

Tạp chí Hóa học, **54**(5): 586-590, 2016  
DOI: 10.15625/0866-7144.2016-00369

## Các hợp chất methoxyflavonoid và coixol được phân lập từ cây cam thảo đất (*Scoparia dulcis* Linn)

Tôn Nữ Liên Hương<sup>1\*</sup>, Bùi Minh Phúc<sup>1</sup>, Huỳnh Diễm Tú<sup>1</sup>, Lê Thị Thùy Trang<sup>1</sup>

*Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ*

Đến Tòa soạn 25-5-2016; Chấp nhận đăng 25-10-2016

### Abstract

Chemical constituents of *Scoparia dulcis* Linn growing in An Giang province were investigated. The result showed that four compounds, including 5,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone (**1**), 5,7,8,4'-tetramethoxyflavone (**2**), 5,7-dihydroxy-6,8,3',4'-tetramethoxyflavone (**3**) and coixol (**4**) were isolated from the dichloromethane extract. In which, two methoxyl flavonoid (**1**) and (**2**) were firstly isolated from this material. These structures were elucidated by modern spectroscopic methods as ESI-MS, 1D- and 2D-NMR and by comparison to the published data. The study has been continued.

**Keywords.** *Scoparia dulcis* Linn, 5,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone, 5,7,8,4'-tetramethoxyflavone, 5,7-dihydroxy-6,8,3',4'-tetramethoxyflavone, coixol.

### 1. GIỚI THIỆU

Cam thảo đất có tên khoa học là *Scoparia dulcis* Linn thuộc họ *Scrophulariaceae*. Tùy theo từng vùng mà Cam thảo đất có tên gọi khác nhau: Dã cam thảo, Cam thảo nam hay Thổ cam thảo [2].

Cam thảo đất là loại thực vật thân thảo, mọc thành bụi cao khoảng 1 m. Lá mọc đối, thường mọc thành vòng xoắn, dài khoảng 3 cm, rộng 1,5 cm hình mũi mác hay bầu dục, mép có răng cưa thưa ở nửa cuối, gân lá hình lông chim. Thân cao 30-80 cm. Hoa lưỡng tính cánh hoa màu trắng, cuống hoa mảnh, cuống dài 0,8-1,5 cm. Đài hoa hình bầu dục, có thùy 4, thùy trên đỉnh tù, hơi cong và lớn hơn các thùy khác. Quả nang nhỏ, hình cầu màu nâu đen chứa nhiều hạt nhỏ [5]. Với thuận lợi vừa có sẵn trong tự nhiên, vừa không tốn kém, cam thảo đất từ lâu đã được sử dụng như một loại thảo dược với nhiều tác dụng: thanh nhiệt, giải độc, lợi tiểu, kháng khuẩn, kháng nấm, hạ sốt, và là một thành phần dẫn truyền không thể thiếu trong các bài thuốc nam.

Ở nước ta, việc khảo sát hóa học trên cam thảo đất còn hạn chế, ngoài các nghiên cứu của nhóm tác giả Phan Minh Giang [4]. Chúng tôi đã nghiên cứu và cô lập được nhiều hợp chất từ nguyên liệu thu tại An Giang và báo cáo trong bài này về bốn hợp chất gồm coixol và ba hợp chất methoxyflavon từ cao dichlorometan của cây.

### 2. NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

#### 2.1 Nguyên liệu

Mẫu nguyên liệu dùng nghiên cứu là toàn bộ cây Cam thảo đất (rễ, hoa, thân, lá, quả...) được thu hái ở tỉnh An Giang.

#### 2.2. Phương tiện

Dụng môi được sử dụng bao gồm: metanol (MeOH), diclorometan (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), cloroform (CHCl<sub>3</sub>), *n*-hexan (Hex), ete dầu hỏa (PE), etyl axetat (EA), axeton (Me<sub>2</sub>CO) (Chemsol), Việt Nam. Silica gel 60 và 60G (Merck) dùng trong sắc ký cột. Bản mỏng silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck) để tiến hành sắc ký lớp mỏng.

Phổ khối lượng (EST-MS) ghi trên máy Agilent Technologies và phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được ghi trên máy Bruker AM500-FT-NMR của Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

#### 2.3 Chiết xuất và cô lập

Mẫu nguyên liệu sau khi thu hoạch được rửa sạch, loại bỏ tạp, hong khô, sau đó xay nhuyễn thành bột (8 kg). Bột được tận trích với MeOH bằng phương pháp ngâm dầm, lọc bỏ bã, phần dịch chiết

được cô quay và thu hồi dung môi dưới áp suất thấp. Thực hiện nhiều lần thu được cao MeOH dạng sệt (1 kg).

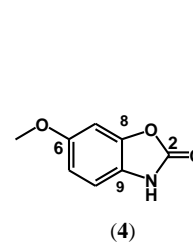
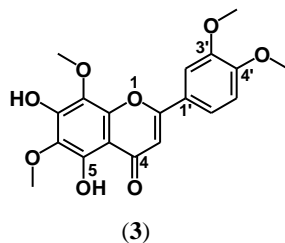
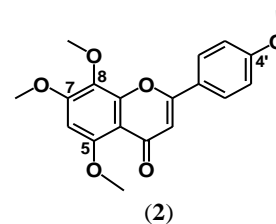
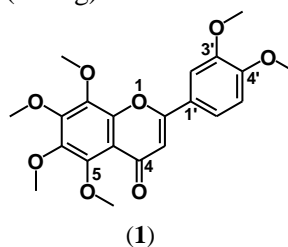
Cao MeOH hòa tan trong lượng nước vừa đủ, sau đó được chiết lỏng-lỏng lần lượt với các dung môi theo thứ tự tăng dần độ phân cực và cô quay thu được các cao ete dầu hòa (PE), diclorometan (DC, 80 g), etyl axetat (EA).

Với 40g cao DC tiến hành sắc ký nhanh-cột khô với hệ dung môi CHCl<sub>3</sub>:MeOH tăng dần độ phân cực, thu được năm phân đoạn P1-P5.

Tiếp tục sắc ký nhanh cột khô với phân đoạn P1 với hệ dung môi Hex:EA với độ phân cực tăng dần thu được năm phân đoạn PP1-PP5, ngoài ra thu được kết tinh hình kim, sau khi kết tinh lại trong MeOH nóng thu được hợp chất CTD-04 (3000 mg).

Sắc ký nhiều lần trên phân đoạn PP1 (8,13 g) thu được 2 hợp chất dạng bột mịn, màu trắng ngà ký hiệu CTD-01 (25 mg) và màu vàng ký hiệu CTD-03 (12 mg). Sắc ký nhiều lần trên phân đoạn PP3 thu

được hợp chất bột mịn, màu trắng, ký hiệu CTD-02 (15 mg).



Số liệu phổ NMR của các hợp chất lần lượt được ghi trong các bảng 1, 2 và 3.

Bảng 1: So sánh phổ NMR của CTD-01 với hợp chất nobiletin [1]  $\delta$  (ppm)

Vị trí	CTD-01		Nobiletin	
	<sup>1</sup> H-NMR (J, Hz)	<sup>13</sup> C-NMR	<sup>1</sup> H-NMR (J, Hz)	<sup>13</sup> C-NMR
2	-	161,1	-	161,0
3	6,62 (1H, s)	106,9	6,62 (1H, s)	106,7
4	-	177,3	-	177,4
5	-	148,4	-	144,0
6	-	144,1	-	138,0
7	-	151,4	-	151,4
8	-	138,0	-	138,0
9	-	147,7	-	147,7
10	-	114,9	-	114,8
1	-	124,0	-	124,0
2'	7,42 (1H, d, J = 2)	108,6	7,41 (1H, d, J = 2,1)	108,7
3'	-	149,3	-	149,3
4'	-	152,0	-	151,9
5'	7,0 (1H, d, J = 8,5)	111,3	6,99 (1H, d, J = 9,0)	111,0
6'	7,57 (1H, dd, J = 2; 8,5)	119,6	7,57 (1H, dd, J = 2,1; 9,0)	119,6
3'-OCH <sub>3</sub>	3,98 (3H, s)	56,1	3,98 (3H, s)	56,1
4'-OCH <sub>3</sub>	3,97 (3H, s)	56,0	3,97 (3H, s)	56,0
5-OCH <sub>3</sub>	3,96 (6H, s)	61,8	3,96 (6H, s)	62,3
6-OCH <sub>3</sub>		62,3		62,0
7-OCH <sub>3</sub>	4,11 (3H, s)	61,7	4,11 (3H, s)	61,8
8-OCH <sub>3</sub>	4,03 (3H, s)	61,9	4,03 (3H, s)	61,7

### 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

#### 3.1. Cấu trúc của CTD-01

Hợp chất CTD-01 có dạng bột, màu trắng ngà (25 mg). Từ phổ ESI-MS cho pic ion giả phân tử  $m/z = 403,1$  [M+H]<sup>+</sup> phù hợp với công thức phân tử

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub> (khối lượng phân tử là 402 amu).

Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): có 22 proton. Trong vùng từ trường thấp,  $\delta$  (ppm) 6,60-8,00 có 4H gồm một proton của liên kết đôi -HC=C< ở  $\delta_H = 6,62$  (1H, s, H-3) và 3 proton thuộc vòng thơm có 3 nhóm thế khác, trong đó có 1H ở  $\delta_H = 7,57$  (1H, dd, J = 2; 8,5, H-2') có tương quan ghép cặp vị trí *meta*

và *para* với 2H còn lại ( $J_{meta} = 2$  Hz,  $J_{para} = 8,5$  Hz). Ở vùng từ trường cao từ 3,90-4,20 ppm có các tín hiệu đặc trưng của 18H trong 6 nhóm metoxy ( $-OCH_3$ ).

Phổ  $^{13}C$ - và DEPT-NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): cho thấy có 21 tín hiệu cacbon. Một tín hiệu cacbon tứ cấp của cacbonyl ( $>C=O$ ) ở  $\delta = 177,3$  ppm ứng với C-4. Trong vùng  $\delta_C$ : 114,0-162,0 có 10C tứ cấp bao gồm 4C tứ cấp đặc trưng của khung flavon là C-2, C-9, C-10, C-1' và 6C tứ cấp của nhân thơm (C-5, C-6, C-7, C-8, C-3', C-4') có mang nhóm thế. Trong vùng  $\delta_C$ : 106,0-120,0 có bốn tín hiệu của cacbon bậc ba, trong đó một cacbon của nối đôi  $-HC=C<$  ở  $\delta = 106,9$  ppm (C-3) và 3 cacbon thuộc vòng thơm gồm C-2', C-5', C-6'. Ở vùng từ trường cao  $\delta_C$ : 56,0-63,0 có 6 tín hiệu của cacbon bậc nhất ứng với 6 nhóm metoxy.

Từ các dữ liệu phổ đã nêu, CTD-01 được đề nghị là hợp chất 5,6,7,8,3',4'-hexamethoxy flavone (thường gọi là nobiletin). Các số liệu phổ của hợp chất này hoàn toàn khớp với tài liệu tham khảo của Jie Chen và cộng sự (1997) [1].

### 3.2. Cấu trúc CTD-02

Hợp chất CTD-02 dạng bột mịn, màu trắng (15 mg). Phổ  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) có 18 proton. Trong vùng từ trường thấp có 6H bao gồm: 1 proton của liên kết đôi  $-HC=C<$  ở  $\delta_H$  6,6 ppm (1H, s, H-3),

1 proton của nhân thơm (vòng A) với  $\delta_H$  6,44 ppm (1H, s, H-6); ngoài ra khác với hợp chất (1) đã phân tích trên, có 2 tín hiệu mũi đôi với cường độ tích phân là 2, tương ứng với 4 proton thuộc vòng thơm có 2 nhóm thế đối xứng khác (vòng B), tại  $\delta_H$  7,02 ppm là (*d*,  $J = 9,0$  Hz, H-3', H-5') và  $\delta_H$  7,89 ppm (*d*,  $J = 9,0$  Hz, H-2', H-6'). Ở vùng 3,8-4,0 ppm chỉ có các tín hiệu đặc trưng của 12H trong 4 nhóm  $-OCH_3$ .

Phổ  $^{13}C$ - và DEPT-NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) cho thấy có 19 tín hiệu cacbon. Một tín hiệu cacbon tứ cấp đặc trưng của cacbonyl ( $>C=O$ ) ở  $\delta_C$  177,9 ppm ứng với C-4. Trong vùng  $\delta$  (ppm) 109,1-162,2 có 8C tứ cấp gồm 4C đặc trưng của khung flavon là C-1', C-2, C-9, C-10 và 4C tứ cấp của nhân thơm (C-4', C-5, C-7, C-8) mang 4 nhóm metoxy. Vùng  $\delta_C$  (ppm) 107-127,7 có năm tín hiệu cacbon bậc ba, trong đó một cacbon của nối đôi  $-C=C<$  ở  $\delta = 106,9$  ppm (C-3) và 4 cacbon metin trên vòng thơm gồm hai cặp cacbon tương đương là C-2', C-6' ( $\delta = 127,7$  ppm) và C-3', C-5' ( $\delta = 114,4$  ppm); còn một tín hiệu cacbon metin trên vòng thơm khác tại  $\delta_C$  92,6 ppm, ứng với C-6. Ở vùng từ trường cao hơn có tín hiệu của cacbon bậc nhất của 4 nhóm  $-OCH_3$ .

Dựa vào các dữ liệu phổ, hợp chất CTD-02 được đề nghị là hợp chất 5,7,8,4'-tetramethoxyflavone (còn có tên khác là tetra-*O*-methylisoscutearein). Các số liệu phổ của chất này hoàn toàn khớp với tài liệu tham khảo của Jie Chen và cộng sự (1997).

Bảng 2: So sánh phổ NMR của CTD-02 với hợp chất 5,7,8,4'-tetramethoxyflavone [1]  $\delta$  (ppm)

Vị trí	CTD-02		5,7,8,4'-tetramethoxyflavone	
	$^1H$ -NMR ( <i>J</i> , Hz)	$^{13}C$ -NMR	$^1H$ -NMR ( <i>J</i> , Hz)	$^{13}C$ -NMR
<b>2</b>	-	162,2	-	162,3
<b>3</b>	6,60 (1H, s)	107,0	6,60 (1H, s)	106,9
<b>4</b>	-	177,9	-	177,9
<b>5</b>	-	152,0	-	152,0
<b>6</b>	6,44 (1H, s)	92,6	6,44 (1H, s)	92,6
<b>7</b>	-	156,4	-	156,3
<b>8</b>	-	130,8	-	130,8
<b>9</b>	-	156,3	-	156,3
<b>10</b>	-	109,1	-	109,1
<b>1'</b>	-	123,9	-	123,8
<b>2' và 6'</b>	7,90 (1H, <i>d</i> , $J = 9,0$ )	127,9	7,90 (2H, <i>d</i> , $J = 9,0$ )	127,7
<b>3' và 5'</b>	7,02 (1H, <i>d</i> , $J = 9,0$ )	114,4	7,02 (2H, <i>d</i> , $J = 9,0$ )	114,5
<b>4'</b>	-	160,7	-	160,7
	4,01 (3H, s)	55,5	4,10	55,0
	3,98 (3H, s)	56,6	3,99	56,6
	3,88 (3H, s)	56,3	3,89	56,2
	3,96 (3H, s)	61,6	3,96	61,5

### 3.3. Cấu trúc của CTD-03

Phổ  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$  ppm): Trong vùng từ trường thấp xuất hiện 1 tín hiệu proton của nhóm  $-\text{OH}$  kiềm nổi  $\delta_{\text{H}}$  12,73 (*s*, 1H, 5-OH), có 4 tín hiệu proton  $\delta_{\text{H}}$  7,57-7,91 (1H, *dd*,  $J_1 = 8,5$ ;  $J_2 = 2,2$  Hz; H-6');  $\delta_{\text{H}}$  7,41 (1H, *d*,  $J = 2,2$  Hz; H-2');  $\delta_{\text{H}}$  7,01 (1H, *d*,  $J = 8,5$  Hz; H-5') và  $\delta_{\text{H}}$  6,59 (1H, *s*, H-3); và còn có tín hiệu đơn của OH ở vị trí 7 tại  $\delta_{\text{H}}$  6,48 (*s*). Ngoài ra, ở vùng từ trường cao hơn, tại  $\delta_{\text{H}}$  (3,97–4,04) có 4 tín hiệu proton đặc trưng của 4 nhóm methoxy.

Phổ  $^{13}\text{C}$ - kết hợp với phổ DEPT-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) có tín hiệu 19 cacbon của khung flavon ( $\delta_{\text{C}}$  103,9-182,9) và 4 nhóm methoxy ( $\delta_{\text{C}}$  56,0-61,7) tương thích với phổ proton đã phân tích. Khung flavon gồm 1 cacbon carbonyl  $\delta_{\text{C}}$  182,9 (C-4); 10 cacbon tứ cấp khác tại  $\delta_{\text{C}}$  123,7 (C-1'), 149,4 (C-3'), 148,7 (C-4'), 163,7 (C-2), 148,4 (C-5), 130,7 (C-6), 152,4 (C-7), 103,9 (C-8), 145,7 (C-9), 104,6 (C-10).

Trên phổ HMBC nhận được các tương quan của proton tại  $\delta_{\text{H}}$  6,59 với các cacbon tại  $\delta_{\text{C}}$  163,6 (C-2) và 182,9 (C-4); proton  $\delta_{\text{H}}$  12,75 với các cacbon có  $\delta_{\text{C}}$  104,6 (C-10) và  $\delta_{\text{C}}$  130,7 (C-6) cũng chứng minh 2 proton này lần lượt là H-3 và H-5. Như vậy, CTD-03 được đề nghị là 5,7-dihydroxy-6,8,3',4'-tetramethoxyflavone (thường gọi là hymenoxin).

### 3.4. Cấu trúc của CTD-04

Hợp chất CTD-04 kết tinh hình kim, không màu, là hợp chất có hàm lượng cao trong cao diclorometan của cây Cam thảo đất. Phổ khối lượng

ESI-MS (positive) cho mảnh cơ bản ion giả phân tử  $m/z$  166,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$  cho phép suy luận hợp chất có chứa số lẻ nguyên tử nitơ; ngoài ra có vài mảnh khác như  $m/z$  149,0  $[\text{M}-\text{OH}]^+$ ;  $m/z$  130,0  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{N}]^+$  phù hợp với công thức phân tử  $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_3\text{N}$  ( $M = 165$  amu) với độ bất bão hòa là 6.

Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) trong vùng từ trường thấp có 3 tín hiệu proton gồm có 1 mũi đôi ghép *meta*  $\delta_{\text{H}}$  6,86 (1H; *d*; 2,5), 1 mũi đôi ghép *ortho*  $\delta_{\text{H}}$  6,95 (1H; *d*; 8,5) và 1 mũi đôi-đôi vừa ghép *meta* vừa ghép *ortho*  $\delta_{\text{H}}$  7,73 (1H; *dd*; 2,0; 8,5) chứng tỏ 3 proton này cùng thuộc 1 vòng thơm. Ngoài ra còn có tín hiệu proton của 1 nhóm methoxy với độ dịch chuyển hóa học  $\delta_{\text{H}}$  3,78 ppm (3H; *s*). Phổ  $^{13}\text{C}$ - kết hợp với phổ DEPT-NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) cho thấy CTD-04 có 8 cacbon. Có ba tín hiệu cacbon metin của vòng thơm tại  $\delta_{\text{C}}$  110,9; 110,6; 98,0 và ba tín hiệu cacbon tứ cấp ở vùng từ trường tương đối thấp ( $\delta_{\text{C}}$  157,6; 146,0; 124,9) chứng tỏ có mang dị nguyên tố như oxi và nitơ.

Vậy, với một vòng thơm benzen (có 3 nhóm thế), một cacbon carbonyl và một nhóm methoxy ứng với 8 cacbon và độ bất bão hòa là 5, suy ra phân tử CTD-04 cần có thêm một vòng thơm nữa có dị nguyên tố nitơ, từ đó cấu trúc được đề nghị là khung benzoxazinone.

Như đã phân tích CTD-04 được nhận danh là 6-methoxybenzoxazinone (tên IUPAC: 6-methoxy-3*H*-1,3-benzoxazol-2-one, tên thông thường là coixol); và khi so sánh với tài liệu tham khảo [3] thì hầu hết dữ liệu là trùng khớp.

Bảng 3: So sánh số liệu phổ NMR của CTD-04 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) và coixol ( $\delta^{\#}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ )

Vị trí	DEPT	$\delta_{\text{H}}$ (J Hz)	$\delta^{\#}_{\text{H}}$ (J Hz)	$\delta_{\text{C}}$	$\delta^{\#}_{\text{C}}$
	>C=O	-	-	157,5	155,1
4	CH	6,95 (1H; <i>d</i> ; 8,5)	7,02 (1H; <i>d</i> )	110,9	109,9
5	CH	6,73 (1H; <i>dd</i> ; 8,5; 2,5)	6,72 (1H; <i>dd</i> )	110,6	109,1
6	C	-	-	157,6	155,4
7	CH	6,86 (1H; <i>d</i> ; 2,0)	6,97 (1H; <i>d</i> )	98,0	97,1
8	C	-	-	124,9	123,9
9	C	-	-	146,0	144,3
<b>OCH<sub>3</sub></b>	-CH <sub>3</sub>	3,78 (3H; <i>s</i> )	-	56,4	55,8

## 4. KẾT LUẬN

Như vậy, cùng với hợp chất coixol (**4**), ba hợp chất flavon mang nhiều nhóm thế methoxy đã được phân lập, xác định cấu trúc hóa học và được nhận danh là: 5,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone (**1**); 5,7,8,4'-tetramethoxyflavone (**2**) và 5,7-dihydroxy-6,8,3',4'-tetramethoxyflavone (**3**). Trong đó, hai hợp chất: 5,6,7,8,3',4'-hexa methoxyflavone và 5,7,8,4'-

tetramethoxyflavon lần đầu tiên được biết đến có trong cây này.

Việc phân lập và xác định thêm các methoxyflavon này là đóng góp mới về thành phần hóa học của cây Cam thảo đất thu tại tỉnh An Giang. Các nghiên cứu trên những phân đoạn còn lại và cao ethyl axetat đang được tiếp tục thực hiện và báo cáo tại Hội thảo toàn quốc về nghiên cứu hợp chất thiên nhiên lần 5.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chen J., Antonio M. M., and Wilbur W. W. *Two new polymethoxylated flavones, a class of compounds with potential anticancer activity, isolated from cold pressed Dancy tangerine Peel oil solids*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, **45**, 364-368 (1997).
2. Đỗ Tất Lợi. *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nxb. Y học (2001).
3. Nagao T., Otsuka H., Kohda H., Sato T. and Yamasaki K. *Benzoxazinones from Coix lachrymans* *jobi* Var. *Ma-yuen*, Phytochemistry, **24**, 2959-2962 (1985).
4. Phan Minh Giang, Phan Tong Son, Katsuyoshi Matsunami and Hideaki Otsuka. *Chemical and biological evaluation on Scopadulane-type diterpenoids from Scoparia dulcis of Vietnamese origin*, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, **54**, 546-549 (2006).
5. Võ Văn Chi. *Từ điển cây thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học (1999).

Liên hệ: **Tôn Nữ Liên Hương**

Trường Đại học Cần Thơ, Khoa Khoa học tự nhiên  
Khu 2, Đường 3/2, Phường Xuân Khánh, Quận Ninh Kiều, Thành phố Cần Thơ  
E-mail: [tnluong@ctu.edu.vn](mailto:tnluong@ctu.edu.vn); Điện thoại: 0939156066.