát các phân đoạn còn lại của cao ete dầu hỏa và khảo sát thêm cao etyl axetat.

II - THỰC NGHIỆM

1. Các điều kiện thí nghiệm

Đnc.: nhiệt kế không điều chỉnh; IR: KBr;

UV: MeOH; NMR: 200 hay 400 MHz (¹H) và 50 hay 100 MHz (¹³C) với TMS là chất nội chuẩn ($\delta = 0,00$ ppm) và dung môi là axeton-*d*₆ hay CDCl₃; SKBM: silica gel (Merck, 250 μ m); SKC: silica gel (40 μ m, Merck), Sephadex LH-20.

Thu hái mẫu, ly trích và cô lập

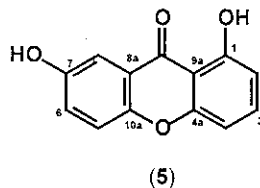
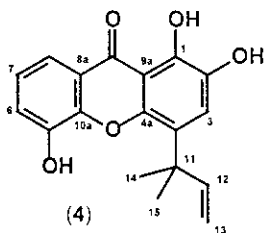
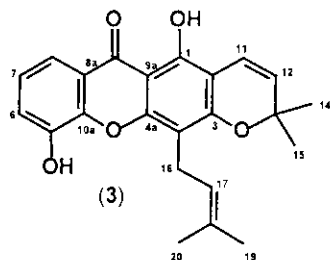
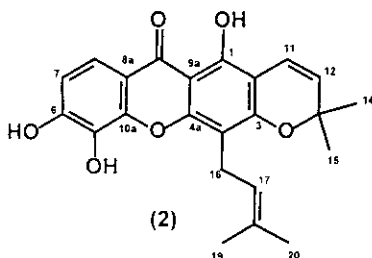
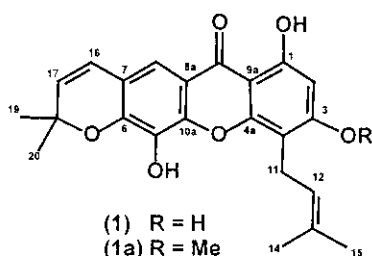
Vỏ cây sơn vé được thu hái tại Tp. Hồ Chí Minh. Mẫu khô (1 kg) được trích kiệt bằng Soxhlet với ete dầu hỏa [2] rồi bằng etyl axetat etyl. Thu hồi dung môi thu được cao ete dầu hỏa (65 g) và cao etyl axetat (70 g). SKC cao ete dầu hỏa thu được 9 phân đoạn [2]. Trong đề tài này chúng tôi tiếp tục khảo sát các phân đoạn còn lại là phân đoạn 9 và 6. SKC phân đoạn 9 (10,2 g) trên silica gel rồi Sephadex LH-20 thu được formoxanthon A (1) (6,5 mg) và xanthon V₁ (2) (14 mg). Tương tự SKC phân đoạn 6 (2,5 g) thu được trapezifolixanthon (3) (12,6 mg). SKC cột cao etyl axetat (silica gel, CHCl₃-MeOH) thu được 7 phân đoạn. SKC phân đoạn thứ hai thu được 1,7-dihydroxyxanthon (5) (10

mg). SKC phân đoạn thứ ba thu được globuxabthon (4) (24 mg).

III - KẾT QUẢ VÀ BIỆN LUẬN

SKC phân đoạn 6 và 9 của cao ete dầu hỏa

của vỏ cây sơn vé, chúng tôi đã cô lập được 3 dẫn xuất xanthon là formoxanthon A (1), xanthon-V₁ (2) và trapezifolixanthon (3). Tương tự, SKC cao acetat etyl chúng tôi tìm thấy globuxanthon (4) và 1,7-dihydroxyxanthon (5).



Formoxanthon A (1) thu được dưới dạng tinh thể hình kim màu vàng nhạt; đnc. 189-190°C; cho phản ứng màu xanh đậm với dd FeCl₃/MeOH chứng tỏ đây là dẫn xuất phenol. Khối phổ phân giải cao (HREI-MS) cho thấy 1 có công thức phân tử C₂₃H₂₂O₆ (*m/z* 394.1409). Phổ IR [$\nu_{\max}$ 3394 (O-H), 1640 cm⁻¹ (C=O tiếp cách), 1583 (C=C hương phương), 1291, 1133 cm⁻¹ (C-O)] và UV [$\lambda_{\max}$ 232, 276, 312, 328 và 380 nm] tương tự phổ của các dẫn xuất xanthon. Phổ ¹H NMR cho các đỉnh cộng hưởng ứng với sự hiện diện của một nhóm -OH kiềm nối [δ_H 12,98 (1H, s, 1-OH)], hai nhóm -OH tự do [δ_H 6,10 và 5,48 (mỗi mũi 1H, br s, 3-OH và 5-OH)], hai proton hương phương cô lập [δ_H 7,48 (1H, s, H-8) và 6,29 (1H, s, H-2)], một nhóm 3-metyl-2-butenyl [δ_H 5,34 (1H, m giống t, H-12), 3,63 (2H, d, *J* = 7,4 Hz, H₂-11), 1,89 (3H, s, H₃-14) và 1,77 (3H, s, H₃-15)] cùng với một vòng 2,2-dimethylpyran [δ_H 6,45 (1H, d, *J* = 10,2 Hz, H-16), 5,73 (1H, d, *J* = 10,2 Hz, H-17) và 1,54 (6H, s, H₃-19 và H₃-20)].

Phổ ¹³C NMR kết hợp với phổ DEPT cho

các mũi cộng hưởng ứng với 23 cacbon trong đó có một cacbon carbonyl [δ_C 180,6 (s, C-9)], mười cacbon hương phương trí hoán, hai cacbon hương phương mang hydro [δ_C 113,4 (d, C-8) và 98,7 (d, C-2)], một nhóm 3-metyl-2-butenyl [δ_C 131,0 (s, C-13), 121,4 (d, C-12), 21,8 (t, C-11), 25,8 (q, C-15) và 17,9 (q, C-14)] và một vòng 2,2-dimethylpyran [δ_C 132,3 (d, C-17), 121,4 (d, C-16), 78,9 (s, C-18) và 28,5 (qx2, C-19 và C-20)]. Vậy hợp chất trên là một xanthon mang hai đơn vị C₅ trong phân tử.

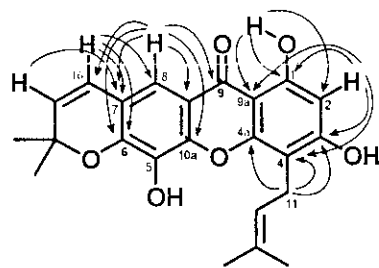
Metyl hóa 1 với CH₃I và K₂CO₃ trong axeton thu được 1a. Phổ ¹H NMR của 1a cho thấy đây là một dẫn xuất dimetyl ete [δ_H 3,92 (3H, s, 5-OMe) và 3,67 (3H, s, 3-OMe)]. Mũi cộng hưởng ứng với nhóm -OH kiềm nối vẫn giữ nguyên [δ_H 13,08 (1H, s, 1-OH)], do đó 1 mang một nhóm -OH kiềm nối và hai nhóm -OH tự do.

Trong số 12 cacbon hương phương có sáu cacbon mang oxi [δ_C 161,7 (s, C-1), 161,6 (s, C-3), 154,4 (s, C-4a), 145,2 (s, C10a), 144,7 (s, C-6) và 135,2 (s, C-5)] nên hợp chất trên phải là

một xanthon tetraoxygen hóa. Trong phổ HMBC, proton của nhóm -OH kiềm nối ở vòng A cho tương quan với một cacbon hương phương mang oxi [δ_C 161,7], một cacbon hương phương mang hydro [δ_C 98,7] và một cacbon hương phương trí hoán [δ_C 103,5]. Như vậy 3 cacbon này lần lượt phải là C-1, C-2 và C-9a. H-2 tương quan với C-1, C-9a, một cacbon hương phương trí hoán [δ_C 105,2] và một cacbon hương phương mang oxi [δ_C 161,5]. Mặt khác, hai proton của nhóm metylen benzyl (H₂-11) tương quan với hai cacbon ở δ_C 105,2 và δ_C 161,5, đồng thời tương quan với một cacbon hương phương trí hoán khác [δ_C 154,3]. Như vậy nhóm -OH gắn vào C-3 (δ_C 161,6) và nhóm isoprenyl gắn vào C-4 (δ_C 105,2), và độ lệch hoá học của C-4a là 154,3.

Vây vòng B mang vòng pyran và một nhóm -OH tự do. Phổ HMBC cho thấy proton hương phương còn lại (δ_H 7,48, s) cho tương quan với cacbon cacbonyl [δ_C 180,6, C-9], vậy proton này phải gắn vào C-8. H-8 còn tương quan với hai cacbon hương phương trí hoán [δ_C 117,8 và 114,4], hai cacbon hương phương mang oxi [δ_C 145,2 và 144,7] và một cacbon olefin của vòng 2,2-dimetylpyran [δ_C 121,4, C-16]. Bên cạnh đó, H-16 của vòng pyran tương quan với C-8, cacbon hương phương trí hoán ở δ_C 117,8 và carbon hương phương mang oxi ở δ_C 144,7. Vậy vòng 2,2-dimetylpyran súc hợp thẳng với vòng B ở C-6 và C-7. Vì H-17 cũng tương quan với carbon hương phương trí hoán ở δ_C 117,8 nên cacbon này phải là C-7 và do đó C-6 mang oxygen (δ_C 144,7). Từ các kết quả trên, ta có thể xác định độ lệch hoá học của C-8a (δ_C 114,4) và C-10a (δ_C 145,2). Các phân tích trên cũng cho thấy C-5, cacbon duy nhất còn lại chưa xác định, mang nhóm thế hydroxyl -OH (δ_C 135,1). Tương quan HMBC trong **1** được minh họa trên hình 1.

Vây hợp chất trên là formoxanthon A có cấu trúc **1**. Hợp chất này đã được Lee Sen-Bin và Chen Chiu-Ming cô lập và công bố theo patent của Mỹ vào 24/11/2005. Theo patent này, **1** có khả năng ngăn cản sự phát triển của tế bào ung thư [3].



Hình 1: Tương quan HMBC trong **1**

Xanthon-V₁ (**2**) thu được dưới dạng tinh thể hình kim màu vàng; dnc. 218 - 220°C; cho phản ứng màu xanh đậm với thuốc thử FeCl₃/MeOH; phổ UV [λ_{max} 238, 282 và 336 nm] và phổ IR [ν_{max} : 3325, 2950, 1602, 1576, 1450 cm⁻¹]. Phổ ¹H NMR cho các mũi cộng hưởng ứng với một nhóm hydroxyl kiềm nối [δ_H 13.53 (1H, s, 1-OH)], hai proton hương phương ghép cặp *orto* [δ_H 7,63 (1H, d, J = 8,7 Hz, H-8) và 6,99 (1H, J = 8,7 Hz, H-7)], một vòng 2,2-dimetylpyran [δ_H 6,68 (1H, t, J = 10,0 Hz, H-11) và 5,71 (1H, d, J = 10,0 Hz, H-12) và 1,47 (6H, s, H₃-14 và H₃-15)] và một nhóm 3-metyl-2-butenyl [δ_H 5,29 (1H, t, J = 7,3 Hz), 3,54 (2H, d, J = 7,3 Hz, H-16), 1,85 (3H, br s, H₃-20) và 1,65 (3H, br s, H₃-19)].

Phổ ¹³C NMR kết hợp với DEPT cho các pic cộng hưởng ứng với 23 cacbon, bao gồm một cacbon cacbonyl tiếp cách [δ_C 181,6] và 12 cacbon hương phương, một vòng benzen 1,2,3,4- tứ hoán [δ_C 117,5 (d, C-8) và 113,5 (d, C-7)], một vòng 2,2-dimetylpyran [δ_C 128,3 (d, C-12), 116,1 (d, C-11), 78,7 (s, C-13), 28,6 (s, C-14) và 28,4 (s, C-15)] và một nhóm 3-metyl-2-butenyl [δ_C 131,5 (s, C-18), 123,4 (d, C-17), 21,9 (t, C-16), 25,9 (q, C-19) và 18,1 (q, C-20)]. Trong số 12 cacbon hương phương có 6 cacbon mang oxi [δ_C 158,6, 156,7, 154,9, 152,4, 147,3 và 133,4] nên **2** là một xanthon tetraoxygen hóa mang hai nhóm -OH tự do. Trong phổ ¹H NMR, một proton hương phương xuất hiện ở vùng từ trường thấp [δ_H 7,63] chứng tỏ proton này là H-8 và proton ghép cặp *orto* với nó phải là H-7 [δ_H 7,00]. Vây các vị trí còn lại của nhân xanthon đều mang nhóm thế. Các số liệu phổ trên cho thấy hợp chất này là xanthon-V₁, đã được cô lập từ loài *Vismia guineensis* vào năm 1986 [4].

Trapezifolixanthon (3) thu được dưới dạng tinh thể hình kim màu vàng; đnc. 160 - 162°C; phổ UV [$\lambda_{\max}$: 236, 250, 272 (sh), 292, 316 (sh) và 372 nm] và IR [$\nu_{\max}$: 3202, 1650, 1558 cm^{-1}]. Phổ ^1H NMR cho các mũi cộng hưởng ứng với một nhóm-OH kiềm nối [δ_{H} 13,32 (1H, s, 1-OH)], một nhóm -OH tự do [δ_{H} 9,27 (1H, br s, 5-OH)], ba proton hương phương thuộc một vòng benzen 1,2,3- tam hoán [δ_{H} 7,67 (1H, dd, $J = 7,8$ và 1,7 Hz, H-8), 7,37 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz và 1,7 Hz, H-6) và 7,25 (1H, t, $J = 7,8$ Hz, H-7)], một vòng 2,2-dimethylpyran [δ_{H} 6,69 (1H, d, $J = 10,0$ Hz, H-11), 5,74 (1H, d, $J = 10,0$ Hz, H-12) và 1,47 (6H, s, H₃-14 và H₃-15)], một nhóm 3-metyl-2-butenyl [δ_{H} 5,29 (1H, m, H-17), 3,54 (2H, d, $J = 7,4$ Hz, H₂-16), 1,86 (3H, s, H₃-19) và 1m65 (3H, s, H₃-20)].

Phổ ^{13}C NMR cho các tín hiệu cộng hưởng ứng với 23 cacbon trong đó có một cacbon carbonyl tiếp cách [δ_{C} 182,1 (s, C-9)], 12 cacbon hương phương, một nhóm 3-metyl-2-butenyl và một vòng 2,2-dimethylpyran. Trong số 12 cacbon hương phương có 5 cacbon mang oxi [δ_{C} 159,1 (s, C-3), 156,6 (s, C-1), 154,8 (s, C-4a), 147,2 (s, C-5) và 146,3 (s, C-10a)] và 3 cacbon mang proton [δ_{C} 142,7 (d, C-7), 121,4 (d, C-6) và 113,2 (d, C-8)]. Vậy hợp chất này là một xanthon trioxi hóa và có công thức phân tử $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_5$. Điều này cũng phù hợp với sự hiện diện của một nhóm -OH kiềm nối, một nhóm -OH tự do và một oxi thuộc vòng 2,2-dimethylpyran. Các số liệu phổ trên cho thấy hợp chất này là trapezifolixanthon (3), được cô lập từ ba loài *Calophyllum* là *C. trapezifolium*, *C. calaba* và *C. cuneifolium* [6]. Năm 1999, hợp chất này được cô lập từ rễ cây *Tovomitia bresvistaminea* thu hái ở Brazil [5].

Globuxanthon (4) thu được ở dạng tinh thể hình kim màu vàng sẫm; đnc 128 - 130°C; cho phản ứng dương tính với dung dịch $\text{FeCl}_3/\text{MeOH}$; phổ IR [$\nu_{\max}$: 3417, 2923, 2856, 1638, 1623 1587, 1547 cm^{-1}]; phổ UV [$\lambda_{\max}$: 240, 250, 265 và 319 nm]. Phổ ^1H NMR cho các mũi cộng hưởng ứng với một nhóm -OH kiềm nối [δ_{H} 12,71 (1H, s, 1-OH)], một proton hương phương cô lập [δ_{H} 7,34 (1H, s, H-3)], ba proton hương phương thuộc một vòng benzen 1,2,3-tam

hoán [δ_{H} 7,76 (1H, dd, $J = 8,0$ và 1,5 Hz, H-8), 7,28 (1H, dd, $J = 8,0$ và 1,5 Hz, H-6) và 7,22 (1H, t, $J = 8,0$ Hz, H-7)] và một nhóm 1,1-dimethylallyl [6,28 (1H, dd, $J = 17,0$ và 10,5 Hz, H-12), 5,05 (1H, br d, $J = 1,0$ Hz, H_E-13), 5,02 (1H, dd, $J = 10,5$ và 1,0 Hz, H_Z-13) và 1,54 (6H, s, H₃-14 và H₃-15)].

Phổ ^{13}C -NMR kết hợp với DEPT cho các mũi cộng hưởng ứng với 18 cacbon trong đó có một cacbon carbonyl tiếp cách [δ_{C} 183,1 (s, C-9)], năm nhóm CH [δ_{C} 147,1 (d, C-12), 124,1 (d, C-7), 122,4 (d, C-3), 120,8 (d, C-6) và 116,3 (d, C-8)], một nhóm CH_2 [δ_{C} 110,7 (t, C-13)], hai nhóm methyl [δ_{C} 26,8 (d x 2, C-14 và C-15)] cùng với tám cacbon hương phương trí hoán [δ_{C} 152,6 (s, C-5), 145,7 (s, C1), 144,8 (s, C-4a), 141,3 (s, C10a), 135,4 (s, C-2), 128,9 (s, C-4), 121,3 (s, C-8a) và 108,7 (s, C-9a)]. Vậy đây là một xanthon trioxi hóa mang một đơn vị C_5 . So sánh với tài liệu tham khảo cho thấy đây là globuxanthon (4), được cô lập lần đầu tiên từ loài *Symphonia globuxanthon* [7] và sau đó được tìm thấy trong *G. subelliptica* [8, 9] và *G. vilersiana* [10].

1,7-Dihydroxyxanthon (5) thu được ở dạng tinh thể hình kim màu vàng; đnc 103 - 104°C; cho phản ứng dương tính với dung dịch $\text{FeCl}_3/\text{MeOH}$; phổ IR [$\nu_{\max}$: 3392, 2961, 1639, 1606, 1581, 1480 cm^{-1}]; phổ UV [$\lambda_{\max}$: 232, 259, 288, 315 và 380 nm]. Phổ ^1H và ^{13}C NMR cho các đỉnh cộng hưởng ứng với một nhóm -OH kiềm nối [δ_{H} 12,71 (1H, s 1-OH)] và nhóm $\text{C}=\text{O}$ tiếp cách tương ứng [δ_{C} 183,0 (s, C-9)], một vòng benzen 1,2,3-tam hoán [δ_{H} 7,67 (1H, t, $J = 8,5$ Hz, H-3), 7,00 (1H, dd, $J = 8,5$ và 1,0 Hz, H-4) và 6,77 (1H, dd, $J = 8,5$ và 1,0 Hz, H-2); δ_{C} 137,9 (d, C-3), 110,6 (d, C-2) và 107,8 (d, C-4)], một vòng benzen 1,2,4-tam hoán [δ_{H} 7,61 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-8), 7,52 (1H, d, $J = 9,0$ Hz, H-5) và 7,43 (1H, dd, $J = 9,0$ và 3,0 Hz, H-6); δ_{C} 126,2 (d, C-6), 120,3 (d, C-5) và 109,2 (d, C-8)] và bốn cacbon hương phương trí hoán trí hoán mang oxi [δ_{C} 162,8 (s, C-1), 157,0 (s, C-4a), 155,1 (s, C-7) và 137,9 (s, C-10a)]. Các số liệu phổ trên phù hợp với cấu trúc của 1,7-dihydroxyxanthon (5), được tìm thấy khá phổ biến trong các loài họ Bứa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Võ V. Chi. Từ điển cây thuốc Việt Nam, trang 1068-1069, Nxb. Y học, Thành phố Hồ Chí Minh (1997).
2. Nguyen D. Lien-Hoa, Vo. T. Hau, Pham D. Hung, Connolly D. Joseph và Harrison J. Leslie. *Phytochemistry*, 63, 467 (2003).
3. Lee S. B. và Chen C. M., United States Patent Application: 20050261363, Kind Code: A1 (2005).
4. Botta B., Delle Monache G., Delle Monache F., Marini Bettolo G. B. and Menichini F., *Phytochemistry*, 25, 1217 (1986).
5. E. K. S. S., M. E. Wall, M. C. Wani, H. Navarro, R. Mukherjee, N. R. Farnsworth and A. D. Kinghorn. *Phytochemistry*, 52, 669 (1999).
6. V. Peres, and T. J. Nagem. *Phytochemistry*, 44, 191 (1997).
7. H. D. Locksley, I. Moore and F. Scheinmann. *J. Chem. Soc. (C)*, 2186 (1966).
8. M. Inuma, H. Tosa, T. Tanaka, F. Asai, and R. Shimano. *Heterocycles*, 40, 279 (1995).
9. M. C. R. Iglasias, A. Marston and K. Hostettmann. *Phytochemistry*, 31, 1387 (1992).
10. Nguyen D. Lien-Hoa and Harrison. *Phytochemistry*, 53, 111 (2000).
11. T. Fujita, D. Y. Lui, S. Ueda and Takeda. *Phytochemistry*, 31, 3997 (1992).