

HOẠT CHẤT ỨC CHẾ TẾ BÀO UNG THƯ VÚ TRONG QUẢ CÂY THÔI CHANH TRẮNG (*Tetradium ruticarpum*)

Nguyễn Phi Hùng¹, Trần Quốc Toàn¹, Nguyễn Anh Tuấn^{2,3}, Trịnh Ngọc Thảo Vy⁴,
Ngô Thị Ngọc Yên⁴, Tô Đạo Cường⁵ và Đặng Ngọc Quang^{2*}

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

²Khoa Hóa học, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

³Trường Trung học cơ sở và Trung học phổ thông Lê Quý Đôn, Hà Nội

⁴Khoa Y Dược, Trường Đại học Tây Nguyên

⁵Khoa Dược, Trường Đại học Phenikaa

Tóm tắt. Ba hợp chất alkaloid là rutaecarpine (**1**), evodiamine (**2**), schinifoline (**3**) và một hợp chất phenylpropanoid là integrifoliodiol (**4**) đã được tinh sạch từ dịch chiết của quả cây Thôi chanh trắng *Tetradium ruticarpum* (A. Juss.) T. G. Hartley thu tại Lạng Sơn. Cấu trúc của chúng được xác định bằng các phương pháp phổ hiện đại như phổ khối (MS) và phổ cộng hưởng từ hạt nhân hai chiều (2D NMR). Cả bốn hợp chất đều được nghiên cứu khả năng kháng tế bào ung thư vú (MCF-7) và tế bào kháng thuốc ung thư vú (MCF/TAMR). Kết quả cho thấy, hợp chất rutaecarpine (**1**) có khả năng ức chế sự phát triển của tế bào kháng thuốc ung thư vú MCF/TAMR với IC₅₀ là 64,6 μM, ngoài ra ba hợp chất **1**, **2** và **4** có khả năng ức chế tế bào ung thư vú MCF-7 ở mức độ trung bình.

Từ khóa: *Tetradium ruticarpum*, rutaecarpine, evodiamine, schinifoline, integrifoliodiol.

1. Mở đầu

Cây Thôi chanh trắng hay còn gọi là Chân hương, Thù dù, Ngô vu và Xà lạp, có tên khoa học là *Tetradium ruticarpum* (A. Juss.) T. G. Hartley, thuộc họ Cam quýt (Rutaceae). Cây này được (A. Juss.) T.G. Hartley mô tả đầu tiên vào năm 1981 [1]. Cây có chiều cao đạt khoảng 2,5 - 8,0 m. Cành cây có màu nâu hoặc nâu tím, khi còn non có nhiều lông dài mềm, khi già thì nhẵn. Lá mọc đối hình lông chim sẻ, cả cuống và lá dài 15 - 35 cm, mang 2 - 5 đôi lá chét có cuống ngắn, lá chét dài 5 - 14 cm, rộng 2,5 - 6,0 cm, nhọn ở mép, hai mặt có lông màu nâu. Hoa đơn tính, màu trắng vàng, hoa cái to hơn hoa đực. Quả hình cầu dẹt, dày 3 mm, đường kính 6 mm, vỏ lúc chín có màu tím đỏ, trên mặt có đốm tinh dầu [1-3]. Ở Việt Nam, cây mọc nhiều ở Hà Giang, ngoài ra nó cũng được trồng nhiều trong các vườn dược liệu. Theo kinh nghiệm dân gian, người ta thường thu hái quả vào tháng 9 và 10 hàng năm khi quả có màu xanh hoặc vàng xanh. Sau khi làm khô, quả được sử dụng làm thuốc [4]. Ở Trung Quốc, người ta dùng quả của nó để chữa nhiều bệnh như đau đầu, buồn nôn, bệnh đường ruột. Ngoài ra, nó cũng có mặt trong nhiều bài thuốc cổ truyền ở Nhật Bản, Hàn Quốc, Thái Lan và Việt Nam [2, 4]. Nhiều hợp chất đã được tinh sạch và được xác định cấu trúc từ cây này gồm có alkaloid, terpenoid, flavonoid, phenolic, steroid và phenylpropanoid với nhiều hoạt tính sinh học quý như kháng tế bào ung thư,

Ngày nhận bài: 23/12/2020. Ngày sửa bài: 12/3/2021. Ngày nhận đăng: 19/3/2021.

Tác giả liên hệ: Đặng Ngọc Quang. Địa chỉ e-mail: quangdn@hnue.edu.vn

kháng viêm và kháng sinh [5]. Ngoài ra, dịch chiết cây *T. ruticarpum* còn có khả năng chữa bệnh tiểu đường [6] và bệnh béo phì [7]. Tiếp tục các nghiên cứu về hoạt chất kháng tế bào ung thư từ các cây thuốc Việt Nam, chúng tôi đã thu được quả của cây *T. ruticarpum* và tinh sạch được bốn hợp chất, đồng thời đánh giá hoạt tính kháng tế bào ung thư vú (MCF7) và tế bào kháng thuốc ung thư vú (MCF/TAMR) của chúng.

2. Nội dung nghiên cứu

2.1. Thực nghiệm

2.1.1. Mẫu thực vật

Quả cây *Tetradium ruticarpum* được thu hái năm 2019 ở Lạng Sơn và được định danh bởi TS. Nguyễn Quốc Bình, Bảo tàng Thiên nhiên Việt Nam, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (VAST). Mẫu tiêu bản (EVO-LS01) được lưu trữ tại Phòng Phân tích hóa học, Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên, VAST.

2.1.2. Phương pháp chung

Sắc kí lớp mỏng (TLC) được thực hiện trên bản mỏng trắng sẵn Kieselgel 60 F254. Phát hiện chất bằng đèn tử ngoại ở ba bước sóng 254, 302 và 366 nm hoặc dùng thuốc thử là dung dịch H_2SO_4 10% được phun đều lên bản mỏng, sấy khô rồi hơi nóng từ từ đến khi hiện màu. Sắc kí cột (CC) được tiến hành với chất hấp phụ là silica gel pha thường Kieselgel 60 (40 - 63 μm và 63 - 200 μm , Merck). Phổ khối đo trên máy Agilent 1260 series single quadrupole LC/MS system. Các phổ cộng hưởng từ hạt nhân 1H (500 MHz) và ^{13}C (125 MHz) được đo trên máy Bruker AM500 FT-NMR, với chuẩn nội TMS trong dung môi $CDCl_3$ và/hoặc acetone- d_6 .

2.1.3. Tách các hợp chất

Mẫu quả tươi (1,6 kg) sau khi thu thập được sấy khô ở nhiệt độ 50 °C trong tủ sấy, sau đó được ngâm chiết với MeOH (5 L \times 3 lần) cố sử dụng hỗ trợ sóng siêu âm ở nhiệt độ 45 °C trong vòng 5 tiếng/mê. Các dịch chiết được lọc bằng giấy lọc, gộp lại và cô quay dưới áp suất giảm, thu được cao chiết MeOH tổng (121,5 g). Cao chiết MeOH tổng sau đó được hòa trong 1,0 lít nước cất và tiến hành chiết phân đoạn với dung môi EtOAc, sau đó cô quay dưới áp suất giảm, thu được cao EtOAc. Phân đoạn EtOAc (40 g) được tiến hành chạy sắc kí cột (5,0 \times 60 cm) pha thường (SiO_2 , cỡ hạt 63 ~ 230 μm), sử dụng hệ dung môi hexane/acetone (từ 20:1 đến 0:1), thu được 10 phân đoạn kí hiệu từ TR-1 đến TR-10. Phân đoạn TR-2 (2,2 g) được hòa tan vào dung môi methanol tới bão hòa, sau đó để lắng tạo tủa, lọc lấy tủa, tiến hành rửa phần tủa thu được nhiều lần với dung môi methanol thu được hợp chất **1** (68 mg) và phần dung dịch còn lại kí hiệu là TR-2S. Tương tự, phân đoạn TR-3 (3,5g) cũng được hòa tan vào dung môi methanol tới bão hòa, sau đó để lắng tạo tủa, tiến hành lọc lấy phần kết tủa, loại bỏ phần dung dịch. Phần tủa sau đó được rửa với MeOH nhiều lần cho tới khi dịch trong, để bay hơi dung môi thu được hợp chất **2** (125 mg). Phần dịch rửa TR-2S thu được từ phân đoạn 2 được tiến hành chạy sắc kí cột pha thường với hệ dung môi rửa giải là CH_2Cl_2 /EtOAc tăng dần độ phân cực (từ 30:1 đến 20:1) thu được hai hợp chất số **3** (19,5 mg) và hợp chất số **4** (8,7 mg).

2.1.4. Dữ liệu phổ các chất 1-4

Hợp chất **1** (Rutaecarpine): Bột màu vàng nhạt; Phổ 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,67 (1H, brs, 1H, NH), 8,34 (1H, dd, $J = 1,0, 6,5$ Hz; H-19), 7,70 (1H, dt, $J = 1,0, 6,5$ Hz, H-17), 7,65 (1H, d, $J = 7,0$ Hz, H-9), 7,62 (1H, d, $J = 6,5$ Hz, H-16), 7,42 (1H, t, $J = 6,5$ Hz, H-12), 7,32 (1H, t, $J = 6,5$ Hz, H-18), 7,30 (1H, d, $J = 6,5$ Hz, H-11), 7,17 (1H, dt, $J = 1,0, 6,5$ Hz, H-10), 4,61 (2H, t, $J = 6,9$ Hz, H-5), 3,23 (2H, t, $J = 6,9$ Hz, H-6). Phổ ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 162,0 (C-21), 147,5 (C-15), 145,4 (C-3), 138,3 (C-13), 134,3 (C-17), 127,2 (C-2),

127,1 (C-18), 126,6 (C-19), 126,2 (C-16), 125,6 (C-8/C-11), 121,1 (C-20), 120,6 (C-9), 120,1 (C-10), 118,4 (C-7), 112,1 (C-12), 41,1 (C-5), 19,7 (C-6).

Hợp chất 2 (Evodiamine): Bột màu vàng; Phổ ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 10,32 (1H, br, s, NH), 7,93 (1H, dd, $J = 1,5, 7,5$, H-19), 7,54 (1H, br, d, $J = 7,5$, H-9), 7,47 (ddd, $J = 1,5, 7,5, 8,0$, H-17), 7,41 (1H, br, d, $J = 8,0$, H-16), 7,41 (1H, br, d, $J = 8,0$, H-12), 7,14 (1H, brt, $J = 8,0$, H-18), 7,08 (1H, brt, $J = 7,5$, H-11), 7,04 (1H, ddd, $J = 0,5, 7,5, 8,0$, H-10), 6,06 (1H, s, H-3), 4,77 (1H, m, H-5a), 3,22 (1H, m, H-5b), 2,96 (2H, m, H-6), 2,80 (3H, s, N-CH $_3$); Phổ ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 165,2 (C-21), 150,8 (C-15), 138,1 (C-13), 135,0 (C-2), 134,0 (C-17), 130,8 (C-19), 129,3 (C-10), 125,1 (C-8), 123,1 (C-11), 122,4 (C-18), 120,2 (C-9), 119,3 (C-16), 113,4 (C-20), 112,5 (C-12), 110,8 (C-7), 70,8 (C-3), 41,3 (C-5), 37,3 (N-CH $_3$), 20,7 (C-6).

Hợp chất 3 (Schinifoline): Tinh thể màu trắng; Phổ khối FAB-MS m/z : 258,1 [M + H] $^+$; Phổ ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ_{H} (ppm): 6,21 (1H, s, H-3), 8,43 (2H, dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, H-8), 7,36 (1H, brt, $J = 8,0$ Hz, H-6), 7,64 (1H, dt, $J = 1,6, 8,0$ Hz, H-7), 7,49 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz, H-5), 2,69 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, H-1'), 1,67 (2H, q, $J = 7,6$ Hz, H-2'), 1,27-1,42 (8H, m, H-3'/H-4'/H-5'/H-6'), 0,88 (3H, t, $J = 6,8$ Hz, H-7'), 3,72 (3H, s, N-CH $_3$); Phổ ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl $_3$) δ_{C} (ppm): 154,9 (C-2), 111,3 (C-3), 178,0 (C-4), 126,8 (C-5), 123,4 (C-6), 132,2 (C-7), 115,5 (C-8), 142,1 (C-9), 126,7 (C-10), 34,9 (C-1'), 28,7 (C-2'), 29,4 (C-3'), 29,2 (C-4'), 31,8 (C-5'), 22,8 (C-6'), 14,2 (C-7'), 34,3 (N-CH $_3$).

Hợp chất 4 (Integrifoliol): Tinh thể hình kim; Phổ khối FAB-MS m/z : 257,03 [M+ Na] $^+$; Phổ ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ_{H} (ppm): δ_{H} : 7,32 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, H-2/H-6), 6,87 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, H-3/H-5), 6,55 (1H, brd, $J = 16,0$ Hz, H-7), 6,21 (1H, dt, $J = 16,0, 6,0$ Hz, H-8), 4,30 (2H, dd, $J = 6,0, 1,2$ Hz, H-9), 4,59 (2H, brd, $J = 6,4$ Hz, H-1'), 5,77 (1H, m, H-2'), 4,09 (2H, s, H-4'), 1,77 (3H, s, H-5'); Phổ ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl $_3$) δ_{C} (ppm): 129,5 (C-1), 127,6 (C-2/C-6), 114,9 (C-3/C-5), 158,4 (C-4), 130,9 (C-7), 126,2 (C-8), 63,9 (C-9), 64,3 (C-1'), 119,7 (C-2'), 140,1 (C-3'), 67,8 (C-4'), 14,0 (C-5').

2.1.5. Thử hoạt tính sinh học

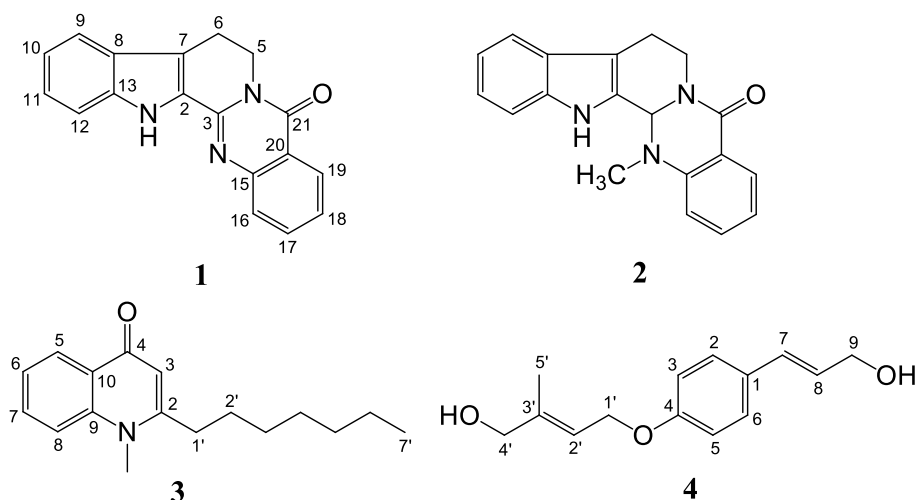
Dòng tế bào ung thư vú (MCF7) và tế bào kháng thuốc ung thư vú (MCF/TAMR) được cung cấp bởi ATCC (American Type Culture Collection, USA; <https://www.atcc.org>) và CLS (Cell Lines Service GmbH, CHLB Đức (<https://clsgmbh.de>), các dòng tế bào được lưu giữ tại Phòng Sinh học thực nghiệm, Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên (Viện Hàn lâm Khoa học Công nghệ Việt Nam). MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] được Viện nghiên cứu Ung thư quốc gia Mỹ (NCI) đánh giá là phương pháp quy chuẩn và hiệu quả cho sàng lọc nhanh các chất có hoạt tính gây độc hoặc ức chế sự tăng sinh tế bào. Nguyên tắc của phương pháp là gián tiếp xác định hoạt tính của chất thử qua khả năng ức chế enzyme oxidoreductase phụ thuộc NAD(P)H của tế bào. Enzyme trong ti thể này xúc tác phản ứng khử thuốc nhuộm tetrazolium MTT thành dạng formazan không hoà tan, có màu tím, qua đó có thể phản ánh tương quan số lượng các tế bào đang phát triển khi đo ở bước sóng $\lambda = 540/720$ nm.

2.2. Kết quả và thảo luận

Bốn hợp chất (1 - 4) được tinh sạch từ cao chiết EtOAc của quả cây *T. ruticarpum* như mô tả ở mục 2.1.4. Phổ ^1H NMR của hợp chất 1 có một vân từ ở trường yếu với độ chuyển dịch hóa học ở 9,67 ppm, được dự đoán là của nhóm N-H, tám proton thơm với độ chuyển dịch hóa học từ 7,17

đến 8,34 ppm, ngoài ra còn có hai nhóm $-CH_2-$ có độ chuyển dịch hóa học ở 4,61 và 3,23 ppm. Trên phổ ^{13}C NMR của hợp chất **1** có 18 nguyên tử carbon, trong đó có một nhóm carbonyl ở 161,6 ppm, 15 olefinic carbon và hai nhóm methylene. Qua phân tích phổ NMR của hợp chất **1**, có thể dự đoán nó chứa khung indoloquinazoline alkaloid [8]. Ngoài ra, dữ liệu phổ NMR của hợp chất **1** có sự trùng khớp tốt với rutaecarpine [8], vì vậy hợp chất **1** được xác định là rutaecarpine.

Hợp chất **2** được tinh sạch dưới dạng bột màu vàng. Phổ NMR của nó tương tự như phổ NMR của hợp chất số **1**, trừ sự xuất hiện của thêm một vân đơn của một proton có độ chuyển dịch hóa học ở 6,06 ppm và một vân đơn của nhóm $N-CH_3$ ở 2,80 ppm trong phổ 1H NMR. So sánh phổ NMR của hợp chất **2** với evodiamine thấy có sự trùng khớp vì vậy hợp chất **2** được xác định là evodiamine [3, 8].

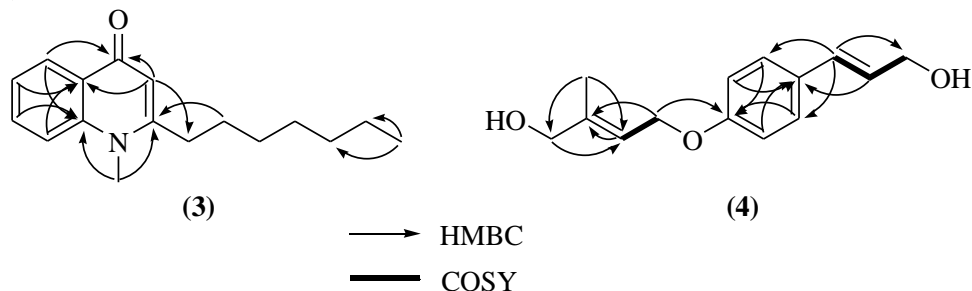


Hình 1. Cấu trúc các hợp chất 1 - 4

Hợp chất **3** có khối lượng phân tử m/z 257 do có pic ion giả phân tử ở m/z 258,1 $[M+H]^+$. Phân tích phổ 1H NMR cho thấy, hợp chất **3** có bốn proton thơm cộng hưởng từ 7,36 đến 8,43 ppm trong đó có hai proton có hình dạng vân đôi (doublet) và hai proton có hình dạng vân ba (triplet) từ đó gợi ý có một nhân thơm với hai nhóm thế ở vị trí 1,2. Ngoài ra còn có một vân đơn được dự đoán là proton liên kết với carbon lai hóa sp^2 . Phổ ^{13}C NMR có 17 nguyên tử carbon, trong đó có một nhóm ketone liên hợp ở 178,0 ppm. Sự tồn tại của nhân quinolone alkaloid được xác định bằng phổ HMBC, trong đó có các tương quan i) H-3 và C-2, C-4; ii) $N-CH_3$ và C-2, C-9; iii) H-5, H-8 và C-4 (Hình 2). Mạch nhánh *n*-heptyl được gắn với nhân quinolone alkaloid tại vị trí C-2 do có tương tác xa giữa H-1', H-2' và C-2 trong phổ HMBC (Hình 2). Ngoài ra, dữ liệu phổ của hợp chất **3** trùng khớp với dữ liệu phổ của hợp chất schinifoline [9]. Do đó, hợp chất **3** được xác định là schinifoline (Hình 1).

Phổ khối của hợp chất **4** có pic ion giả phân tử ở 257,03 $[M + Na]^+$. Trên phổ 1H NMR của nó có hai vân đôi với cường độ 2H ở 7,32 và 6,87 với cùng hằng số tách $J = 8,4$ Hz, đồng thời chúng có tương tác với nhau trong phổ $^1H-^1H$ COSY (Hình 2) chứng tỏ hợp chất **4** có nhân thơm với hai nhóm thế ở vị trí *para*. Ngoài ra, trong phổ 1H NMR của **4** còn có hai olefinic proton với độ chuyển dịch hóa học ở 6,55 và 6,21 với J lớn là 16 Hz, chứng tỏ hai proton này có cấu hình *trans*. Phổ ^{13}C NMR của **4** có 14 nguyên tử carbon, trong đó có ba nguyên tử carbon no liên kết với oxi ở 63,0, 64,3 và 67,8 ppm. Phân tích phổ $^1H-^1H$ COSY (Hình 2) thấy có sự tồn tại của gốc *trans*-3-hydroxy-1-propenyl, gốc này gắn với nhân thơm tại vị trí C-1 do có tương tác xa HMBC giữa H-7 và C-6, H-2 và C-7 (Hình 2). Nhánh còn lại gắn với nhân thơm ở vị trí C-4 là 4-hydroxypropenyl do có các tương quan HMBC giữa H-2' và C-4, H-5' và C-2', C-3', C-4' (Hình 2).

Từ các phân tích trên cho thấy hợp chất **4** là integrifoliodiol [10]. Hợp chất này được tách ra từ cây *Zanthoxylum integrifoliolum* [10] và *Hortia longifolia* [11] cùng thuộc họ Cam quýt (Rutaceae).



Hình 2. Phổ HMBC (mũi tên) và ^1H - ^1H COSY (nét đậm) của hợp chất 3 và 4

Ba hợp chất alkaloid (**1** - **3**) đã được thông báo có các hoạt tính kháng tế bào ung thư tốt [12] và hợp chất **4** thể hiện hoạt tính kháng viêm [13]. Ung thư vú là căn bệnh thường gặp và gây tử vong nhiều cho phụ nữ. Tamoxifen được sử dụng rộng rãi và có hiệu quả trong điều trị ung thư vú. Tuy nhiên, ngay cả khi sử dụng thuốc này trong vòng 5 năm thì 1/3 số bệnh nhân sẽ tái phát bệnh sau 15 năm [14]. Do vậy, việc tìm ra các loại hoạt chất mới có khả năng kháng ung thư vú và kháng thuốc ung thư vú là việc làm cần thiết. Vì vậy, các hợp chất tinh sạch từ cây Thôi chanh trắng được nghiên cứu khả năng gây độc tế bào trên hai dòng tế bào là ung thư vú (MCF-7) và kháng thuốc ung thư vú (MCF/TAMR). Kết quả (Bảng 1) cho thấy, hợp chất rutaecarpine (**1**) có khả năng ức chế sự phát triển của cả hai dòng tế bào MCF-7 và MCF/TAMR với IC_{50} lần lượt là 41,2 và 64,6 μM . Hợp chất **2** và **4** chỉ có khả năng ức chế tế bào ung thư vú MCF-7 ở mức độ trung bình. Ngoài ra, hợp chất **3** không có hoạt tính trên cả hai dòng tế bào ung thư thử nghiệm. Kết quả này đã phần nào chứng tỏ tác dụng chữa trị ung thư vú trong một số bài thuốc dân gian có sử dụng dược liệu Thôi chanh trắng.

Bảng 1. Hoạt tính ức chế tế bào ung thư vú của các hợp chất 1 - 4

Hợp chất	Tác dụng gây độc tế bào (IC_{50} , μM)	
	MCF7	MCF/TAMR
1	41,2 \pm 2,4	64,6 \pm 3,1
2	35,3 \pm 1,7	> 100
3	> 100	> 100
4	55,3 \pm 2,8	> 100
Tamoxifen	11,9 \pm 0,5	15,7 \pm 0,4

3. Kết luận

Bốn hợp chất là rutaecarpine (**1**), evodiamine (**2**), schinifoline (**3**) và integrifoliodiol (**4**) được tinh sạch và xác định cấu trúc từ quả cây Thôi chanh trắng (*Tetradium ruticarpum*). Trong đó, hai alkaloid, rutaecarpine (**1**) và evodiamine (**2**) là các thành phần chính, có tác dụng kháng hai dòng tế bào ung thư vú (MCF-7) và kháng thuốc ung thư vú (MCF/TAMR), điều này đã phần nào chứng tỏ tác dụng chữa trị ung thư vú của quả cây Thôi chanh trắng trong các bài thuốc dân gian.

Lời cảm ơn. Nhóm tác giả xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới Chương trình Hỗ trợ Cán bộ trẻ cấp Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (mã số đề tài: ĐLTE00.04/19-20) đã hỗ trợ kinh phí để thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] T. G. Hartley, 1981. *Tetradium ruticarpum* (A. Juss.). Singapore, Vol. 34, 116.
- [2] Z. Fang, Y. Tang, J. Ying, C. Tang, Q. Wang, 2020. Traditional Chinese medicine for anti-Alzheimer's disease: Berberine and evodiamine from *Evodia rutaecarpa*. *Chin. Med.*, Vol. 15, 82.
- [3] J. Jiang, C. Hu, 2009. Evodiamine: a novel anti-cancer alkaloid from *Evodia rutaecarpa*. *Molecules*, Vol. 14, pp. 1852-1859.
- [4] Nguyễn Tiến Bản, Nguyễn Quốc Bình, Vũ Văn Cẩn, Lê Mộng Chân, Nguyễn Ngọc Chính, Vũ Văn Dũng, Nguyễn Văn Dur, Trần Đình Đại, Nguyễn Kim Đào, Nguyễn Thị Đò, Nguyễn Hữu Hiến, Nguyễn Đình Hưng, Dương Đức Huyền, Nguyễn Đăng Khôi, Nguyễn Khắc Khôi, Trần Kim Liên, Vũ Xuân Phương, Hoàng Thị Sản, Nguyễn Văn Tập, Nguyễn Nghĩa Thìn, 2000. *Tên cây rừng Việt Nam*. Nhà xuất bản Nông nghiệp, trang 141.
- [5] M. Li, C. Wang, 2020. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of the fruit of *Tetradium ruticarpum*: A review. *J. Ethnopharmacol.*, Vol. 263, 113231.
- [6] A. Kato, H. Yasuko, H. Goto, J. Hollinshead, R.J. Nash, I. Adachi, 2009. Inhibitory effect of rhetsinine isolated from *Evodia rutaecarpa* on aldose reductase activity. *Phytomedicine*, Vol. 16, pp. 258-261.
- [7] J.F. Liao, W.F. Chiou, Y.C. Shen, G.J. Wang, C.F. Chen, 2011. Anti-inflammatory and anti-infectious effects of *Evodia rutaecarpa* (Wuzhuyu) and its major bioactive components. *Chin. Med.*, Vol. 14, 6.
- [8] R. Liu, X. Chu, L. Kong, 2005. Preparative isolation and purification of alkaloids from the Chinese medicinal herb *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth by high-speed counter-current chromatography. *Journal of Chromatography A*, Vol. 1074, pp. 139-144.
- [9] Z.L. Liu, S.S. Chu, G.H. Jiang, 2009. Feeding deterrents from *Zanthoxylum schinifolium* against two stored-product insects. *J. Agric. Food Chem.*, Vol. 57, pp. 10130-10133.
- [10] M.J. Cheng, C.F. Lin, C.J. Wang, I.L. Tsai, I.S. Chen, 2007. Chemical constituents from the root wood of *Zanthoxylum integrifoliolum*. *Journal of the Chinese Chemical Society*, Vol. 54, pp. 779-783.
- [11] D.P.K. Queiroz, A.G. Ferreira, A.S. Lima, E.S. Lima, 2013. Isolation and identification of α -glucosidase, α -amylase and lipase inhibitors from *Hortia longifolia*. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 5, pp. 336-339.
- [12] K.M. Tian, J.J. Li, S.W. Xu, 2019. Rutaecarpine: A promising cardiovascular protective alkaloid from *Evodia rutaecarpa* (Wu Zhu Yu). *Pharmacol. Res.*, Vol. 141, pp. 541-550.
- [13] P.H. Nguyen, B.T. Zhao, O. Kim, J.H. Lee, J.S. Choi, B.S. Min, M.H. Woo, 2016. Anti-inflammatory terpenylated coumarins from the leaves of *Zanthoxylum schinifolium* with α -glucosidase inhibitory activity. *J. Nat. Med.*, Vol. 70, pp. 276-281.
- [14] Y. Zhu, Y. Liu, C. Zhang, J. Chu, Y. Wu, Y. Li, J. Liu, Q. Li, S. Li, Q. Shi, L. Jin, J. Zhao, D. Yin, Sol Efroni, F. Su, H. Yao, E. Song, Q. Liu, 2018. Tamoxifen-resistant breast cancer cells are resistant to DNA-damaging chemotherapy because of upregulated BARD1 and BRCA1. *Nature Communications*, Vol. 9, 1595.

ABSTRACT

Human breast cancer cell inhibitory constituents from *Tetradium ruticarpum*

Nguyen Phi Hung¹, Tran Quoc Toan¹, Nguyen Anh Tuan^{2,3}, Trinh Ngoc Thao Vy⁴,
Ngo Thi Ngoc Yen⁴, To Dao Cuong⁵ and Dang Ngoc Quang^{2*}

¹*Institute of Natural Products Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology*

²*Faculty of Chemistry, Hanoi National University of Education*

³*Le Quy Don Secondary & High School, Hanoi*

⁴*Faculty of Medicine and Pharmacy, Tay Nguyen University*

⁵*Faculty of Pharmacy, Phenikaa University*

Three alkaloids (named rutaecarpine (**1**), evodiamine (**2**), schinifoline (**3**) and one phenylpropanoid, integrifoliodiol (**4**)) have been isolated from the EtOAc extract of the fruits of *Tetradium ruticarpum* (A. Juss.) T. G. Hartley collected in Lang Son province. Their structures have been identified by using 1D and 2D NMR spectroscopies. All four compounds were tested for their cytotoxicity against the human breast cancer cell line (MCF-7) and tamoxifen-resistant breast cancer cell line (MCF/TAMR). The results showed that rutaecarpine (**1**) inhibited the growth of MCF7 and MCF/TAMR with its IC₅₀ values of 41.2 and 64.6 μ M, respectively. In addition, compounds **1**, **2**, and **4** showed moderate activity toward MCF-7 cell line.

Keywords: *Tetradium ruticarpum*, rutaecarpine, evodiamine, schinifoline, integrifoliodiol.