

CHEMICAL COMPOSITIONS AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES OF *MAGNOLIA CHEVALIERI*

THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH KHÁNG VIÊM CỦA LÁ LOÀI MỠ PHÚ THỌ (*Magnolia chevalieri*)

Lý Thị Thu Hoài

Trường Đại học Quảng Bình

ABSTRACT: From EtOAc extract of leaves of *Mo Phu Tho* (*Magnolia chevalieri*) species collected in Tuyen Quang, Vietnam, 5 substances were isolated: Caryolane-1,9- β -diol (3), Caryophyllenol-II (4), trans-2-Phyten-1-ol (5), 1-pentacosanol (6) and a mixture of two substances (β -Caryophyllene oxide (1), Humulenen oxide (2)) in a mass ratio of 1: 1. Except for 7 (obovatul), all compounds were isolated for the first time from *Magnolia chevalieri*. The results of biological activity showed that obovatol (7) exhibited good inhibitory activity on NO production with an IC_{50} value of 42.87 μ M, (Standard L-NMMA has an IC_{50} value of 40.59 μ M). The research results provide important scientific data supporting the use of leaves from the *Manglietia phuthoensis* species for treating inflammation in traditional medicine, and serve as a basis for further studies on the application of this species in the field of medicine and pharmacy.

Keywords: *Magnolia chevalieri*, *Mo Phu Tho*, obovatol.

TÓM TẮT: Từ cặn chiết EtOAc của lá loài Mỡ Phú Thọ (*Magnolia chevalieri*) thu tại Tuyên Quang đã phân lập được 5 chất sạch: Caryolane-1,9- β -diol (3), Caryophyllenol-II (4), Trans-2-Phyten-1-ol (5), 1-pentacosanol (6) và một hỗn hợp 2 chất (β -Caryophyllene oxide (1), Humulenen oxide (2)) với tỉ lệ khối lượng là 1: 1. Ngoại trừ 7 (obovatul), các hợp chất đều lần đầu tiên được phân lập từ loài Mỡ Phú Thọ. Kết quả thăm dò hoạt tính cho thấy, obovatol (7), thành phần chính trong dịch chiết EtOAc thể hiện hoạt tính ức chế sản sinh NO khá tốt với giá trị IC_{50} là 42,87 μ M (Chất chuẩn L-NMMA có giá trị IC_{50} = 40,59 μ M). Kết quả nghiên cứu cung cấp dữ liệu khoa học quan trọng chứng minh cho việc sử dụng lá loài Mỡ Phú Thọ để chữa viêm trong y học cổ truyền và là cơ sở để tiếp tục nghiên cứu ứng dụng loài này trong lĩnh vực y dược.

Từ khóa: *Magnolia chevalieri*, Mỡ Phú Thọ, obovatol.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mỡ Phú Thọ (*Magnolia chevalieri*) là loài thân gỗ lớn, chiều cao lên tới 25 - 30 m, đường kính có thể đạt 50 - 60 cm. Lá đơn mọc cách, phiến lá hình trái xoan dài, to 17 x 6 cm, đầu tù, đáy nhọn, không lông, gân nổi rõ ở cả hai mặt, cuống lá mảnh, dài 2 cm. Hoa màu trắng phớt vàng, ra hoa vào tháng 4 - 5. Quả kép hình trụ, chín vào tháng 7 - 9. Hạt có lớp vỏ giả màu đỏ, lớp trong màu đen nhẵn bóng, có mùi thơm [1]. Phân

bố ở nhiều nơi như: Châu Á, châu Âu, Bắc Mỹ. Khu vực Đông Nam Á loài này phân bố ở Việt Nam và Lào [2]. Ở Việt Nam, Mỡ Phú Thọ phân bố ở các tỉnh/thành phố Phú Thọ, Lào Cai, Vĩnh Phúc, Hà Nội, Quảng Ninh, Tuyên Quang và Thanh Hóa, Hà Tĩnh, Quảng Bình [3].

Trong y học cổ truyền Việt Nam, lá Mỡ Phú Thọ được sử dụng làm thuốc chống viêm [4]. Trong Danh mục Sách Đỏ thế giới (The Red List of Magnoliaceae, 2016) loài

Magnolia chevalieri (Dandy) V.S. Kumar, thuộc họ Magnoliaceae được xếp vào loài thiếu dữ liệu để đánh giá [5]. Tuy nhiên, cho đến nay mới chỉ có Phan Văn Kiệm (2009) [1] công bố về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của loài này. Trong đó, hai phenyl glycoside: manglieside A và B, bốn lignan: manglieside D, manglieside E, 3-methoxy magnolol, obovatol và một megastiman: manglieside C đã được phân lập. Kết quả thử hoạt tính sinh học cho thấy, hợp chất manglieside B và manglieside E có khả năng làm tăng sự phát triển của tế bào xương MC3T3-E1 một cách đáng kể [6]. Nghiên cứu này tiến hành phân tích thành phần hóa học của dịch chiết và thăm dò hoạt tính kháng viêm của lá loài Mỡ Phú Thọ.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Loài Mỡ Phú Thọ (*Magnolia chevalieri* (Dandy) V. S. Kumar.), thuộc chi Mộc Lan (*Magnolia*), họ Ngọc Lan (Magnoliaceae). Mẫu cành và lá được thu tại Khu Bảo tồn Thiên nhiên Na Hang, huyện Na Hang, tỉnh Tuyên Quang tháng 7 năm 2017 (Hình 1). Tên khoa học được giám định bởi Trần Huy Thái (Viện Sinh Thái và Tài nguyên Sinh vật). Mẫu tiêu bản (TQ1701) được lưu giữ tại Viện Sinh Thái và Tài nguyên Sinh vật, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.2. Hoá chất và thiết bị

Hoá chất: Sử dụng bản mỏng tráng sẵn silica gel Merck 60F254, có độ dày 0,2 mm. Sắc ký cột với silica gel cỡ hạt 197-400 mesh (0,040 - 0,063 mm), silica gel cỡ hạt 70 - 200 mesh cho cột tiếp theo. Sắc ký cột pha đảo Rp-18. Sắc ký lọc gel Sephadex LH-20 Merck, nhựa Diaion HP-20. Dung



Hình 1. Mẫu lá loài Mỡ Phú Thọ thu hái tại Tuyên Quang, Việt Nam

môi: *n*-hexane, dichlormethane, ethyl acetate, methanol. Một số hóa chất khác như vanilin, CH_3COOH , axit H_2SO_4 , thuốc thử Dragendorff dùng cho các chất alkaloid.

Thiết bị: Máy Bruker Avance 500 MHz (Đức), Agilent LC-MSD-Trap SL, máy cất quay chân không máy sấy, siêu âm, dụng cụ thủy tinh, đèn tử ngoại (UV Bloblock) bước sóng $\lambda = 254 \text{ nm}$ và 365 nm , các loại cột sắc ký với kích cỡ khác nhau.

2.3. Chiết xuất và phân lập các hợp chất từ lá loài Mỡ Phú Thọ

Mẫu lá loài Mỡ Phú Thọ được rửa sạch, cắt nhỏ, phơi khô, xay thành bột rồi ngâm chiết lần lượt với các dung môi *n*-hexan, EtOAc và $\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O}$ (9 : 1). Sau khi cất loại dung môi ở áp suất thấp thu được các cặn chiết tương ứng. Sử dụng phối hợp các phương pháp sắc ký cột để phân lập và tinh chế các hợp chất. Cấu trúc của các hợp chất được xác định bằng cách sử dụng kết hợp các phương pháp phổ hiện đại HR-ESI-MS, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, DEPT,

HSQC, HMBC, COSY, NOESY,...

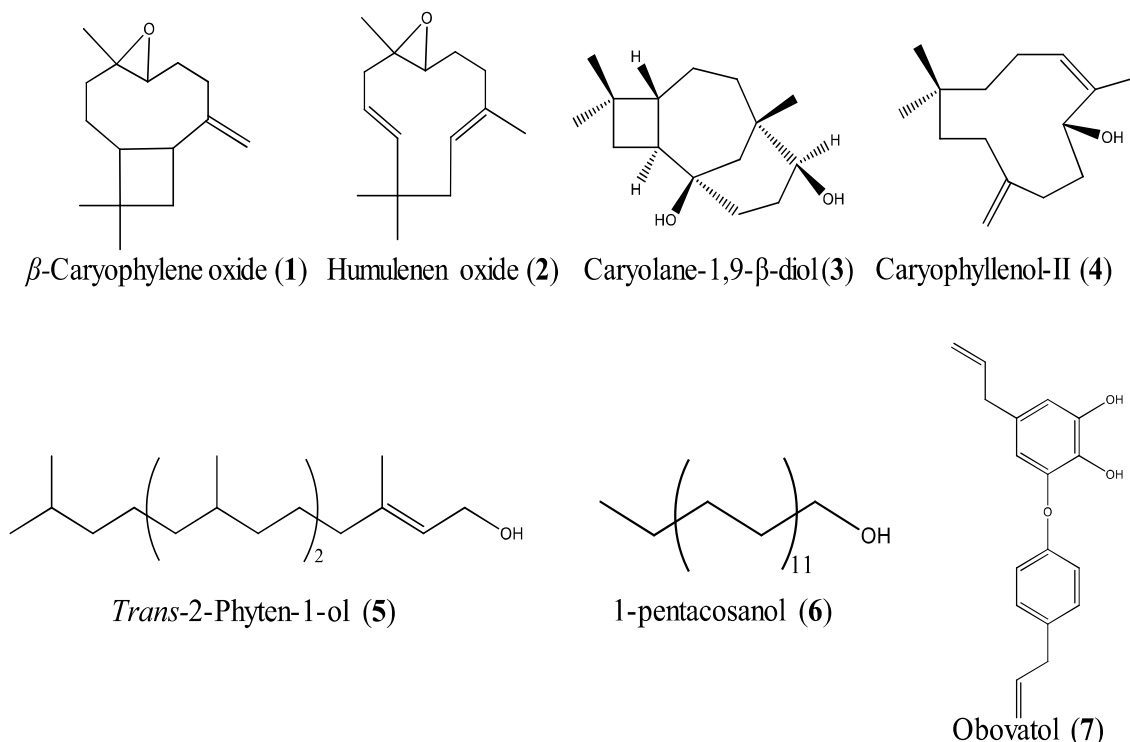
2.4. Thăm dò hoạt tính ức chế sản sinh NO

Khảo sát hoạt tính ức chế sản sinh NO kích thích bởi LPS trên đại thực bào

RAW264.7 của một số hợp chất phân lập được.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các hợp chất phân lập được từ dịch chiết lá loài Mỡ Phú Thọ



Hình 2. Cấu trúc của các hợp chất phân lập từ dịch chiết EtOAc

Mẫu lá loài Mỡ Phú Thọ (*Magnolia chevalieri*; 1,2 kg) được rửa sạch, cắt nhỏ, phơi khô, xay thành bột rồi ngâm chiết lần lượt với các dung môi *n*-hexan, EtOAc và MeOH : H₂O (9 : 1). Sau khi cất loại dung môi ở áp suất thấp thu được các cặn chiết tương ứng: *n*-hexane (MC1; 5,0 g), EtOAc (MC2; 40,6 g) và MeOH : H₂O (MC3; 46,3 g). Cặn chiết EtOAc (MC2; 40,6 g) được đưa lên SKC silica gel bằng hệ dung môi *n*-hexane : EtOAc (98 : 2 → 50 : 50) thu được 25 phân đoạn (MC2.1 → MC2.25). Phân đoạn MC2.4 (2,46 g) được chạy SKC

Silica gel với hệ dung môi *n*-hexane 100% → *n*-hexane: EtOAc (99: 1 → 97: 3) thu được 5 phân đoạn (MC2.4.1 → MC2.4.5). Phân đoạn MC2.4.4 (719,2 mg) chạy sắc cột Sephadex LH-20 lặp lại nhiều lần thu được 15,2 mg hỗn hợp 2 chất **1** (Humulene oxide) và **2** (β -Caryophyllene oxide). Phân đoạn MC2.8 (1,28 g) được tiếp tục chạy SKC silica gel với hệ dung môi *n*-hexane: CH₂Cl₂ (tỉ lệ 99: 1 → 80: 20) thu được 12 phân đoạn (MC2.8.1 → MC2.8.12). Phân đoạn MC2.8.5 (74,9 mg) được thực hiện chạy cột silica gel với hệ dung môi *n*-

hexane: EtOAc (95: 5 $\rightarrow$ 70: 30) thu được phân đoạn có chất kết tinh màu trắng **6** (1-pentacosanol, 4.0 mg). Phân đoạn MC2.9 (7.0 g) được chạy SKC silica gel với hệ dung môi *n*-hexane: CH₂Cl₂: MeOH (95 : 5: 0,5) thu được 7 phân đoạn (MC2.9.1 $\rightarrow$ MC2.9.7). Phân đoạn MC2.9.5 (56,6 mg) được chạy SKC Silica gel với hệ dung môi *n*-hexane 100% $\rightarrow$ *n*-hexane : CH₂Cl₂ : MeOH (99 : 1 : 1 $\rightarrow$ 95 : 5 : 1) thu được chất sạch **5** (*trans*-2-phyten-1-ol, 2,9 mg). Phân đoạn MC2.9.6 (174,7 mg) được chạy SKC Sephadex LH-20 với hệ dung môi *n*-hexane: CH₂Cl₂ : MeOH (1 : 1 : 2) thu được 2 phân đoạn (MC2.9.6.1 $\rightarrow$ MC2.9.6.2). Tiếp tục thực hiện SKC Silica gel phân đoạn MC2.9.6.2 (89,9 mg) được chất sạch **4** (Caryophyllenol-II, 8,7 mg). Phân đoạn MC2.12 (2,16 g) được chạy SKC silica gel với hệ dung môi *n*-hexane: acetone (9 : 1) thu được 4 phân đoạn (MC2.12.1 $\rightarrow$ MC2.12.4). Phân đoạn MC2.12.3 (491,0

mg) được chạy SKC Rp thu được chất sạch **7** (Obovatol, 61,0 mg). Phân đoạn MC2.18 (18,7 g) được thực hiện chạy SKC silica gel với hệ dung môi EtOAc: *n*-hexane (1 : 1 $\rightarrow$ 6 : 4) thu được 12 phân đoạn (MC2.18.1 $\rightarrow$ MC2.18.12). Phân đoạn MC2.18.5 (1,5 g) được chạy SKC Rp với hệ dung môi MeOH: H₂O tỉ lệ 2 : 1 thu được thu được chất sạch **3** (Caryolane-1,9- β -diol, 81,0 mg).

3.2. Kết quả thăm dò hoạt tính sinh học

Mỡ Phú Thọ (*Magnolia chevalieri*) được dùng để điều trị các bệnh viêm nhiễm trong y học cổ truyền, vì vậy đã khảo sát hoạt tính ức chế sản sinh NO kích thích bởi LPS trên đại thực bào RAW264.7 của một số hợp chất, **3**, **7** và hỗn hợp **1**, **2**. Kết quả cho thấy, hợp chất **7** thể hiện hoạt tính ức chế sản sinh NO với giá trị IC₅₀ là 42,87 μ M, so với chất chuẩn L-NMMA IC₅₀ là 40,59 μ M (Bảng 1). Hỗn hợp **1** và **2** và hợp chất **3** không cho hoạt tính ức chế sản sinh NO.

Bảng 1. Hoạt tính ức chế sản sinh NO của các hợp chất phân lập được từ loài Mỡ Phú Thọ

Hợp chất	IC ₅₀ (μ M)
1 và 2	>200
3	>200
7	42.87 $\pm$ 1.11
<i>L</i> -NMMA	40.59 $\pm$ 0.47
<i>(Chất đối chứng)</i>	

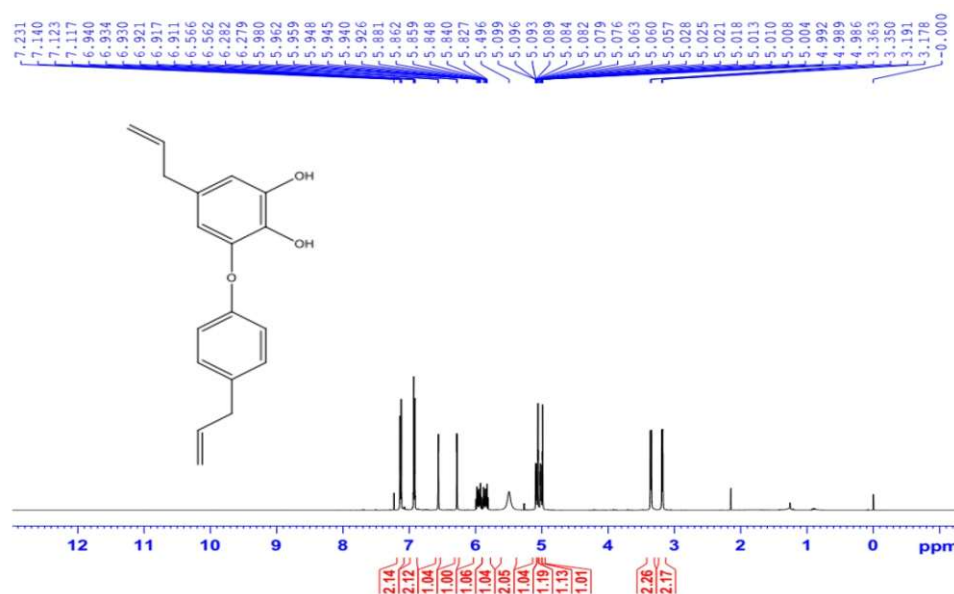
4. BÀN LUẬN

Từ căn chiết EtOAc của lá loài Mỡ Phú Thọ thu tại Tuyên Quang đã phân lập được **5** chất sạch (**3-7**) và một hỗn hợp hai chất (**1** và **2**) với tỉ lệ khối lượng là 1 : 1. Hợp chất (**7**) được phân lập ở dạng dầu, không

màu. Phổ ESI-MS xuất hiện tín hiệu tại m/z = 281 [M-H]⁻. Phổ ¹H NMR cho tín hiệu của 18 proton, trong đó có 4 nhóm tín hiệu nằm trong vùng proton của nhân thơm ứng với các giá trị δ_H 7.13 (2H, d, J = 8.5, H-2', H-6'), 6.93 (2H, d, J = 8.5, H-3', H-5'), 6.56

(1H, d, $J = 2.0$, H-4), 6.28 (1H, d, $J = 1.5$, H-6). Tín hiệu ở δ_H 5.50 (2H, br, s, OH) là tín hiệu của 2 proton OH vòng phenol. 4 tín hiệu nằm trong vùng olefin, trong đó có 2 tín hiệu của nhóm =CH ứng với δ_H 5.95 (1H, m, H-8'), 5.85 (1H, m, H-8) và 4 tín hiệu của 2 nhóm =CH₂ ứng với δ_H 5.01 (1H, d, $J = 1.5$, H-9a), δ_H 5.06 (1H, d, $J = 1.5$, H-9b), 5.03 (1H, d, $J = 1.5$, H-9'a) và 4.99 (1H, d, $J = 1.5$, H-9'b). Hai tín hiệu còn lại là của aryl-CH₂-CH = ứng với δ_H 3.35 (2H, d, $J = 6.5$, H-7') và δ_H 3.18 (2H, d,

$J = 6.5$, H-7). Tín hiệu của nhóm hydroxyl ở δ_H 5.04 (2H, br s, OH). Phổ ¹³C NMR xuất hiện 16 tín hiệu carbon, trong đó có 14 tín hiệu nằm trong vùng của nhân thơm và olefin ứng với các giá trị δ_C 155.07 (C-1'), 144.86 (C-1), 143.78 (C-3), 137.40 (C-8'), 137.25 (C-8), 135.30 (C-2), 132.99 (C-4'), 132.59 (C-5), 129.90 (C-3', 5'), 117.93 (C-2', 6'), 115.92 (C-9'), 115.81 (C-9), 111.26 (C-6), 110.75 (C-4). Chỉ có 2 tín hiệu nằm trong vùng alkyl no ứng với δ_C 39.68 (C-7') và 39.45 (C-7).



Hình 3. Phổ ¹H NMR của hợp chất (7)

Dựa trên các dữ liệu phổ phân tích ở trên kết hợp với phổ 2 chiều HSQC và so sánh với tài liệu [7], hợp chất **7** được xác định là **Obovatol**, một hợp chất neolignan, CTPT là C₁₈H₁₈O₃. Hợp chất này trước đây đã được phân lập từ loài Mỡ Phú Thọ [1], loài *Magnolia henry* [8], *Magnolia obovata* Thumb., *Magnolia watsonii*, *Magnolia officinalis* [9]. Obovatol có

nhiều hoạt tính như chống ung thư, chống viêm và giải lo âu. Obovatol có tác dụng thúc đẩy sự phát triển của các neuron thần kinh. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy, obovatol có hiệu lực ức chế mạnh hoạt động của S-mephenytoin hydroxylase (một trong số các enzyme P450 chính trong gan người) qua trung gian CYP2C19 với giá trị IC₅₀ là 0,8 μ M, có thể có tác động đến

tương tác thuốc - thuốc. Obovatol còn có khả năng ức chế đáng kể sự kết tập tiểu cầu do collagen với IC_{50} là $2,4 \pm 0,8$. Ngoài ra, sự kết hợp nồng độ thấp của obovatol (1 và 2 μM) với NGF (50 ng/ml) hoặc với BDNF (10 ng/ml) làm tăng cường đáng kể sự phát triển của neurite thần kinh của chuột [7]. Đáng chú ý hoạt tính kháng viêm của obovatol tiếp tục được nghiên cứu nhiều trong lĩnh vực y dược trong những năm gần đây [10]. Chun Yang và cộng sự (2021) đã bán tổng hợp được 16 dẫn xuất từ obovatol (phân lập từ lá loài *Magnolia obovata* Thunb.) và đánh giá *in vitro* cho thấy, 8 hợp chất thể hiện hoạt tính đối với 4 loại nấm, đặc biệt là nấm *Fusarium solani* [11].

Ngoại trừ 7 (obovatol), các hợp chất đều lần đầu tiên được phân lập từ loài *Magnolia chevalieri*. Tuy nhiên, obovatol là thành phần chính có mặt trong thành phần của loài mỡ Phú Thọ và là hoạt chất thể hiện hoạt tính chống viêm tốt. Kết quả trên đã giải thích về mặt khoa học cho việc ứng dụng loài mỡ Phú Thọ để chống viêm

trong y học cổ truyền. Đồng thời, tạo cơ sở ban đầu cho việc tiếp tục nghiên cứu ứng dụng trong lĩnh vực y dược đối với loài này.

5. KẾT LUẬN

Từ cặn chiết EtOAc của lá loài Mỡ Phú Thọ (*Magnolia chevalieri*) đã phân lập và xác định cấu trúc của 5 hợp chất sạch và 1 hỗn hợp 2 chất (với tỉ lệ khối lượng là 1 : 1), bao gồm: 4 sesquiterpene (2 chất sạch và một hỗn hợp), 1 diterpenoid, 1 alcohol béo và 1 neolignan. Trừ hợp chất 7 (obovatol), 5 hợp chất còn lại và 1, 2 (được phân lập ở dạng hỗn hợp 1 : 1) là lần đầu tiên được phân lập từ loài Mỡ Phú Thọ. Kết quả thăm dò hoạt tính ức chế sản sinh NO kích thích bởi LPS trên đại thực bào RAW264.7 cho thấy, obovatol (7) thể hiện hoạt tính ức chế sản sinh NO khá với giá trị IC_{50} là 42,87 μM , (Chất chuẩn L-NMMA có giá trị $IC_{50} = 40,59 \mu M$). Obovatol cũng là thành phần chính trong dịch chiết EtOAc. Đây là dữ liệu khoa học chứng minh cho việc sử dụng lá loài Mỡ Phú Thọ để chữa viêm trong y học cổ truyền.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Phan Văn Kiệm (2009), *Nghiên cứu hóa học và hoạt tính sinh học của một số cây thuốc dân tộc Việt Nam nhằm tạo sản phẩm thuốc có giá trị cao phục vụ cuộc sống*, Báo cáo tổng kết nhiệm vụ hợp tác quốc tế theo Nghị định thư Việt Nam - Italia (2006 - 2008), Bộ Khoa học và Công nghệ.
- [2] Nguyễn Tiến Bân (2003), *Magnoliaceae Juss, Họ Ngọc lan. Danh mục các loài thực vật Việt Nam*, Nxb Nông nghiệp Hà Nội, tập 2, 7 - 16.
- [3] Ha Van Huan, Luu Thi Thao Nguyen, Nguyen Minh Quang (2018), *To create DNA barcode of Magnolia chavelieri* (Dandy) V.S. Kumar for indentification species and researching genetic diversity, Biotechnology and Seedling, 2.
- [4] Phạm Hoàng Hộ (1999), *Cây cỏ Việt Nam*, Nxb Trẻ, tập 1 (quyển 1), 315 - 317.
- [5] Malin Rivers, Emily Beech, Lydia Murphy and Sara Oldfield (2016), *The Red list of Magnoliaceae*, Revised and extended, BGCI, Richmond, UK.
- [6] Nguyễn Quang Hiếu, Nguyễn Tiến Hiệp, Từ Bảo Ngân, Nguyễn Sinh Khang (2015), *Kết quả nghiên cứu bước đầu về*

thành phần phân loài thuộc họ Ngọc lan (Magnoliaceae Juss.) tại tỉnh Hà Giang và đánh giá tình trạng bảo tồn của chúng, Hội nghị Khoa học toàn quốc về Sinh thái và Tài nguyên sinh vật lần thứ 6.

- [7] Kazuo I, Toshiyuki I, Kazuhiko I, Masa T, Masao H, Tsuneo N. (1982), *Obovatol and Obovatal, novel biphenyl ether lignans from the leaves of Magnolia obovata* Thunb. Chem. Pharm. Bull., 30 (9), 3347 - 3353.
- [8] Qi Song and Nikolaus H. Fischer (1999), *Biologically active lignans and neolignans from Magnolia species*, Revista de la Sociedad Quimica De Mexico, 43 (6), 211 - 218.
- [9] Satyajit D. Sarker và Yuji Maruyama (2002), *Magnolia: The genus Magnolia*, Taylor & Francis.
- [10] Jeongeun Kim, Huijeong Ahn, Byung - Cheol Han, Hyunjung Shin, Jin - Chul Kim, Eui - Man Jung, Juyeol Kim, Heejung Yang, Jeonghyun Lee, Seung Goo Kang, Seung - Ho Lee, Geun - Shik Lee (2019), *Obovatol inhibits NLRP3, AIM2, and non-canonical inflammasome activation*, Phytomedicine, 63 (3), 153019.
- [11] Chun Yang, Lili Song, Zhong Miao, Lingyun Jiang, Ting Li, Xiaoyan Zhi, Xiaojuan Hao and Hui Caon (2021), *Discovery of novel obovatol-based phenazine analogs as potential antifungal agents: synthesis and biological evaluation in vitro*, Z. Naturforsch., 76 (3-4)b, 173 - 179.

Liên hệ:

TS. Lý Thị Thu Hoài

Phòng Đào tạo và Quản lý sinh viên, Trường Đại học Quảng Bình

Địa chỉ: 18 Nguyễn Văn Linh, Phường Đồng Thuận, Tỉnh Quảng Trị

Email: lythuhoaiqb@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/5/2025

Ngày gửi phản biện: 15/5/2025

Ngày duyệt đăng: 15/12/2025