

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

Hồ Văn Ban

NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ ĐÁNH
GIÁ HOẠT TÍNH GÂY ĐỘC TẾ BÀO CỦA HAI LOÀI
AMESIODENDRON CHINENSE (SAPINDACEAE) VÀ
BACCAUREA SYLVESTRIS (PHYLLANTHACEAE)

Chuyên ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 9 44 01 14

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ HÓA HỮU CƠ

Hà Nội - 2023

Công trình được hoàn thành tại: Học viện Khoa học và Công nghệ - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Người hướng dẫn khoa học 1: **PGS.TS. Nguyễn Quốc Vượng**

Người hướng dẫn khoa học 2: **TS. Nguyễn Lê Tuấn**

Phản biện 1: ...

Phản biện 2: ...

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án tiến sĩ cấp Học viện, họp tại Học Viện Khoa học và Công nghệ - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam vào hồi giờ, ngày tháng năm 2023.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Học viện Khoa học và Công nghệ
- Thư viện Quốc gia Việt Nam

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của luận án

Cùng với sự phát triển khoa học kỹ thuật, con người hiện nay đối mặt với không ít thách thức về ô nhiễm môi trường và dịch bệnh, trong đó bệnh ung thư đã và đang được đặc biệt quan tâm. Theo tổ chức Y tế thế giới (WHO), số lượng người mắc ung thư trên toàn thế giới ngày càng tăng và số người tử vong càng nhiều. Năm 2018, số người tử vong ước tính gần 9,6 triệu người. Việt Nam có 165000 ca mắc ung thư mới và trung bình 115000 người chết vì ung thư mỗi năm. Các phương pháp điều trị ung thư mới sử dụng các thiết bị hiện đại và các thuốc điều trị ung thư mới đã không ngừng phát triển nhằm đáp ứng nhu cầu chữa bệnh cho con người. Tuy nhiên, việc sử dụng các thuốc tổng hợp hóa học trong điều trị ung thư thường gây ra các tác dụng phụ. Do đó, việc tìm kiếm phát hiện các hoạt chất có hoạt tính kháng ung thư từ thực vật nhằm tạo ra các loại thuốc chữa ung thư mới có giá, trị an toàn, hiệu quả và ít tác dụng phụ luôn luôn là yêu cầu cấp thiết.

Việt Nam là một nước nằm trong vùng khí hậu nhiệt đới gió mùa nên có hệ thực vật đa dạng và phong phú, ước tính, có khoảng gần 13000 loài thực vật bậc cao trong đó có khoảng hơn 4000 loài được sử dụng làm thuốc. Do sự đa dạng về thành phần, chủng loại, nguồn dược liệu của Việt Nam đã được sử dụng rộng rãi từ lâu đời để chữa bệnh và nhiều hoạt chất được phát hiện từ thực vật đã được phát triển thành thuốc.

Họ Bồ hòn (Sapindaceae) và họ Diệp hạ châu (Phyllanthaceae) là 2 họ lớn với nhiều loài thuộc các chi khác nhau thể hiện nhiều hoạt tính sinh học đa dạng quý báu, trong đó nhiều hoạt chất đã được sử dụng cho việc điều trị các bệnh nan y.

Quá trình sàng lọc các dịch chiết từ thảo thực vật Việt Nam thuộc chương trình hợp tác Pháp - Việt đã phát hiện ra nhiều loài có những hoạt tính sinh học giá trị. Trong đó, các dịch chiết ethyl acetate từ lá của loài *Amesiodendron chinense* (Merr) Hu thuộc họ Bồ hòn (Sapindaceae) ức chế 100% tế bào ung thư tuyến thượng thận SW13 ở nồng độ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$; và từ lá của loài *Baccaurea sylvestris* (Lour) thuộc họ Diệp hạ châu ức chế 11,3% dòng tế bào ung thư biểu mô KB tại nồng độ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ và ức chế 100% tế bào ung thư SW13 tại nồng độ 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Hai loài *Amesiodendron chinense* (Merr) Hu và *Baccaurea sylvestris* (Lour) chưa từng được nghiên cứu cả trong nước và trên thế giới, vì vậy rất cần thiết cho việc nghiên cứu thành phần hoá học cũng như hoạt tính sinh học đặc biệt là hoạt tính chống ung thư của chúng nhằm tìm kiếm và phát hiện ra những hoạt chất nguồn gốc từ thực vật có hoạt tính chống ung thư cao. Trên cơ sở tính cấp thiết và kết quả sàng lọc các hợp chất có hoạt tính sinh học từ thực vật Việt Nam, chúng tôi chọn đề tài là **“Nghiên cứu thành phần hóa học và đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của hai loài *Amesiodendron chinense* (Sapindaceae) và *Baccaurea sylvestris* (Phyllanthaceae)”**.

2. Mục tiêu của luận án

- Xác định thành phần hóa học loài *Amesiodendron chinense* (Merr.) Hu họ Bồ hòn (Sapindaceae) và loài *Baccaurea sylvestris* Lour họ Diệp hạ châu (Phyllanthaceae).
- Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của một số hợp chất phân lập được.

Các nội dung chính của luận án như sau:

- Thu hái và định tên mẫu thực vật 2 loài *A. chinense* và *B. sylvestris*.

- Tiến hành chiết và phân lập thành phần hoá học của loài *A. chinense* và loài *B. sylvestris*.
- Tiến hành xác định cấu trúc của các hợp chất phân lập bằng các phương pháp phổ hiện đại.
- Thử hoạt tính gây độc tế bào của các cao chiết và một số hợp chất phân lập được trên 4 dòng tế bào ung thư KB, Hep-G2, LU, MCF-7.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

Gồm 28 trang trong đó trình bày về các nội dung:

Giới thiệu về tổng quát về họ Bồ Hòn, chi *Amensiodendron* bao gồm phân loại, phân bố và đặc điểm thực vật của chi *Amensiodendron*, chi *Baccaurea*. Ứng dụng trong y học cổ truyền của một số loài trong họ Bồ Hòn, một số loài thuộc chi *Baccaurea* và thành phần hóa học của một số loài thuộc họ Bồ Hòn, một số loài thuộc chi *Baccaurea* cũng như hoạt tính sinh học của chúng. Kết quả điều tra cho thấy loài *Amensiodendron chinense* mới được nghiên cứu ban đầu vào năm 2022 và loài *Baccaurea sylvestris* chưa từng được nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam.

CHƯƠNG 2: PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU- THỰC NGHIỆM

Chương 2 gồm 19 trang trình bày đối tượng nghiên cứu, hóa chất, thiết bị và dụng cụ, các phương pháp chiết phân lập và xác định cấu trúc của các hợp chất cũng như sơ đồ phân lập các hợp chất từ 2 loài *A. chinense* và *B. sylvestris*. Ngoài ra phương pháp thử hoạt tính gây độc tế bào cũng như dữ liệu phổ và thông số vật lí của các chất phân lập cũng được trình bày trong chương này.

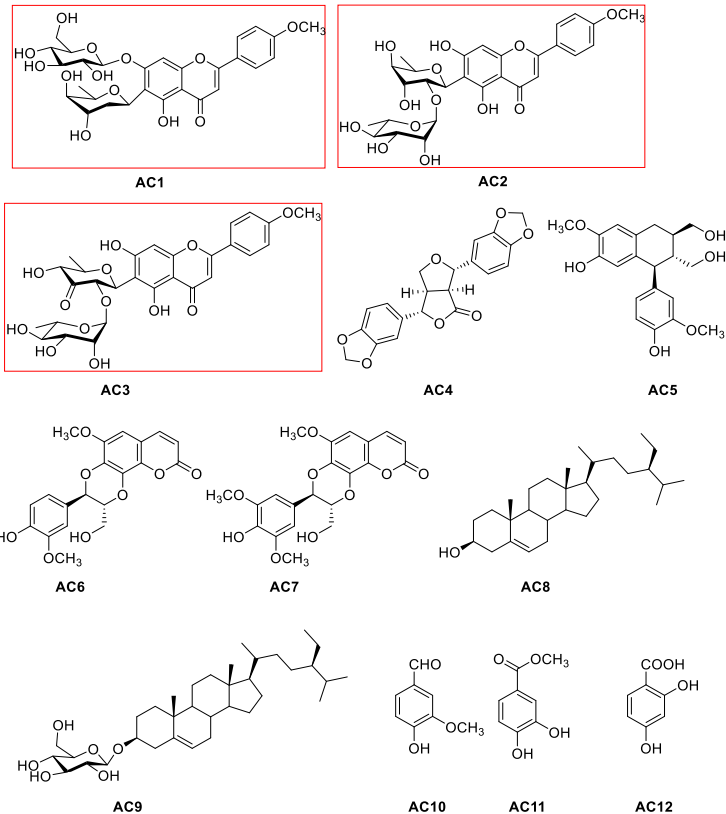
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Chương 3 gồm 73 trang thảo luận về cấu trúc của các hợp chất phân lập, cũng như kết quả của việc thử hoạt tính gây độc tế bào của một

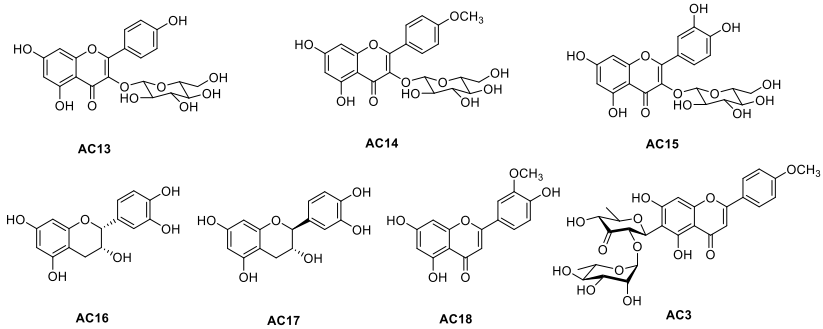
số hợp chất phân lập, của một số cao chiết từ 2 loài *A. chinense* và *B. sylvestris*.

3.1. Xác định cấu trúc các hợp chất được phân lập từ loài *A. chinense*

Từ các bộ phận lá và hoa của loài *A. chinense* thu hái tại Đà Nẵng đã phân lập được 18 loại hợp chất từ **AC1-AC19**, trong đó **AC1-AC3** là chất mới.



Hình 3.1. Cấu trúc các hợp chất được phân lập từ lá của loài *A. chinense*

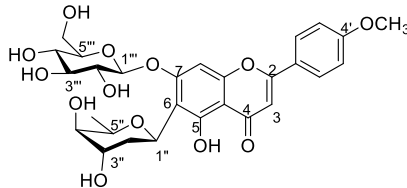


Hình 3.2. Cấu trúc các hợp chất phân lập từ hoa của loài *A. chinense*

3.1.1. Xác định cấu trúc một số hợp chất phân lập từ lá của loài *A. chinense*

3.1.1.1. Hợp chất AC1: amesiflavone A

Hợp chất **AC1** được xác định là **hợp chất mới** và được đặt tên là amesiflavone A có cấu trúc như sau:



Hình 3.3. Cấu trúc của hợp chất **AC1**

Hợp chất **AC1** được phân lập từ dịch chiết EtOAc dưới dạng chất bột màu vàng vô định hình. $[\alpha]_D^{25} = -76$ (c 0,1, MeOH). Phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS cho pic giả phân tử cộng proton tại m/z 577,1910 $[M+H]^+$ (Tính toán lý thuyết cho công thức là $[C_{28}H_{33}O_{13}]^+$: 577,1916) đã xác định công thức phân tử của hợp chất **AC1** là $C_{28}H_{32}O_{13}$. Phổ NMR của **AC1** cho các tín hiệu đặc trưng của hợp chất flavonoid glycoside. Các tín hiệu của khung flavone trên phổ 1H -NMR gồm hai doublet của 4 proton vòng benzen thế para hệ

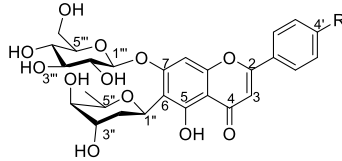
A_2B_2 ở δ_H 7,10 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, H-3' và H-5') và 8,00 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, H-2' và H-6'); hai tín hiệu singlet của 1 proton vòng A ở δ_H 7,06 (s, H-8) và 1 proton vòng C ở δ_H 6,74 (s, H-3) của phần aglycone. Phổ ^{13}C -NMR và DEPT của phần aglycone này cho tín hiệu tương ứng của 15 carbon khung flavone gồm một nhóm carbonyl; 6 carbon methine sp^2 và 8 carbon sp^2 không liên kết với proton (xem bảng 3.1); ngoài ra còn tín hiệu của một nhóm methoxy tại δ_H 3,90 (4'-OCH₃)/ δ_C 56,1(4'-OCH₃). Những dữ liệu phân tích phổ 1H , ^{13}C -NMR ở trên gợi ý sự có mặt của một phần apigenin có thêm một nhóm thế tại vòng A. Giá trị độ chuyển dịch hóa học của C-6 (δ_C 114,3) gợi ý nhóm thế này ở vị trí C-6 vì độ chuyển dịch hóa học thông thường trong flavone của 6-CH ở khoảng δ_C 99,0. Các tín hiệu của hai hợp phần đường được gán cho một đường hiếm gặp trong tự nhiên là boivinopyranose và đường còn lại là glucopyranose. Phần đường boivinopyranosyl được chỉ ra như là đường 2,6-dideoxyhexopyranosyl, là đường hexopyranose đã bị đề oxy tại vị trí 2'' và 6''. Trên phổ 1H -NMR của **AC1**, phần đường này cho các tín hiệu gồm của 1 proton anomer ở δ_H 5,54 (dd, $J = 3,0; 12,5$ Hz, H-1''), hằng số tương tác spin-spin lớn của $^3J_{H-1''/H-2''} = 12,5$ Hz chứng tỏ H-1'' ở vị trí *axial* và phần đường có liên kết β -; 2 proton geminal không tương đương của 1 nhóm methylene ở δ_H 3,08 (ddd, $J = 3,0; 12,5; 14,0$, H_{ax-2''}) và ở δ_H 1,47 (dd, $J = 3,0; 14,0$ Hz, H_{eq-2''}); 3 proton của 3 nhóm oxymethine ở δ_H 4,06 (br d, $J = 3,0$, H-3''), 3,39 (br d, $J = 3,5$, H-4'') và 4,12 (q, $J = 6,5$, H-5''), và một nhóm methyl ở δ_H 1,24 (d, $J = 6,5$, 3H-6''); hằng số tương tác nhỏ giữa các proton H-3'' và H-4'' cho thấy chúng có liên kết *equatorial* và các nhóm 3''-OH và 4''-OH định hướng *axial*; như vậy, phần đường 2,6-dideoxyhexopyranosyl đã được xác định và sự định hướng các liên

kết đã gợi ý là cấu trúc của phần đường β -boivinopyranosyl. Phổ ^{13}C -NMR, phổ DEPT và HSQC cho các tín hiệu carbon tương ứng của các phần trong phân tử. Phần đường β -boivinopyranosyl cho tín hiệu của 6 carbon ở δ_{C} 67,1 (C-1''), 31,3 (C-2''), 69,5 (C-3''), 71,1 (C-4''), 72,3 (C-5''), và 17,5 (C-6''), giá trị độ chuyển dịch hóa học ở trường cao của carbon anomer của C-1'' cho thấy phần đường liên kết trực tiếp (C-C) với carbon của aglycone tạo liên kết C-glycoside hay C- β -boivinopyranosyl. Phần đường glucopyranosyl còn lại cho tín hiệu của 1 proton anomer/carbon anomer ở 4,96 (d, 7,5 Hz, H-1''')/103,7 (C-1'''), 4 nhóm oxymethine ở 3,64 (dd, 7,5; 9,5, H-2''')/75,0 (C-2'''), 3,55 (dd, 9,0; 9,5, H-3''')/77,1 (C-3'''), 3,43 (dd, 9,0; 9,5, H-4''')/71,6 (C-4'''), 3,62 (m)/78,7 (C-5'''), và một nhóm oxymethylene ở 4,04 (dd, 6,5; 12,0) và 3,78 (dd, 2,0; 12,0)/62,7 (C-6'''). Hằng số tương tác lớn giữa các proton H-1'''/H-2''', H-2'''/ H-3''', H-3'''/ H-4''' cho thấy các proton này định hướng *axial*, các nhóm 2'''-OH, 3'''-OH, 4'''-OH định hướng *equatorial* đã cho thấy cấu trúc của đường glucopyranose và đường có liên kết O- β -glucopyranosyl. Phổ COSY cho các tương tác spin-spin giữa các proton qua 3 liên kết trong mỗi phần, giữa H-2'/H-3' và H-5'/H-6' của vòng B, giữa H-1''/H_{2ax}-2'', H_{2eq}-2''/H-3'', H-3''/H-4'', H-4''/H-5'' và H-5''/H-6'' của phần đường β -boivinopyranosyl, và giữa H-1'''/H-2''', H-2'''/H-3''', H-3'''/H-4''', H-4'''/H-5''' và H-5'''/H₂-6''' của phần đường β -glucopyranosyl. Các tương tác HMBC giữa H-3 (δ_{H} 6,74) với C-10 (δ_{C} 107,0)/C-1' (δ_{C} 124,3)/C-2 (δ_{C} 166,3)/C-4 (184,2) và giữa H-8 (δ_{H} 7,06) với C-6 (δ_{C} 114,3)/C-7 (δ_{C} 164,8)/C-9 (δ_{C} 158,5)/C-10 (δ_{C} 107,0) đã khẳng định vị trí của hai proton ở C-3, C-8 và cấu trúc của vòng A và vòng C; giữa H-2' và H-6' (δ_{H} 8,00) với C-2/C-4' (δ_{C} 164,6)/C-2'/C-6' và giữa H-3' và H-5' (δ_{H} 7,10) với C-1'/C-4'/C-2'/C-3'/C-5', và giữa nhóm

methoxy (δ_{H} 3,90) với C-4' (δ_{C} 164,6) đã chứng minh cấu trúc của vòng B và vị trí của nhóm methoxy 4'-OCH₃; giữa H-1'' (5,54) với C-5 (δ_{C} 160,1)/C-6 (δ_{C} 114,3)/C-7 (δ_{C} 164,8) và giữa H-1''' (δ_{H} 4,96) với C-7 (δ_{C} 164,8) đã chỉ ra phần đường β -boivinopyranosyl gắn vào C-6, và phần đường β -glucopyranosyl gắn vào C-7 của vòng A. Phần đường β -boivinopyranosyl gắn vào C-6 còn được khẳng định khi so sánh độ chuyển dịch hóa học C-6 (δ_{C} 114,3) của **AC1** với trường hợp vòng A của flavone có 2 nhóm thế, 1 nhóm thế là 7-*O*-glycoside và nhóm thế còn lại là *C*-glycoside ở C-6 hoặc C-8, thì giá trị độ chuyển dịch hóa học của 6-*C*-glycoside ở δ_{C} 112,9 và 8-*C*-glycoside ở δ_{C} 107,7. Ngoài ra, các tương tác HMBC giữa H_{ax}-2'' với C-1'' và H_{eq}-2'' với C-3'', giữa H-5'' với C-1''/C-6''/C-4''/C-3'', giữa H-6'' với C-4''/C-5'' đã khẳng định thêm vị trí của nhóm 2''-CH₂ trong cấu trúc của phần đường 6-*C*- β -boivinopyranosyl. Các giả định về cấu hình của các phần đường được khẳng định chắc chắn thêm trên phổ NOESY. Phần đường 6-*C*- β -boivinopyranosyl cho tương tác NOESY giữa H-1'' (δ_{H} 5,54) với H-5'' (δ_{H} 4,12) mà không có tương tác NOESY giữa H-1'' (δ_{H} 5,54) với H-3'' (δ_{H} 4,06) đã chỉ ra định hướng *equatorial* của H-3'' và khẳng định thêm cấu trúc của đường phần đường boivinopyranose. Phần đường *O*- β -D-glucopyranosyl cho các tương tác NOESY giữa H-1'''/H-3'''/H-5''' đã khẳng định định hướng *axial* của các proton H-1'''/H-3'''/H-5'''; Tương tác NOESY giữa H-1''' (4,96) với H-8 (7,06) đã khẳng định thêm vị trí liên kết của phần đường 7-*O*- β -glucopyranosyl vào C-7 của aglycone. Kết hợp phân tích phổ 1D, 2D -NMR của hợp chất **AC1** ở trên và so sánh các dữ liệu phổ của hợp chất này với dữ liệu chất tham khảo (Bảng 3.1) cho thấy sự tương đồng giữa các dữ liệu phổ của **AC1** với apigenin 6-*C*- β -D-boivinopyranosyl-7-*O*- β -D-

glucopyranoside (**AC1'**) ngoại trừ sự thêm vào của một nhóm methoxy 4'-OCH₃ trong cấu trúc của **AC1**. Như vậy, cấu trúc của **AC1** được xác định là acacetin-6-C-β-D-boivinopyranosyl-7-O-β-D-glucopyranoside là hợp chất mới và được đặt tên là amesiflavone A.

Bảng 3.1. Phổ ¹H-, ¹³C-NMR của hợp chất **AC1** và chất tham khảo



AC1: R = OCH₃

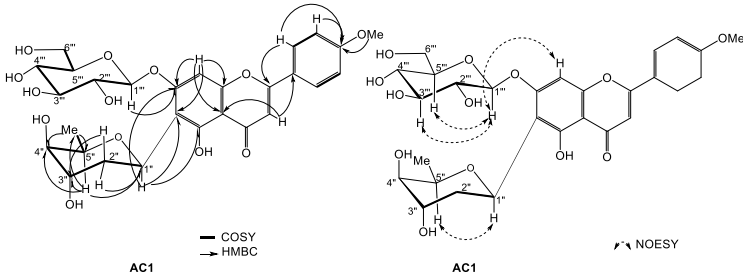
AC1': R = OH (Apigenin-6-C-β-boivinopyranosyl-7-O-β-glucopyranoside)

Vị trí C	AC1		Chất tham khảo	
	δ_C^a	δ_H^b (độ bội, $J = \text{Hz}$)	δ_C^c	δ_H^d (độ bội, $J = \text{Hz}$)
2	166,3	-	164,1	-
3	104,8	6,74 (s)	103,2	6,88 (s)
4	184,2	-	182,0	-
5	160,1	-	157,8	-
6	114,3	-	112,9	-
7	164,8	-	163,0	-
8	96,3	7,06 (s)	94,7	6,96 (s)
9	158,5	-	156,1	-
10	107,0	-	105,0	-
1'	124,3	-	120,8	-
2', 6'	129,5	8,00 (d, 9,0)	128,4	7,95 (d, 8,8)
3', 5'	115,7	7,10 (d, 9,0)	115,9	6,94 (d, 8,8)
4'	164,6	-	161,0	-
4'-	56,1	3,90 (s)	-	-
OMe				
	Boi		Boi	
1''	67,1	5,54 (dd, 3,0; 12,5)	64,6	5,31 (dd, 2,3; 12)
2''	31,3	3,08 (ddd, 3,0; 12,5; 14,0), ax 1,47 (dd, 3,0; 14,0), eq	30,0	3,90 (dt, 2,7; 12), ax 1,25 (br d, 13), eq

3''	69,5	4,06 (m)	67,1	3,86 (d, 2,7)
4''	71,1	3,39 (br d, 3,5)	69,8	3,19 (d, 3,7)
5''	72,3	4,12 (q, 6,5)	70,0	3,89 (q, 6,3)
6''	17,5	1,24 (d, 6,5)	17,1	1,05 (d, 6,6)
	Glc			Glc
1'''	103,7	4,96 (d, 7,5)	102,0	4,86 (d, 7,6)
2'''	75,0	3,64 (dd, 7,5; 9,5)	73,6	3,34 (m)
3'''	77,1	3,55 (dd, 9,0; 9,5)	77,3	3,40 (m)
4'''	71,6	3,43 (dd, 9,0; 9,5)	69,2	3,20 (m)
5'''	78,7	3,62 (m)	75,1	3,29 (m)
6'''	62,7	4,04 (dd, 6,5; 12,0)	60,1	3,80, (dd, 5,3;
		3,78 (dd, 2,0; 12,0)		10,9)
				3,52 (dd, 6,0; 10,9)

^{a,b}Đo trong CD₃OD; ^{c,d}Đo trong DMSO-*d*₆; ^{a,c}125 MHz, ^{a,d}500 MHz;

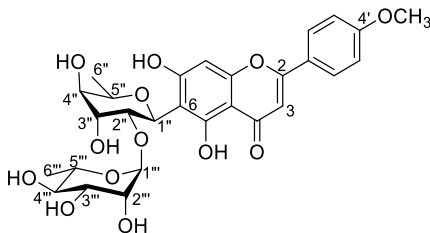
Boi: boivinopyranosyl; Glc: glucopyranosyl.



Hình 3.16. Một số tương tác COSY, HMBC và NOESY chính của hợp chất **AC1**

3.1.1.2. Hợp chất **AC2**: amesiflavone B

Hợp chất **AC2** là chất rắn màu vàng vô định hình, góc quay cực riêng $[\alpha] = -43,0$ (c 0,1; MeOH), được xác định là **hợp chất mới** và đặt tên là amesiflavone B có cấu trúc như sau:



Hình 3.17. Cấu trúc của hợp chất **AC2**

Phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS của hợp chất **AC2** cho pic ion dương giả phân tử cộng proton tại m/z 577,1915 $[M+H]^+$ (dựa theo tính toán lý thuyết cho công thức phân tử $C_{28}H_{33}O_{13}^+$: 577,1916) đã xác định công thức phân tử của hợp chất **AC2** là $C_{28}H_{32}O_{13}$. Tương tự hợp chất **AC1**, phổ NMR của **AC2** cũng cho các tín hiệu của hợp chất flavone glycoside khung acacetin ngoại trừ sự khác nhau về 2 phần đường. Trên phổ 1H -NMR của **AC2** những tín hiệu của các proton của phần khung apigenin bị thế ở C-6 gồm hai tín hiệu doublet của 4 proton vòng benzene thế para tại δ_H 7,93 (2H, d, $J = 7,5$ Hz, H-2' và H-6') và 7,09 (2H, d, $J = 7,5$ Hz, H-3' và H-5') của vòng B; hai singlet ở δ_H 6,63 (1H, s, H-3) của vòng C và ở δ_H 6,54 (1H, s, H-8) của vòng A; và một nhóm methoxy ở δ_H 3,91 (3H, s, 4'-OCH₃). Phổ ^{13}C -NMR, phổ DEPT và HSQC của **AC2** chỉ ra 15 carbon tương ứng của 3 vòng A, B và C của khung flavone acacetin gồm 1 nhóm carbonyl, 6 carbon methine sp^2 ; 8 carbon sp^2 không proton (xem bảng 3.2). Ngoài ra còn một carbon của nhóm methoxy tại δ_C 56,1(4'-OCH₃). Những dữ liệu phân tích phổ 1H -, C-NMR ở trên gợi ý sự có mặt của một phần acacetin có thêm một nhóm thế tại C-6 (δ_C 110,1) của vòng A. Bên cạnh những tín hiệu đặc trưng của các proton phần aglycone acacetin, phổ NMR bộc lộ những tín hiệu của hai phần đường với 2 tín hiệu proton anomer/carbon anomer ở δ_H 5,41 (1H, d, 9,8 Hz, H-1'')/ δ_C 70,3 (C-1'') và ở δ_H 4,82 (1H, br s, H-

1''')/ δ_C 97,5(C-1''). Hằng số tương tác spin-spin lớn của $^3J_{H-1''/H-2''} = 9,8$ Hz chứng tỏ H-1'' định hướng *axial* và phần đường thứ nhất có liên kết liên kết β -; ngược lại, hằng số tương tác spin-spin nhỏ của $^3J_{H-1'''/H-2''}$ (br s) chứng tỏ H-1''' ở vị trí *equatorial* và phần đường thứ hai có liên kết α -. Mặt khác, độ chuyển dịch hóa học của carbon anomer ở δ_C 70,3 (C-1'') đã cho thấy carbon này liên kết trực tiếp với carbon của phần aglycone tạo liên kết 6-C- β -glycoside. Phần đường thứ nhất được xác định là 6-deoxyhexopyranosyl là đường hexopyranose đã bị đề oxy tại vị trí C-6''. Trên phổ NMR, phần đường 6-deoxyhexopyranosyl cho các tín hiệu còn lại của 4 nhóm methine liên kết với oxy ở δ_H 4,45 (1H, br d, $J = 9,8$ Hz, H-2'')/ δ_C 70,8 (C-2''), δ_H 4,26 (1H, m, H-3'')/ δ_C 67,7 (C-3''), δ_H 3,69 (1H, br d, $J = 3,5$ Hz, H-4'')/ δ_C 73,0 (C-4''), và δ_H 4,22 (1H, m, H-5'')/ δ_C 72,3 (C-5''), và một nhóm methyl ở δ_H 1,29 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, H-6'')/ δ_C 17,8 (C-6''). Hằng số tương tác nhỏ giữa H-3''/H-4'' chứng tỏ các proton này định hướng *equatorial* và các nhóm hydroxy 3''-OH và 4''-OH định hướng *axial*. Liên kết 6-C- β -glycoside và sự định hướng của các liên kết trong phần đường thứ nhất gợi ý đây là đường 6-deoxygulopyranose và phần đường thứ nhất là 6-C- β -deoxygulopyranosyl. Phần đường thứ 2, được xác định là phần đường rhamnopyranosyl, cho các tín hiệu còn lại của 4 nhóm oxymethine ở δ_H 3,85 (1H, br s, H-2''')/ δ_C 72,4 (C-2'''), δ_H 3,40 (1H, dd, $J = 3,0$ 9,5 Hz, H-3''')/ δ_C 72,2 (C-3'''), δ_H 3,14 (1H, dd, $J = 3,0$; 9,5 Hz, H-4''')/ δ_C 73,0 (C-4'''), và δ_H 4,22 (1H, m, H-5''')/ δ_C 72,3 (C-5'''), và một nhóm methyl ở δ_H 0,87 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, H-6''')/ δ_C 16,6 (C-6'''). Hằng số tương tác lớn giữa H-3'''/H-4''' ($J = 9,5$ Hz) chứng tỏ 2 proton này định hướng *axial* và các nhóm hydroxy 3'''-OH và 4'''-OH định hướng *equatorial*. Liên kết O- α -glycoside và sự

định hướng của các liên kết trong phần đường thứ hai cho thấy phần đường thứ 2 là *O*- α -L-rhamnopyranosyl. Phổ COSY của **AC2** cho các tương tác spin-spin giữa các proton qua 3 liên kết trong mỗi phần giữa H-2'/H-3' và H-5'/H-6' của vòng B, giữa H-1''/H₂-2'', H₂-2''/H-3'', H-3''/H-4'', H-4''/H-5'' và H-5''/H-6'' của phần đường *C*- β -6-deoxygulopyranoside; và giữa H-1'''/H-2''', H-2'''/H-3''', H-3'''/H-4''', H-4'''/H-5''' và H-5'''/H₂-6''' của phần đường *O*- α -L-rhamnopyranosyl. Các tương tác HMBC giữa H-3 (6,63) với C-10 /C-1'/C-2 /C-4 và giữa H-8 (6,54) với C-6/C-7/C-9/C-10 đã khẳng định vị trí của hai proton ở C-3, C-8 và cấu trúc của vòng C và vòng A; giữa H-2' và H-6' với C-2/C-4'/C-2'/C-6' và giữa H-3' và H-5' với C-1'/C-4'/C-3'/C-5', và giữa nhóm methoxy (δ_H 3,90) với C-4' đã chứng minh cấu trúc của vòng B và vị trí của nhóm methoxy ở C-4'; giữa H-1''(5,41) với C-5/C-6/C-7 đã chỉ ra phần đường β -6-deoxygulopyranoside gắn vào C-6 của vòng A; và giữa H-1'''(4,82) với C-2''(70,8) đã chỉ ra phần đường *O*- α -L-rhamnopyranosyl gắn vào C-2'' của phần đường 6-*C*- β -6-deoxygulopyranosyl. Phần đường 6-*C*- β -6-deoxygulopyranosyl cho tương tác NOESY giữa H-1'' (δ_H 5,41) với H-5'' (δ_H 4,22), giữa H-3''/H-4'' mà không có tương tác NOESY giữa H-1'' với H-3''/H-4'' đã khẳng định thêm định hướng *axial* của H-1'' và H-5'', định hướng *equatorial* của H-3''/H-4'' và định hướng *axial* của các nhóm 3''-OH, 4''-OH. Kết hợp các phân tích phổ 1D và 2D-NMR ở trên và so sánh với các tài liệu cho phép khẳng định phần đường thứ nhất là β -6-deoxygulopyranosyl. Phần đường thứ hai α -L-rhamnopyranosyl cho các tương tác NOESY giữa H-1'''/H-2''' và H-1''' với H-2''/H-3'' khẳng định thêm định hướng *equatorial* của H-2''' và sự kết nối của phần đường α -L-rhamnopyranosyl vào C-2'' của β -6-deoxygulopyranosyl; giữa H-

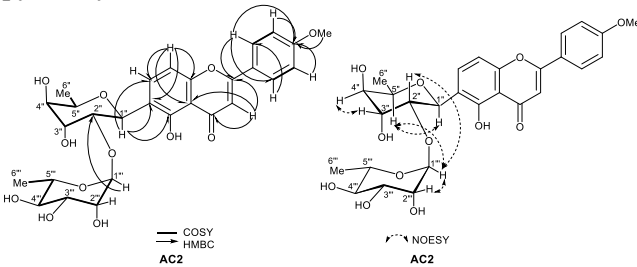
$3'''/H-5'''$ khẳng định thêm sự cùng định hướng *axial* của các proton $H-3'''/H-5'''$. Phân tích các dữ liệu phổ của hợp chất **AC2** cho thấy đây cũng là một hợp chất flavone C-glycoside với aglycone là acacetin. Hai phần đường kết nối với nhau và gắn vào aglycone ở C-6 của vòng A bằng liên kết C-C. Phần đường kết nối trực tiếp C-C với acacetin là đường β -6-deoxygulopyranose là đường hiếm gặp trong tự nhiên và phần đường thứ 2 là đường α -L-rhamnopyranose, đường này gắn vào C-2'' của đường thứ nhất. Như vậy hợp chất **AC2** được xác định là acacetin-6-C-(2''- α -L-rhamnopyranosyl)- β -6-deoxygulopyranoside là hợp chất mới được đặt tên là amesiflavone B. Số liệu phổ 1H -, ^{13}C -NMR của hợp chất **AC2** được đưa ở *Bảng 3.2*.

Bảng 3.2. Số liệu phổ 1H -, ^{13}C -NMR của hợp chất **AC2**

Vị trí C	AC2		HMBC ^c (H→C)	NOESY (H→C)
	δ_C^a	δ_H^b (độ bội, $J =$ Hz)		
2	165,9	-	3, 2',6'	
3	104,7	6,63 (s)		
4	184,3	-	3	
5	161,1	-	1''	
6	110,1	-	8	
7	164,9	-	8, 1'''	
8	96,0	6,54 (s)	1'''	
9	158,9	-	8	
10	105,5	-	8	
1'	124,7	-	3, 3', 5'	
2', 6'	129,3	7,93 (d, 7,5)	2', 6'	2', 6'
3', 5'	115,7	7,09 (d, 7,5)	3',5'	3', 5'
4'	164,4	-	2', 6', 3', 5', 4'- OMe	
4'- OMe	56,1	3,91 (s)		

Gul				
1''	70,3	5,41 (d, 9,8)		5''
2''	70,8	4,45 (br d, 9,8)	1''', 1'', 4''	3''
3''	67,7	4,26 (m)	4''	4'', 2''
4''	73,0	3,69 (br d, 3,5)		3'', 6''
5''	72,3	4,22 (m)	3''	1'', 6''
6''	17,8	1,29 (d, 6,5)	5''	5''
Rha				
1'''	97,5	4,82 (br s)		2''', 3''', 2''
2'''	72,4	3,85 (br s)	1'''	1''', 3'''
3'''	72,2	3,40 (dd, 3,0; 9,5)	1''', 4'''	5''', 4'''
4'''	73,3	3,14 (dd, 9,0; 9,5)	2''', 3'''	6'''
5'''	69,8	2,41 (m)	1''', 4'''	5'''
6'''	16,6	0,87 (d, 6,5)	4'''	4''', 5'''

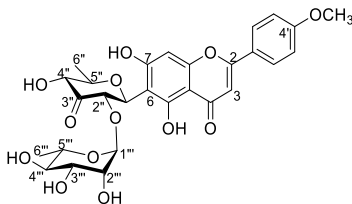
^{a,b}Đo trong CD₃OD; ^{c,d}Đo trong DMSO-*d*₆ ; ^a125 MHz, ^b500 MHz; ^c90 MHz, ^d360 MHz; Gul: 6-deoxygulopyranosyl; Rha: rhamnopyranosyl.



Hình 3.29. Một số tương tác COSY, HMBC và NOESY chính của hợp chất **AC2**

3.1.1.3. Hợp chất **AC3**: amesiflavone C

Hợp chất **AC3** được xác định là hợp chất mới và đặt tên là amesiflavone C có công thức cấu tạo như sau:



Hình 3.30. Cấu trúc của hợp chất **AC3**

Hợp chất **AC3** là chất rắn màu vàng vô định hình, góc quay cực riêng $[\alpha]_D^{25} = -25,0$ (c 0,1; MeOH); Phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS của hợp chất **AC3** cho pic ion dương giả phân tử cộng proton tại m/z 575,1761 $[M+H]^+$, theo tính toán lý thuyết ứng với công thức phân tử là $C_{28}H_{31}O_{13}^+$: 575,1759 đã xác định công thức phân tử của **AC3** là $C_{28}H_{30}O_{13}$ được xác định dựa trên (dựa theo tính toán lý thuyết cho công thức phân tử $C_{28}H_{31}O_{13}^+$: 575,1759). Tương tự như hợp chất **AC1** và **AC2**, phổ 1H -, ^{13}C -NMR của hợp chất **AC3** cũng cho tín hiệu của hợp chất flavone glycoside với các tín hiệu proton của phần aglycone là acetin đã bị thế ở C-6 gồm tín hiệu của 4 proton của một vòng benzene thế para (vòng B) tại δ_H 8,02 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, H-2' và H-6') và 7,12 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, H-3' và H-5') của vòng B; 1 proton của vòng C ở δ_H 6,80 (1H, s, H-3); 1 proton của vòng A ở δ_H 6,56 (1H, brs, H-8); và 3 proton của nhóm methoxy ở δ_H 3,87 (3H, s). Phổ ^{13}C -NMR, DEPT và HSQC của **AC3** chỉ ra 15 carbon tương ứng của 3 vòng A, B và C của khung flavone gồm 1 carbonyl, 6 carbon methine sp^2 ; 8 carbon sp^2 bậc 4, trong đó 5 carbon sp^2 liên kết với oxy và 3 carbon sp^2 bậc 4 (xem bảng 3.3); và một carbon của nhóm methoxy tại δ_C 55,3 (4'-OCH₃). Khác với 2 hợp chất **AC1** và **AC2**, các tín hiệu 1H -, ^{13}C -NMR của hợp chất **AC3** là bất thường khi đo ở nhiệt độ thường. Một số tín hiệu không tách vạch mà cho tín hiệu singlet tù như tín hiệu của H-1'' khi đo ở nhiệt

độ thường (30°C) cho một tín hiệu singlet từ ở 4,86 nhưng khi đo ở 60°C lại cho doublet $J = {}^3J_{H-1''/H-2''} = 10,0$ Hz. Hiện tượng này liên quan đến sự hạn chế quay xung quanh trục C (sp³)–C (sp²) của liên kết C-glucosyl tại C-6 bởi 2 nhóm 5-OH và 7-OH của flavone. Điều này cũng đã cho thấy phần đường được gắn vào C-6 mà không vào C-8 ở vòng A của flavone. Bên cạnh những tín hiệu đặc trưng của các proton phần aglycone, phổ NMR bộc lộ những tín hiệu của hai phần đường với 2 tín hiệu proton anomer/carbon anomer ở δ_H 4,88 (1H, d, $J = 10,0$ Hz, H-1'')/ δ_C 73,0 và ở δ_H 4,69 (1H, s, H-1''')/ δ_C 99,0. Hằng số tương tác spin-spin lớn của ${}^3J_{H-1''/H-2''} = 10,0$ Hz chứng tỏ H-1'' định hướng *axial* và phần đường thứ nhất có liên kết liên kết β -, ngược lại, hằng số tương tác spin-spin nhỏ của ${}^3J_{H-1'''/H-2'''}$ (s) chứng tỏ H-1''' ở vị trí *equatorial* và phần đường thứ hai có liên kết α - mặt khác độ chuyển dịch hóa học của carbon anomer ở δ_C 73,0 của phần đường thứ nhất đã gợi ý carbon này liên kết trực tiếp với carbon của phần aglycone. Phần đường thứ nhất được xác định là β -6-deoxy-ribo-hexos-3-ulopyranosyl là đường hexopyranose đã bị deoxy tại vị trí C-6'' và ketone hóa tại C-3''. Trên phổ NMR của **AC3**, phần đường β -6-deoxy-ribo-hexos-3-ulopyranosyl cho các tín hiệu còn lại của một nhóm ketone tại 205,7 (C-3''); 3 nhóm oxymethine ở δ_H 5,29 (1H, br s, H-2'')/ δ_C 75,4 (C-2''), δ_H 3,92 (1H, m, H-4'')/ δ_C 77,2 (C-4''), δ_H 3,42 (1H, m, H-5'')/ δ_C 77,8 (C-5''), và một nhóm methyl ở δ_H 1,29 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, H-6'')/ δ_C 17,8 (C-6''); sự có mặt của một nhóm ketone ở vị trí C-3'', sự deoxy hóa ở C-6'' trong phần đường thứ nhất gợi ý đây là đường β -6-deoxy-ribo-hexos-3-ulopyranose. Phần đường thứ 2, được xác định là phần đường L-rhamnopyranosyl, cho các tín hiệu còn lại của 4 nhóm oxymethine ở δ_H 3,74 (1H, br s, H-2''')/ δ_C 69,9 (C-2'''), δ_H 3,09 (1H, m, H-3''')/ δ_C

70,2 (C-3'''), δ_{H} 3,01 (1H, dd, $J = 9,0, 9,5$ Hz, H-4''')/ δ_{C} 71,1 (C-4'''), và δ_{H} 2,45 (1H, m, H-5''')/ δ_{C} 68,5 (C-5'''), và một nhóm methyl ở δ_{H} 0,74 (3H, br s, H-6''')/ δ_{C} 17,1 (C-6'''); hằng số tương tác lớn giữa H-4'''/H-3''' và H-4'''/H-5''' ($J = 9,0$ và $9,0$ Hz) chứng tỏ 3 proton này định hướng *axial* và các nhóm hydroxy 3'''-OH và 4'''-OH và 6'''-CH₃ định hướng *equatorial*. Sự định hướng của các liên kết trong phần đường thứ hai gợi ý đây là đường α -L-rhamnopyranose. Phổ COSY của **AC3** cho các tương tác spin-spin giữa các proton qua 3 liên kết trong mỗi phần giữa H-2'/H-3' và H-5'/H-6' của vòng B, giữa H-1''/H₂-2'', H-4''/H-5'' và H-5''/H-6'' của phần đường β -6-deoxy-ribo-hexos-3-ulopyranosyl; và giữa H-1'''/H-2''', H-2'''/H-3''', H-3'''/H-4''', H-4'''/H-5'''' và H-5'''/H₂-6'''' của phần đường α -L-rhamnopyranosyl. Các tương tác HMBC giữa H-3 (δ_{H} 6,80) với C-10/C-1'/C-2'/C-4' và giữa H-8 (δ_{H} 6,56) với C-6/C-7/C-9/C-10 đã khẳng định vị trí của hai proton ở C-3, C-8 và cấu trúc của vòng C và vòng A; giữa H-2' và H-6' với C-2'/C-4'/C-2'/C-6' và giữa H-3' và H-5' với C-1'/C-4'/C-3'/C-5', và giữa nhóm methoxy (δ_{H} 3,87) với C-4' đã chứng minh cấu trúc của vòng B và vị trí của nhóm methoxy ở C-4'; giữa H-1'' (δ_{H} 4,88) với C-5/C-6/C-7 đã chỉ ra phần đường β -6-deoxy-ribo-hexos-3-ulopyranosyl gắn vào C-6 của vòng A; thêm vào đó, các tương tác HMBC giữa H-1'' với C-5'''/C-3''' (205,7) đã cho thấy nhóm keton thuộc phần đường này. Các tương tác giữa H-1'' (δ_{H} 4,69) với C-2'' (δ_{C} 75,4) đã chỉ ra phần đường α -L-rhamnopyranosyl gắn vào C-2'' của phần đường β -6-deoxy-ribo-hexos-3-ulopyranosyl. Cấu hình của các phần đường được khẳng định chắc chắn thêm trên phổ NOESY. Các tương tác NOESY giữa H-2''/H-4'' mà không có tương tác NOESY giữa H-1'' với H-2''/H-4'' đã chỉ ra các proton H-2''/H-4'' ở trên cùng mặt phẳng khác phía

với các proton H-1''/H-5'' của mặt phẳng đường pyranose và các proton này định hướng *axial* như được trình bày trong hình. Kết hợp các phân tích phổ 1D và 2D-NMR ở trên cho phép khẳng định phần đường thứ nhất là β -6-deoxy-ribo-hexos-3-ulopyranosyl. Phần đường α -L-rhamnopyranosyl cho các tương tác NOESY giữa H-1'''/H-2'''/H-2'' cho thấy định hướng *equatorial* của H-2''' và phần đường α -L-rhamnopyranosyl vào C-2'' của phần đường β -6-deoxy-ribo-hexos-3-ulopyranosyl; giữa H-3'''/H-5'''/H-6''' cho thấy sự định hướng *axial* của các proton H-3'''/H-5'''. Kết hợp các phân tích phổ 1D và 2D-NMR ở trên cho phép khẳng định phần đường thứ 2 là phần đường α -L-rhamnopyranosyl và gắn vào C-2'' của phần đường thứ nhất. Phân tích các dữ liệu phổ phổ ^1H , ^{13}C -NMR của hợp chất **AC3** được trình bày trong bảng 3.3 gần như trùng khớp với hợp chất cassiaoccidentalin A ngoại trừ trong phân tử của **AC3** có mặt thêm nhóm methoxy ở C-4'. Như vậy **AC3** được xác định là acacetin-6-C-(2''- α -L-rhamnopyranose)- β -6-deoxy-ribo-hexos-3-ulopyranosyl là hợp chất mới được đặt tên là amesiflavone C. Các số liệu phổ ^1H , ^{13}C -NMR của **AC3** và hợp chất đối chứng cassiaoccidentalin A được trình bày trong bảng 3.3.

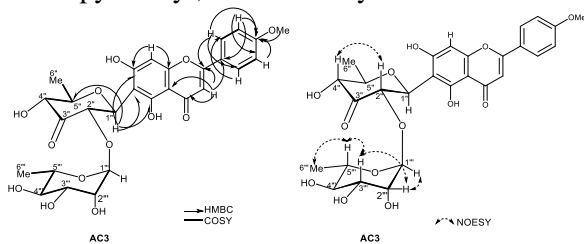
Bảng 3.3. Dữ liệu phổ ^1H -, ^{13}C -NMR đo trong DMSO- d_6 của **AC3** và cassiaoccidentalin A

Vị trí C	AC3		Cassiaoccidentalin A	
	$\delta_{\text{C}}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{b}}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)	$\delta_{\text{C}}^{\text{c}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{d}}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
2	163,0	-	163,9	-
3	103,3	6,80 (s)	103,3	6,74 (s)
4	181,6	-	182,4	-
5	161,5	-	161,1	-
6	107,4	-	107,8	-

7	161,8	-	162,3	-
8	93,3	6,56 (br s)	93,5	6,53 (s)
9	156,5	-	156,9	-
10	103,3	-	103,1	-
1'	122,6	-	121,4	-
2', 6'	128,0	8,02 (d, 9,0)	128,8	7,88 (d, 9,0)
3', 5'	114,4	7,12 (d, 9,0)	116,3	6,92 (d, 9,0)
4'	162,2	-	161,3	-
4'-	55,3	3,87 (s)	-	-
OMe				
Rib				
1''	73,0	4,88 d, 10,0)	73,6	4,84 (d, 10,0)
2''	75,4	5,29 (br s)	75,8	5,27 (d, 10,0)
3''	205,7	-	206,2	-
4''	77,2	3,92 (m)	78,2	3,88 (d, 10,0)
5''	77,8	3,42 (m)	78,4	3,37 (m)
6''	18,7	1,33 (d, 6,0)	19,2	1,29 (d, 5,5)
Rha				
1'''	99,0	4,69 (s)	99,5	4,64 (br s)
2'''	69,9	3,74 (br s)	70,4	3,69 (m)
3'''	70,2	3,09 (m)	70,3	3,02 (m)
4'''	71,1	3,01 (giống t, 9,0)	71,4	2,95 (d, 9,5)
5'''	68,5	2,45 (m)	69,1	2,34-2,41 (m)
6'''	17,1	0,74 (br s)	17,6	0,78 (m)

a,bĐo ở 60°C ; c,dĐo ở 40°C; a,c125 MHz, b,d500 MHz; Rha:

rhamnopyranosyl; Rib: 6-Deoxy-ribo-hexos-3-uloose

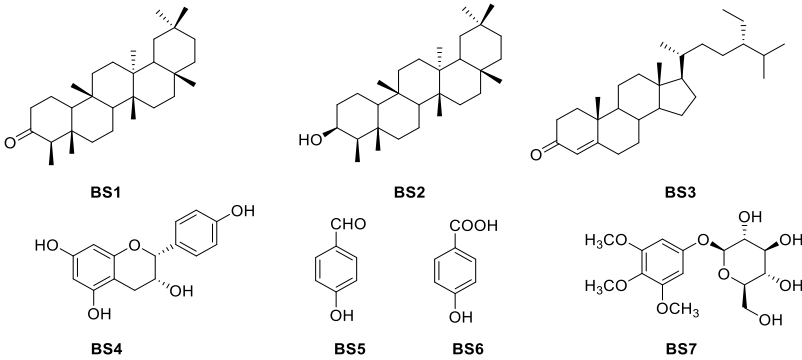


Hình 3.44. Một số tương tác COSY, HMBC và NOSEY chính của hợp chất AC3

3.1.2. Xác định cấu trúc các hợp chất phân lập từ hoa của loài *A. chinense*

3.2. Xác định cấu trúc các hợp chất được phân lập từ loài *B. sylvestris*

Từ lá của loài *B. sylvestris* thu hái tại tỉnh Gia Lai đã phân lập được 7 hợp chất là **BS1-BS7**.



Hình 3.78. Cấu trúc các hợp chất phân lập từ lá của loài *B. sylvestris*

3.3. Hoạt tính sinh học của cao chiết và các hợp chất được phân lập từ loài *A. chinense* và loài *B. sylvestris*

3.3.1. Kết quả thử hoạt tính sinh học của một số cao chiết từ loài *A. chinense* và loài *B. sylvestris*

Kết quả thử độc tính của các cao chiết cho thấy chỉ có cao chiết AE là cặn chiết ethyl acetate phần lá của loài *A. chinense* có hoạt tính chọn lọc trên dòng tế bào ung thư với $IC_{50} = 20,55 \mu\text{g/ml}$. Tất cả các cao chiết còn lại đều cho hoạt tính yếu hoặc không có hoạt tính với các dòng tế bào ung thư thử nghiệm KB, HepG2, Lu và MCF7.

3.3.2. Kết quả thử hoạt tính độc tế bào của một số hợp chất chọn lọc từ loài *A. chinense*

Các chất được phân lập từ phân đoạn ethyl acetate từ phần lá của loài *A. chinense* bao gồm **AC1, AC2, AC3, AC4, AC5, AC6** và **AC7**,

được đánh giá về hiệu lực gây độc tế bào của chúng bằng thử nghiệm MTT đối với các dòng tế bào ung thư KB, SK-LU-1, MCF7, HepG2 và SW480 sử dụng Ellipticine làm đối chứng dương tính. Kết quả cho thấy hợp chất **AC5** và **AC3** không thể hiện hoạt tính gây độc tế bào, các hợp chất còn lại **AC4**, **AC1**, **AC2**, **AC6** và **AC7** có hoạt tính ức chế yếu 5 dòng tế bào thử nghiệm trong dãy IC_{50} 71,0-146,0 μ M.

Các cao chiết phân đoạn thể hiện độc tính tế bào với các giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 20,55 đến 153,9 μ M. Tuy nhiên, hiệu lực của các hợp chất phân lập **AC4**, **AC1**, **AC2**, **AC6** và **AC7** được chỉ ra bởi giá trị IC_{50} cao hơn nhiều so với hiệu lực của các cao chiết phân đoạn. Quan sát này hỗ trợ rằng các hợp chất được phân lập ít gây độc tế bào hơn trong thử nghiệm đơn lẻ so với các chất chiết phân đoạn. Các kết quả cho thấy rằng các hợp chất từ chiết xuất lá của loài *A. chinense* có thể có tác dụng hiệp đồng trong thử nghiệm độc tính tế bào.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

KẾT LUẬN

Lần đầu tiên ở Việt Nam và trên thế giới, thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của 2 loài *Amesiodendron chinense* và loài *Baccaurea sylvestris* đã được nghiên cứu.

1. Thành phần hóa học

Từ loài *A. chinense* thu hái tại Đà Nẵng đã phân lập được 18 hợp chất:

- 12 hợp chất được phân lập từ lá gồm 3 hợp chất flavone C-glucoside mới là amesiflavone A (**AC1**), amesiflavone B (**AC2**) và amesiflavone C (**AC3**); 4 hợp chất lignan là (+)-aptosimon (**AC4**), (+)-isolariciresinol (**AC5**), (-)-cleomiscosin A (**AC6**), (-)-

cleomiscosin C (**AC7**); 2 hợp chất steroid là β -sitosterol (**AC8**) và daucosterol (**AC9**); và 3 hợp chất phenolic là 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (**AC10**), protocatechuic acid methyl ester (**AC11**), và protocatechuic acid (**AC12**).

- 6 flavonoid được phân lập từ hoa gồm 3 flavonol là astragalin (**AC13**), kaempferide 3-*O*- β -D-glucopyranoside (**AC14**), và quercetin 3-*O*- β -D-glucoside (**AC15**); 2 flavanol là (-)-epicatechin (**AC16**) và (-)-catechin (**AC17**); 1 hợp chất flavone là chrysoeriol (**AC18**); và 1 hợp chất mới đã được phân lập trùng với hợp chất được phân lập từ lá là amesiflavone C (**AC3**).

Từ lá của loài *B. sylvestris* đã phân lập được 7 hợp chất, trong đó có 2 hợp chất triterpenoid là friedelin (**BS1**) và 3 β -friedelanol (**BS2**); một steroid là stigmast-4-en-3-one (**BS3**); một flavanol là (-)-epiafzelechin (**BS4**); và 3 hợp chất phenol là 4-hydroxybenzaldehyde (**BS5**), 4-hydroxybenzoic acid (**BS6**) và 3,4,5-trimethoxyphenyl- β -D-glucopyranoside (**BS7**).

2. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của các cao chiết, các hợp chất phân lập từ 2 loài *A. chinense* và *B. sylvestris*

- Đã thử hoạt tính độc tế bào một số cao chiết với 4 dòng tế bào KB, LU, MCF7 và HepG2, kết quả cho thấy cao chiết ethyl acetate phần lá của loài *A. chinense* có hoạt tính mạnh với tế bào KB với $IC_{50} = 20,55 \mu\text{g/ml}$. Tất cả các cao chiết còn lại đều cho hoạt tính yếu hoặc không có hoạt tính với 4 dòng tế bào ung thư thử nghiệm.

- Đã chọn 7 hợp chất **AC1**, **AC2**, **AC3**, **AC4**, **AC5**, **AC6** và **AC7** cho việc đánh giá độc tế bào với các dòng tế bào KB, LU, MCF7, HepG2 và SW480, kết quả cho thấy các hợp chất từ loài *A. chinense* có hoạt tính độc tế bào yếu trong dãy $IC_{50} = 71,0-146,0 \mu\text{M}$ hoặc không có hoạt tính độc tế bào.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Lần đầu tiên, loài *A. chinense* (Merr.) Hu thuộc họ Bồ hòn (Sapindaceae) và loài *B. sylvestris* Lour thuộc họ Diệp hạ châu (Phyllanthaceae) đã được nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học một cách chi tiết. 25 hợp chất được phân lập từ 2 loài, trong đó có 3 chất mới (**AC1, AC2, AC3**) và 15 hợp chất lần đầu tiên được phân lập từ chi *Amensiodendron* (**AC4-AC18, (AC19 trùng với AC3)**); còn lại 7 hợp chất được phân lập lần đầu tiên từ loài *B. sylvestris* Lour (**BS1-BS7**).

KIẾN NGHỊ

Các kết quả nghiên cứu trên hai loài *A. chinense* (Merr.) Hu và *B. sylvestris* Lour, cho thấy loài *A. chinense* và *B. sylvestris* có thành phần hóa học phong phú như các hợp chất C-glucoside, các lignan và các triterpene, dẫn xuất phenolic, đó là các lớp chất có rất nhiều hoạt tính sinh học quý báu. Trong đó các hợp chất flavonoid từ hoa của loài *A. chinense* là những hợp chất quý báu có nhiều ứng dụng trong dược phẩm. Tuy nhiên, cần được tiếp tục tiến hành nghiên cứu thêm, sâu hơn hoạt tính sinh học của chúng để làm cơ sở phát triển các sản phẩm chăm sóc sức khỏe cộng đồng.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ

1. **Ho Van Ban**, Trinh Thi Thanh Van, Vu Van Chien, Nguyen Thi Hue, Pham Thi Hang, Nguyen Le Tuan, Nguyen Xuan Nhiem, Pham Van Cuong, Nguyen Quoc Vuong, *Lignans from leaves of Amesi dendron Chinense and their cytotoxic activity*, Vietnam Journal of Science and Technology, 2020, 58 (4) 442-449. Doi:10.15625/2525-2518/58/4/14877.
2. **Ho Van Ban**, Trinh Thi Thanh Van, Vu Van Chien, Nguyen Thi Hue, Pham Thi Hang, Pham Van Cuong, Nguyen Le Tuan, Nguyen Quoc Vuong, *Flavonoids from flowers of Amesi dendron Chinense*, Vietnam Journal of Science and Technology, 2020, 58(6), 676-684. doi:10.15625/2525-2518/58/6/15127.
3. **Ho Van Ban**, Trinh Thi Thanh Van, Vu Van Chien, Nguyen Thi Hue, Pham Thi Hang, Nguyen Le Tuan, Marc Litaudon, Chau Van Minh, Pham Van Cuong, Nguyen Quoc Vuong, Nguyen Xuan Nhiem, *Flavone C-glycosides from the leaves of Amesi dendron chinense*, Phytochemistry Letters, 2020, 40 105-108. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2020.09.017>.
4. **Ho Van Ban**, Vu Van Chien, Nguyen Thi Hue, Pham Thi Hang, Nguyen Le Tuan, Hoang Nu Thuy Lien, Nguyen Quoc Vuong, *Phenolic compounds from leaves of Amesi dendron chinense (Sapindaceae)*, Hue University Journal of Science: Natural Science, 2021, Vol. 130, No. 1B, 53–57. DOI: 10.26459/hueunijns.v130i1B.6169.
5. **Ho Van Ban**, Vu Van Chien, Nguyen Thi Hue, Pham Thi Hang, Phạm Văn Cường, Nguyen Quoc Vuong, Nguyen Le Tuan, Anti-inflammatory activity and phytochemistry of the leaf extracts of *Baccaurea sylvestris* Lour đã submit trên tạp chí khoa học và công nghệ Việt Nam.