วารสารวิทยาศาสตร์บูรพา ปีที่ 28 (ฉบับที่ 3) กันยายน – ธันวาคม พ.ศ. 2566
BURAPHA SCIENCE JOURNAL Volume 28 (No.3) September – December 2023 บทความวิชาการ

เทอร์พีนอยด์ที่แยกได้จากมะดูก

Terpenoids Isolated from *Siphonodon celastrineus* Griff

ศิริวรรณ ศรีสิทธิ์ และ ประไพรัตน์ สีพลไกร*

Siriwan Srisit and Prapairat Seephonkai*

หน่วยวิจัยสหสาขาเคมีบริสุทธิ์และเคมีประยุกต์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ประเทศไทย

Multidisciplinary Research Unit of Pure and Applied Chemistry, Department of Chemistry,

Faculty of Science, Mahasarakham University, Thailand

Received : 24 May 2023

Revised : 27 November 2023

Accepted : 27 November 2023

บทคัดย่อ

มะดูก (*Siphonodon celastrineus* Griff.) เป็นหนึ่งในพืชสมุนไพรไทยที่มีการใช้ในตำรับพื้นบ้านมาอย่างยาวนานในการรักษาอาการอักเสบ ฝี โรคผิวหนัง อาการปวดเมื่อยและเป็นอัมพาตและยังใช้เป็นยาบำรุงกระดูก นอกจากนั้นแล้วยังมีรายงานฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเต้านมของสารสกัดขั้นเอทานอลจากใบและลำต้น และฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรียของสารสกัดขั้นเอทิลอะซิเตตจากลำต้นของมะดูกอีกด้วย จากการศึกษาสารองค์ประกอบทางเคมีพบว่าสารกลุ่มเทอร์พีนอยด์ (หรือเทอร์พีน) เป็นสารกลุ่มหลักที่แยกได้จากส่วนราก ลำต้นและผลของมะดูก ในบรรดาเทอร์พีนอยด์ที่แยกได้เหล่านี้พบว่าเทอร์พีนอยด์บางตัวมีฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งบางชนิด ในบทความวิชาการนี้ได้รวบรวมสารกลุ่มเทอร์พีนอยด์ที่แยกได้จากส่วนต่าง ๆ ของมะดูกและฤทธิ์ทางชีวภาพของเทอร์พีนอยด์ที่แยกได้

คำสำคัญ : เทอร์พีนอยด์ ; เทอร์พีน ; ไตรเทอร์พีน ; ไตรเทอร์พีนอยด์ ; มะดูก

Abstract

Siphonodon celastrineus Griff. is one of Thai medicinal plants that has long been used in traditional recipes for the treatments of inflammation, abscess, skin diseases, ache and paralysis, and to be used as bone tonic. Moreover, cytotoxicity against breast cancer cell lines of the ethanol extract from the leaves and stems, and antimalarial activity of the ethyl acetate extract from the stems of *S. celastrineus* have also been reported. From chemical constituent studies, terpenoids (or terpenes) are the main group of compounds isolated from the roots, stems and fruits of *S. celastrineus*. Among these isolated terpenoids, some of them showed cytotoxic activities against some cancer cell lines. In this review article, terpenoids isolated from different parts *S. celastrineus* and their biological activities have been summarized.

Keywords : terpenoids ; terpenes ; triterpenes ; triterpenoids ; *Siphonodon celastrineus*

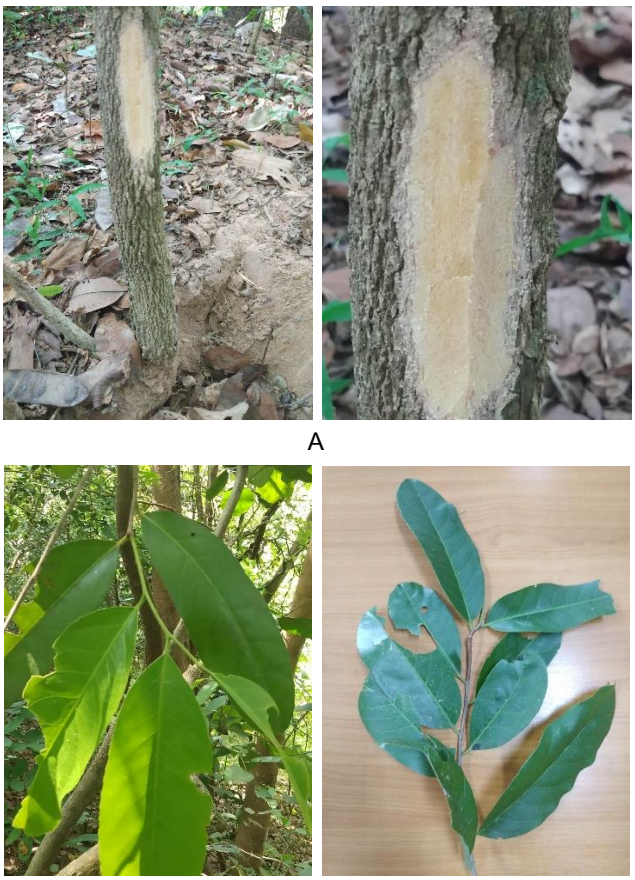
***Corresponding author. E-mail** : prapairat.s@msu.ac.th

บทนำ

"มะดูก" (*Siphonodon celastrineus* Griff.) (*Figure 1*) เป็นพืชในสกุล *Siphonodon* วงศ์ Celastraceae ซึ่งในประเทศไทยพบมะดูกเป็นพืชในสกุล *Siphonodon* เพียงสายพันธุ์เดียวเท่านั้น (Smitinard, 2014) มะดูกจัดเป็นไม้ยืนต้นขนาดกลางที่สูงได้ถึง 25 เมตร มีชื่อเรียกในท้องถิ่นหลายชื่อ เช่น "บักดูก" (ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ) "บักโคก" (ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ แถวจังหวัดสุรินทร์) "ยายปลวก" (ภาคใต้) "ดูกหิน" หรือ "ไม้มะดูก" (ภาคเหนือ) โดยในตำรับยาไทยพื้นบ้านจะใช้เนื้อไม้บริเวณแก่น (wood) มาผสมเป็นเครื่องยา รากของมะดูกใช้สำหรับรักษาการอักเสบ (inflammation) ฝี (abscess) โรคผิวหนัง (skin diseases) และใช้เป็นยาบำรุงกระดูก (bone tonic) (Chayamarit, 1985) ยาต้มที่ได้จากแก่นของมะดูกใช้ในการรักษาอาการปวด (ache) และอัมพาต (paralysis) (Chuakul, 2010a, 2010b) อีกทั้งในบัญชียาจากสมุนไพร บัญชียาหลักแห่งชาติ ในยารักษากลุ่มอาการทางกล้ามเนื้อและกระดูกระบุว่ามีการใช้แก่นมะดูกผสมในตำรับยาผสมเถาวัลย์เปรียงเพื่อใช้บรรเทาอาการปวดเมื่อยตามร่างกาย นอกจากสรรพคุณที่ใช้ในตำรับพื้นบ้านแล้ว ยังมีรายงานการศึกษาฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเต้านม (breast cancer (MCF-7) cell lines) ของสารสกัดชั้นเอทานอล (ethanol extract) จากใบและลำต้นของมะดูกที่รายงานโดย Itharat และคณะในปี 2004 (Itharat *et al*., 2004) และสารสกัดชั้นเอทิลอะซิเตต (ethyl acetate extract) จากลำต้นของมะดูกแสดงฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรียสายพันธุ์ดื้อยา *Plasmodium falciparum* K1 ที่รายงานโดย Trisathit และคณะในปี 2021 (Traisathit *et al*., 2021) จากรายงานการศึกษาสารองค์ประกอบทางเคมีของมะดูกพบว่าสารกลุ่ม "เทอร์พีนอยด์" หรือ "เทอร์พีน" เป็นสารกลุ่มหลักที่แยกได้จากส่วนต่าง ๆ ของมะดูก โดยรายงานเหล่านี้เป็นการศึกษาสารองค์ประกอบทางเคมีที่แยกได้จากมะดูกที่เก็บจากพื้นที่ต่าง ๆ ในประเทศไทย ในบทความวิชาการนี้ จะได้กล่าวถึงสารกลุ่มเทอร์พีนอยด์ที่แยกได้จากมะดูกและฤทธิ์ทางชีวภาพของสารเทอร์พีนอยด์ที่แยกได้ โดยรวบรวมจากที่มีการรายงานในฐานข้อมูล ScienceDirect และ Pubmed

เทอร์พีนอยด์

"เทอร์พีนอยด์" (terpenoids) หรือ "เทอร์พีน" (terpenes) เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (natural product compounds) ที่พบมากในธรรมชาติ มีโครงสร้างทางเคมีที่หลากหลายและมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ เทอร์พีนอยด์สังเคราะห์ได้จาก "หน่วยไอโซพรีน" (isoprene unit) ที่มีคาร์บอน 5 อะตอม (C_5) มาสร้างพันธะกัน ดังนั้นจำนวนของคาร์บอนอะตอมในโครงสร้างของเทอร์พีนอยด์มีจำนวนเป็น $(C_5)_n$ จึงอาจเรียกสารกลุ่มนี้ได้ว่า "ไอโซพีนอยด์" (isoprenoids) และในการจัดจำแนกเทอร์พีนอยด์หรือเทอร์พีนจะใช้จำนวนของคาร์บอนอะตอมที่มีในโครงสร้างหลักนี้ในการจำแนก (*Table 1*) เทอร์พีนอยด์หรือเทอร์พีนอาจเรียกรวม ๆ เป็นสารกลุ่มเดียวกันได้เนื่องจากประกอบขึ้นจากหน่วยไอโซพรีนเหมือนกัน แต่หากจะพิจารณาความแตกต่างอาจกล่าวได้ว่าถ้าในโครงสร้างมีหน่วยไอโซพรีนที่มีเพียงธาตุคาร์บอน (carbon; C) และไฮโดรเจน (hydrogen; H) เป็นองค์ประกอบจะเรียกว่าเป็นสารกลุ่มเทอร์พีน แต่หากมีหมู่ฟังก์ชัน (functional group) ของสารอินทรีย์ต่าง ๆ ที่ไม่ใช่เพียงธาตุคาร์บอนและไฮโดรเจนปรากฏในโครงสร้างของหน่วยไอโซพรีนจะเรียกว่าเป็นสารกลุ่มเทอร์พีนอยด์ ซึ่งหมู่ฟังก์ชันที่พบมากจะมีอะตอมของออกซิเจนเป็นหลักในรูปของหมู่ออกซี (oxy group; -O-) หมู่ไฮดรอกซี (hydroxy group; -OH) หมู่คาร์บอนิล (carbonyl group; -CO-) หมู่คาร์บอกซิล (carboxyl group; -COOH) หรือหมู่แอลคอกซีคาร์บอนิล (alcoxycarbonyl group; -COOR) (*Figure 2*)



A

B

Figure 1 Stems (A) and leaves (B) of *S. celastrineus*

(Photos credit : Komgrit Wongpakam, Walairukhavej Botanical Research Institute, MSU)

Table 1 Classification of terpenoids.

Terpenoids	Number of carbon atom	Number of isoprene unit
Hemiterpene	5	1
Monoterpene	10	2
Sesquiterpene	15	3
Diterpene	20	4
Sesterterpene	25	5
Triterpene	30	6
Tetraterpene	40	8
Polyterpene	$(C_5)_n$	n

เทอร์พีนอยด์พบได้ในทุกส่วนของพืชชั้นสูง มอส (mosses) ลิเวอร์เวิร์ต (liverworts) สาหร่าย (alga) และตะไคร่น้ำ (lichens) อีกทั้งยังพบได้ในแมลงและพวกจุลชีพ (microorganisms) อีกด้วย ในทางอุตสาหกรรมมีการนำเทอร์พีนอยด์มาใช้ประโยชน์อย่างกว้างขวาง เช่น linalool นำมาใช้ในอุตสาหกรรมน้ำหอม citral ใช้ทำยาไล่ยุงและเป็นสารตั้งต้นในการผลิตวิตามินเอ menthol และ artemisinin ใช้ในอุตสาหกรรมยา farnesol และ juvabione เป็นฮอร์โมนของแมลง gibberellic acid เป็นตัวเร่งการเจริญเติบโตในพืชและ taxol ใช้เป็นยาต้านมะเร็ง (*Figure 2*)

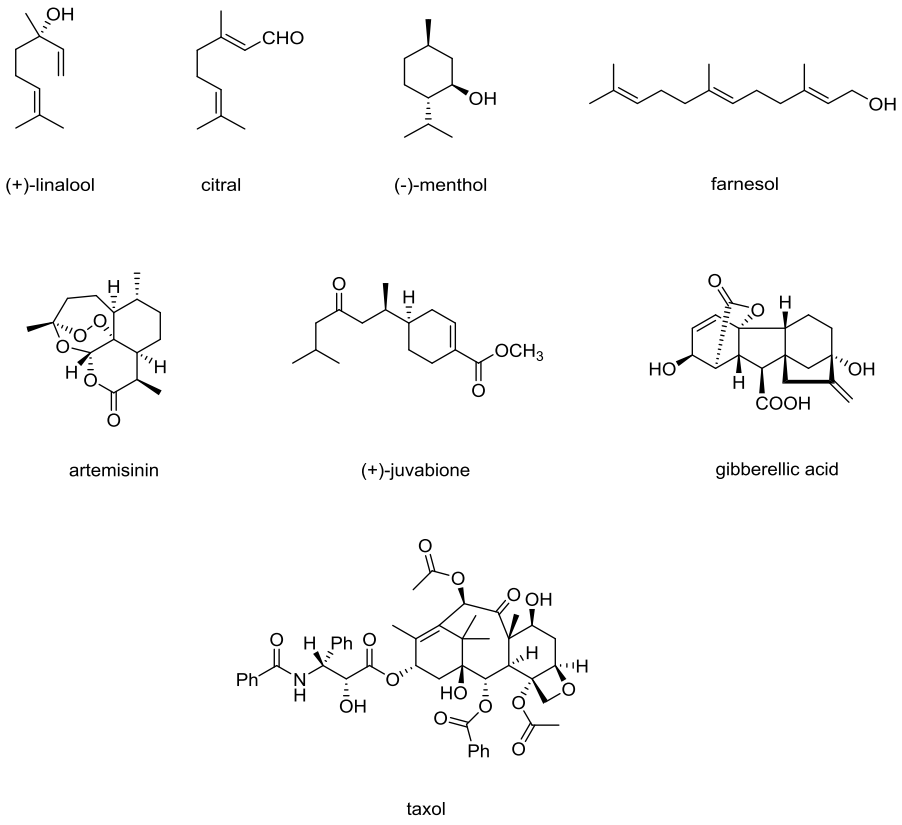


Figure 2 Structures of selected terpenoids used in industrial application

ไตรเทอร์พีนอยด์

โดยทั่วไปเทอร์พีนอยด์มีชีวสังเคราะห์ (biosynthesis) มาจากวิถีเมวาโลเนต (mevalonate pathway) มีสารตัวตั้งต้นที่สำคัญ คือ isopentenyl diphosphate (IPP; C_5 unit) และ dimethylallyl diphosphate (DMAPP; C_5 unit) (*Figure 3*) โดยมีเอนไซม์ต่าง ๆ ร่วมในการเกิดปฏิกิริยา ในกรณีชีวสังเคราะห์ของสารกลุ่มไตรเทอร์พีนอยด์ (คาร์บอน 30 อะตอม มี 6 หน่วยไอโซพรีน) ซึ่งเป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติกลุ่มใหญ่สุดที่พบในพืชมักจะพบในรูปแบบไตรเทอร์พีนอยด์ที่มีโครงสร้างเป็นวงสี่วง (tetracyclic triterpenoids) หรือวงห้าวง (pentacyclic triterpenoids) มาเชื่อมต่อ (fuse) กัน ลักษณะดังกล่าวที่พบนี้มีชีวสังเคราะห์ที่เกิดผ่านสารมัธยันตร์ (intermediate) ที่สำคัญ คือ squalene และ

2,3-oxidosqualene (*Figure 3*) ที่จะมีการม้วนพับ (fold) จัดเรียงตัวเป็นคอนฟอร์เมชัน (conformation) ที่แตกต่างกันก่อนที่จะมีการปิดวงไปเป็นไตรเทอร์พีนอยด์ตัวต่าง ๆ (Furtado *et al.*, 2017) แต่ถึงแม้ว่าในธรรมชาติจะพบไตรเทอร์พีนอยด์ที่มีโครงสร้างเป็นวงดังที่กล่าวมาแล้วก็ยังมีเทอร์พีนอยด์ที่มีโครงสร้างไม่เป็นวง (acyclic triterpenoids) หรือมีลักษณะเป็นวงเดี่ยว เป็นวงสอง สามหรือหกวงมาเชื่อมต่อกันให้พบเห็นได้ (Sheng & Sun, 2011) ในปัจจุบันพบว่ามีสารกลุ่มไตรเทอร์พีนอยด์กว่า 30,000 ตัว (Muffler *et al.*, 2011) และมีการจัดเรียงโครงร่าง (scaffold) ที่แตกต่างกันกว่า 100 แบบ (Xu *et al.*, 2004) ที่มีการรายงานการค้นพบแล้วจากพืช

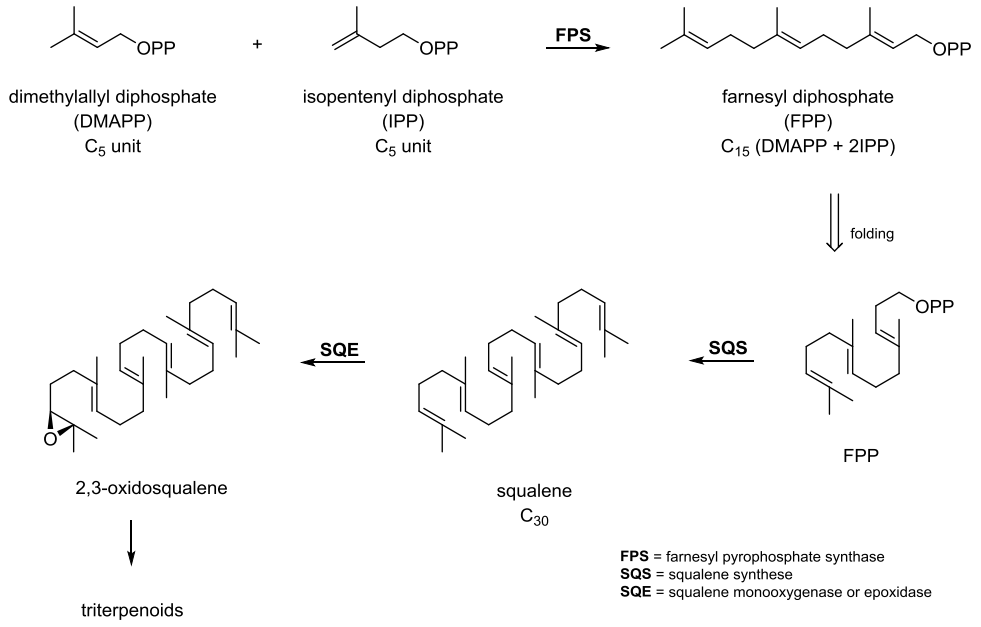


Figure 3 Biosynthesis of triterpenoids through mevalonate pathway

ในโครงสร้างของ pentacyclic triterpenoids วงที่มาเชื่อมต่อกันนี้จะถูกกำหนดเป็นวง A B C D และ E โดยทั่วไปจะมีการกำหนดตำแหน่งของคาร์บอนอะตอมอย่างเป็นระบบ (*Figure 4*) และนอกจากจะมีการจัดจำแนกกลุ่มของเทอร์พีนอยด์ตามจำนวนคาร์บอนอะตอมในโครงสร้างแล้วยังมีการจัดกลุ่มเทอร์พีนอยด์เป็นกลุ่มย่อยตามลักษณะการจัดเรียงตัวของโครงสร้างหลัก (core structure) ที่แตกต่างกัน เช่น กลุ่ม oleanane, friedelane, ursane และ lupane ที่เรียกตามชื่อของสาร oleanolic acid, friedelin, ursolic acid และ lupeol (*Figure 4*) ที่แยกได้จากธรรมชาติ

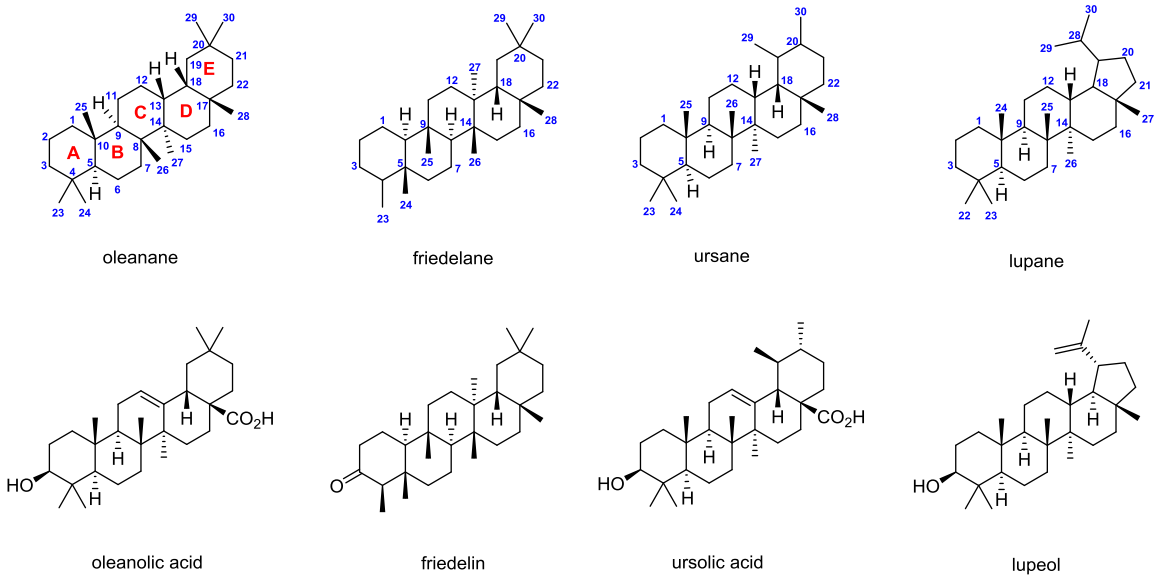


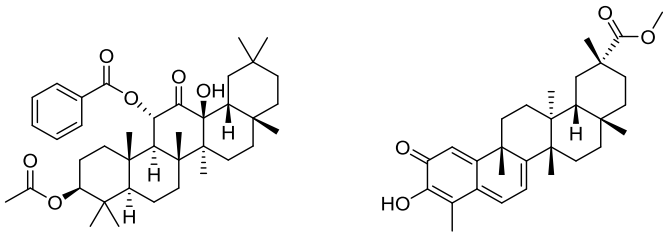
Figure 4 Core structures of oleanane, friedelane, ursane and lupane-type pentacyclic triterpenoids, and structures of oleanolic acid, friedelin, ursolic acid and lupeol

จากรายงานการศึกษาสารองค์ประกอบทางเคมีของมะดูกที่เก็บจากพื้นที่ต่าง ๆ ในประเทศไทยพบว่าสารกลุ่มเทอร์พีนอยด์เป็นสารกลุ่มหลักที่แยกได้จากส่วนต่าง ๆ ของมะดูก และไม่มีรายงานการศึกษาสารองค์ประกอบทางเคมีจากมะดูกในต่างประเทศเลย รายงานการแยกสารองค์ประกอบทางเคมีของมะดูกมีดังนี้

<u>เทอร์พีนอยด์ที่แยกได้จากมะดูก</u>

เปลือกราก

ในปี 2005 Niampoka และคณะ (Niampoka *et al*., 2005) รายงานการแยกไตรเทอร์พีนอยด์กลุ่ม oleanane สารใหม่ คือ 3β-acetoxy-11α-benzoyloxy-13β-hydroxyolean-12-one (**1**) และสารควิโนนมีไทด์ไตรเทอร์พีนอยด์ (quinone-methide) ที่เคยมีการรายงานแล้ว คือ pristimerin (**2**) (*Figure 5*) จากสารสกัดขั้นเมทานอล (methanol extract) ของเปลือกราก (root bark) ของมะดูกที่เก็บจากจังหวัดพิษณุโลกแต่ไม่มีรายงานการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสารใหม่ที่แยกได้นี้



1 **2**

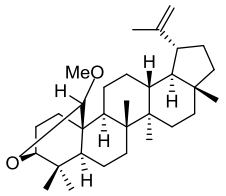
Figure 5 Structures of compounds **1** and **2**

ลำต้น

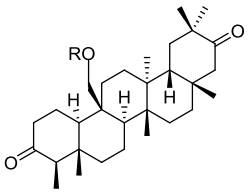
ในปี ค.ศ. 2013 Kaweetripob และคณะ (Kaweetripob *et al.*, 2013) รายงานการแยกสารใหม่กลุ่มเทอร์พีนอยด์ โดยจัดเป็นไตรเทอร์พีนอยด์กลุ่มอนุพันธุ์ lupane คือ 3β,25-epoxy-25-methoxylup-20(29)-ene (**3**) กลุ่มอนุพันธุ์ friedelane คือ 25-hydroxyfriedelane-3,21-dione และ 25- benzoyloxyfriedelane-3,21-dione (**4** และ **5**) กลุ่มอนุพันธุ์ oleanane คือ 3β,12-dihydroxyolean-12-en-11-one (**6**) และกลุ่มอนุพันธุ์ ursanes คือ 13β, 28-epoxyurs-11-ene-3β,15α-diol (**7**), 3β,12,15α-trihydroxyurs-12-en-11-one (**8**), 11α-methoxyurs-12-ene-3β,12,15α-triol (**9**), urs-12-ene-3β,11α, 15α-triol (**10**), 12,15α,20β- trihydroxyurs-12-ene-3,11-dione (**11**), 11α-methoxyurs-12-ene-3β,15α-diol (**12**), 3β,12,24-trihydroxyurs-12-en-11-one (**13**), 15α-benzoyloxyurs-12-ene-3β,11α-diol (**14**), 11α-methoxyurs- 12- ene- 3β,12- diol (**15**), 3β,11α,12,15α- tetrahydroxyurs- 12- en- 24- al (**16**), 3β,11α,12,15α-tetrahydroxyurs- 12- en- 24- oic acid methyl ester (**17**), urs- 12- ene- 3β,11α,12,15α- tetrol (**18**), 12,15α,24-trihydroxyurs-12-ene-3,11-dione (**19**), 15α-benzoyloxy-3β,11α,12-trihydroxyurs-12-en-24-al (**20**), 21β-hydroxy-3-oxo-2,3-secours-12-en-2-oic acid (**21**), 11α,12-[2-(hydroxymethyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethane-1,2-dioxy]-urs-12-ene-3β,15α-diol (**22**) และ 11α,12-[3-(hydroxymethyl)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethane-1,2-dioxy]-urs-12-ene-3β,15α-diol (**23**) และสารที่เคยมีการรายงานแล้ว คือ 27-hydroxy-D : A-*friedo*-oleanane-3,21-dione (**24**), 6β-hydroxy-D : A-*friedo*-oleanane-3,21-dione (**25**), 21β-hydroxyfriedelan-3-one (**26**), 24-ethylcholesta-1,4-dien-3-one (**27**), 24-ethyl-6β-hydroxycholest-4-en-3-one (**28**), 24-ethyl-3β-hydroxycholest-5-en-7-one (**29**), 11α-methoxyolean-12-en-3β-ol (**30**) และ mayteine (**31**) (*Figure 6*) จากสารสกัดชั้นไดคลอโรมีเทน (dichloromethane extract) ของลำต้นมะดูกที่เก็บจากจังหวัดนครราชสีมา

จากการทดสอบฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเบื้องต้นพบว่า สารสกัดชั้นไดคลอโรมีเทนที่สกัดได้นี้แสดงฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxicity) มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมฟอยด์ (non-adhesive T-lymphoblast (MOLT-3) cell lines) สูงถึง 86% ที่ความเข้มข้น 10 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และเมื่อนำสาร **3**, **4**, **6-12** และ **15-31** ที่แยกได้ไปทดสอบฤทธิ์ความเป็นพิษกับเซลล์มะเร็งหกชนิด คือ เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมฟอยด์ มะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma (HuCCA-1) cell lines) มะเร็งปอด (lung cancer (A549) cell lines) มะเร็งปากมดลูก (cervical carcinoma (Hela) cell lines) มะเร็งตับ (hepatocarcinoma (HepG2) cell lines) และมะเร็งเต้านม (breast cancer

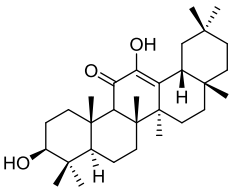
(MDA-MB-231) cell lines) พบว่า สาร **21** มีฤทธิ์ความเป็นต่อเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมฟอยด์ด้วยค่า IC_{50} 4.5 ไมโครโมลาร์ สาร **31** มีฤทธิ์ความเป็นพิษอย่างอ่อนต่อเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันชนิดลิมฟอยด์ด้วยค่า IC_{50} 13.8 ไมโครโมลาร์ สาร **26** แสดงฤทธิ์ความเป็นพิษอย่างอ่อนต่อเซลล์มะเร็งตับด้วยค่า IC_{50} 10.2 ไมโครโมลาร์ ส่วนสาร **3**, **4**, **6**, **7**, **11**, **16**, **17**, **24**, **25**, **27-29** และ **30** ไม่แสดงฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งชนิดใด ๆ



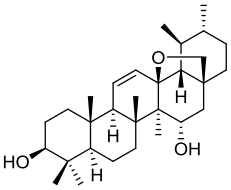
3



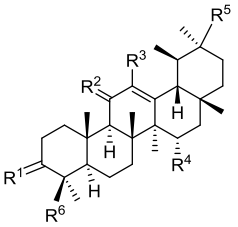
4 R = H
5 R = COPh



6



7



	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
8	β–OH, α–H	O	OH	OH	H	CH_3
9	β–OH, α–H	β–H, α–OMe	OH	OH	H	CH_3
10	β–OH, α–H	β–H, α–OH	H	OH	H	CH_3
11	O	O	OH	OH	OH	CH_3
12	β–OH, α–H	β–H, α–OMe	H	OH	H	CH_3
13	β–OH, α–H	O	OH	H	H	CH_2OH
14	β–OH, α–H	β–H, α–OH	H	OCOPh	H	CH_3
15	β–OH, α–H	β–H, α–OMe	OH	H	H	CH_3
16	β–OH, α–H	β–H, α–OH	OH	OH	H	CHO
17	β–OH, α–H	β–H, α–OH	OH	OH	H	$COOCH_3$
18	β–OH, α–H	β–H, α–OH	OH	OH	H	CH_3
19	O	O	OH	OH	H	CH_2OH
20	β–OH, α–H	β–H, α–OH	OH	OCOPh	H	CHO

Figure 6 Structures of compounds **3**-**31**

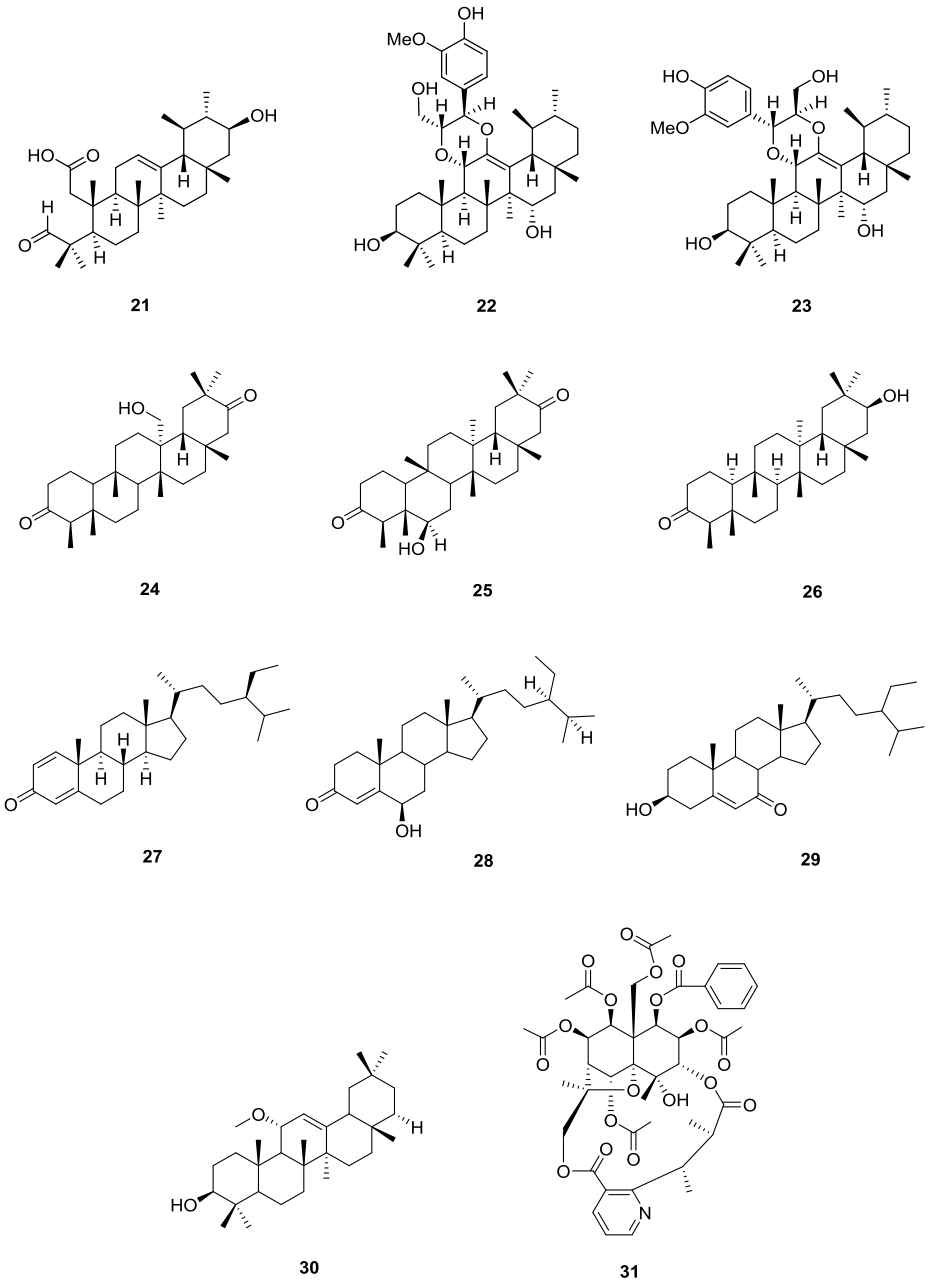


Figure 6 (continue) Structures of compounds 3-31

ในปี ค.ศ. 2016 Kaweetripob และคณะ (Kaweetripob *et al*., 2016) รายงานการแยกสารไตรเทอร์พีนอยด์ตัวใหม่ที่มีออกซิเจนหลายอะตอม (polyoxygenated triterpenoids) ในโครงสร้าง ซึ่งจัดเป็นสารกลุ่มอนุพันธ์ ursane คือ 3β,11α,15α-trihydroxy-13α,27-cycloursan-12-one (**32**), 3β,11α,15α,20β-tetrahydroxy-13α,27-cycloursan-12-one (**33**), 3β,11α,15α-trihydroxy-12-oxo-13α,27-cycloursan-24-al (**34**), 11α-methoxyurs-12-ene-3β,12,15α,20β-tetrol (**35**), 11α-methoxy-3β,12,15α,20β-tetrahydroxyurs-12-en-24-al (**36**), 11α-methoxy-3β,12,15α-

trihydroxyurs- 12- en- 24- al (**37**), 3β,11α,12,15α,20β- pentahydroxyurs- 12- en- 24- al (**38**), urs- 12- ene-3β,11α,12,24-tetrol (**39**), 11α-methyoxyurs-12-ene-3β,12,24-triol (**40**), 11α-methyoxyurs-12-ene-2α, 3β,12,24-tetrol (**41**), 11α-methoxyurs-12-ene-3β,12,15α,24-tetrol (**42**), 2α,3β,12,24-tetrahydroxyurs-12-en-11-one (**43**), 3β,12,15α, 24- tetrahydroxyurs- 12- en- 11- one (**44**), 12,15α,24- trihydroxy- 3,11- dioxours- 12- en- 30- oic acid methyl ester (**45**), 12,15α,24,30-tetrahydroxyurs-12-ene-3,11-dione (**46**), 11α,12,15α,20β-tetrahydroxyurs-12-en-3-one (**47**), 11α,12,15α,24-tetrahydroxyurs-12-en-3-one (**48**), 11α-methoxy-12,15α,24-trihydroxyurs-12-en-3-one (**49**), 13β,28-epoxy-15α,20β-dihydroxyurs-11-en-3-one (**50**) และสารกลุ่มอนุพันธุ์ oleanane คือ 2α,3β,11α,13β-tetrahydroxyoleanan-12-one (**51**) (*Figure 7*) จากสารสกัดชั้นไดคลอโรมีเทนของลำต้นมะดูกที่เก็บจากจังหวัดนครราชสีมา

เมื่อนำสาร **33-36**, **38-45** และ **47-51** ไปทดสอบฤทธิ์ความเป็นพิษกับเซลล์มะเร็งหกชนิด คือ เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมฟอยด์ มะเร็งท่อน้ำดี มะเร็งปอด มะเร็งปากมดลูก มะเร็งตับและมะเร็งเต้านม พบว่าสารที่ทดสอบเหล่านี้ไม่แสดงฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งชนิดใด ๆ ที่ทำการทดสอบ

ผล

ในปี ค.ศ. 2020 Singha และคณะ (Singha *et al.*, 2020) ได้รายงานการแยกสารกลุ่มเซสควิเทอร์พีนอยด์ (sesquiterpenoids) ใหม่ คือ siphonagarofurans A-J (**52-61**) และสารที่มีรายงานการแยกแล้ว คือ β-dihydroagaro furan sesquiterpenoids (**62-77**) (*Figure 8*) จากสารสกัดชั้นไดคลอโรมีเทนของผลของมะดูกที่เก็บจากจังหวัดสุรินทร์ เมื่อนำสาร **52**, **54** และ **57-77** ไปทดสอบฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งช่องปาก (human oral epidermoid carcinoma (KB) cell lines) และมะเร็งปากมดลูกพบว่าสาร siphonagarofuran J (**61**) มีฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งช่องปากและมะเร็งปากมดลูกสูงสุดด้วยค่า IC_{50} 14.8 และ 21.9 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ

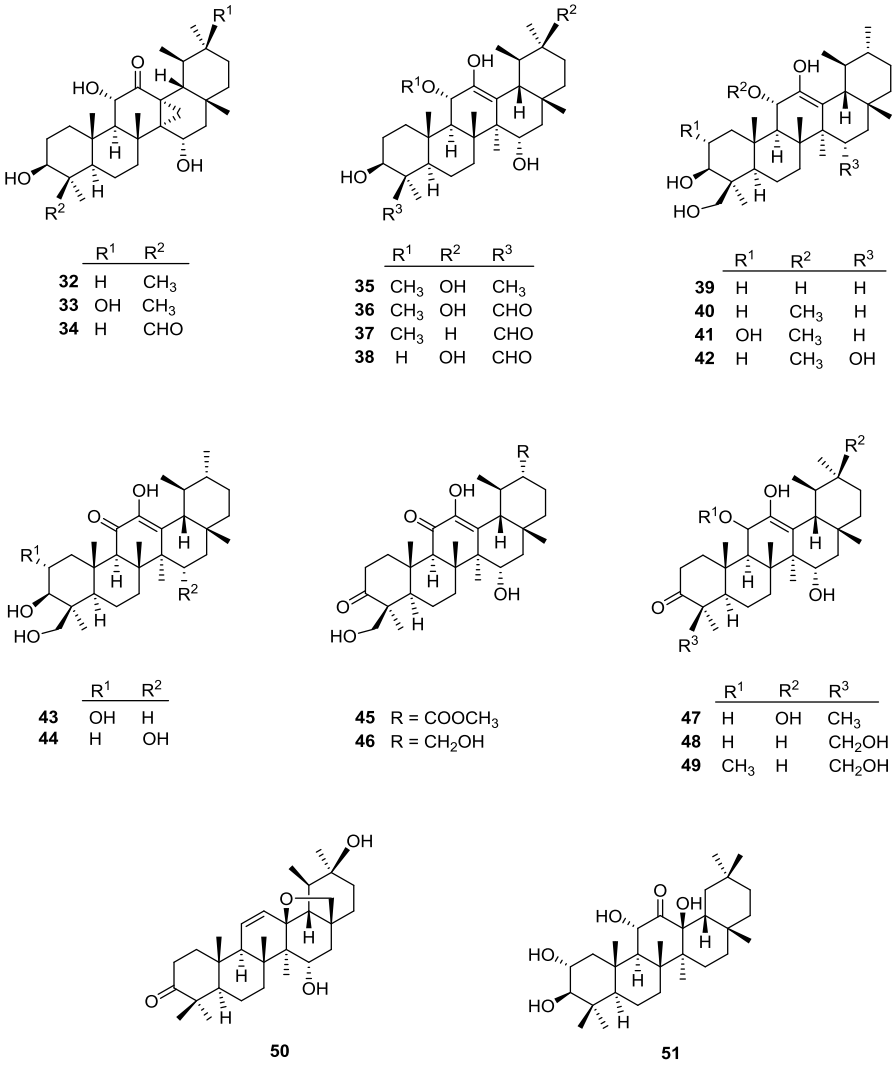
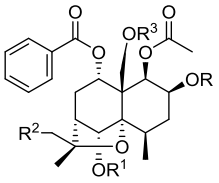
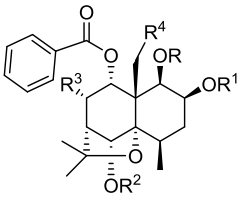


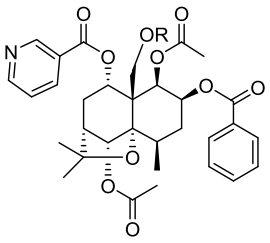
Figure 7 Structures of compounds 32-51



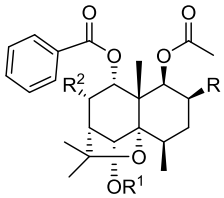
	R	R^1	R^2	R^3
52	benzoyl	acetyl	H	2-methylbutanoyl
53	benzoyl	acetyl	H	2-methylpropanoyl
54	acetyl	acetyl	H	2-methylpropanoyl
55	acetyl	H	H	acetyl
56	acetyl	acetyl	OH	acetyl
57	*E*-cinnamoyl	acetyl	H	acetyl



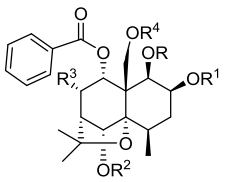
	R	R^1	R^2	R^3	R^4
58	H	acetyl	acetyl	H	OH
59	acetyl	acetyl	nicotinoyl	*O*-nicotinoyl	H



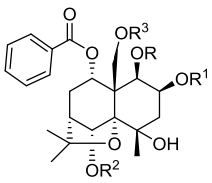
60 R = benzoyl
61 R = 2-methylbutanoyl



	R	R^1	R^2
62	H	acetyl	H
63	O-benzoyl	acetyl	H
64	H	benzoyl	H
65	O-*E*-cinnamoyl	acetyl	H
68	H	nicotinoyl	H
69	O-acetyl	nicotinoyl	H
75	O-acetyl	nicotinoyl	O-acetyl
76	O-2-methylbutanoyl	acetyl	H



	R	R^1	R^2	R^3	R^4
66	acetyl	benzoyl	acetyl	H	benzoyl
67	acetyl	acetyl	acetyl	H	acetyl
70	H	acetyl	acetyl	H	acetyl
71	acetyl	acetyl	acetyl	H	H
72	acetyl	acetyl	acetyl	OH	acetyl
73	acetyl	H	acetyl	H	acetyl
77	H	H	acetyl	H	H



	R	R^1	R^2	R^3
74	acetyl	acetyl	acetyl	acetyl

Figure 8 Structures of compounds 52-77

บทสรุป

มะดูกเป็นพืชสมุนไพรท้องถิ่นและเป็นแหล่งที่สำคัญของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติกลุ่มเทอร์พีนอยด์ มีรายงานการแยกสารกลุ่มเทอร์พีนอยด์จำนวนมากถึง 77 ตัว จากส่วนเปลือกราก ลำต้นและผลของมะดูกที่เก็บจากพื้นที่ต่าง ๆ ของประเทศไทย จากเทอร์พีนอยด์ที่แยกได้เหล่านี้พบว่าสาร 21β-hydroxy-3-oxo-2,3-secours-12-en-2-oic acid (**21**) มีฤทธิ์ความเป็นต่อเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมฟอยด์ (IC_{50} 4.5 ไมโครโมลาร์) สาร 21β-hydroxyfriedelan-3-one (**26**) มีฤทธิ์ความเป็นพิษอย่างอ่อนต่อเซลล์มะเร็งตับ (IC_{50} 10.22 ไมโครโมลาร์) สาร mayteine (**31**) มีฤทธิ์ความเป็นพิษอย่างอ่อนต่อเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันชนิดลิมฟอยด์ (IC_{50} 13.8 ไมโครโมลาร์) และสาร siphonagarofuran J (**61**) มีฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งช่องปากและมะเร็งปากมดลูก (IC_{50} 14.8 และ 21.9 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ)

เอกสารอ้างอิง

Chayamarit, K. (1985). *Thai medicinal plants (Part 4).* (pp. 330-332). Bangkok: Chutima Publishing.

Chuakul, W. (2010a). Indigenous medicinal plants used as ache remedy. *Thai Pharmaceutical and Health Science Journal, 5*(1), 1-13.

Chuakul, W. (2010b). Indigenous medicinal plants used as paralysis remedy. *Thai Pharmaceutical and Health Science Journal, 5*(3), 193-200.

Itharat, A., Houghton, J. P., Eno-Amooquaya, E., Burke, J. P., Sampson, H. J., & Raman, A. (2004). *In vitro* cytotoxic activity of Thai medicinal plants used traditionally to treat cancer. *Journal of Ethnopharmacology, 90*(1), 33-38.

Furtado, N. A. J. C., Pirson, L., Edelberg, H., Miranda, L. M., Loira-Pastoriza, C., Preat, V., Larondelle, Y., & André, M. C. (2017). Pentacyclic triterpene bioavailability: An overview of in vitro and in vivo studies. *Molecules, 22*(3), 400.

Kaweetripob, W., Mahidol, C., Prawat, H., & Ruchirawat, S. (2013). Lupane, friedelane, oleanane, and ursane triterpenes from the stem of *Siphonodon celastrineus* Griff. *Phytochemistry, 96*, 404-417.

Kaweetripob, W., Mahidol, C., Thongnest, S., Prawat, H., & Ruchirawat, S. (2016). Polyoxygenated ursane and oleanane triterpenes from *Siphonodon celastrineus*. *Phytochemistry, 129*, 58-67.

Muffler, K., Leipold, D., Scheller, M. C., Haas, C., Steingroewer, J., Bley, T., Neuhaus, H. E., Mirata, M. A., Schrader, J., & Ulber, R. (2011). Biotransformation of triterpenes. *Process Biochemistry, 46*, 1-15.

Niampoka, C., Suttisri, R., Bavovada, R., Takayama, H., & Aimi, N. (2005). Potentially cytotoxic triterpenoids from the root bark of *Siphonodon celastrineus* Griff. *Archives of Pharmacal Research, 28*(5), 546-549.

Sheng, H., & Sun, H. (2011). Synthesis, biology and clinical significance of pentacyclic triterpenes: A multi-target approach to prevention and treatment of metabolic and vascular diseases. *Natural Product Reports, 28*(3), 543-593.

Singha, S., Yotmanee, P., Yahuafai, J., Siripong, P., Prabpai, S., & Sutthivaiyakit, S. (2020). Siphonagarofurans A-J: poly-*O*-acylated β-dihydroagarofuran sesquiterpenoids from the fruits of *Siphonodon celastrineus*. *Phytochemistry, 174*, 112345.

Smitinard, T. (2014). *Thai plant names.* (pp. 516). Bangkok: BKF Forest Herbarium.

Traisathit, R., Sangdee, A., Wongpakam, K., Sedlak, S., Kanjanasirirat, P., Borwornpinyo, S., Thita, T., Patrapuvich, R., & Seephonkai, P. (2021). Antioxidant, antibacterial and antiplasmodial activities of galactogogue plant extracts. *Tropical Journal of Natural Product Research, 5*(4), 698-706.

Xu, R., Fazio, G. C., & Matsuda, S. P. T. (2004). On the origins of triterpenoid skeletal diversity. *Phytochemistry*, *65*(3), 261-291.