

DITERPENOID MỚI ĐƯỢC PHÂN LẬP TỪ CÂY THUỐC GIẤU *EUPHORBIA TITHYMALOIDES* (P.)

Cầm Thị Ính^{1*}, Nguyễn Thị Hồng Vân¹, Phạm Minh Quân¹,
Trần Thị Quỳnh Trang¹, Trịnh Anh Viên², Nguyễn Thị Thủy¹, Đỗ Thị Thảo³

¹Viện Hoá học các Hợp chất Thiên nhiên, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Trường Đại học Công nghiệp Thành phố Hồ Chí Minh Cơ sở Thanh Hóa

³Viện Công nghệ sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Đến Tòa soạn 21-12-2015; Chấp nhận đăng 10-6-2016

Abstract

A new compound 1 α ,13 β ,14 α -trihydroxy-3 β -benzoyloxy-7 β -methoxy-9 β ,15 β -diacetoxyjatrophane-5,11 E -dien (**1**), and two known compounds poly-*O*-acylated jatrophane diterpenoids (**2**, **3**) were isolated and identified from *Euphorbia tithymaloides* (P.). Their structures were elucidated by spectroscopic methods and comparison with the reported data. Compound **1** showed good cytotoxicity against four cancer lines.

Keywords. *Euphorbia tithymaloides*, poly-*O*-acylated jatrophane diterpenoids.

1. MỞ ĐẦU

Cây Thuốc giấu hay còn được gọi là Dương san hô (*Euphorbia tithymaloides* (P.), họ Euphorbiaceae) là một loài cây bụi có nguồn gốc từ Châu Phi, Châu Mỹ. Trong dân gian ở Việt Nam thường dùng để chữa trị mụn nhọt, lở loét, giải nhiệt, chống ung thư, chống viêm [1, 2]. Những nghiên cứu trước đây về thuốc giấu đã phân lập được các hợp chất 6,7-dimethoxy coumarin, 3,3',4'-*tri-O*-methoxy ellagic axit, methyl gallat và uracil [3]. Các phần cận chiết etanol tổng, metanol tổng, cận nước của loài này thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư hướng đích rất rõ ràng đối với tế bào ung thư phổi LU-1 [3].

Bài báo này công bố kết quả phân lập và xác định cấu trúc hóa học của 3 hợp chất poly-*O*-acylated jatrophane diterpen từ loài *E. tithymaloides* trong đó có một chất mới là 1 α ,13 β ,14 α -trihydroxy-3 β -benzoyloxy-7 β -methoxy-9 β ,15 β -diacetoxyjatrophane-5,11 E -dien (**1**).

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Phương pháp nghiên cứu

Điểm chảy được đo trên máy Kofler Micro Hot-stage. Phổ khối phân giải cao (HR-ESI-MS) được đo trên máy LTQ Orbitrap XLTM (Thermo SCIENTIFIC), khối lượng phun mù điện tử (ESI-

MS: Electron Spray Ionization-Mass Spectra) được đo trên máy AGILENT 1200 LC-MSD Trap và AGILENT 6890/5973. Phổ cộng hưởng từ nhân (NMR) được đo trên máy Bruker AC500 FT-NMR Spectrometer.

Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên bản mỏng trắng sẵn DC-Alufolien 60 F₂₅₄ (Merck 1,05715). Sắc ký cột được tiến hành với chất hấp phụ Silica gel 60 pha thường có cỡ hạt 0,063-0,200 mm (Merck) và 0,04-0,06 mm (Scharlau).

2.2. Nguyên liệu

Cây thuốc dẫu *E. tithymaloides* được thu hái vào tháng 3 năm 2014 tại Hà Nội. Tên khoa học được PGS. TS. Trần Huy Thái, Viện Sinh thái và Tài nguyên sinh vật - VAST giám định. Mẫu tiêu bản được lưu giữ tại Viện Hoá học các Hợp chất thiên nhiên, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Nguyên liệu được xử lý diệt men và sấy khô ở nhiệt độ 50-55 °C. Sau đó nghiền thành bột mịn.

2.3. Chiết xuất và phân lập

Từ 3,0 kg bột *E. tithymaloides* được ngâm chiết với EtOH ba lần. Phần dịch chiết được quay khô dưới áp suất giảm để tạo thành cận chiết EtOH. Phần cận chiết sau đó được phân bố trong nước cất và phân lớp lần lượt với các dung môi *n*-hexan,

diclometan, etylaxetat, sau khi cô quay thu được các phần cận chiết tương ứng là cận *n*-hexan (H: 200 g), CH₂Cl₂ (D: 60 g) và EtOAc (E: 20 g).

Phần cận CH₂Cl₂ (D) được tiến hành sắc ký qua cột silica gel pha thuận cỡ hạt 0,063-0,200 mm, gradient hệ dung môi *n*-hexan:axeton (100:0 ~ 100:30) thu được 10 phân đoạn ký hiệu D1 đến D10. Phân đoạn D5 (260 mg) được tiến hành sắc ký qua cột silica gel pha thuận cỡ hạt 0,04-0,06 mm, gradient hệ dung môi *n*-hexan:axeton (100:1 ~ 10:2) thu được bốn phân đoạn, phân đoạn D54 (100 mg) được kết tinh lại trong axeton thu được hợp chất **1** (30 mg). Phân đoạn D7 (350 mg) được tiến hành sắc ký qua cột silica gel pha thuận cỡ hạt 0,04-0,063 mm, hệ dung môi *n*-hexan:axeton (100:1 ~ 100:5) thu được bốn phân đoạn, phân đoạn D73 (50 mg) được tiến hành sắc ký cột silica gel pha thuận, hệ dung môi *n*-hexan:axeton (100:2) và kết tinh lại trong axeton thu được hợp chất **2** (15 mg). Phân đoạn D6 (150 mg) được tiến hành sắc ký qua cột silica gel pha thuận cỡ hạt 0,04-0,063 mm, hệ dung môi *n*-hexan:axeton (100:1 ~ 100:3) thu được ba phân đoạn, phân đoạn D62 được sắc ký cột silicagel pha thuận, nhắc lại hệ dung môi trên và kết tinh lại trong axeton thu được hợp chất **3** (10 mg).

2.4. Hằng số vật lý và dữ liệu phổ

Hợp chất 1

Tinh thể hình kim không màu. Đnc: 102-104 °C.

HR-ESI-MS *m/z*: 611,2823[M+Na]⁺.

¹H-NMR (500 MHz, axeton-d₆) và ¹³C-NMR (125 MHz, axeton-d₆), xem bảng 1.

Hợp chất 2

Tinh thể hình kim không màu. Đnc: 82-84 °C.

ESI-MS *m/z*: 677,3 [M-H]⁺.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), và ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), xem bảng 2.

Hợp chất 3

Tinh thể hình kim không màu. Đnc: 98-100 °C.

ESI-MS: 573,2 [M-H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, axeton-d₆) và ¹³C-NMR (125 MHz, axeton-d₆), xem bảng 2.

2.5. Hoạt tính gây độc tế bào

Được thực hiện theo phương pháp của Monks (1991) [4]. Phép thử xác định hàm lượng protein tế bào tổng số dựa vào mật độ quang học (Optical Density) đo được khi thành phần protein của tế bào được nhuộm bằng Sulforhodamine B (SRB). Giá trị OD máy đo được tỉ lệ thuận với lượng SRB gắn với phân tử protein. Khả năng sống sót của tế bào khi có mặt chất thử được xác định thông qua công thức sau:

$$\% \text{ sống sót} = \frac{[\text{OD}(\text{chất thử}) - \text{OD}(\text{ngày 0})] \times 100}{\text{OD}(\text{đối chứng âm}) - \text{OD}(\text{ngày 0})}$$

$$\% \text{ ức chế} = 100\% - \% \text{ sống sót}$$

Các phép thử được lặp lại 3 lần để đảm bảo tính chính xác. Ellipticine (Sigma) được sử dụng như là chất đối chứng dương. DMSO 10% được sử dụng như đối chứng âm. Giá trị IC₅₀ (nồng độ ức chế 50% sự phát triển) sẽ được xác định nhờ vào phần mềm máy tính TableCurve. Chất thử nào có IC₅₀ < 20 µg/ml (với chất chiết thô, hoặc với phân đoạn hóa học) hoặc IC₅₀ ≤ 4 µg/ml (với hoạt chất tinh khiết) sẽ được xem là có hoạt tính gây độc tế bào và có khả năng ức chế sự phát triển hoặc diệt tế bào ung thư.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Hợp chất 1: Tinh thể hình kim không màu, điểm nóng chảy 102-104 °C.

Phổ khối phân giải cao (HR-ESI-MS) cho pic *m/z* ở 611,2823 ứng với công thức phân tử là C₃₂H₄₄O₁₀Na cho phép dự đoán hợp chất **1** có công thức phân tử là C₃₂H₄₄O₁₀.

Trên phổ ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT, HSQC và HMBC có mặt các tín hiệu ứng với tám nhóm methyl ở δ_C 12,07/δ_H 0,98 (3H, s), δ_C 16,83/δ_H 1,68 (3H, s), δ_C 21,10/δ_H 0,90 (3H, s), δ_C 21,18/δ_H 1,90 (3H, s), δ_C 22,38/δ_H 2,34 (3H, s), δ_C 23,46/δ_H 0,95 (3H, s) và δ_C 31,43/δ_H 2,17 (3H, s), cùng với một nhóm oxymetyl ở δ_C 55,80/δ_H 2,62 (3H, s), một nhóm metylen ở δ_C 34,33/δ_H 2,17 (1H, s) và 1,90 (1H, s). Tín hiệu của năm proton aromatic dịch chuyển vùng trường thấp ở δ_H 7,49-7,99 ppm cùng cường độ tín hiệu của các methin cacbon ở δ_C 129,35/δ_H 7,49 (x 2H), δ_C 130,17/δ_H 7,99 (x 2H), δ_C 133,72/δ_H 7,60 (1H) cùng với một cac bon bậc bốn không liên kết với hydro ở δ_C 131,40 ppm gợi ý cấu trúc của một nhóm phenyl trong phân tử, đồng thời tương tác trên phổ COSY ở δ_H 7,60 (H-4')/δ_H 7,49 (H-3',-5') và δ_H 7,49 (H-3',-5')/δ_H 7,99 (H-2',-6') cũng đã chỉ ra tương tác của các proton này thuộc về khung phenyl. Tương tác giữa proton ở δ_H 7,99 (H-2',-6') với cacbon carbonyl ở δ_C 166,25 ppm ở phổ HMBC gợi ý về sự có mặt của một nhóm benzoyl trong phân tử. Trên phổ NMR còn có sự xuất hiện hai cacbon carbonyl ở δ_C 169,46 và 173,76 ppm chỉ ra trong phân tử có hai nhóm acetyl với các tương tác ở δ_H 1,90 (3H, s)/δ_C 169,46 và δ_H 2,34 (3H, s)/δ_C 173,76 ppm. Các tín hiệu của các cacbon và proton còn lại của phân tử gợi ý đến cấu trúc của một jatrophane diterpenoid trong đó có tín hiệu của hai nhóm methyl có liên kết góc (CH₃-C-CH₃) với cacbon bậc bốn C-10 (δ_C 40,11 ppm) tại δ_H 0,90/δ_C 40,11 và δ_H 0,95/δ_C 40,11 ppm. Liên kết giữa nhóm benzoyl với vòng

jatrophan được khẳng định trên HMBC bởi tương tác ở δ_H 5,45 (H-3)/ δ_C 166,25 (C-7') ppm.

Số liệu phổ của hợp chất **1** được trình bày ở bảng 1 đã được so sánh với hợp chất jatrophan diterpenoid 11 α ,7 β ,13 β ,14 α -tetrahydroxy-3 β -benzoyloxy-9 β ,15 β -diacetoxyjatrophan-5,11 E -dien cũng đã được phân lập từ loài này [5]. Điểm khác biệt với hợp chất **1** so với hợp chất tham khảo đó là có một nhóm oxymetyl thay thế liên kết nhóm hydroxy ở vị trí C-7 trong phân tử, thể hiện rõ bởi độ dịch chuyển hóa học về phía trường thấp của C-7 ở δ_C 82,41 ppm cùng proton carbinolic (H-7) dịch chuyển về phía trường cao ở δ_H 3,50 ppm, đồng thời trên HMBC tương tác δ_H 2,62 (7-OCH₃)/ δ_C 82,41 (C-7) ppm chứng tỏ nhóm metoxy liên kết với vòng jatrophan diterpenoid ở vị trí C-7. Cấu hình của

nhóm methoxy được xác nhận là ở vị trí β thông qua độ chuyển dịch hóa học của proton H-7. Cấu hình E tại liên kết đôi giữa C-11 và C-12 được khẳng định bởi hằng số tương tác J ($J = 15,5$ Hz) của hai proton H-11 và H-12.

Hợp chất **1** được khẳng định cấu trúc là 1 α ,13 β ,14 α -trihydroxy-3 β -benzoyloxy-7 β -methoxy-9 β ,15 β -diacetoxyjatrophan-5,11 E -dien (**1**) bởi hằng số vật lý, phổ khối phân giải cao, phổ 1D-NMR, 2D-NMR và so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất 1 α ,7 β ,13 β ,14 α -tetrahydroxy-3 β -benzoyloxy-9 β ,15 β -diacetoxy-jatrophan-5,11 E -dien (**3**) cũng được phân lập và xác định cấu trúc từ loài này (xem hợp chất **3**)

Hợp chất **1** là hợp chất mới, lần đầu tiên được phân lập từ thiên nhiên.

Bảng 1: Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **1** và chất tham khảo [5]

C	δ_C [5]	1				
		δ_C ^{a,b}	DEPT	δ_H ^{a,c} ($J = \text{Hz}$)	HMBC (H->C)	COSY
1	86,9	87,68	CH	4,27 (1H, d, $J = 3,0$)	C-5, C-6, C-14, C-15	H-2
2	43,2	44,14	CH	2,34 (1H, s)	C-1, C-3	H-1, H-3
3	78,4	79,20	CH	5,45 (1H, t, $J = 8,0$)	C-7'	H-2, H-4
4	41,3	42,07	CH	4,23 (1H, m)	C-1, C-5, C-6, C-9, C-14, C-15	H-3, H-5
5	117,9	119,96	CH	5,7 (1H, d, $J = 10,0$)	C-7, C-11, C-15	H-4
6	138,6	134,12	C	-	-	-
7	72,1	82,41	CH	3,50 (1H, br d, $J = 6,0$)	C-9, C-5, C-6, C-12	H-8, H12
8	34,6	34,33	CH ₂	1,81 (1H, m), 1,90 (1H, s)	C-6, C-9, C-10	H7, H-9
9	74,2	74,23	CH	4,99 (1H, br s)	C-7, C-19	H-8
10	39,1	40,11	C	-	-	-
11	132,1	132,68	CH	5,51 (1H, d, $J = 15,5$)	C-10, C-12, C-13	H-12
12	130,1	131,27	CH	5,32 (1H, d, $J = 15,5$)	C-10, C-11, C-13	H-7, H-11, H-14
13	74,6	75,06	C	-	-	-
14	72,6	73,30	CH	4,36 (1H, d, $J = 4,5$)	C-4, C-15	H-12
15	91,3	92,11	C	-	-	-
16	11,7	12,07	CH ₃	0,98 (3H, d, $J = 6,5$)	C-1, C-2, C-3	H-2
17	16,3	16,83	CH ₃	1,68 (3H, s)	C-5, C-6, C-7	-
18	23,0	23,46	CH ₃	0,95 (3H, s)	C-10, C-11, C-19	-
19	20,6	21,10	CH ₃	0,90 (3H, s)	C-10, C-18	-
20	31,3	31,43	CH ₃	1,27 (3H, s)	C-12, C-13, C-14	-
OCH ₃ -7	-	55,80	CH ₃	2,62 (3H, s)	C-7	-
OAc-9	20,8	21,18	CH ₃	1,90 (3H, s)	-	-
	170,1	169,48	C	-	-	-
OAc-15	22,1	22,38	CH ₃	2,34 (3H, s)	-	-
	173,3	173,76	C	-	-	-
OBz-3	165,1	166,25	C	-	-	-
1'	129,7	131,40	C	-	-	-
2', 6	128,9	130,17	CH	7,99 (2H, t, $J = 7,5$)	C-2', C-4', C-6', C7'	H-3', H-5', H-4'
3', 5'	128,0	129,35	CH	7,49 (2H, t, $J = 15,0$)	C-1', C-3', C-5', C-7'	H-2', H-4', H-6'
4'	132,5	133,72	CH	7,60 (1H, t, $J = 15,0$)	C-1'	H-2', -6', H-3', -5'

^ađo trong axeton-d₆, ^b125 MHz, ^c500 MHz.

Hợp chất 2: Tinh thể hình kim không màu, điểm nóng chảy 82-84 °C.

Trên phổ khối ESI-MS cho pic m/z ở 677,3 $[M-H]^+$. Trên phổ NMR của hợp chất **2** cho thấy có nhiều điểm tương đồng với phổ NMR của hợp chất **1**. Có mười cacbon bậc bốn không liên kết với hydro ở δ_C 39,23, 75,79, 91,37, 129,97, 130,07, 138,36, 165,07, 166,19, 171,06 và 172,89 ppm, trong đó có tín hiệu của hai nhóm axetyl (δ_H 2,04 (3H, s), δ_C 21,33, 171,06 và δ_H 2,33 (3H, s), δ_C 22,34, 172,89 ppm). Tín hiệu của bảy nhóm methyl trong đó có hai nhóm methyl có liên kết góc (CH_3-C-CH_3) với cacbon bậc 4 ở δ_C 39,23 (C-10) tại δ_H 0,98/ δ_C 39,23 và δ_H 1,01/ δ_C 39,23 ppm. Tín hiệu của mười proton aromatic ở vùng δ_H 7,42-8,12 ppm cùng tín hiệu chuyển dịch về vùng trường thấp của mười cacbon methin aromatic ở δ_C 128,56 (x2), 128,72 (x2), 129,05, 129,40, 129,72 (x2), 133,03, 139,29 ppm và hai cacbon carbonyl ở δ_C 129,97, 130,07 ppm gợi ý cấu trúc phân tử còn có hai nhóm nhân phenyl. Trên HMBC, tín hiệu giữa proton H-2', H-6' ở δ_H 8,10 và 8,12 ppm với cacbon carbonyl ở δ_C 165,07 ppm và tín hiệu giữa proton H-2'', H-6'' ở δ_H 7,92 và 7,94 ppm với cacbon carbonyl ở δ_C 166,19 ppm đã khẳng định sự có mặt của hai nhân benzoyl trong phân tử. Dữ liệu phổ HMBC đã xác định một vòng benzoyl liên kết tại C-3 (δ_H 5,99 (H-3)/ δ_C 165,07 (C-7')) và vòng benzoyl còn lại liên kết tại C-7 (δ_H 5,51 (H-7)/ δ_C 166,19 (C-7'')). Cũng như hợp chất **1**, các tín hiệu còn lại của cacbon và proton của hợp chất **2** gợi ý cấu trúc của hợp chất jatrophan ditecpenoid. Số liệu phổ của hợp chất **2** được trình bày trong bảng 2. Cấu hình *E* tại liên kết đôi giữa C-11 và C-12 được khẳng định bởi hằng số tương tác J ($J = 15,5$ Hz) của hai proton H-11 và H-12. Số liệu phổ của hợp chất **2** được trình bày ở bảng 2.

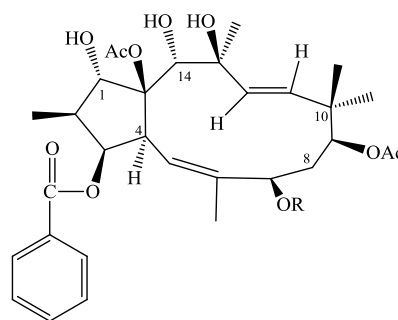
Hợp chất **2** được khẳng định có cấu trúc là 1 α ,13 β ,14 α -trihydroxy-3 β ,7 β -dibenzoyloxy-9 β ,15 β -diacetoxyjatrophan-5,11*E*-dien (**2**) bởi hằng số vật lý, số liệu phổ và so sánh với tài liệu tham khảo [5].

Hợp chất 3: Tinh thể hình kim không màu, điểm nóng chảy 98-100 °C.

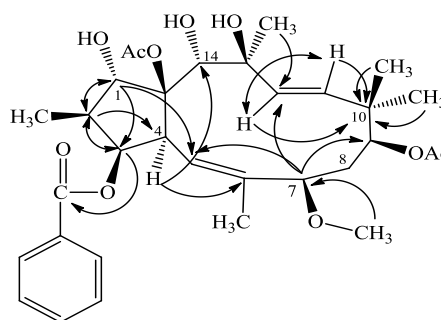
Trên phổ khối ESI-MS cho pic m/z ở 573,2 $[M-H]^+$. Phổ NMR của hợp chất **3** cho thấy có nhiều điểm tương đồng với phổ 1H -NMR của hợp chất **1** và **2**. Trên phổ 1H - tín hiệu của bảy nhóm methyl ở δ_H 0,96 (3H, s), 0,98 (3H, s), 0,99 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,69 (3H, s), 1,89 (3H, s), 2,33 (3H, s) ppm, tín hiệu của 5 proton aromatic ở δ_H 7,44 (2H, t, $J = 15,0$ Hz), 7,58 (1H, t, $J = 15,0$ Hz), 7,96 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), cùng với 11 tín hiệu proton có độ chuyển dịch hóa học từ 1,88 - 5,70 ppm. Trên phổ ^{13}C -NMR, DEPT, HSQC, HMBC cho thấy sự có mặt của 31 cacbon trong đó có bảy nhóm methyl cacbon ở δ_C 12,07/ δ_H 0,98, δ_C 16,66/ δ_H 1,69, δ_C 20,95/ δ_H 0,96, δ_C 21,21/ δ_H

1,98, δ_C 22,36/ δ_H 2,32, δ_C 23,35/ δ_H 0,99 và δ_C 31,45/ δ_H 1,26 ppm; có bảy cacbon bậc bốn không liên kết với hydro ở δ_C 40,09, 75,10, 131,35, 134,13, 166,20, 170,00 và 173,84 ppm trong đó một cacbon cacbonyl ở δ_C 40,09 ppm (C-10) có hai nhóm methyl liên kết góc (CH_3-C-CH_3) thể hiện tương tác giữa tương tác giữa các proton và cacbon trên phổ HMBC ở δ_H 0,96/ δ_C 40,09 và δ_H 0,99/ δ_C 40,09 ppm, tín hiệu của nhóm axetyl ở δ_H 1,89/ δ_C 170,00 và δ_H 2,32/ δ_C 173,84 ppm. Điểm khác biệt của hợp chất **3** với hợp chất **2** là trên phổ của hợp chất **3** chỉ xuất hiện tín hiệu của 5 proton aromatic ở vùng δ_H 7,44-7,96 ppm cùng tín hiệu chuyển dịch về vùng trường thấp của 5 nhóm methin ở δ_C 129,23 (x2), 129,53 (x2), 133,82 ppm và tín hiệu của cacbon bậc bốn (không liên kết với hydro) ở δ_C 131,35 ppm gợi ý cấu trúc của nhóm nhân phenyl trong phân tử; bên cạnh đó, tín hiệu tương tác của các proton aromatic với cacbon carbonyl ở δ_H 7,96 (H-2',-6')/ δ_C 166,20 (C-7') xác nhận sự có mặt của cấu trúc nhóm benzoyl trong phân tử. Tín hiệu trên phổ HMBC ở δ_H 5,53 (H-3)/ δ_C 166,19 (C-7') đã xác định vòng benzoyl liên kết với vòng jatrophan tại C-3. Cũng như hai hợp chất **1** và **2**, cấu hình *E* tại liên kết đôi giữa C-11 và C-12 được khẳng định bởi hằng số tương tác J ($J = 15,5$ Hz) của hai proton H-11 và H-12. Số liệu phổ của hợp chất **3** được trình bày trong bảng 2.

Dựa vào số liệu của phổ NMR, phổ khối và tài liệu tham khảo [5] hợp chất **3** được khẳng định có cấu trúc 1 α ,7 β ,13 β ,14 α -tetrahydroxy-3 β -benzoyloxy-9 β ,15 β -diacetoxyjatrophan-5,11*E*-dien.

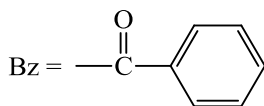


Hình 1: Cấu trúc hóa học của **1-3**



Hình 2: Các tương tác phổ HMBC (H→C) của **1**

- (1) R = CH₃
 (2) R = Bz
 (3) R = H



Cả ba hợp chất jatrophan diterpenoid (**1** - **3**) đã được thực hiện đánh giá hoạt tính gây độc tế bào trên bốn dòng tế bào LU-1 (human lung adeno-

carcinoma cell), HepG-2 (human liver hepatocellular carcinoma cells), KB (mouth epidermal carcinoma cell) và RD (human rhabdomyosarcoma). Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào được trình bày ở bảng 3 cho thấy hợp chất **1** thể hiện hoạt tính gây độc tế bào tốt nhất.

Bảng 2: Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **2** và **3**

C	2			3	
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,b}}$ ($J = \text{Hz}$)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,c}}$	HMBC (H->C)	$\delta_{\text{H}}^{\text{b,d}}$ ($J = \text{Hz}$)	$\delta_{\text{C}}^{\text{c,d}}$
1	4,12 (1H, dd, $J = 2,5, 17,0$)	86,72	C-5, C-6, C-14,C-15	4,25 (1H, d, $J = 3,0$)	87,60
2	2,30 (1H, m)	42,30	C-1, C-3	2,33 (1H, s)	43,30
3	5,99 (1H, s)	73,02	C-7'	5,55 (1H, t, $J = 8,0$)	78,00
4	4,42 (1H, dd, $J = 5,5, 10,0$)	42,85	C-5, C-6, C-14, C-15	4,22 (1H, m)	42,08
5	5,74 (1H, d, $J = 9,5$)	118,21	C-7, C-11, C-15	5,70 (1H, d, $J = 10,0$)	119,85
6	-	138,36	-	-	134,13
7	5,51 (1H, d, $J = 8,5$)	78,03	C-9, C-5, C-6, C-12	4,05 (1H, br d, $J = 6,0$)	72,02
8	1,87 (H _a , m), 1,99 (H _b , s)	34,81	C-10	1,80 (H _a , m), 1,90 (H _b , s)	33,80
9	4,78 (1H, t, $J = 6,5$)	74,01	C-7	4,97 (1H, br s)	74,08
10	-	39,23	-	-	40,09
11	5,49 (1H, s)	132,36	C-13, C-12	5,50 (1H, d, $J = 15,5$)	132,16
12	5,53 (1H, m)	129,40	C-10, C-13,C-11	5,31 (1H, d, $J = 15,5$)	131,14
13	-	75,79	-	-	75,10
14	4,09 (1H, t, $J = 10,5$)	72,09	C-15	4,33 (1H, d, $J = 4,5$)	73,25
15	-	91,37	-	-	92,09
16	0,84 (3H, s)	11,70	C-2	0,98 (3H, d, $J = 6,5$)	12,07
17	1,75 (3H, s)	16,47	C-5, C-6, C-7	1,69 (3H, s)	16,66
18	1,01 (3H, s)	23,04	C-10, C-19	0,99 (3H, s)	23,35
19	0,98 (3H, s)	20,72	C-10, C-18	0,96 (3H, s)	20,95
20	1,22 (3H, s)	31,56	C-12, C-13, C-14	1,26 (3H, s)	31,45
OAc-9	2,04 (3H, s)	21,33	-	1,89 (3H, s)	21,21
	-	171,06	-	-	170,00
OAc-15	2,33 (3H, s)	22,34	-	2,32 (3H, s)	22,36
	-	172,89	-	-	173,84
OBz-3	-	165,07	-	-	166,20
1'	-	130,07	-	-	131,35
2',6'	8,10 (1H, s), 8,12 (1H, s)	128,56	C-2', C-4', C-6', C7'	7,96 (2H, t, $J = 7,5$)	129,53
3',5'	7,53 (2H, m)	129,05	C-1', C-3',C-5', C-7'	7,44 (2H, t, $J = 15,0$)	129,23
4'	7,61 (1H, m)	133,29	C-1'	7,58 (1H, t, $J = 15,0$)	133,82
OBz-7	-	166,19	-		
1''	-	129,97	-		
2'',6''	7,43 (2H, d, $J = 8,0$)	128,72	C-2'', C-4'', C-6'', C7''		
3'',5''	7,92 (1H, d, $J = 8,0$) 7,94 (1H, s)	129,72	C-1'', C-3'',C-5'', C-7''		
4''	7,53 (1H, m)	133,03	C-1''		

^ađo trong CDCl₃, ^b125 MHz, ^c500 MHz, ^dđo trong axeton-d₆.

Bảng 3: Hoạt tính gây độc tế bào của 1-3

Nồng độ	LU-1				HepG-2				KB				RD			
	1	2	3	E	1	2	3	E	1	2	3	E	1	2	3	E
100 $\mu\text{g/ml}$	65,77	44,50	75,29	95,54	32,18	12,06	56,40	92,87	65,14	16,86	51,63	97,26	50,59	34,79	50,87	89,22
20 $\mu\text{g/ml}$	46,82	19,22	39,88	72,00	8,02	5,15	31,05	78,98	17,26	4,05	16,80	70,85	43,32	12,86	18,89	71,98
4 $\mu\text{g/ml}$	13,00	4,98	9,22	56,74	0,87	0,80	12,79	45,23	6,06	2,32	8,13	50,13	13,28	9,22	2,09	49,87
0,8 $\mu\text{g/ml}$	0,67	0,83	0,21	19,13	-0,22	0,44	2,06	26,87	1,98	0,22	3,39	16,24	0,87	-0,22	0,24	20,12
IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	22,23	>100	37,43	0,44	>100	>100	70,64	0,42	72,84	>100	95,77	0,54	70,31	>100	96,65	0,52

E: Ellipticine (Ellipticine được thử nghiệm ở các nồng độ 10 $\mu\text{g/ml}$; 2 $\mu\text{g/ml}$; 0,4 $\mu\text{g/ml}$ và 0,08 $\mu\text{g/ml}$).

4. KẾT LUẬN

Từ loài *Euphorbia tithymalodes*, đã phân lập và xác định cấu trúc của 1 hợp chất mới là 1 α ,13 β ,14 α -trihydroxy-3 β -benzoyloxy-7 β -methoxy-9 β ,15 β -diacetoxyjatrophane-5,11E-dien (1) cùng hai hợp chất đã biết là 1 α ,13 β ,14 α -trihydroxy-3 β ,7 β -dibenzoyloxy-9 β ,15 β -diacetoxyjatrophane-5,11E-dien (2) và 1 α ,7 β ,13 β ,14 α -tetrahydroxy-3 β -benzoyloxy-9 β ,15 β -diacetoxy-jatrophane-5,11E-dien (3). Đây là công bố lần đầu về cấu trúc của hợp chất 1 và lần đầu tiên phân lập được các hợp chất 2, 3 từ loài *Euphorbia tithymalodes* ở Việt Nam. Đã có đánh giá về hoạt tính gây độc tế bào của 3 hợp chất trên và hợp chất 1 thể hiện hoạt tính gây độc tế bào mạnh nhất.

Lời cảm ơn. Công trình được thực hiện với sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, mã số VAST04.10/14-15.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Võ Văn Chi. *Từ điển cây thuốc Việt Nam*. Nxb. Y học, Hà Nội, 283-284 (1999).
2. Phạm Hoàng Hộ. *Cây cỏ Việt Nam*, Nxb. Trẻ, quyển 2, 293 (1993).
3. Cầm Thị Ính, Nguyễn Mạnh Cường, Nguyễn Anh Hưng, Nguyễn Thanh Hương, Phạm Quốc Long. Tạp chí Hóa học, **51(3)**, 309-313 (2013).
4. A. Monks Scudiero D, Skehan P, Shoemaker R, Paull K, Vistica D, Hose C, Langley J, Cronise P, Vaigro-Wolff A, Journal of National Cancer Institute, **83(11)**, 757-766 (1991).
5. Wantana Mongkolvisut, Somyote Sutthivaiyaki. J. Nat. Prod., **70**, 1434-38 (2007).

Liên hệ: Cầm Thị Ính

Viện Hóa học các Hợp chất thiên nhiên – Nhà 1H
Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
Số 18, Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội
E-mail: camthiinh@gmail.com.