

BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



Nguyễn Thị Thu Hiền

**NGHIÊN CỨU HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH GÂY ĐỘC
TẾ BÀO UNG THƯ CỦA HAI LOÀI *ARALIA DASYPHYLLA*
VÀ *ARALIA HIEPIANA* Ở TÂY NGUYÊN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ NGÀNH HÓA HỌC CÁC HCTN

Đà Lạt - 2023

BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

Nguyễn Thị Thu Hiền

NGHIÊN CỨU HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH GÂY ĐỘC
TẾ BÀO UNG THƯ CỦA HAI LOÀI *ARALIA DASYPHYLLA*
VÀ *ARALIA HIEPIANA* Ở TÂY NGUYÊN

LUẬN ÁN TIẾN SĨ NGÀNH HÓA HỌC CÁC HCTN

Mã số: 9 44 01 17

Xác nhận của Học viện
Khoa học và Công nghệ

Người hướng dẫn 1

Người hướng dẫn 2



Nguyễn Thị Trung

Nguyễn Hữu Toàn Phan

Nguyễn Mạnh Cường

Đà Lạt - 2023

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi dưới sự hướng dẫn khoa học của TS. Nguyễn Hữu Toàn Phan và GS.TS. Nguyễn Mạnh Cường. Các kết quả thu được trong luận án hoàn toàn trung thực và chưa được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Lâm Đồng, ngày 30 tháng 06 năm 2023

Tác giả luận án



Nguyễn Thị Thu Hiền

LỜI CẢM ƠN

Luận án này được hoàn thành tại Viện Nghiên cứu Khoa học Tây Nguyên, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến TS. Nguyễn Hữu Toàn Phan, GS.TS. Nguyễn Mạnh Cường và những người Thầy đã dành cho tôi sự hướng dẫn, chỉ bảo tận tình trong suốt quá trình thực hiện luận án.

Tôi xin cảm ơn đề tài VAST04.02/17-18 và đề tài TN18/C09 (Thuộc Chương trình Khoa học và Công nghệ phục vụ phát triển kinh tế - xã hội Tây Nguyên trong liên kết vùng và hội nhập quốc tế, Mã số: KH-CN-TN/16-20) đã hỗ trợ kinh phí thực hiện các nội dung của luận án.

Trong suốt quá trình thực hiện luận án, tôi rất biết ơn sự giúp đỡ tạo điều kiện của:

- Tập thể các Thầy cô, các bạn đồng nghiệp tại Phòng Hóa học các Hợp chất thiên nhiên, Viện Nghiên cứu Khoa học Tây Nguyên.

- Ban Lãnh đạo Viện Nghiên cứu Khoa học Tây Nguyên.

- Các anh, các chị, các bạn phòng Hoạt chất sinh học và phòng Sinh học thực nghiệm, Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên.

Tôi xin gửi lời cảm ơn đến Học Viện Khoa học và Công Nghệ - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi hoàn thành các thủ tục trong thời gian học tập và thực hiện luận án.

Cuối cùng, tôi xin chân thành cảm ơn gia đình, quý thầy cô, các anh chị đã luôn đồng hành hỗ trợ tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn!

MỤC LỤC

	Trang
LỜI CAM ĐOAN	
LỜI CẢM ƠN	
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT	i
DANH MỤC HÌNH ẢNH.....	iv
DANH MỤC BẢNG	vii
MỞ ĐẦU	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	2
1.1. Giới thiệu chung về chi <i>Aralia</i>	2
1.1.1. Đặc điểm thực vật, phân bố.....	2
1.1.2. Một số loài <i>Aralia</i> được sử dụng trong y học cổ truyền	4
1.1.3. Các nghiên cứu về thành phần hóa học của chi <i>Aralia</i>	4
1.1.4. Các nghiên cứu về hoạt tính sinh học chi <i>Aralia</i>	29
1.2. Giới thiệu về hai loài nghiên cứu.....	36
1.2.1. Giới thiệu chung về loài <i>Aralia dasyphylla</i>	36
1.2.2. Giới thiệu chung về loài <i>Aralia hiepiana</i>	37
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.1. Đối tượng nghiên cứu	38
2.1.1. Loài <i>Aralia dasyphylla</i> Miq.	38
2.1.2. Loài <i>Aralia hiepiana</i> J. Wen & Lowry	38
2.2. Phương pháp nghiên cứu	39
2.2.1. Các phương pháp phân lập, tinh chế các hợp chất.....	39
2.2.2. Các phương pháp xác định cấu trúc hóa học các hợp chất	39
2.2.3. Phương pháp đánh giá hoạt tính gây độc tế bào <i>in vitro</i>	39
2.2.4. Phương pháp đánh giá hoạt tính sinh học <i>in silico</i>	42
CHƯƠNG 3. THỰC NGHIỆM	46
3.1. Tạo các cao chiết loài <i>A. dasyphylla</i>	46
3.2. Phân lập các hợp chất loài <i>A. dasyphylla</i>	46
3.3. Thông số vật lý và dữ kiện phổ các hợp chất phân lập từ cây <i>A. dasyphylla</i>	49

3.3.1. Hợp chất AD1: Acid ursolic	49
3.3.2. Hợp chất AD2: 3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl ursolic acid.....	49
3.3.3. Hợp chất AD3: Matesaponin 1	49
3.3.4. Hợp chất AD4a: 3- <i>O</i> - α -L-arabinopyranosyl oleanolic acid	49
3.3.5. Hợp chất AD4b: 3- <i>O</i> - α -L-arabinopyranosyl ursanolic acid	49
3.3.6. Hợp chất AD5a: Oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester.....	49
3.3.7. Hợp chất AD5b: Ursolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	49
3.3.8. Hợp chất AD6a: Elatoside F	50
3.3.9. Hợp chất AD6b: Araliasaponin VIII.....	50
3.3.10. Hợp chất AD7: Elatoside E.....	50
3.3.11. Hợp chất AD8: Acutoside A	50
3.3.12. Hợp chất AD9: Oleanderolide	50
3.3.13. Hợp chất AD10: 3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl 12 α -hydroxyolean 28,13-olide (<i>Hợp chất mới</i>)	50
3.3.14. Hợp chất AD11: Kaempferol	50
3.3.15. Hợp chất AD12: Hispidulin	51
3.3.16. Hợp chất AD13: Eupafolin	51
3.3.17. Hợp chất AD14: Kaempferol-7- <i>O</i> - α -L-rhamnoside	51
3.3.18. Hợp chất AD15: Kaempferitrin	52
3.3.19. Hợp chất AD16: Kaempferol 3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-7- <i>O</i> - α -L- rhamnopyranoside	52
3.3.20. Hợp chất AD17: 4- <i>O</i> -Methyl burseneolignan (<i>Hợp chất mới</i>).....	53
3.3.21. Hợp chất AD18: β -sistosterol.....	53
3.4. Tạo các cao chiết từ loài <i>A. hiepiana</i>	53
3.5. Phân lập các hợp chất từ loài <i>A. hiepiana</i>	53
3.6. Thông số vật lý và dữ kiện phổ của các hợp chất phân lập từ loài <i>A. hiepiana</i>	57
3.6.1. Hợp chất AH1: 3- <i>O</i> -(α -L-arabinopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl olean- 12-en oic acid	57
3.6.2. Hợp chất AH2: Araliasaponin IV	57
3.6.3. Hợp chất AH3: Congmujingnoside B	57

3.6.4. Hợp chất AH4: 3- <i>O</i> -([β -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]-[β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]- α -L-arabinopyranosyl) oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester (<i>Hợp chất mới</i>)	57
3.6.5. Hợp chất AH5: Quercetin	57
3.6.6. Hợp chất AH6: Apigenin 7- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside.....	58
3.6.7. Hợp chất AH7: Quercetin-3- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside-7- <i>O</i> - α -L-rhampyranoside	58
3.6.8. Hợp chất AH8: Rutin	58
3.6.9. Hợp chất AH9: Methyl 3,4-dihydroxybenzoate	59
3.6.10. Hợp chất AH10: Methyl caffeate.....	59
3.6.11. Hợp chất AH11: Acid caffeic	59
3.6.12. Hợp chất AH12: 2-Hydroxy-4-methoxybenzoic acid.....	60
3.6.13. Hợp chất AH13: Methyl- α -L-rhamnopyranoside	60
3.6.14. Hợp chất AH14: Methyl- α -D-glucopyranoside	60
3.6.15. Hợp chất AH15: Kaempferitrin	60
3.6.16. Hợp chất AH16: Matesaponin 1	60
3.6.17. Hợp chất AH17: Acid ursolic	61
3.6.18. Hợp chất AH18: Kaempferol	61
3.6.19. Hợp chất AH19: Kaempferol 3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-7- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranoside	61
3.6.20. Hợp chất AH20: Kaempferol-7- <i>O</i> - α -L-rhamnoside	61
3.6.21. Hợp chất AH21: β -sistosterol.....	61
3.7. Thủy phân xác định các gốc đường	61
CHƯƠNG 4. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN	62
4.1. Kết quả nghiên cứu và xác định cấu trúc các hợp chất phân lập từ loài <i>A. dasyphylla</i>	62
4.1.1. Hợp chất AD1: Acid ursolic	62
4.1.2. Hợp chất AD2: 3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl ursolic acid.....	64
4.1.3. Hợp chất AD3: Matesaponin 1	66
4.1.4. Hợp chất AD4: 3- <i>O</i> - α -L-arabinopyranosyl oleanolic acid; 3- <i>O</i> - α -L-arabinopyranosyl ursolic acid.....	69

4.1.5. Hợp chất AD5: Oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester, ursolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	72
4.1.6. Hợp chất AD6: Elatoside F, Araliasaponin VIII.....	75
4.1.7. Hợp chất AD7: Elatoside E.....	80
4.1.8. Hợp chất AD8: Acutoside A	82
4.1.9. Hợp chất AD9: Oleanderolide	85
4.1.10. Hợp chất AD10: 3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl) 12 α -hydroxyolean-28,13-olide (<i>Hợp chất mới</i>).....	87
4.1.11. Hợp chất AD11: Kaempferol	92
4.1.12. Hợp chất AD12: Hispidulin	93
4.1.13. Hợp chất AD13: Eupafolin	94
4.1.14. Hợp chất AD14: Kaempferol-7- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranoside	94
4.1.15. Hợp chất AD15: Kaempferitrin	95
4.1.16. Hợp chất AD16: Kaempferol 3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-7- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranoside	96
4.1.17. Hợp chất AD17: 4- <i>O</i> -Methyl burseneolignan (<i>Hợp chất mới</i>).....	97
4.1.18. Hợp chất AD18: β -sitosterol	102
4.2. Kết quả thử hoạt tính sinh học loài <i>A. dasyphylla</i>	102
4.2.1. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào <i>in vitro</i>	102
4.2.2. Kết quả đánh giá hoạt tính sinh học <i>in silico</i>	104
4.3. Kết quả nghiên cứu và xác định cấu trúc các hợp chất phân lập từ loài <i>A. hiepiana</i>	109
4.3.1. Hợp chất AH1: 3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl oleanolic acid.....	109
4.3.2. Hợp chất AH2: Araliasaponin IV	111
4.3.3. Hợp chất AH3: Congmujingnoside B	114
4.3.4. Hợp chất AH4: 3- <i>O</i> -([β -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]-[β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]- β -D-arabinopyranosyl) oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester (<i>Hợp chất mới</i>)	117
4.3.5. Hợp chất AH5: Quercetin	124
4.3.6. Hợp chất AH6: Apigenin 7- <i>O</i> - β -glucoside	125

4.3.7. Hợp chất AH7: Quercetin-3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-7- <i>O</i> - α -L-rhampyranoside	126
4.3.8. Hợp chất AH8: Rutin	127
4.3.9. Hợp chất AH9: Methyl 3,4-dihydroxybenzoate	128
4.3.10. Hợp chất AH10: Methyl caffeate	129
4.3.11. Hợp chất AH11: Acid caffeic	130
4.3.12. Hợp chất AH12: 2-Hydroxy-4-methoxybenzoic acid.....	130
4.3.13. Hợp chất AH13: Methyl α -L-rhamnopyranoside	131
4.3.14. Hợp chất AH14: Methyl α -D-glucopyranoside	132
4.4. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của loài <i>A. hiiepiana</i>	132
4.5. Tổng hợp các kết quả nghiên cứu	133
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ	137
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ	139
TÀI LIỆU THAM KHẢO	140

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Ký hiệu	Tiếng Anh	Tiếng Việt
Các phương pháp sắc ký		
CC	Column Chromatography	Sắc ký cột
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
TLC	Thin Layer Chromatography	Sắc ký bản mỏng
RP-18	Reverse phase C18	Pha đảo C18
Các phương pháp phổ		
¹³ C NMR	Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon
¹ H NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton
COSY	Correlation Spectroscopy	Phổ COSY
DEPT	Distortions Enhancement by Polarization Transfer	Phổ DEPT
ESI-MS	Electrospray Ionization Mass Spectrometry	Phổ khối lượng ion hóa phun mù điện tử
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation	Phổ tương tác dị hạt nhân qua nhiều liên kết
HR-ESI-MS	High Resolution Electron Ionization Mass Spectrometry	Phổ khối lượng phun mù điện tử phân giải cao
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation	Phổ tương tác dị hạt nhân qua một liên kết
<i>J</i> (Hz)	Coupling constant	Hằng số tương tác tính bằng Hz
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	Cộng hưởng từ hạt nhân
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy	
δ (ppm)	Chemical shift	Độ dịch chuyển hóa học
Các dòng tế bào		
A549	Human lung cancer cell line	Dòng tế bào ung thư phổi ở người
HaCaT	Human epidermal keratinocyte cell line	Dòng tế bào ung thư biểu bì ở người
HCT-15	Human colon adenocarcinoma cell line	Dòng tế bào ung thư đại tràng ở người
HeLa	Human cervical carcinoma cell line	Dòng tế bào ung thư cổ tử cung ở người
HepG2	Human hepatoma cancer cell line	Dòng tế bào ung thư gan ở người
HL-60	Human promyelocytic leukemia cell line	Dòng tế bào ung thư máu ở người

HT-29	Human colorectal adenocarcinoma cell line	Dòng tế bào ung thư đại trực tràng ở người
HuH7	Human hepatoma cell line	Dòng tế bào ung thư gan
KB	Human oral cancer cell line	Dòng tế bào ung thư vòm họng ở người
L-1210	L-1210 cell	Tế bào bạch cầu
LU-1	Human lung cancer line	Dòng tế bào ung thư phổi ở người
MCF-7	Human breast carcinoma cell line	Dòng tế bào ung thư vú ở người
P-388	P-388 cell	Tế bào bạch cầu
Pam212	Human carcinoma cell line	Dòng tế bào ung thư biểu mô ở người
RAW246.7	Leukemia macrophage cell	Tế bào bạch cầu
RD	Human rhabdomyosarcoma cell line	Dòng tế bào ung thư mô liên kết ở người
SK-MEL-2	Human melanoma cell line	Dòng tế bào ung thư sắc tố ở người
SK-OV-3	Human ovarian cancer	Dòng tế bào ung thư buồng trứng ở người
XF498	Human central nervous system cell line	Dòng tế bào ung thư thần kinh ở người
Các hóa chất		
CHCl ₃	Chloroform	Chloroform
CH ₂ Cl ₂	Dichloromethane	Dichloromethane
DPPH	1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl	1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl
EtOAc	Ethyl acetate	Ethyl acetate
MeOH	Methanol	Methanol
MTT	3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5 diphenyl tetrazolium bromide	3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5diphenyl tetrazolium bromide
TMS	Tetramethylsilane	Tetramethylsilane
Các ký hiệu viết tắt khác		
11 β -HSD1	11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1	11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1
ALT	Alanine aminotransferase	Chỉ số enzym gan
ATS	Aspartate aminotransferase	Chỉ số enzym gan
COX-1	Enzyme cyclooxygenase 1	
COX-2	Enzyme cyclooxygenase 2	
CTGF	Connective tissue growth factor	Yếu tố phát triển mô liên kết
DSS	Dextran sulfate sodium	
FasL-Fas	Fas ligand - Fas	Protein xuyên màng

GOT	Glutamat oxaloacetate transaminase	Chỉ số enzym gan
GPT	Glutamat pyruvat transaminase	Chỉ số enzym gan
HDL	High density lipoprotein cholesterol	Lipoprotein cholesterol tỷ trọng cao
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	Nồng độ ức chế 50%
iNOS	Inducible nitric oxide synthase	Enzym tạo ra oxit nitơ từ amino L-arginine acid
LDL	Low density lipoprotein cholesterol	Lipoprotein cholesterol tỷ trọng thấp
LPS	Lipopolysaccharide	
LTCC	L-type calcium channel	Kênh canxi loại L
MDA	Malondialdehyde	
MIC	Minimum inhibitory concentration	Nồng độ ức chế tối thiểu
NF- κ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells	Yếu tố nhân kappa B
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2	Yếu tố hạt nhân Nrf2
OD	Optical density	Mật độ quang học
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase	Protein PARP
TNF- α	Tumor necrosis factor α	Yếu tố hoại tử khối u α

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1. Cấu trúc một số khung triterpene	5
Hình 1.2. Cấu trúc một số hợp chất khung oleanane chứa hai nối đôi	17
Hình 1.3. Cấu trúc các hợp chất khung ursane phân lập từ loài <i>A. decaiseana</i>	17
Hình 1.4. Cấu trúc các hợp chất khung dammarane phân lập từ loài <i>A. elata</i>	18
Hình 1.5. Cấu trúc các hợp chất triterpene phân lập từ các loài <i>Aralia</i>	19
Hình 1.6. Cấu trúc khung pimarane và khung kaurane.....	19
Hình 1.7. Cấu trúc một số hợp chất diterpene phân lập từ các loài <i>Aralia</i>	22
Hình 1.8. Cấu trúc các hợp chất sterol phân lập từ các loài <i>Aralia</i>	23
Hình 1.9. Cấu trúc các hợp chất lignan phân lập từ các loài <i>Aralia</i>	24
Hình 1.10. Cấu trúc hợp chất flavonoid phân lập từ lá loài <i>A. elata</i>	25
Hình 1.11. Cấu trúc các hợp chất phenolic phân lập từ các loài <i>Aralia</i>	26
Hình 1.12. Cấu trúc các hợp chất polyacetylene phân lập từ một số loài <i>Aralia</i>	27
Hình 1.13. Cấu trúc các hợp chất alkaloid phân lập từ loài <i>A. bipinnata</i>	27
Hình 1.14. Cấu trúc hai hợp chất aralia cerebroside và urtica ceramides	28
Hình 1.16. Cấu trúc hợp chất phân lập từ <i>A. continentalis</i>	31
Hình 1.15. Cấu trúc một số hợp chất có hoạt tính kháng viêm tốt	32
Hình 2.1. Loài <i>A. dasyphylla</i> ngoài tự nhiên và mẫu tiêu bản	38
Hình 2.2. Loài <i>A. hiiepiana</i> ngoài tự nhiên và mẫu tiêu bản	38
Hình 2.3. Cấu trúc 3D của protein GLUT1 và phân tử đồng kết tinh.....	44
Hình 3.1. Sơ đồ tạo các cao chiết loài <i>A. dasyphylla</i>	46
Hình 3.2. Sơ đồ phân lập phân đoạn <i>n</i> -hexane, chloroform và ethyl acetate	47
Hình 3.3. Sơ đồ phân lập phân đoạn nước loài <i>A. dasyphylla</i>	48
Hình 3.4. Sơ đồ tạo các cao chiết loài <i>A. hiiepiana</i>	54
Hình 3.5. Sơ đồ phân lập phân đoạn <i>n</i> -hexane, chloroform và ethyl acetate	55
Hình 3.6. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ phân đoạn nước loài <i>A. hiiepiana</i>	56
Hình 4.1. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất AD1	62
Hình 4.2. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất AD2	64
Hình 4.3. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY của hợp chất AD3	67
Hình 4.4. Cấu trúc của hợp chất AD4a và AD4b	70
Hình 4.5. Cấu trúc của hợp chất AD5a và AD5b	73

Hình 4.6. Cấu trúc hóa học của hợp chất AD6a và AD6b	76
Hình 4.7. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất AD7	80
Hình 4.8. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất AD8	83
Hình 4.9. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất AD9	85
Hình 4.10. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất AD10 ...	87
Hình 4.11. Phổ ESI-MS chế độ positive của hợp chất AD10	88
Hình 4.12. Phổ ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃ &CD ₃ OD) của hợp chất AD10	88
Hình 4.13. Phổ ¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃ &CD ₃ OD) của hợp chất AD10	89
Hình 4.14. Phổ DEPT của hợp chất AD10	89
Hình 4.15. Phổ HSQC của hợp chất AD10	90
Hình 4.16. Phổ HMBC của hợp chất AD10	90
Hình 4.17. Cấu trúc hóa học hợp chất AD11	92
Hình 4.18. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất AD12 ...	93
Hình 4.19. Cấu trúc hóa học của hợp chất AD13	94
Hình 4.20. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính hợp chất AD14	95
Hình 4.21. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất AD15 ...	96
Hình 4.22. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất AD16	97
Hình 4.23. Cấu trúc hóa học của AD17 và burseneolignan	97
Hình 4.24. Phổ HR-TOF-MS của hợp chất AD17	98
Hình 4.25. Phổ ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) của hợp chất AD17	99
Hình 4.26. Phổ ¹³ C NMR (125 MHz, CD ₃ OD) của hợp chất AD17	99
Hình 4.27. Phổ HSQC của hợp chất AD17	100
Hình 4.28. Các tương tác HMBC chính của AD17	100
Hình 4.29. Phổ HMBC của hợp chất AD17	101
Hình 4.30. Cấu trúc hóa học của hợp chất AD18	102
Hình 4.31. Hình ảnh docking của hợp chất 5RE với protein GLUT1.....	105
Hình 4.32. Hình ảnh docking của hợp chất AD2 (a) và AD7 (b) với protein GLUT1.	106
Hình 4.33. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất AH1 ...	109
Hình 4.34. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất AH2 ...	112

Hình 4.35. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất AH3 ...	115
Hình 4.36. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất AH4 ...	118
Hình 4.37. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất AH4	118
Hình 4.38. Phổ ¹ H NMR (500 MHz, Pyridine- <i>d</i> ₅) của hợp chất AH4	119
Hình 4.39. Phổ ¹³ C NMR (125 MHz, Pyridine- <i>d</i> ₅) của hợp chất AH4	119
Hình 4.40. Phổ HMBC của hợp chất AH4	120
Hình 4.41. Phổ HSQC của hợp chất AH4	120
Hình 4.42. Cấu trúc hóa học của hợp chất AH5	125
Hình 4.43. Cấu trúc hóa học của hợp chất AH6	126
Hình 4.44. Cấu trúc hóa học của hợp chất AH7	127
Hình 4.45. Cấu trúc hóa học của hợp chất AH8	128
Hình 4.46. Cấu trúc hóa học của hợp chất AH9	129
Hình 4.47. Cấu trúc hóa học của hợp chất AH10	129
Hình 4.48. Cấu trúc hóa học của hợp chất AH11	130
Hình 4.49. Cấu trúc hóa học của hợp chất AH12	131
Hình 4.50. Cấu trúc hóa học của hợp chất AH13	131
Hình 4.51. Cấu trúc hóa học của hợp chất AH14	132
Hình 4.52. Tổng hợp các kết quả hoạt tính sinh học.....	136

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Một số loài <i>Aralia</i> được ghi nhận tại Việt Nam	2
Bảng 1.2. Các hợp chất triterpene saponin phân lập từ các loài <i>Aralia</i>	5
Bảng 1.3. Cấu trúc của các hợp chất triterpene saponin	12
Bảng 1.4. Các hợp chất triterpene phân lập từ chi <i>Aralia</i>	18
Bảng 1.5. Các hợp chất diterpene phân lập từ các loài chi <i>Aralia</i>	19
Bảng 1.6. Các hợp chất sterol phân lập từ các loài <i>Aralia</i>	22
Bảng 1.7. Các hợp chất polysaccharide phân lập từ chi <i>Aralia</i>	28
Bảng 4.1. Số liệu phổ hợp chất AD1	63
Bảng 4.2. Số liệu phổ hợp chất AD2	65
Bảng 4.3. Số liệu phổ hợp chất AD3	68
Bảng 4.4. Số liệu phổ hợp chất AD4a	70
Bảng 4.5. Số liệu phổ hợp chất AD4b	71
Bảng 4.6. Số liệu phổ hợp chất AD5a	73
Bảng 4.7. Số liệu phổ hợp chất AD5b	74
Bảng 4.8. Số liệu phổ hợp chất AD6a	77
Bảng 4.9. Số liệu phổ hợp chất AD6b	78
Bảng 4.10. Số liệu phổ hợp chất AD7	81
Bảng 4.11. Số liệu phổ hợp chất AD8	84
Bảng 4.12. Số liệu phổ hợp chất AD9	86
Bảng 4.13. Số liệu phổ hợp chất AD10	91
Bảng 4.14. Số liệu phổ hợp chất AD17 và burseneolignan	101
Bảng 4.15. Giá trị % tế bào sống sót của tế bào ung thư khi thử các cao chiết	103
Bảng 4.16. Giá trị IC ₅₀ của mẫu cao chiết có hoạt tính	103
Bảng 4.17. Giá trị % tế bào còn sống sau khi thử một số hợp chất	103
Bảng 4.18. Giá trị IC ₅₀ của hợp chất có hoạt tính	104
Bảng 4.19. Giá trị năng lượng tự do liên kết và các vùng tương tác	105
Bảng 4.20. Dự đoán về khả năng gây độc và quy tắc Lipinski 5	106
Bảng 4.21. Dự đoán sự hấp thu, phân bố, chuyển hóa và đào thải của các hợp chất triterpene từ cây <i>A. dasyphylla</i>	108
Bảng 4.22. Số liệu phổ hợp chất AH1	110

Bảng 4.23. Số liệu phổ của hợp chất AH2	113
Bảng 4.24. Số liệu phổ của hợp chất AH3	116
Bảng 4.25. Số liệu phổ của hợp chất AH4	121
Bảng 4.26. So sánh số liệu phổ hợp chất AH4	123
Bảng 4.27. Giá trị % tế bào sống sót khi thử cao chiết MeOH loài <i>A. hiiepiana</i>	132
Bảng 4.28. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư của một số hợp chất.....	133
Bảng 4.29. Giá trị IC ₅₀ của mẫu có hoạt tính	133
Bảng 4.30. Tổng hợp kết quả phân lập các hợp chất từ hai loài nghiên cứu	133

MỞ ĐẦU

Trong vòng hai thập kỷ gần đây, xu hướng quay lại sử dụng các sản phẩm thuốc có nguồn gốc thảo dược để phòng và trị bệnh trở nên phổ biến. Theo ước tính hơn 70% dân số toàn cầu vẫn sử dụng thuốc từ dược liệu trong chăm sóc sức khỏe ban đầu tại cộng đồng.

Việt Nam là quốc gia nằm ở vùng nhiệt đới, có hệ thực vật phong phú, đa dạng và việc nghiên cứu phát triển các sản phẩm dược liệu và mỹ phẩm thiên nhiên ở nước ta hiện đang rất được quan tâm.

Trong quá trình điều tra, sàng lọc nguồn tài nguyên dược liệu tỉnh Lâm Đồng theo định hướng hoạt tính sinh học nhằm phát triển các loài dược liệu có giá trị cao, chúng tôi phát hiện cao chiết methanol của lá loài cuồng lá nhám (*Aralia dasyphylla* Miq.) có hoạt tính gây độc tế bào mạnh và cao chiết methanol của lá loài cuồng Hiệp (*Aralia hiepiana* J.Wen & Lowry) có hoạt tính kháng khuẩn. Hai loài thực vật này thuộc chi *Aralia*, họ Nhân sâm (*Araliaceae*), là một họ thực vật bao gồm nhiều loại cây thuộc quý. Qua tổng hợp tài liệu cho thấy các nghiên cứu về thành phần hóa học cũng như hoạt tính sinh học trên hai loài này còn rất hạn chế, đặc biệt là chưa có bất cứ nghiên cứu nào về thành phần hóa học của lá hai loài này. Vì vậy, tôi chọn đây là hai đối tượng để thực hiện đề tài “**Nghiên cứu hóa học và hoạt tính gây độc tế bào ung thư của hai loài *Aralia dasyphylla* và *Aralia hiepiana* ở Tây Nguyên**” với mục tiêu tìm hiểu thành phần hóa học và đánh giá tác dụng gây độc tế bào ung thư nhằm phát hiện các hợp chất tiềm năng.

Theo hướng nghiên cứu này, luận án có các nhiệm vụ sau:

- Phân lập các hợp chất từ lá cây *A. dasyphylla* và *A. hiepiana*.
- Xác định cấu trúc hóa học của các hợp chất phân lập được.
- Khảo sát hoạt tính gây độc tế bào ung thư của một số chất được phân lập.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Giới thiệu chung về chi *Aralia*

1.1.1. Đặc điểm thực vật, phân bố

Chi *Aralia* hay còn được gọi là chi Cuồng, Đơn châu chấu, Thông mộc, thuộc họ Nhân sâm, đa phần là những cây gỗ nhỏ hay cây bụi, có gai móc hoặc không gai, cây có hoa đực hoặc lưỡng tính. Lá kép 1-3 lần lông chim, lá chét 3-20, nguyên hoặc có răng, răng nhỏ, răng tròn hoặc lượn sóng, lá kèm hợp với gốc cuống lá chét. Cụm hoa tận cùng hay nách lá, hình chùy, ngù hoặc tán, thường hợp thành tán, đầu hoặc bông, đôi khi là tán đơn độc. Cuống hoa có khớp dưới bầu. Đài có 5 răng. Tròng 5, xếp lớp. Nhị 5. Bầu 5 (hoặc 6) lá noãn, thường tiêu giảm còn 3; vòi nhụy 5, rời hoặc hợp ở gốc. Quả mọng, gần hình cầu, đôi khi 3-5 góc. Hạt dẹt một bên. Phôi nữ nguyên [1].

Theo cơ sở dữ liệu The Plant List (<http://www.theplantlist.org/>, truy cập tháng 6 năm 2022), chi *Aralia* có 79 loài được chấp nhận tên khoa học, phân bố chủ yếu ở châu Mỹ và châu Á. Ở nước ta, theo tác giả Nguyễn Tiến Bân thống kê năm 2003, Việt Nam có khoảng 15 loài và 6 thứ phân bố khá rộng từ Bắc đến Nam chủ yếu ở các vùng núi cao như Lào Cai, Lạng Sơn, Yên Bái, Hòa Bình, Khánh Hòa, Đà Nẵng, Đắk Lắk và Lâm Đồng [2]. Một số loài *Aralia* phân bố tại Việt Nam theo sự thống kê từ các tài liệu tham khảo được trình bày trong bảng 1.1.

Theo kết quả điều tra gần đây, một số loài thuộc chi *Aralia* phân bố tại Lâm Đồng như *A. dasyphylla* Miq., *A. hiiepiana* J.Wen & Lowry (Langbiang, Đà Lạt), *A. armata* (G.Don) Seem. (Langbiang, Đà Lạt, Bảo Lộc), *A. vietnamensis* Ha. (Lộc Bắc, Bảo Lâm), *A. chinensis* L. (Đơn Dương). Các loài này có trữ lượng không nhiều, chủ yếu là các cây gỗ nhỏ, mọc rải rác ở các khu vực rừng hỗn tạp hoặc dưới tán rừng thông.

Bảng 1.1. Một số loài *Aralia* được ghi nhận tại Việt Nam

TT	Tên khoa học	Tên Việt Nam	Phân bố [2, 3]
1	<i>A. armata</i> (G.Don) Seem.*	Đơn châu chấu, Cây cuồng, Đinh lăng gai	Lào Cai, Hà Giang, Thái Nguyên, Vĩnh Phúc, Bắc Giang, Hà Nội, Hòa Bình, Ninh Bình, Nghệ An, Kon Tum, Gia Lai, Lâm Đồng
1a	var. <i>pubescens</i> Ha	Cuồng lông	Hòa Bình
2	<i>A. chapaensis</i> Bui.	Cuồng Sa Pa	Lào Cai

3	<i>A. chinensis</i> L.*	Thông mộc, Đinh lăng tàu, Thỏ đương quy, Cuồng ít gai	Sơn La, Lào Cai, Hà Giang, Kon Tum, Đắk Lắk, Lạng Sơn, Yên Bái, Lâm Đồng
3a	<i>A. dasyphyloides</i> Hand.-Mazz.	Cuồng lá chụm	Yên Bái, Cao Bằng, Lạng Sơn
4	<i>A. cordata</i> Thunb.	Cửu nhân độc hoạt, Thỏ đương quy	Lào Cai, Hà Giang
5	<i>A. dasyphylla</i> Miq.*	Cuồng lá nhám, Thông mộc lá nhám	Lào Cai, Lạng Sơn, Gia Lai, Lâm Đồng
6	<i>A. elegans</i> Ho.	Thông mộc mềm, Cuồng thanh lịch	Gia Lai, Kon Tum, Lâm Đồng
7	<i>A. foliolosa</i> Seem.	Cuồng nhiều lá	Hà Giang, Khánh Hòa, Lâm Đồng
7a	var. <i>sikkimensis</i> C.B. Clarke		Khánh Hòa, Lâm Đồng
8	<i>A. nguyentaoi</i> Ha.	Cuồng Tạo, Cuồng Nguyễn Tạo	Vĩnh Phúc, Nghệ An
9	<i>A. planchoniana</i> Hance	Cuồng planchon	Hà Giang, Hòa Bình
10	<i>A. scandens</i> (Merr.) Ha.	Cuồng trườn	Bắc Kạn, Thái Nguyên
11	<i>A. searelliana</i> Dunn.	Cuồng lông hoe, Pặc thông, cuồng searell	Lạng Sơn, Hà Giang, Tuyên Quang, Lào Cai, Lai Châu
12	<i>A. spinifolia</i> Merr.*	Cuồng lá dày gai	Lào Cai, Đắk Lắk, Hà Giang, Cao Bằng
13	<i>A. thomsonii</i> Seem. ex C.B. Clarke	Cuồng thomson	Lào Cai, Phú Thọ, Đắk Lắk, Kon Tum, Gia Lai, Ninh Bình, Lâm Đồng
13a	var. <i>integerrima</i> Ha.	Cuồng trung gian	Hòa Bình
13b	var. <i>petiolulosa</i> Ha.	Cuồng cuồng dài	Yên Bái, Ninh Bình
14	<i>A. touranensis</i> Ha.	Cuồng Đà Nẵng	Quảng Nam
14a	var. <i>pubescens</i> Ha.	Cuồng lông	Hà Giang, Lào Cai
15	<i>A. vietnamensis</i> Ha.	Pặc thông sét, Cuồng Việt Nam	Sơn La, Hà Giang, Thái Nguyên, Lạng Sơn, Vĩnh Phúc, Ninh Bình, Lâm Đồng
16	<i>A. hiiepiana</i> J.Wen & Lowry	Cuồng Hiệp	Lâm Đồng

* Loài đã có các nghiên cứu về thành phần hóa học.

1.1.2. Một số loài *Aralia* được sử dụng trong y học cổ truyền

Ở Việt Nam, nhân dân ta thường dùng lá và rễ loài *A. armata* để trị rắn cắn, chữa bệnh viêm họng, viêm amidal, trị các chứng viêm gan cấp, viêm bạch hầu, viêm thận, sốt rét con, phần lõi cây này dùng làm thuốc bổ, lá giã đắp mụn nhọt [4, 5]. Rễ loài *A. chinensis* dùng chữa đau thần kinh, dạ dày, ruột, tê thấp, tiểu đường, vỏ rễ, thân ngâm rượu hoặc sắc uống, lá chữa rắn cắn, viêm thận phù thũng, bạch đới, viêm hạch bạch huyết, cây tươi giã đắp chữa đòn ngã tổn thương và viêm mủ da [4, 5]. Vỏ rễ loài *A. dasyphylla* trị đau nhức xương khớp [2]. Rễ loài *A. thomsonii* sắc uống chữa các bệnh bạch hầu, đái đường, dị ứng, lá giã nhỏ chữa rắn cắn [2].

Ở Trung Quốc, người dân thường sử dụng rễ loài *A. elata* để làm thuốc bổ, chữa bệnh xương khớp, tiểu đường [6], rễ và vỏ cây *A. chinensis* được dùng làm thuốc chữa bệnh phong thấp, đau thắt lưng, viêm gan, viêm thận bầm tím và phù nề [7], rễ cây *A. dasyphylla* chữa bệnh tiểu đường và làm thuốc bổ [8], rễ cây *A. taibaiensis* dùng chữa bệnh tiểu đường [9].

Ở Hàn Quốc, rễ cây *A. cordata* đã được sử dụng như một loại thuốc y học dân gian để điều trị bệnh thấp khớp, đau thắt lưng [10], vỏ rễ cây *A. elata* dùng bồi bổ, chống đau khớp và chống tiểu đường [11].

1.1.3. Các nghiên cứu về thành phần hóa học của chi *Aralia*

Việc nghiên cứu về thành phần hóa học chi *Aralia* được quan tâm khá sớm từ những năm 1970 chủ yếu là ở nước ngoài. Mặc dù, chỉ được nghiên cứu khoảng hơn 40 năm trở lại đây nhưng số lượng nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của chi *Aralia* khá đa dạng. Tuy nhiên, các nghiên cứu mới chỉ tập trung trên một số đối tượng khá hạn chế, khoảng 15/79 loài, chủ yếu trên một số loài như: *A. armata*, *A. cordata*, *A. elata*, *A. taibaiensis*, *A. chinensis*, *A. decaisneana*, *A. spinifolia*, *A. racemosa*, *A. fargesii*, *A. echinocaulis*, *A. continentalis*, *A. bipinnata*, *A. subcapitata*, *A. dumetorum*. Các loài *Aralia* phân bố tại Việt Nam đã có nghiên cứu hóa học bao gồm *A. armata*, *A. chinensis*.

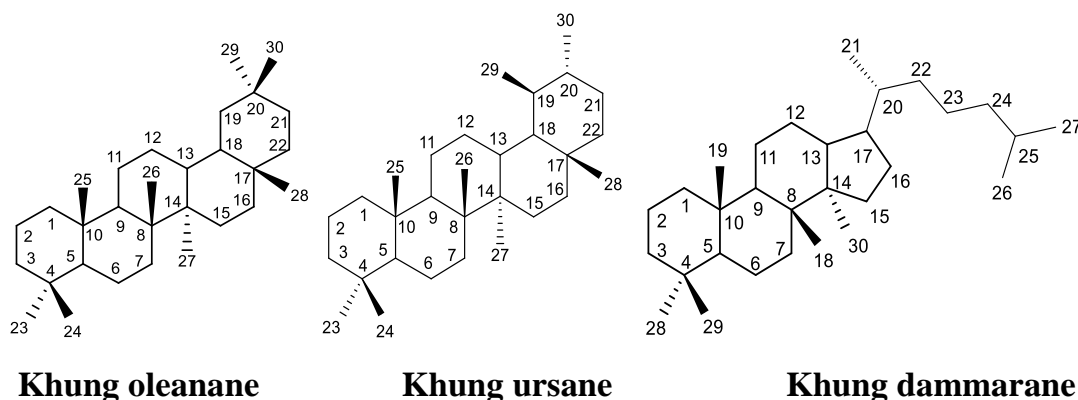
Theo các nghiên cứu, thành phần hóa học của chi *Aralia* chủ yếu là triterpen saponin. Bên cạnh đó, còn ghi nhận các lớp chất như diterpenoid, flavonoid, phenolic, polyacetylen, sterol, alkaloid và lignan.

1.1.3.1. Các hợp chất saponin

Các hợp chất saponin được biết đến như một lớp hợp chất phổ biến khá rộng

rãi trong nhiều loài thực vật, đặc biệt là các loài thuộc chi *Panax*, chi *Aralia* họ Nhân sâm (Araliaceae). Rất nhiều các công bố trong giai đoạn 1991-2022 của Sun và cs, Miyase và cs, Sakai và cs, Satoh và cs,... đã báo cáo về việc phân lập các hợp chất saponin từ các loài *Aralia*.

Các hợp chất saponin được phân lập từ các loài *Aralia* thường có 3 dạng khung aglycone cơ bản là oleanane, ursane và dammarane. Trong đó, cấu trúc khung olean-12-en gắn với các gốc đường ở vị trí C-3 và C-28 được tìm thấy ở hầu hết các loài *Aralia*. Phần đường khá đa dạng, phổ biến như D-glucose, acid glucuronic, D-galactose, L-arabinofuranoside, L-arabinopyranoside, D-xyloside. Sự khác nhau trong cấu trúc, số lượng và liên kết giữa các gốc đường tạo nên sự đa dạng trong cấu trúc các hợp chất saponin phân lập từ chi *Aralia*.



Hình 1.1. Cấu trúc một số khung triterpene

Qua việc tổng hợp các nghiên cứu hóa học được thực hiện trên rễ và lá các loài *A. armata*, *A. elata*, *A. decaiseneana*, *A. taibaiensis*, *A. chinensis*... trong giai đoạn từ năm 1991-2022, đã phân lập được các hợp chất từ **1-156** có cấu trúc khung olean-12-en, tên gọi và công thức cấu tạo được trình bày cụ thể trong bảng 1.2 và bảng 1.3.

Bảng 1.2. Các hợp chất triterpene saponin phân lập từ các loài *Aralia*

Ký hiệu	Tên hợp chất	Bộ phận	Loài TLTK
1	3- <i>O</i> -[β -D-galactopyranosyl(1 \rightarrow 3)]-(β -D-glucuronopyranoside-6'- <i>O</i> -methyl ester) oleanolic acid	Rễ	<i>A. armata</i> [12]
2	3- <i>O</i> -[β -D-galactopyranosyl(1 \rightarrow 3)]-(β - <i>O</i> -glucuronopyranoside-6'- <i>O</i> -butyl ester) oleanolic acid	Rễ	<i>A. armata</i> [12]
3	3- <i>O</i> -[β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 2)]-(β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)- β -D-glucopyranosyl] oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	Rễ	<i>A. elata</i> [13]
4	3- <i>O</i> - β -D-(glucuronopyranoside 6'- <i>O</i> -methyl ester) oleanolic acid	Rễ	<i>A. elata</i> [14]

5	28-desglucosyl pseudoginsenoside RT1	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [14]
6	3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-olean-12-en-28-oic acid	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [15]
7	3- <i>O</i> -(β -D-glucuronopyranoside-6'- <i>O</i> -butyl ester) oleanolic acid	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [12]
8	3- <i>O</i> -(β -D-glucuronopyranoside-6'- <i>O</i> -methyl ester) hederagenin	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [12]
9	3- <i>O</i> -(α -L-arabinopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- β -D-glucuronopyranosyl) hederagenin 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	L \tilde{a}	<i>A. armata</i> [16]
10	3- <i>O</i> -(β -D-galactopyranosyl (1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosyl) oleanolic acid	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [17]
11	3- <i>O</i> -(β -D-glucuronopyranoside-6'- <i>O</i> -butyl ester) oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [12]
12	3- <i>O</i> -(β -D-galactopyranosyl (1 \rightarrow 3)-[β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]- β -D-glucuronopyranosyl) oleanolic acid-28- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside	L \tilde{a}	<i>A. armata</i> [18]
13	3- <i>O</i> -(β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-[β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]- β -D-glucuronopyranosyl) oleanolic acid	R \tilde{e}	<i>A. decaisneana</i> [19]
14	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl)-16 α -hydroxyoleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [17]
15	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl) hederagenin 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [17]
16	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 2)-[β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)]- β -D-glucopyranosyl) echinocystic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [13]
17	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 2)-[β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)]- α -L-arabinopyranosyl) hederagenin-28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [13]
18	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl)-16 α -hydroxyhederagenin28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [17]
19	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)-[β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 2)]- β -D-glucopyranosyl) caulophyllogenin 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [13]
20	3- <i>O</i> -[β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)]- α -L-arabinopyranosyl-16 α -hydroxyoleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [17]
21	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- β -D-glucopyranosyl)-16 α -hydroxyoleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [17]
22	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 4)- β -D-glucuronopyranosyl)-oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	R \tilde{e}	<i>A. taibaiensis</i> [9]

23	3- <i>O</i> -([β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 2)]-[α -L-arabinopyranosyl(1 \rightarrow 3)]- β -D-glucopyranosyl) oleanolic acid	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [17] <i>A.taibaiensis</i> [20]
24	3- <i>O</i> -(α -L-arabinofuranosyl (1 \rightarrow 2)-[β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)]- β -D-glucuronopyranosyl) oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	R \tilde{e}	<i>A. taibaiensis</i> [9, 20]
25	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 2)-[β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)]- α -L-arabinopyranosyl) oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	R \tilde{e}	<i>A. taibaiensis</i> [9]
26	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-[β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]- β -D-glucuronopyranosyl) oleanolic acid	R \tilde{e}	<i>A. taibaiensis</i> [9]
27	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)-[α -L-arabinofuranosyl (1 \rightarrow 4)]- β -D-glucuronopyranosyl) oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	R \tilde{e}	<i>A. taibaiensis</i> [9]
28	3- <i>O</i> -(β -D-xylopyranosyl(1 \rightarrow 2)-[β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)]- β -D-glucuronopyranosyl) oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	R \tilde{e}	<i>A. taibaiensis</i> [9]
29	3- <i>O</i> -(α -L-arabinofuranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucuronopyranosyl) hederagenin 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	Lá	<i>A. armata</i> [16]
30	3- <i>O</i> -(α -L-rhamnopyranosyl (1 \rightarrow 2)- α -L-arabinopyranosyl) hederagenin 28- <i>O</i> - β -D-xylopyranosyl (1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosyl ester	Lá	<i>A. elata</i> [11]
31	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl) oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [6]
32	3- <i>O</i> -(β -D-arabinofuranosyl (1 \rightarrow 4)-[β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 2)]- β -D-glucuronopyranosyl) oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl methyl ester	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [21]
33	3- <i>O</i> -[β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- β -D-glucuronopyranoside-6'- <i>O</i> -methyl ester] oleanolic acid-28- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [12]
34	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 2)-(β -D-glucuronopyranosyl 6'- <i>O</i> -methyl ester) oleanolic acid	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [22]
35	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 2)- β -D-glucuronopyranosyl) oleanolic acid dimethyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [22]
36	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- β -D-glucuronopyranosyl) oleanolic acid dimethyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [22]
37	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)-(β -D-glucuronopyranosyl-6- <i>O</i> -methyl ester)) oleanolic acid	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [22]
38	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl) oleanolic acid	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [22]
39	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl) oleanolic acid methyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [22]

40	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)-[β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]- β -D-galactopyranosyl) oleanolic acid	R \tilde{e}	<i>A. subcapitata</i> [23]
41	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 2)-[β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)]- β -D-glucopyranosyl) hederagenin 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [13]
42	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- α -L-rhamnopyranosyl (1 \rightarrow 2)- α -L-arabinopyranosyl) oleanolic acid	Lá	<i>A. elata</i> [11]
43	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- α -L-rhamnopyranosyl (1 \rightarrow 2)- α -L-arabinopyranosyl) hederagenin	Lá	<i>A. elata</i> [11]
44	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3))- [β -D-galactopyranosyl(1 \rightarrow 2)]- β -D-glucopyranosyl) oleanolic acid 28- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6))- β -D-glucopyranoside)	R \tilde{e}	<i>A. subcapitata</i> [23]
45	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3))- β -D-glucopyranosyl) hederagenin 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	Lá	<i>A. elata</i> [6]
46	3- <i>O</i> -([β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3))- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]- α -L-arabinopyranosyl) echinocystic acid	Lá	<i>A. elata</i> [6]
47	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3))- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3))- β -D-glucopyranosyl) echinocystic acid	Lá	<i>A. elata</i> [6]
48	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3))- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3))- β -D-glucopyranosyl) oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside	Lá	<i>A. elata</i> [6]
49	3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4))- β -D-glucopyranosyl oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside	Lá	<i>A. elata</i> [6]
50	3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4))- β -D-glucopyranosyl-oleanolic acid	Lá	<i>A. elata</i> [24]
51	3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 2))- [α -L-arabinofuranosyl(1 \rightarrow 4)]-(β -D-glucuronopyranosyl) oleanolic acid dimethyl ester	Lá	<i>A. elata</i> [22]
52	3- <i>O</i> - β -D-glucuronopyranosyl hederagenin 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	Lá	<i>A. armata</i> [16] <i>A. chinensis</i> [5]
53	3- <i>O</i> - β -D-glucuronopyranosyl oleanolic acid -(28-desglucosyl-chikusetsusaponin IVa) 6'-methyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [22]
54	3- <i>O</i> - β -D-xylopyranosyl(1 \rightarrow 2))- [β -D-galactopyranosyl(1 \rightarrow 3)]-(β -D-glucuronopyranosyl) oleanolic acid dimethyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [22]
55	3- <i>O</i> - β -D-xylopyranosyl(1 \rightarrow 2))- [β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)]-(α -L-arabinopyranosyl) oleanolic acid methyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [22]
56	3- <i>O</i> - β -D-xylopyranosyl(1 \rightarrow 2))- [β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)]-(β -D-glucuronopyranosyl) oleanolic acid dimethyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [22]

57	3- <i>O</i> -[(β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3))- α -L-arabinofuranosyl (1 \rightarrow 4)]- β -D-glucuronopyranosyl oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside	Lá	<i>A. armata</i> [16]
58	acutoside A	Lá	<i>A. elata</i> [24]
59	α -hederin	Lá	<i>A. elata</i> [11]
60	anchusosid 2	Lá	<i>A. elata</i> [24]
61	aralia saponin VI	Lá	<i>A. elata</i> [25]
62	araliachinoside A	Lá	<i>A. chinensis</i> [5]
63	araliasaponin I	R \tilde{e}	<i>A. decaisneana</i> [26]
64	araliasaponin II	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [21] <i>A. decaisneana</i> [26]
65	araliasaponin III	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [21] <i>A. decaisneana</i> [26] <i>A. echinocaulis</i> [27]
66	araliasaponin IV	R \tilde{e}	<i>A. decaisneana</i> [26]
67	araliasaponin V	R \tilde{e}	<i>A. decaisneana</i> [26]
68	araliasaponin VI	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [21] <i>A. decaisneana</i> [26]
69	araliasaponin VII	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [21] <i>A. decaisneana</i> [26]
70	araliasaponin XII	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [21]
71	araliasaponin XIII	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [21]
72	araliasaponin XIV	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [21]
73	araliasaponin XV	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [21]
74	araliasaponin XVI	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [21]
75	araliasaponin XVII dimethyl ester	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [21]
76	araliasaponin XVIII methyl ester	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [21]
77	araloside A (chikusetsusaponin IV)	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [28] <i>A. chinensis</i> [29] <i>A. spinifolia</i> [30] <i>A. elata</i> [31] <i>A. decaisneana</i> [32]
		Lá	<i>A. armata</i> [16]
78	araloside A methyl ester	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [12] <i>A. chinensis</i> [21]
79	araloside D	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [29]
80	araloside H	R \tilde{e}	<i>A. spinifolia</i> [30]
81	araloside J	R \tilde{e}	<i>A. spinifolia</i> [30]
82	aramatosides A	Lá	<i>A. armata</i> [16]
83	aramatosides B	Lá	<i>A. armata</i> [16]
84	calenduloside E (deglucose chikusetsusaponin IV)	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [12, 28] <i>A. decaisneana</i> [19]

			<i>A. elata</i> [17]
85	calenduloside E methyl ester	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [12]
86	calenduloside G	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [12]
87	chikusetsusaponin IV methyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [14]
88	chikusetsusaponin IV-28-desglucosyl prosapogenin dimethyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [14]
89	chikusetsusaponin IVa	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [12, 28] <i>A. decaisneana</i> [19]
		Lá	<i>A. armata</i> [16]
90	chikusetsusaponin IVa methyl ester	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [12] <i>A. chinensis</i> [21]
		Lá	<i>A. armata</i> [16]
		R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [14]
91	chikusetsusaponin V methyl ester	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [21]
92	collinsonidin	Lá	<i>A. elata</i> [11]
93	congmujiangnoside B	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [7]
94	congmujiangnoside C	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [7]
95	congmujiangnoside D	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [7]
96	congmujiangnoside E	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [7]
97	congmujiangnoside F	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [7]
98	congmujiangnoside G	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [7]
99	congmuyanoside B	Lá	<i>A. elata</i> [25]
100	congmuyanoside D	Lá	<i>A. elata</i> [24]
101	congmuynoside A	Lá	<i>A. elata</i> [25]
102	congmuynoside B	Lá	<i>A. elata</i> [25]
103	congmuynoside I	Lá	<i>A. elata</i> [24]
104	congmuynoside II	Lá	<i>A. elata</i> [24]
105	congmuynoside III	Lá	<i>A. elata</i> [24]
106	congmuynoside IV	Lá	<i>A. elata</i> [24]
107	congmuynosides C	Lá	<i>A. elata</i> [25]
108	congmuynosides D	Lá	<i>A. elata</i> [25]
109	congmuynoside B	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [17]
110	durupcoside C	Lá	<i>A. elata</i> [11]
111	echinocystic acid -3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl- (1 \rightarrow 3)- β -D-glucopyranoside-6'- <i>O</i> -butyl ester	Lá	<i>A. elata</i> [33]
112	eclalbasaponin I	Lá	<i>A. elata</i> [24]
113	ecliptasaponin B	Lá	<i>A. elata</i> [24]
114	elatoside A	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [17, 31]
115	elatoside B	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [31]
116	elatoside C	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [17]
117	elatoside D	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [34]
118	elatoside F	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [21] <i>A. decaisneana</i> [26] <i>A. elata</i> [17]

119	elatoside L	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [34]
120	elatosides E	R \tilde{e}	<i>A. decaisneana</i> [26]
121	ginsenoside R ₀	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [28]
122	hemsloside G ₂ methyl ester	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [21]
123	kalopanax-saponin F	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [34]
124	kalopanax-saponin F methyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [34]
125	lucynoside E	Lá	<i>A. elata</i> [24]
126	momordin Ia	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [12]
127	narcissiflorine	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [12]
			<i>A. chinensis</i> [29]
		Lá	<i>A. armata</i> [16, 35]
128	narcissiflorine methyl ester	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [12]
129	oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [12]
			<i>A. cordata</i> [36]
			<i>A. elata</i> [17]
		Lá	<i>A. armata</i> [16]
130	pseudoginsenoside RT ₁	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [14]
131	silphioside B	Lá	<i>A. elata</i> [24]
132	spinasaponin A	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [17]
133	spinasaponin A-28- <i>O</i> -glucoside	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [17]
134	stipuleanoside R ₁	R \tilde{e}	<i>A. armata</i> [12]
			<i>A. taibaiensis</i> [9]
		Lá	<i>A. armata</i> [16, 35]
135	stipuleanoside R ₂	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [34]
			<i>A. taibaiensis</i> [9, 32]
		Lá	<i>A. armata</i> [35]
136	stipuleanoside R ₂ methyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [22]
137	taibaienoside I	R \tilde{e}	<i>A. taibaiensis</i> [32]
138	taibaienoside II	R \tilde{e}	<i>A. taibaiensis</i> [32]
139	taibaienoside III	R \tilde{e}	<i>A. taibaiensis</i> [32]
140	taibaienoside VI	R \tilde{e}	<i>A. taibaiensis</i> [37]
141	taibaienoside VII	R \tilde{e}	<i>A. taibaiensis</i> [37]
142	taibaienoside VIII	R \tilde{e}	<i>A. taibaiensis</i> [37]
143	tarasaponin I	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [14]
144	tarasaponin I dimethyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [14]
145	tarasaponin II	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [14]
146	tarasaponin II methyl ester	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [21]
147	tarasaponin III	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [14]
148	tarasaponin III methyl ester	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [14, 22]
149	tarasaponin IV	R \tilde{e}	<i>A. elata</i> [34]
			<i>A. taibaiensis</i> [20]
150	tarasaponin IV methyl ester	R \tilde{e}	<i>A. chinensis</i> [21]
			<i>A. elata</i> [22]
151	tarasaponin V	R \tilde{e}	<i>A. taibaiensis</i> [32]

152	tarasaponin V methyl ester	R \tilde{E}	<i>A. elata</i> [22]
153	tarasaponin VI methyl ester	R \tilde{E}	<i>A. chinensis</i> [21]
			<i>A. elata</i> [22]
154	tarasaponin VII methyl ester	R \tilde{E}	<i>A. elata</i> [22]
155	zingibroside R dimethyl ester	R \tilde{E}	<i>A. chinensis</i> [21]
156	zingibroside R ₁	R \tilde{E}	<i>A. armata</i> [28]

Bảng 1.3. Cấu trúc của các hợp chất triterpene saponin

	<p>Chú thích: Ara (f): α-L-arabinofuranosyl Ara (p): α-L-arabinopyranosyl Gal: β-D-galactopyranosyl Glc: β-D-glucopyranosyl Xyl: β-D-xylopyranosyl Rha: α-L-rhamnopyranosyl GlcA: glucuronopyranosyl GlcA Me: 6-O-Methyl-glucuronopyranosyl ester Qui: quinovopyranosyl; Me: -CH₃; Et: -CH₂-CH₃, Bu: -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃</p>
--	--

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1	Gal (1→3)-6-O-Me-GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H
2	Gal (1→3)-6-O-Bu-GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H
3	[Glc (1→2), Glc (1→3)] Glc	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
4	GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	H	H
5	Xyl (1→2) GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
6	Glc	CH ₃	CH ₃	H	H	H
7	6-O-Bu-GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H
8	6-O-Me-GlcA	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	H
9	Ara (p) (1→3) GlcA	CH ₂ OH	CH ₃	H	Glc	H
10	Gal (1→6) Glc	CH ₃	CH ₃	H	H	H
11	Gal (1→3)-6-O-Bu-GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
12	[Gal (1→3), Glc (1→2)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
13	[Gal (1→3), Gal (1→4)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H
14	Glc (1→3) Ara (p)	CH ₃	CH ₃	OH	Glc	H
15	Glc (1→3) Ara (p)	CH ₂ OH	CH ₃	H	Glc	H
16	[Glc (1→2), Glc (1→3)] Glc	CH ₃	CH ₃	OH	Glc	H
17	[Glc (1→2), Glc (1→3)] Ara (p)	CH ₂ OH	CH ₃	H	Glc	H
18	Glc (1→3) Ara (p)	CH ₂ OH	CH ₃	OH	Glc	H
19	[Glc (1→2), (Glc (1→3) Glc (1→3))] Glc	CH ₂ OH	CH ₃	OH	Glc	H
20	[Glc (1→3) Glc (1→3)] Ara (p)	CH ₃	CH ₃	OH	Glc	H
21	[Glc (1→3) Glc (1→3)] Glc	CH ₃	CH ₃	OH	Glc	H
22	Glc (1→4) GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
23	[Glc (1→2), Ara (p) (1→3)] Glc	CH ₃	CH ₃	H	H	H

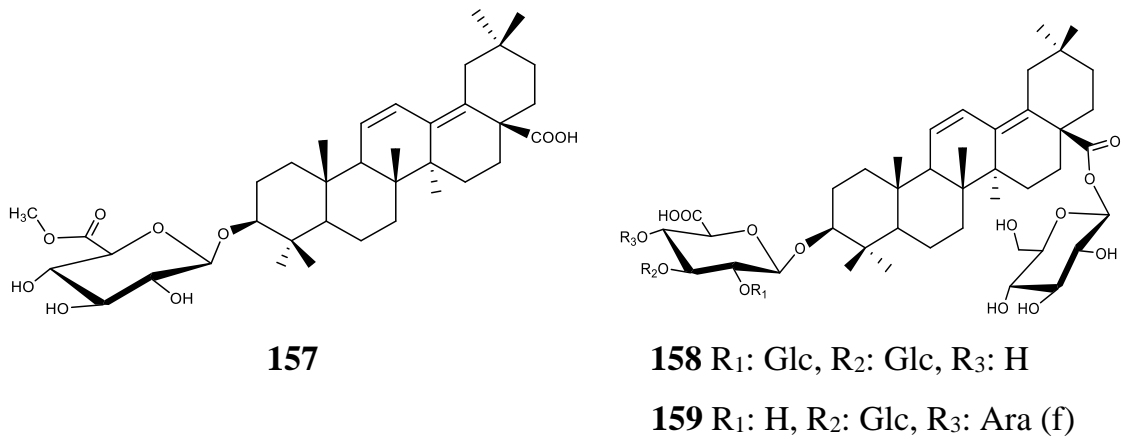
24	[Ara (f) (1→2), Glc (1→3)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
25	[Glc (1→2), Glc (1→3)] Ara (p)	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
26	[Glc (1→2), Glc (1→3)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H
27	[Glc (1→2), Glc (1→3)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
28	[Xyl (1→2), Glc (1→3)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
29	Ara (f) (1→4) GlcA	CH ₂ OH	CH ₃	H	Glc	H
30	Rha (1→2) Ara (p)	CH ₂ OH	CH ₃	H	Xyl (1→6) Glc	H
31	Glc (1→3) Ara (p)	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
32	[Glc (1→2), Gal (1→3)] GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
33	Gal (1→3)-6- <i>O</i> -Me-GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
34	Glc (1→2) GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	H	H
35	Glc (1→2) GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Me	H
36	Glc (1→3) GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Me	H
37	Glc (1→3) GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	H	H
38	Glc (1→3) Ara (p)	CH ₃	CH ₃	H	H	H
39	Glc (1→3) Ara (p)	CH ₃	CH ₃	H	Me	H
40	[Gal (1→2), Glc (1→3)] Gal	CH ₃	CH ₃	H	H	H
41	[Glc (1→2), Glc (1→3)] Glc	CH ₂ OH	CH ₃	H	Glc	H
42	[Glc (1→3) Rha (1→2)] Ara (p)	CH ₃	CH ₃	H	H	H
43	[Glc (1→3) Rha (1→2)] Ara (p)	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	H
44	[Gal (1→2), Glc (1→3)] Glc	CH ₃	CH ₃	H	Glc (1→6) Glc	H
45	Glc (1→3) Glc	CH ₂ OH	CH ₃	H	Glc	H
46	[Glc (1→3) Glc (1→3)] Ara (p)	CH ₃	CH ₃	OH	H	H
47	[Glc (1→3) Glc (1→3)] Glc	CH ₃	CH ₃	OH	H	H
48	[Glc (1→3) Glc (1→3)] Glc	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
49	Glc (1→4) Glc	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
50	Glc (1→4) Glc	CH ₃	CH ₃	H	H	H
51	[Glc (1→2), Ara (f) (1→4)] GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Me	H
52	GlcA	CH ₂ OH	CH ₃	H	Glc	H
53	Gal (1→3) GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	H	H
54	[Xyl (1→2), Gal (1→3)] GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Me	H
55	[Xyl (1→2), Glc (1→3)] Ara (p)	CH ₃	CH ₃	H	Me	H
56	[Xyl (1→2), Glc (1→3)] GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Me	H
57	[Glc (1→6) Glc (1→3), Ara (f) (1→4)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
58	Glc (1→2) Glc	CH ₃	CH ₃	H	H	H
59	Rha (1→2) Ara (p)	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	H
60	[Glc (1→2), Glc (1→3)] Glc	CH ₃	CH ₃	H	H	H
61	[Glc (1→2), Glc (1→3)] Glc	CH ₃	CH ₃	OH	Glc	H
62	[Glc (1→3) Ara (p) (1→3)] GlcA	CH ₂ OH	CH ₃	H	Glc	H
63	[Xyl (1→2), (Xyl (1→3) Glc (1→3))] Ara (p)	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
64	Glc (1→3) Ara(p)	CH ₃	CH ₃	H	Glc (1→6) Glc	H

65	[Xyl (1→2), Glc (1→3)] Ara (p)	CH ₃	CH ₃	H	Glc (1→6) Glc	H
66	[Xyl (1→2), Glc (1→3)] Glc	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
67	[Xyl (1→2), Glc (1→3)] Gal	CH ₃	CH ₃	H	H	H
68	[Xyl (1→2), Glc (1→3)] Gal	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
69	[Xyl (1→2), Glc (1→3)] Gal	CH ₃	CH ₃	H	Glc (1→6) Glc	H
70	[Glc (1→2), Glc (1→3)] Ara (p)	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
71	[Xyl (1→2), Glc (1→3)] Ara (p)	CH ₃	CH ₃	H	[Rha (1→4), Glc (1→6)] Glc	H
72	[Gal (1→2), Glc (1→3)] Glc	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
73	[Xyl (1→2), Glc (1→3)] Glc	CH ₃	CH ₃	H	Glc (1→6) Glc	H
74	[Gal (1→2), Glc (1→3)] Gal	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
75	[Glc (1→2), Ara (f) (1→4)] GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Me	H
76	[Glc (1→2), Ara (f) (1→4)] GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Glc (1→6) Glc	H
77	Ara (f) (1→4) GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
78	Ara (f) (1→4)]-6- <i>O</i> -Me-GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
79	[Xyl (1→2), Glc (1→4)] Ara (p)	CH ₃	CH ₃	H	H	H
80	[Xyl (1→2), GlcA (1→3)] Glc	CH ₃	CH ₃	H	H	H
81	Ara (f) (1→4)GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
82	[Glc (1→3), Ara (f) (1→4)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H
83	[Glc (1→3), Ara (f) (1→4)] GlcA	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	H
84	GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H
85	6- <i>O</i> -Me-GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H
86	Gal (1→3) GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H
87	Ara (f) (1→4) GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
88	Ara (f) (1→4) GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Me	H
89	GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
90	6- <i>O</i> -Me-GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
91	Glc (1→2) GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
92	[Glc (1→3) Rha (1→2)] Ara (p)	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	H
93	Glc (1→3) Ara (p)	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
94	H	CH ₃	CH ₃	H	[Xyl (1→2), Glc (1→6) Glc (1→3)] Glc	H
95	H	CH ₃	CH ₃	H	[Glc (1→2), (Glc (1→3) Glc (1→3))] Glc	H
96	H	CH ₃	CH ₃	H	[Xyl (1→2), (Glc (1→3)	H

					Glc (1→3))] Glc	
97	[Xyl (1→2), Qui (1→6) Glc (1→3)] Glc	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
98	H	CH ₃	CH ₃	H	[Xyl (1→2), (Qui (1→3) Glc (1→3))] Glc	H
99	[Glc (1→2), Glc (1→3)] Glc	CH ₃	CH ₃	OH	H	H
100	Glc (1→3) Glc	CH ₃	CH ₃	OH	H	H
101	[Glc (1→2), Glc (1→3)] Glc	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	H
102	[Glc (1→2), Glc (1→3) Glc (1→3)] Glc	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	H
103	Glc (1→3) Glc	CH ₃	CH ₃	OH	Glc	H
104	Glc (1→2) Glc	CH ₂ OH	CH ₃	H	Glc	H
105	[Glc (1→2), Glc (1→3) Glc (1→3)] Glc	CH ₃	CH ₃	OH	Glc	H
106	Glc	CH ₂ OH	CH ₃	OH	Glc	H
107	[Glc (1→2), Glc (1→3) Glc (1→3)] Glc	CH ₂ OH	CH ₃	OH	H	H
108	[Glc (1→2), Glc (1→3) Glc (1→3)] Glc	CH ₂ OH	CH ₃	H	Glc	H
109	[Glc (1→3) Glc (1→3)], [Glc (1→2)] Glc	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	H
110	[Glc (1→3) Glc (1→3)] Ara (p)	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	H
111	[Glc (1→3)] (6- <i>O</i> -Bu-GlcA)	CH ₃	CH ₃	H	H	H
112	Glc	CH ₃	CH ₃	OH	Glc	H
113	Glc (1→4) Glc	CH ₃	CH ₃	OH	Glc	H
114	[Xyl (1→2), Gal (1→3)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H
115	[Gal (1→2), Gal (1→3)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H
116	[Xyl (1→2), Gal (1→3)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
117	[Gal (1→2), Gal (1→3)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
118	[Xyl (1→2), Glc (1→3)] Ara (p)	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
119	[Glc (1→6) Glc (1→2), Ara (f) (1→4)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc (1→6) Glc	H
120	[Xyl (1→2), Glc (1→3)] Ara (p)	CH ₃	CH ₃	H	H	H
121	Glc (1→2) GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
122	Glc (1→2) GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Glc (1→6) Glc	H
123	[Ara (p) (1→2), Glc (1→3)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
124	[Ara (p) (1→2), Glc (1→3)] GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
125	Glc	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	H	H
126	Ara (p) (1→3) GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H
127	Ara (f) (1→4) GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H
128	Ara (f) (1→4)]-6- <i>O</i> -Me-GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H

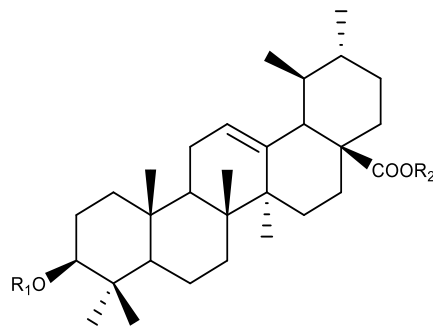
129	H	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
130	Xyl (1→2) GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
131	Glc	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
132	Glc (1→3) GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H
133	Glc (1→3) GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
134	[Glc (1→3), Ara (f) (1→4)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H
135	[Glc (1→3), Ara (f) (1→4)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
136	[Glc (1→3), Ara (f) (1→4)] GlcAMe	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
137	[Ara (f) (1→4)]-(6- <i>O</i> -Et-GlcA)	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
138	[Glc (1→3), Ara (f) (1→4)] - (6- <i>O</i> -Et-GlcA)	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
139	[Glc (1→2), Glc (1→3)] Ara (p)	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
140	[Xyl (1→2), Glc (1→3)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H
141	[Xyl (1→2), Glc (1→3)] - (6- <i>O</i> - <i>Bu</i> -GlcA)	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
142	Ara (f) (1→4) -(6- <i>O</i> - <i>Bu</i> -GlcA)	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
143	[Glc (1→3), Ara (f) (1→4)] GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	H	H
144	[Glc (1→3), Ara (f) (1→4)] GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Me	H
145	[Xyl (1→2), GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	H	H
146	[Xyl (1→2), Gal (1→3)] GlcAMe	CH ₃	CH ₃	H	Me	H
147	[Gal (1→3)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
148	Gal (1→3) GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
149	[Glc (1→2), Ara(f) (1→4)] GlcA	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
150	[Glc (1→2), Ara (f) (1→4)] GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
151	[Xyl (1→2), Glc (1→3)] -(6- <i>O</i> - Et-GlcA)	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
152	[Xyl (1→2), Glc (1→3)] GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
153	[Xyl (1→2), Gal (1→3)] GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
154	[Xyl (1→2), Glc (1→3)] Ara (p)	CH ₃	CH ₃	H	Glc	H
155	Glc (1→2) GlcA Me	CH ₃	CH ₃	H	Me	H
156	Glc (1→2) GlcA	CH ₃	CH ₃	H	H	H

Bên cạnh các hợp chất có khung olean-12-en, thành phần hóa học chi *Aralia* còn xuất hiện các hợp chất có cấu trúc olean-11,13-dien, như hợp chất 3β-*O*-(6'-*O*-methyl-β-D-glucuronopyranosyl) olean-11,13(18)-dien-28-oic acid (**157**) vỏ rễ loài *A. armata* [15], hợp chất 3-*O*-(β-D-glucopyranosyl(1→2)-[β-D-glucopyranosyl(1→3)]-β-D-glucuronopyranosyl)-olean-11,13(18)-diene-28-oic acid 28-*O*-β-D-glucopyranosyl ester (**158**) [9], 3-*O*-(β-D-glucopyranosyl(1→3)-[α-*L*-arabinofuranosyl(1→4)]-β-D-glucuronopyranosyl)-olean-11,13(18)-diene-28-oic acid 28-*O*-β-D-glucopyranosyl ester (**159**) từ vỏ rễ loài *A. taibaiensis* [20].



Hình 1.2. Cấu trúc một số hợp chất khung oleanane chứa hai nối đôi

Các hợp chất khung ursane thường không phổ biến trong các loài *Aralia*, hiện mới chỉ phát hiện 6 hợp chất saponin mang cấu trúc khung ursane từ rễ loài *A. decaisneana*, các hợp chất được xác định là ursolic acid 3-*O*- β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranoside (**160**), matesaponin 1 (**161**), araliasaponin VIII (**162**), araliasaponin IX (**163**), araliasaponin X (**164**), araliasaponin XI (**165**) [26].

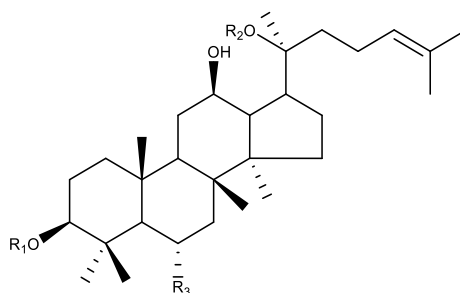


Ký hiệu	R ₁	R ₂
160	Glc (1 \rightarrow 3) Ara (p)	H
161	Glc (1 \rightarrow 3) Ara (p)	Glc
162	[Xyl (1 \rightarrow 2), Glc (1 \rightarrow 3)] Ara (p)	Glc
163	[Xyl (1 \rightarrow 2), Glc (1 \rightarrow 3)] Ara (p)	H
164	Glc (1 \rightarrow 3) Ara (p)	Glc (1 \rightarrow 6) Glc
165	[Xyl (1 \rightarrow 2), Glc (1 \rightarrow 3)] Glc	Glc

Hình 1.3. Cấu trúc các hợp chất khung ursane phân lập từ loài *A. decaiseana*

Các hợp chất khung dammarane rất phổ biến trong chi *Panax* (chi Sâm) thuộc họ Nhân sâm, tuy nhiên đối với chi *Aralia*, các hợp chất này mới chỉ được báo cáo phân lập từ vỏ rễ loài *A. elata*, cấu trúc các hợp chất được xác định là: 20(*S*)-protopanaxadiol 3-*O*- β -D-glucopyranosyl-20- β -D-glucopyranoside (**166**), 20(*S*)-protopanaxadiol 3-*O*- β -D-glucopyranosyl-20- α -L-arabinopyranosyl (1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside (**167**), ginsenoside Rb₂ (**168**), 20(*S*)-protopanaxadiol 3-*O*-[β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 2) glucopyranosyl]-20- α -L-arabinopyranosyl (1 \rightarrow 6) β -D-

glucopyranoside (**169**), 20(*S*)-protopanaxtriol-20- α -L-arabinopyranosyl (1 \rightarrow 6) β -D-glucopyranoside (**170**), 20(*S*)-protopanaxtriol 6-*O*- β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 2) glucopyranoside (**171**), ginsenoside R_e (**172**) [17].



Ký hiệu	R ₁	R ₂	R ₃
166	Glc	Glc	H
167	Glc	Ara (p) (1 \rightarrow 6) Glc	H
168	Glc (1 \rightarrow 2) Glc	Glc	H
169	Glc (1 \rightarrow 2) Glc	Ara (p) (1 \rightarrow 6) Glc	H
170	H	Ara (p) (1 \rightarrow 6) Glc	OH
171	H	H	Glc (1 \rightarrow 2) Glc- <i>O</i> -
172	H	Glc	Rha (1 \rightarrow 2) Glc- <i>O</i> -

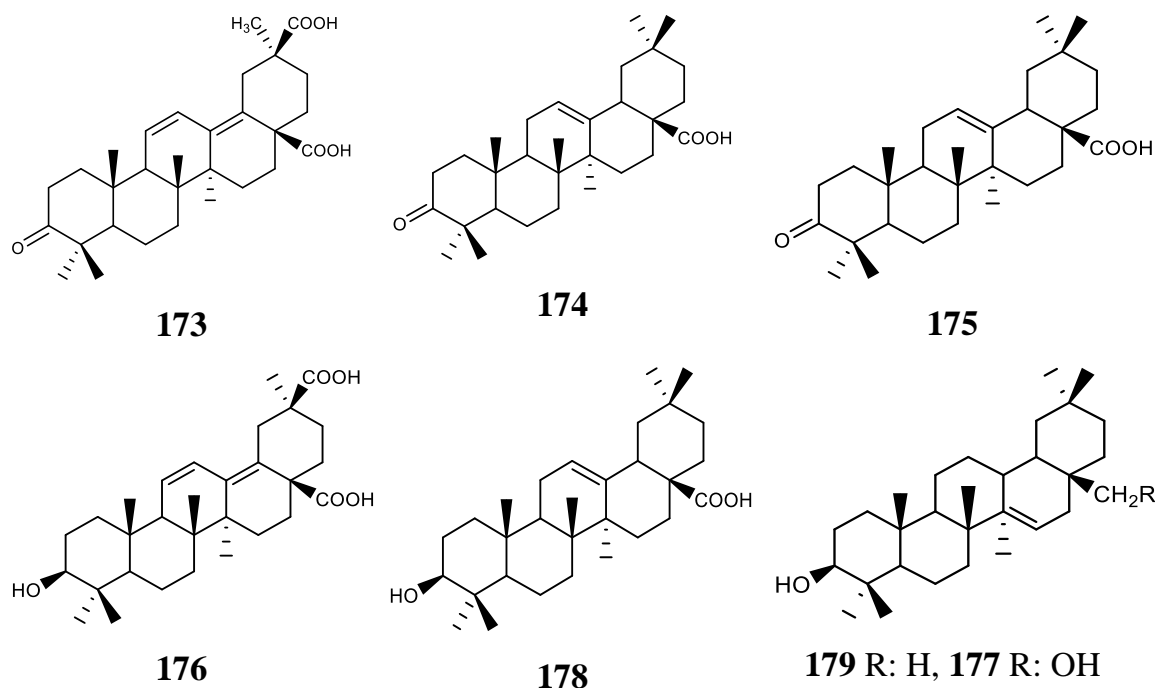
Hình 1.4. Cấu trúc các hợp chất khung dammarane phân lập từ loài *A. elata*

1.1.3.2. Các hợp chất triterpene

Qua thống kê các tài liệu, từ các loài thuộc chi *Aralia*, hiện phân lập được một số hợp chất có cấu trúc khung triterpene không chứa các gốc đường (**173-180**), trong đó hợp chất phổ biến nhất là oleanolic acid (**178**).

Bảng 1.4. Các hợp chất triterpene phân lập từ chi *Aralia*

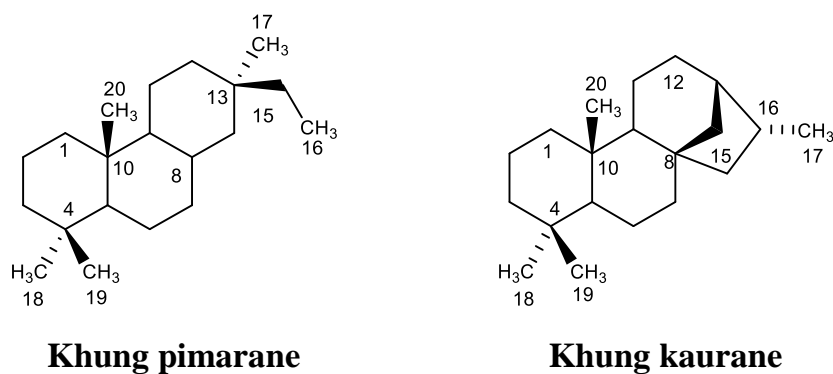
Ký hiệu	Tên hợp chất	Bộ phận	Loài	TLTK
173	3-oxooleana-11,13(18)-diene-28,30-dioic acid	Rễ	<i>A. armata</i>	[15]
174	3-oxo-oleana-12-en-28-oic acid	Rễ	<i>A. subcapitata</i>	[38]
175	3 β -hydroxyoleana-11,13(18)-dien-28-oic acid	Rễ	<i>A. armata</i>	[15]
			<i>A. subcapitata</i>	[38]
176	3 β -hydroxyoleana-11,13(18)-diene-28,30-dioic acid	Rễ	<i>A. armata</i>	[15]
177	myricadiol	Rễ	<i>A. cordata</i>	[36]
178	oleanolic acid	Rễ	<i>A. armata</i>	[28]
			<i>A. cordata</i>	[36]
			<i>A. decaisneana</i>	[19, 26]
			<i>A. subcapitata</i>	[38]
179	taraxerol	Rễ	<i>A. cordata</i>	[36]
180	ursolic acid	Rễ	<i>A. decaisneana</i>	[26, 39]



Hình 1.5. Cấu trúc các hợp chất triterpene phân lập từ các loài *Aralia*.

1.1.3.3. Các hợp chất diterpene

Các hợp chất diterpene được tìm thấy trong các phân đoạn phân cực thấp và trung bình của một số loài *Aralia* và được nghiên cứu nhiều nhất là trên các loài *A. cordata*, *A. racemosa*, *A. dumetorum* với cấu trúc chủ yếu là các hợp chất dẫn xuất khung pimarane và kaurane (Hình 1.6). Các hợp chất diterpene đã phân lập từ chi *Aralia* được tổng hợp và trình bày trong bảng 1.5 và hình 1.7.



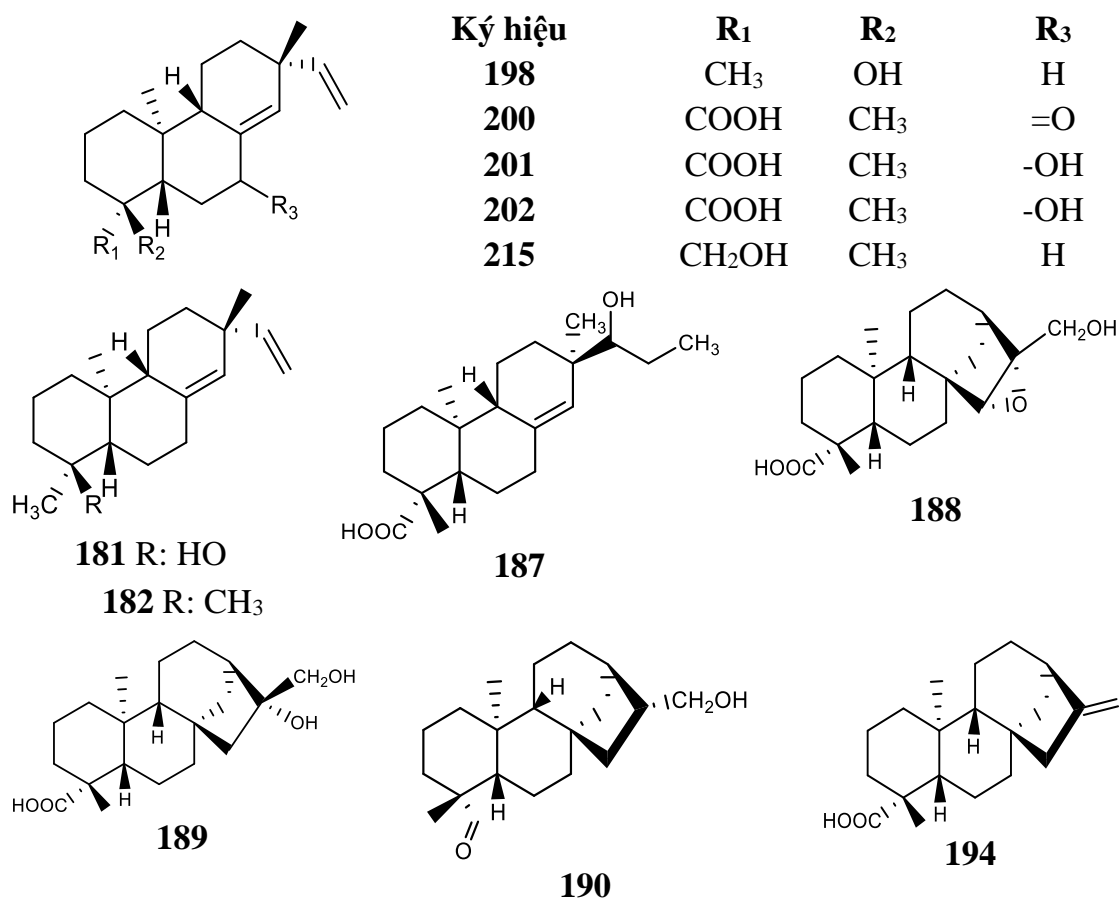
Hình 1.6. Cấu trúc khung pimarane và khung kaurane

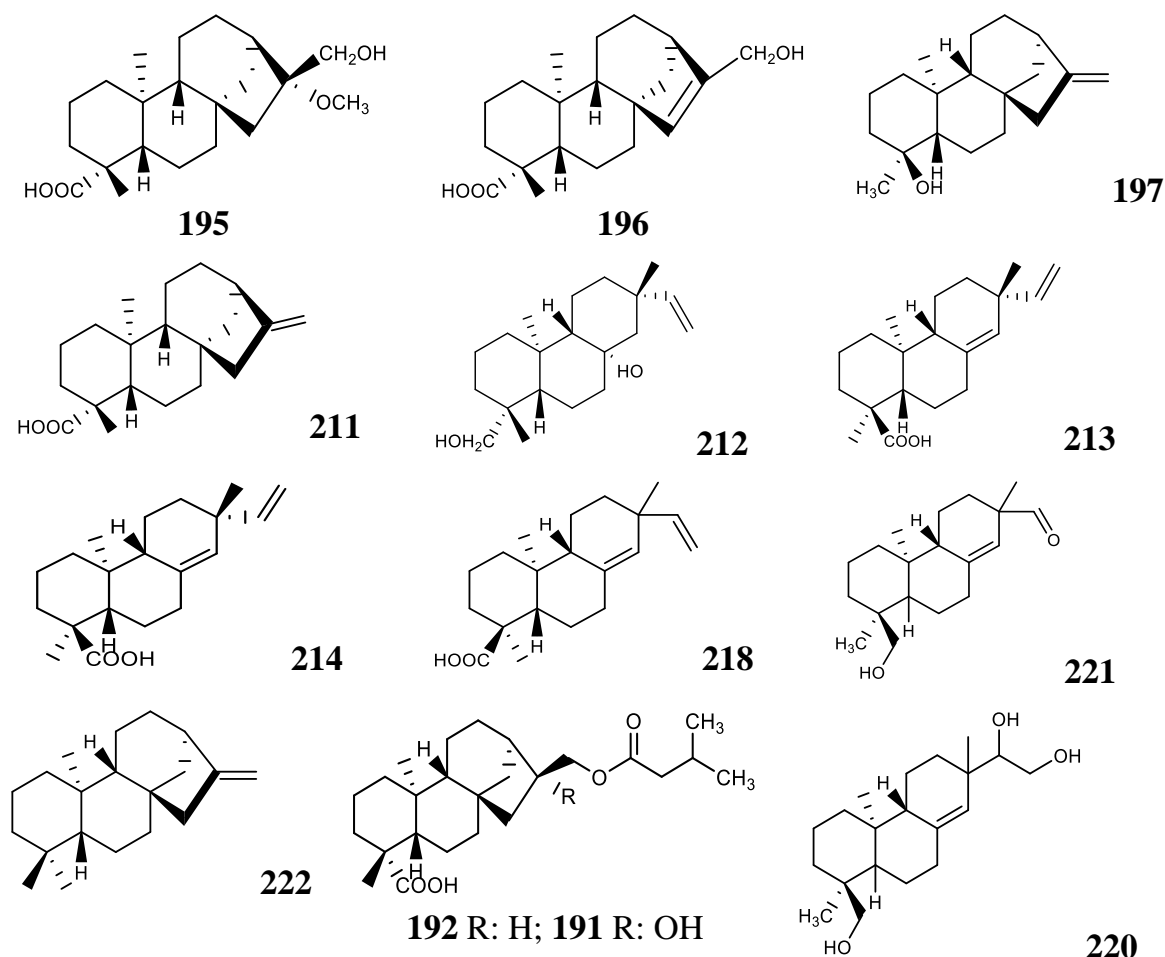
Bảng 1.5. Các hợp chất diterpene phân lập từ các loài chi *Aralia*

Ký hiệu	Tên hợp chất	Bộ phận	Loài	TLTK
181	(-)-pimara-8(14),15-dien-19-al	Rễ	<i>A. racemosa</i>	[40]
182	(-)-pimara-8(14),15-diene	Rễ	<i>A. racemosa</i>	[40]
183	(5 β ,10 α ,13 α ,14 α)-14-hydroxypimara-7,9(11),15-trien-18-oic acid	Rễ	<i>A. dumetorum</i>	[41]

184	(5 β ,7 β ,9 β ,10 α ,13 α)-7-methoxypimara-8(14),15-dien-18-oic acid	R \tilde{e}	<i>A. dumetorum</i>	[41]
185	(5 β ,9 β ,10 α ,13 α)-pimara-6,8(14),15-trien-18-oic acid	R \tilde{e}	<i>A. dumetorum</i>	[41]
186	5 β ,9 β ,10 α ,13 α ,14 β)-14-methoxypimara-7,15-dien-18-oic acid	R \tilde{e}	<i>A. dumetorum</i>	[41]
187	15,16-dihydropimar-8(14)-en-19-oic acid	R \tilde{e}	<i>A. cordata</i>	[36]
188	15 α ,16 α -epoxy-17-hydroxy-ent-kauran-19-oic acid	R \tilde{e}	<i>A. cordata</i>	[42]
189	16 α ,17-dihydroxy-ent-kauran-19-oic acid	R \tilde{e}	<i>A. cordata</i>	[42, 43]
190	16 α ,17-hydroxy-ent-kauran-19-al	R \tilde{e}	<i>A. racemosa</i>	[44]
191	16 α H,17-isovaleryloxy-ent-kauran-19-oic acid	R \tilde{e}	<i>A. continetalis</i>	[45]
		R \tilde{e}	<i>A. cordata</i>	[10, 42]
192	16 α -hydrogen-17-isovaleryloxy-ent-kauran-19-oic acid	R \tilde{e}	<i>A. cordata</i>	[10, 43]
193	(-) kaur-15-en-17-al-19-oic acid	R \tilde{e}	<i>A. cordata</i>	[46]
194	16 α -hydroxy-ent-kauran-19-oic acid	R \tilde{e}	<i>A. cordata</i>	[36, 46]
			<i>A. dumetorum</i>	[41]
			<i>A. racemosa</i>	[44]
195	16 α -methoxy-17-hydroxy-ent-kauran-19-oic acid	R \tilde{e}	<i>A. cordata</i>	[42]
			<i>A. racemosa</i>	[44]
196	17-hydroxy-ent-kaur-15-en-19-oic acid	R \tilde{e}	<i>A. cordata</i>	[42]
			<i>A. continetalis</i>	[45]
197	18-nor-ent-kaur-16-ene-4 β -ol	R \tilde{e}	<i>A. cordata</i>	[42]
198	18-nor-ent-pimara-8(14),15-diene-4 β -ol	R \tilde{e}	<i>A. cordata</i>	[42]
			<i>A. continetalis</i>	[45]
199	4-epiruilopeziol	R \tilde{e}	<i>A. continetalis</i>	[45]
200	7-oxo-ent-pimara-8(14),15-diene-19-oic acid	R \tilde{e}	<i>A. cordata</i>	[42, 46]
			<i>A. continetalis</i>	[47]
201	7 α -hydroxy-ent-pimara-8(14),15-diene-19-oic acid	R \tilde{e}	<i>A. cordata</i>	[42, 46]
202	7 β -hydroxy-ent-pimara-8(14),15-diene-19-oic acid	R \tilde{e}	<i>A. cordata</i>	[38][46]
			<i>A. continetalis</i>	[47]
203	8 α -hydroxy-ent-pimara-15-en-19-ol	R \tilde{e}	<i>A. continetalis</i>	[47]
204	acid continentalic	R \tilde{e}	<i>A. continetalis</i>	[45]
205	acid kaurenoic	R \tilde{e}	<i>A. continetalis</i>	[48]
206	continentanol	R \tilde{e}	<i>A. continetalis</i>	[45]
207	dumetoranes A	R \tilde{e}	<i>A. dumetorum</i>	[49]
208	dumetoranes B	R \tilde{e}	<i>A. dumetorum</i>	[49]
209	ent-15S,16-dihydropimar-8(14)-en-19-oic acid	R \tilde{e}	<i>A. dumetorum</i>	[49]
210	ent-continentalic acid	R \tilde{e}	<i>A. continetalis</i>	[45]

211	<i>ent</i> -kaur-16-en-19-oic-acid	$R\tilde{e}$	<i>A. cordata</i>	[42, 43]
			<i>A. continetalis</i>	[47]
212	<i>ent</i> -pimar-15-en-8 α ,19-diol	$R\tilde{e}$	<i>A. cordata</i>	[38]
213	<i>ent</i> -pimara-8(14),15-dien-18-oic acid	$R\tilde{e}$	<i>A. cordata</i>	[10, 46]
214	<i>ent</i> -pimara-8(14),15-dien-19-oic acid	$R\tilde{e}$	<i>A. cordata</i>	[42, 43]
			<i>A. continetalis</i>	[47]
			<i>A. dumetorum</i>	[41]
215	<i>ent</i> -pimara-8(14),15-diene-19-ol	$R\tilde{e}$	<i>A. cordata</i>	[46]
			<i>A. continetalis</i>	[45, 47]
			<i>A. dumetorum</i>	[41, 49]
216	melanocane A	$R\tilde{e}$	<i>A. continetalis</i>	[45]
			<i>A. dumetorum</i>	[49]
217	melanocane B	$R\tilde{e}$	<i>A. dumetorum</i>	[49]
218	pimaric acid	$R\tilde{e}$	<i>A. cordata</i>	[43]
219	<i>trans</i> -communol	$R\tilde{e}$	<i>A. continetalis</i>	[45]
220	(-) pimara-8(14)-ene-15,16,19-triol	$R\tilde{e}$	<i>A. racemosa</i>	[40]
221	(-) pimara-8(14),15-diene-19-ol	$R\tilde{e}$	<i>A. racemosa</i>	[40]
222	(-)-kaurene	$R\tilde{e}$	<i>A. racemosa</i>	[40]
223	(4R,5S,9R,10S,13S,15S),16-epoxy- <i>ent</i> -pimar-8(14)-en-19-oic acid.	$R\tilde{e}$	<i>A. cordata</i>	[45]





Hình 1.7. Cấu trúc một số hợp chất diterpene phân lập từ các loài *Aralia*

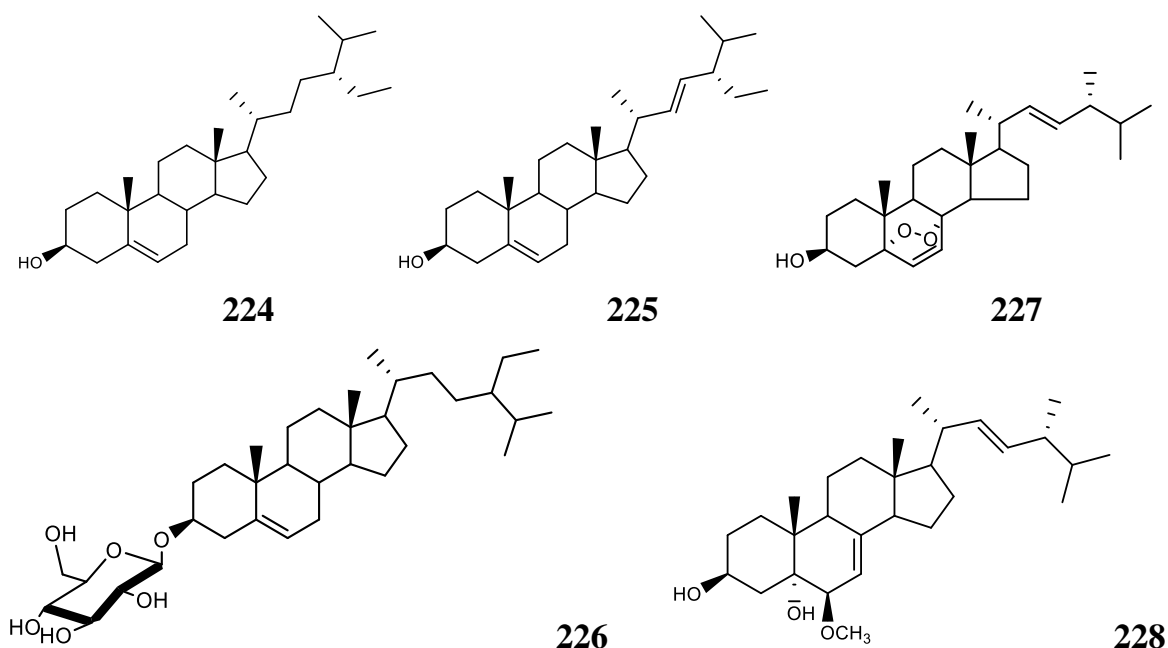
1.1.3.4. Các hợp chất sterol

Từ các loài thuộc chi *Aralia*, phân lập được các hợp chất sterol chủ yếu là β -sitosterol, stigmasterol, daucosterol. Đây hầu hết là các hợp chất tương đối phổ biến trong nhiều loài thực vật. Các hợp chất nhóm sterol được trình bày trong bảng 1.6 và hình 1.8.

Bảng 1.6. Các hợp chất sterol phân lập từ các loài *Aralia*

Ký hiệu	Tên hợp chất	Bộ phận	Loài	TLTK
224	β -sitosterol	Rễ	<i>A. armata</i>	[28]
		Rễ	<i>A. chinensis</i>	[50]
		Rễ	<i>A. continentalis</i>	[51]
		Rễ	<i>A. dasyphylla</i>	[8]
		Rễ	<i>A. echinocaulis</i>	[52]
		Rễ	<i>A. fargesii</i>	[53]
		Rễ	<i>A. nudicaulis</i>	[54]
		Rễ	<i>A. racemosa</i>	[55]
225	stigmasterol	Rễ	<i>A. armata</i>	[28]
		Rễ	<i>A. chinensis</i>	[56]

	stigmasterol	Rẽ	<i>A. cordata</i>	[57]
		Rẽ	<i>A. echinocaulis</i>	[52]
		Rẽ	<i>A. nudicaulis</i>	[54]
226	daucosterol	Rẽ	<i>A. armata</i>	[15]
		Rẽ	<i>A. cordata</i>	[36]
227	ergosterol endoperoxide	Rẽ	<i>A. cordata</i>	[36]
228	3 α ,5 β -dihydroxy-6 β -methoxyergosta-7,22-diene	Rẽ	<i>A. cordata</i>	[36]



Hình 1.8. Cấu trúc các hợp chất sterol phân lập từ các loài *Aralia*

1.1.3.5. Các hợp chất phenolic

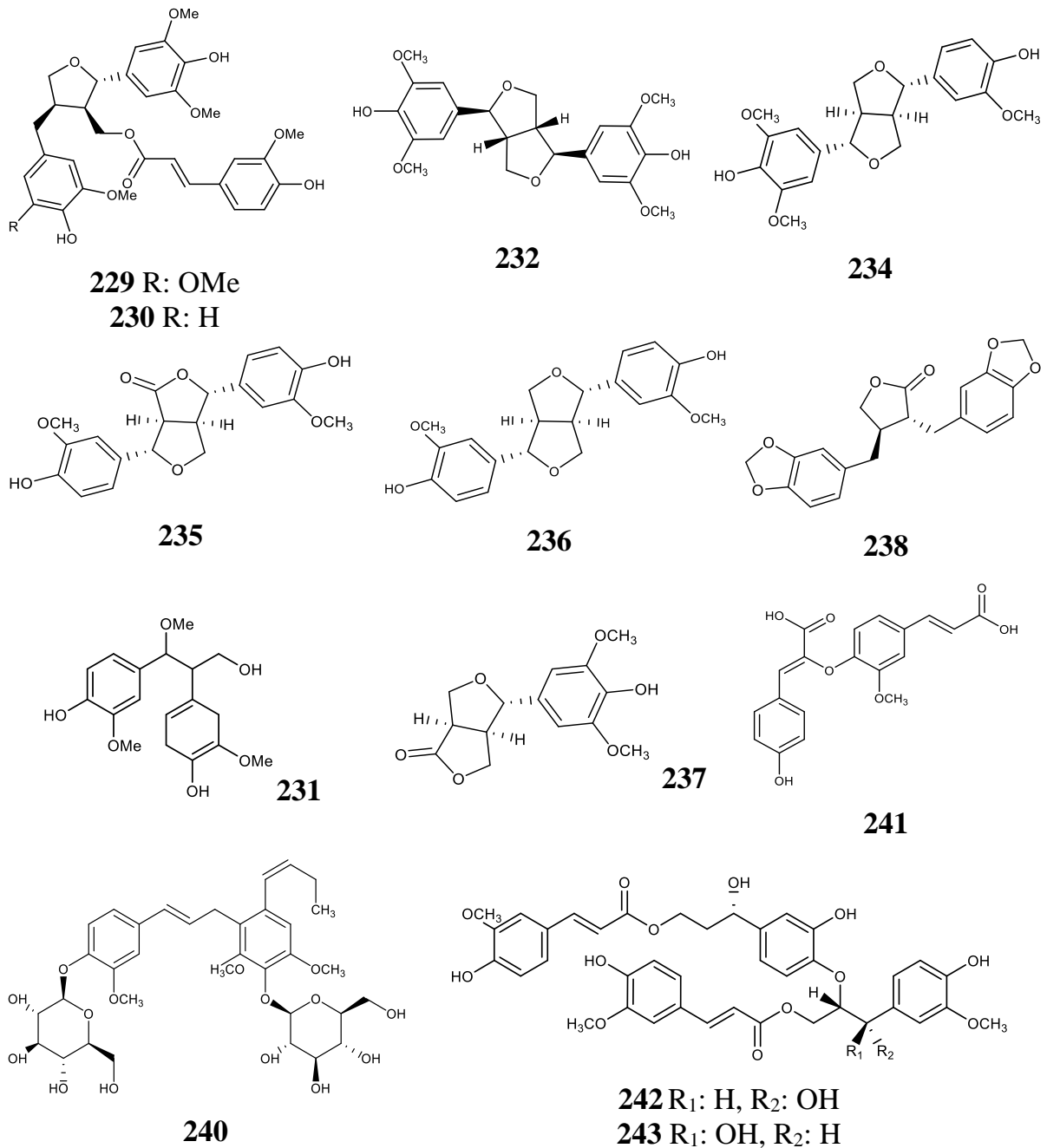
a. Các hợp chất lignan

Lignan là lớp chất tồn tại phổ biến trong tự nhiên, về mặt cấu tạo chúng được tạo bởi 2 đơn vị phenyl propanoid. Đối với chi *Aralia*, mới chỉ có một vài công bố về việc phân lập được các hợp chất này.

Năm 1995, Hsiao và cs đã phân lập từ phần thân gỗ loài *A. bipinnata* 11 hợp chất lignan là (-)-9'-*O*-*trans*-feruloyl-5,5'-dimethoxyariciresinol (**229**), (+)-9'-*O*-*trans*-feruloyl-5'-methoxyariciresinol (**230**), *threo*-2,3-bis-(4-hydroxy-3-ethoxyphenyl)-3-methoxypropanol (**231**), (+)-syringaresinol (**232**), (-)-liriresinol-A (**233**), (+)-medioresinol (**234**), (+)-4-ketopinoresinol (**235**), (+)-pinoresinol (**236**), (+)-glaberide I (**237**), (+)-dihydrocubebin (**238**) và (+)-hinokinin (**239**) [58].

Năm 2017, Li và cs đã phân lập được 1 hợp chất từ rễ cây *A. echinocaulis*, cấu trúc hợp chất là 3-(3,5-dimethoxy-4 β -D-glucopyranoside-2-[3-(3 β -D-glucopyranoside-4-methoxy-phenyl)-allyl]-phenyl)-prop-2-en-1-ol (**240**) [27].

Gần đây, năm 2021, nghiên cứu trên rễ loài *A. continentalis*, Lee và cs đã công bố các hợp chất: acid aralianic (**241**), *erythro*-carolignan E (**242**), *threo*-carolignan E (**243**) và acid 8-*O*-4/8-*O*-4-dehydrotriferulic (**244**) [45].

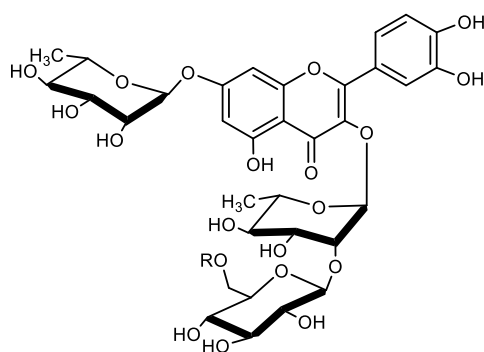


Hình 1.9. Cấu trúc các hợp chất lignan phân lập từ các loài *Aralia*

b. Các hợp chất flavonoid

Các hợp chất flavonoid còn ít được phân lập từ các loài *Aralia*.

Năm 2011, Hong và cs đã phân lập được 2 hợp chất flavonoid có cấu trúc khung quercetin là: 7-*O*- α -rhamnopyranosyl-quercetin-3-*O*- β -glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -rhamnopyranoside (**245**) và 7-*O*- α -rhamnopyranosyl-quercetin-3-*O*- β -6-caffeoyl-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -rhamnopyranoside (**246**) từ lá loài *A. elata* [33].



245 R: H

246 R: Caffeoyl

Hình 1.10. Cấu trúc hợp chất flavonoid phân lập từ lá loài *A. elata*

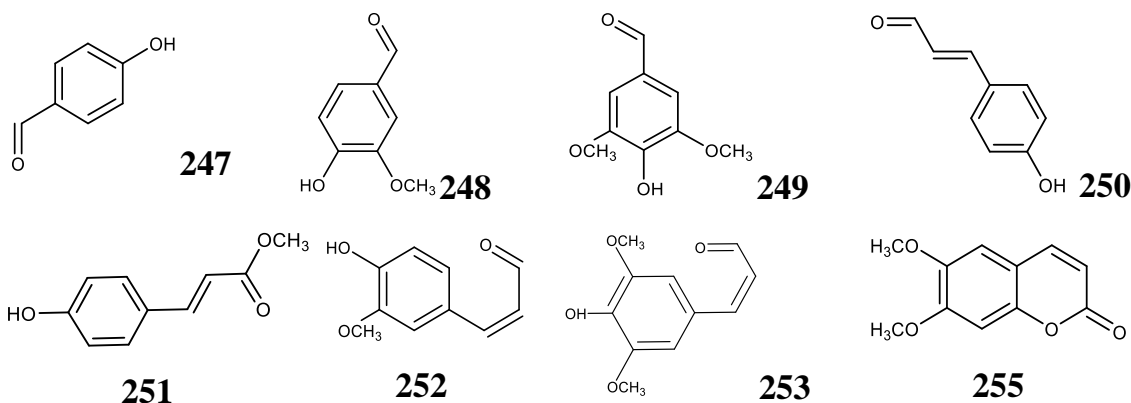
c. Các hợp chất phenolic khác

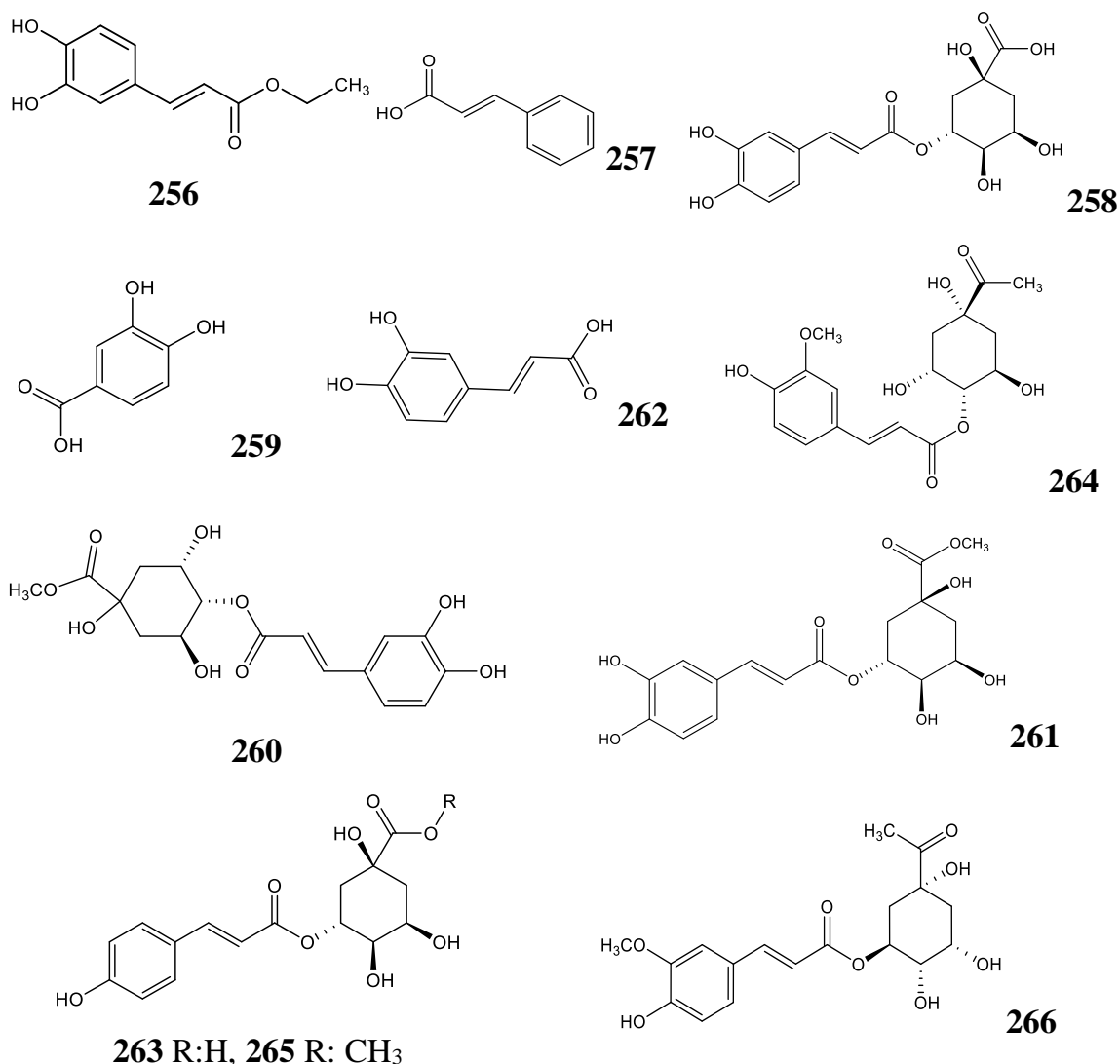
Các hợp chất chứa vòng thơm được phân lập từ các loài *Aralia* có cấu trúc khá đơn giản, chủ yếu là các dẫn xuất vòng benzen.

Năm 1995, Hsiao và cs đã phân lập từ phần thân gỗ loài *A. bipinnata* 8 hợp chất vòng thơm là *p*-hydroxybenzaldehyde (247), vanillin (248), syringaldehyde (249), *trans-p*-coumaraldehyde (250), methyl *trans-p*-coumarate (251), *trans*-coniferylaldehyde (252), *trans*-sinapaldehyde (253) và 5-(hydroxymethyl)furfural (254) [58].

Năm 2016, Miao và cs đã phân lập 2 hợp chất từ vỏ rễ loài *A. armata*, cấu trúc các hợp chất là scoparone (255), ethyl 3,4-dihydroxycinnamate (ethyl caffeate) (256) [15].

Năm 2021, nghiên cứu trên rễ loài *A. continentalis*, Lee và cs đã công bố 11 hợp chất: ethyl caffeate (256), cinnamic acid (255), chlorogenic acid (258), protocatechuic acid (259), cryptochlorogenic acid methyl ester (260), chlorogenic acid methyl ester (261), acid caffeic (262), 3-*O*-coumaroylquinic acid (263), 4-*O*-feruloylquinic acid methyl ester (264), 3-*O*-coumaroylquinic acid methyl ester (265), 3-*O*-feruloylquinic acid methyl ester (266) [45].





Hình 1.11. Cấu trúc các hợp chất phenolic phân lập từ các loài *Aralia*

1.1.3.6. Các hợp chất polyacetylen

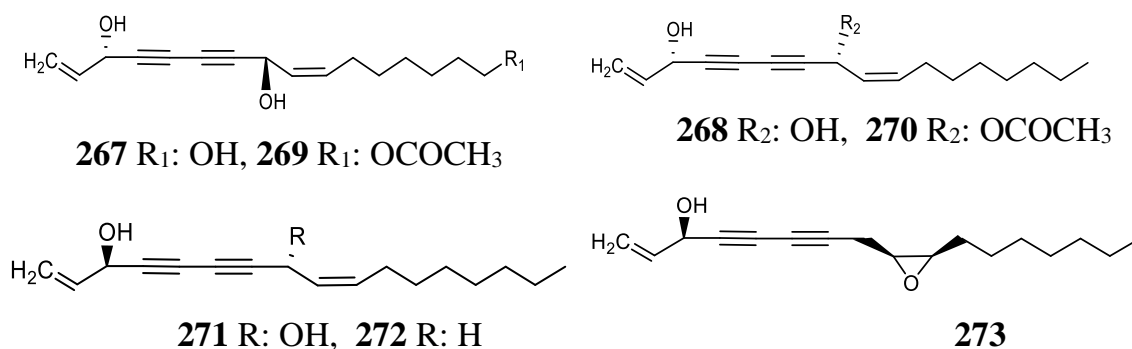
Polyacetylen là lớp chất có chứa hai hoặc nhiều hơn các liên kết ba trong phân tử và cấu thành một nhóm chuyên biệt. Trong họ Nhân sâm, nhóm hợp chất này được phát hiện trong loài Sâm Việt Nam (*Panax vietnamensis*), Đương quy (*Polyscias fructicosa*) và một số loài khác với khả năng kháng ung thư, kháng khuẩn, kháng virus, kháng viêm và kháng ngưng tập tiểu cầu [59]. Các nghiên cứu trên các loài *Aralia* đã phân lập được các hợp chất polyacetylen như sau:

Năm 2005, Dang và cs đã phân lập được 4 hợp chất từ rễ cây bao gồm: faltarindiol (267), dehydrofaltarindiol (268), faltarindiol-8-acetate (269), dehydrofaltarindiol-8-acetate (270) từ loài *A. cordata* [43].

Năm 2007, Seo và cs cũng phân lập được hợp chất dehydrofaltarindiol-8-acetate (270) từ rễ loài *A. cordata* [10].

Năm 2011, Cheng và cs đã phân lập được một hợp chất là araliadiol từ lá của

loài *A. cordata*, cấu trúc của hợp chất được xác định là 3(S),8(R)-pentadeca-1,9(Z)-diene-4,6-diyne-3,8-diol (**271**) [60].



Hình 1.12. Cấu trúc các hợp chất polyacetylene phân lập từ một số loài *Aralia*

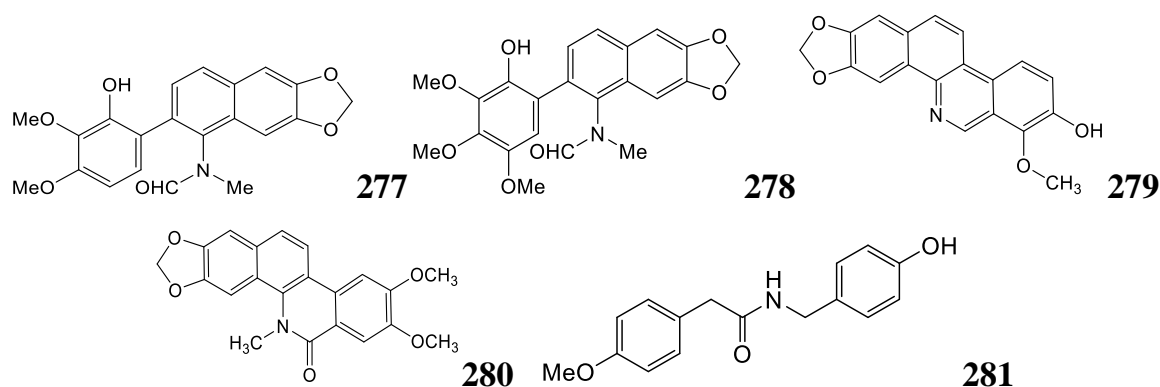
Năm 2012, Li và cs đã phân lập được 2 hợp chất là falcarinol (**272**) và panaxydol (**273**) từ rễ cây *A. nudicaulis* [61].

Năm 2019, từ dịch chiết EtOH của rễ loài *A. dumetorum*, Jiang và cs đã phân lập được các hợp chất polyacetylen bao gồm: heptadeca-8,16-dien-4,6-diyne-3,10-diol (**274**), 1,2-dihydrodendroarboreol B (**275**), heptadeca-1,8-dien-4,6-diyne-3,10-diol (**276**), 3R,8S-falcarindiol (**267**) và 3R,8R-dehydrofalcarindiol (**268**) [62].

Năm 2021, nghiên cứu trên rễ loài *A. continentalis*, Lee và cs đã công bố dehydrofalcarindiol-8-acetate (**270**), falcarindiol (**267**), dehydrofalcarindiol (**268**), falcarindiol-8-acetate (**269**) [45].

1.1.3.7. Các hợp chất alkaloid

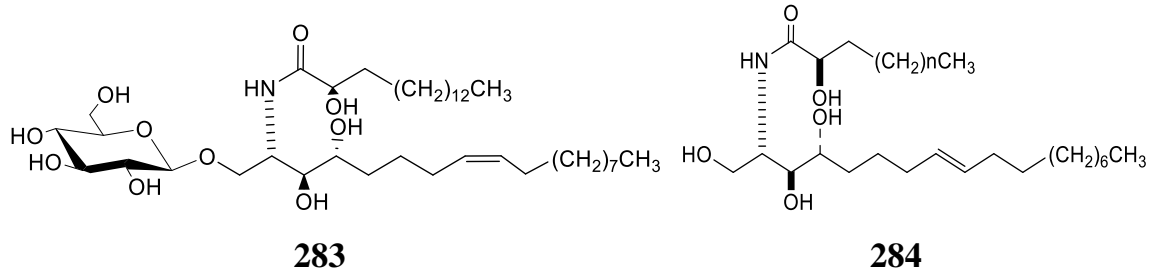
Các hợp chất alkaloid không phổ biến trong thành phần hóa học các loài thuộc chi *Aralia*, theo nghiên cứu của Hsiao và cs đã phân lập từ phần thân gỗ loài *A. bipinnata* 6 hợp chất alkaloid là arnottianamide (**277**), isoarnottianamide (**278**), decarine (**279**), oxynitidine (**280**), 6-carboxymethyldihydrochelerythrine (**281**), dihydroalatamide (**282**) [58].



Hình 1.13. Cấu trúc các hợp chất alkaloid phân lập từ loài *A. bipinnata*

1.1.3.8. Các hợp chất glycolipid

Các hợp chất glycolipid được phân lập từ loài *A. cordata* và *A. elata*. Năm 2006, Lee và cs đã phân lập hợp chất aralia cerebroside (**283**) từ dịch chiết EtOH loài *A. cordata* [36]. Năm 2005, Kim và cs đã phân lập hợp chất urtica ceramides (**284**) từ lá loài *A. elata* [11].



Hình 1.14. Cấu trúc hai hợp chất aralia cerebroside và urtica ceramides

1.1.3.11. Các hợp chất polysaccharide

Polysaccharide là một nhóm hợp chất có cấu trúc là sự kết hợp của nhiều gốc monosaccharide, có khối lượng phân tử lớn. Các liên kết glycoside trong phân tử polysaccharide có thể là α - hoặc β -glycoside. Đây là một nhóm hợp chất có nhiều hoạt tính sinh học và ít độc. Các hợp chất polysaccharide được tìm thấy từ các loài *A. elata*, *A. chinensis* được trình bày trong bảng 1.7.

Bảng 1.7. Các hợp chất polysaccharide phân lập từ chi *Aralia*

Ký hiệu	Tên hợp chất	M (kDa)	Thành phần đường/Tỉ lệ	Bộ phận	Loài, TLTK
285	AEP-1	69,0	Glc:Gal:Ara 6.0:3.0:1.0	Lá	<i>A. elata</i> [63]
286	AEP-W1	45,0	Ara:Gal:Glc 6.3:3.5:0.2	Rễ	<i>A. elata</i> [64]
287	AER-A3	112,0	GalA:Gal:Glc:Man:Ara:Rha 24.6:19.7:16.9:11.4:9.1	Rễ	<i>A. elata</i> [65]
288	AERP	42,7- 93,9	Ara:Rha:GlcA:Man:Glc:Gal 2.2:10.3:8.1:32.7:5.7:21.2	Vỏ rễ	<i>A. elata</i> [66]
289	ACP	525,9	Ara:Glc:Gal 4.6:76.4:18.2	Rễ	<i>A. chinensis</i> [67]
290	AELPB5	42,5	Ara:Rha:Glc:Gal:Man:GalA 27.7:15.4:5.7:27.4:2.1.21.7	Lá	<i>A. elata</i> [68]
291	AELPB6	15,6	Ara:Rha:Glc:Gal:Man:GlcA:GalA 19.4:12.7:3.1:18.6:2.0:5.5:38.7	Lá	<i>A. elata</i> [68]

Tóm lại, qua tổng quan nghiên cứu cho thấy chi *Aralia* là một chi lớn của họ Nhân sâm với gần 80 loài, tuy nhiên mới chỉ có khoảng 15 loài được nghiên cứu về thành phần hóa học. Các hợp chất phân lập từ chi *Aralia* khá đa dạng với lớp chất chủ yếu là nhóm các hợp chất triterpene saponin. Bên cạnh đó, thành phần hóa học chi *Aralia* còn chứa có một số nhóm hợp chất như: terpenoid, flavonoid, lignan,

polyacetylen, alkaloid, polysaccharide... tuy nhiên số lượng các hợp chất phân lập được thuộc các nhóm này còn hạn chế.

1.1.4. Các nghiên cứu về hoạt tính sinh học chi *Aralia*

Các nghiên cứu về hoạt tính sinh học của các hợp chất phân lập từ các loài thuộc chi *Aralia* khá đa dạng, qua các tài liệu đã được công bố cho thấy dịch chiết từ các loài *Aralia* và một số hợp chất có hoạt tính kháng viêm, gây độc tế bào, chống tiểu đường và một số hoạt tính khác. Dưới đây là một vài hoạt tính tiêu biểu của các dịch chiết và một số hợp chất phân lập từ các loài *Aralia*.

1.1.4.1. Hoạt tính gây độc tế bào

Năm 2020, Yen và cs đã phân lập và nghiên cứu hoạt tính sinh học các hợp chất phân lập từ lá loài *A. armata* cho thấy 3-*O*-[(β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3))- α -L-arabinofuranosyl-(1 \rightarrow 4)]- β -D-glucuronopyranosyl oleanolic acid 28-*O*- β -D-glucopyranoside (**57**), 3-*O*-[β -D-galactopyranosyl(1 \rightarrow 3)]-[β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]- β -D-glucuronopyranosyl oleanolic acid-28-*O*- β -D-glucopyranoside (**12**), chikusetsusaponin IVa methyl ester (**90**) thể hiện hoạt tính ức chế gây độc tế bào trên dòng ung thư vòm họng KB và ung thư gan HepG2 với giá trị IC₅₀ trong khoảng 24,2 \pm 0,3 - 32,6 \pm 0,8 μ M, hợp chất stipuleanoside R₁ (**134**), narcissiflorin (**127**), chikusetsusaponin IVa (**89**), oleanolic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester (**129**) thể hiện hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng ung thư trên người như ung thư đại trực tràng HT29, ung thư da A2058, và ung thư phổi A549 với IC₅₀ trong khoảng 2,01 \pm 0,17- 18,8 \pm 1,17 mM. Đặc biệt, hợp chất narcissiflorin (**127**) thể hiện hoạt tính gây độc tế bào trên dòng ung thư đại trực tràng HT29 và ung thư phổi A549 với giá trị IC₅₀ lần lượt 2,02 \pm 1,65 và 2,01 \pm 0,17 mM [16].

Năm 2006, Lee và cs đã chứng minh hợp chất 3 α ,5 β -dihydroxy-6 β -methoxyergosta-7,22-diene (**186**) phân lập từ rễ loài *A. cordata* có hoạt tính gây độc tế bào trên dòng ung thư bạch cầu L1210, K562 và ung thư phổi LLC với giá trị IC₅₀ lần lượt 1,7, 11,9, và 15,1 μ M [36]. Năm 2007, Seo và cs nghiên cứu các hợp chất phân lập từ rễ loài *A. cordata* cho thấy *ent*-pimara-8(14),15-dien-19-oic acid (**214**), *ent*-pimara-8(14),15-dien-18-oic acid (**213**), 16 α -hydrogen-17-isovaleryloxy-*ent*-kauran-19-oic acid (**192**), 16 α -hydroxy-17-isovaleryloxy-*ent*-kauran-19-oic acid (**193**) gây độc tế bào trên dòng ung thư đại trực tràng HT-29 với IC₅₀ với giá trị 58, 67, 69 và 88 μ M, **214** và **192** gây độc tế bào trên dòng ung thư vú MFC-7 với IC₅₀

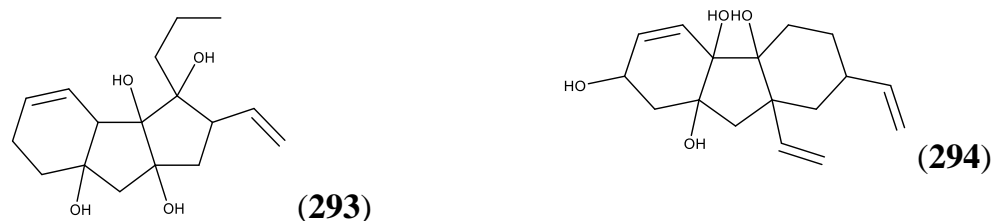
lần lượt 75 và 77 μM , **214** ức chế ung thư gan HepG2 với giá trị IC_{50} là 66 μM [10]. Năm 2011, Cheng và cs đã công bố hợp chất araliadiol (**271**), một hợp chất polyacetylen được phân lập từ lá của loài *A. cordata*, hoạt chất này cho thấy tác dụng ức chế đáng kể sự phát triển của dòng tế bào ung thư biểu mô tuyến vú ở người MCF-7, với giá trị IC_{50} là 6,41 $\mu\text{g/mL}$ [60].

Năm 2006, Tian và cs đã chứng minh hợp chất acid ursolic (**180**) và các dẫn xuất của chúng phân lập từ rễ loài *A. decaisneana* có thể ức chế đáng kể sự tăng sinh của tế bào ung thư HepG2 và tế bào kháng thuốc R-HepG2, nhưng không có tác dụng ức chế đối với tế bào gan bình thường được nuôi cấy với giá trị IC_{50} lần lượt là 18 và 15 $\mu\text{mol/L}$. Ngoài ra, **180** cũng có thể ức chế sự phát triển của khối u gan H22 *in vivo* ở nồng độ 15 mg/kg [39].

Năm 2013, Zhang và cs đã nghiên cứu và chứng minh các hợp chất phân lập từ loài *A. elata* có hoạt tính sinh học đáng chú ý như: hợp chất 3-*O*- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranosyl-oleanolic acid (**50**) thể hiện hoạt tính gây độc tế bào trên dòng tế bào ung thư bạch cầu HL60, ung thư phổi A549 và ung thư biểu mô tuyến tiền liệt DU145 với IC_{50} lần lượt là 15,62, 11,25 và 7,59 μM , hợp chất congmuynoside E (**105**) có hoạt tính gây độc tế bào trên dòng ung thư phổi A549 với giá trị IC_{50} là $9,9 \pm 1,5$ μM với chất đối chứng dương etoposide [24].

Nhiều báo cáo gần đây đã công bố các hợp chất diterpenoid phân lập từ chi *Aralia* có hoạt tính gây độc tế bào rất đa dạng. Kwon và cs đã nghiên cứu hoạt tính của acid continentalic (**204**) phân lập từ rễ loài *A. continentalis* đối với sự tăng sinh và chu trình apoptosis trên tế bào gan HepG2 [69]. Theo nghiên cứu của Oh và cs hợp chất HY251 (**293**) phân lập từ rễ loài *A. continentalis* có hoạt tính bắt giữ pha G1 với nồng độ 100 μM trên tế bào HeLa, và có ảnh hưởng lên quá trình apoptosis trên tế bào ung thư tuyến tiền liệt LNCaP được tác động bởi 95 μM hợp chất **293** [70, 71]. Hơn nữa, Oh và cs phát hiện ra rằng **293** ức chế đáng kể mức độ biểu hiện của thụ thể androgen (AR) và kháng nguyên đặc hiệu của tuyến tiền liệt (PSA) do đó, **293** một chất đối kháng androgen mới, là một chất tiềm năng hóa trị liệu ung thư dùng trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với androgen và ung thư tuyến tiền liệt kháng hormone [72]. Hợp chất HY2210 (**294**) cho thấy có sự tác động lên quá trình apoptosis trên dòng tế bào HeLa khi dùng **294** nồng độ 100 μM trong 48h [73]. Hợp

chất **294** cũng có sự tác động lên quá trình apoptosis trên dòng tế bào ung thư phổi A549 với nồng độ 70 μM [71].



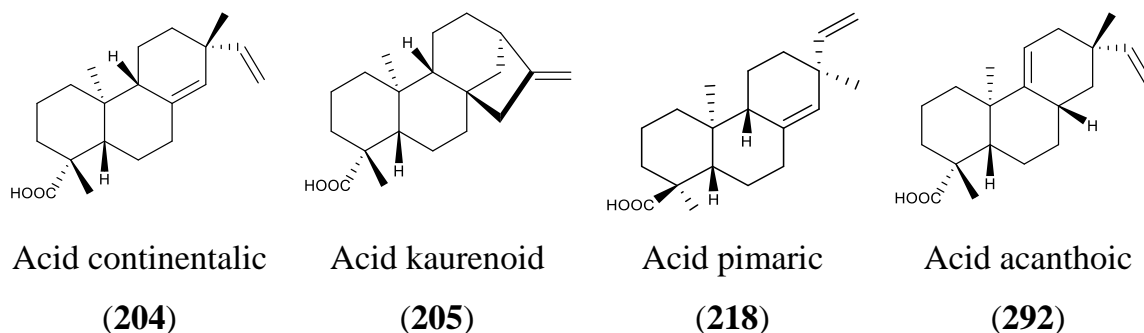
Hình 1.15. Cấu trúc hợp chất phân lập từ *A. continentalis*

1.1.4.2. Hoạt tính kháng viêm

Năm 2011, Nhiem và cs đã công bố các hợp chất saponin phân lập từ vỏ loài *A. elata* có hoạt tính kháng viêm, như hợp chất stipuleanoside R₂ (**135**) và kalopanax saponin F (**123**) có hoạt tính giảm sự kích hoạt yếu tố hạt nhân NF- κ B gây ra bởi TNF- α trên tế bào ung thư biểu mô gan HepG2 với giá trị IC₅₀ lần lượt là 4,1 và 9,5 μM với chất đối chứng sulfasalazine (0,9 μM). Hợp chất **135** cũng giảm đáng kể biểu hiện inducible nitric oxide synthase (iNOS) và COX-2 trên mRNA gây ra bởi TNF- α . Hợp chất elatoside A (**114**) và kalopanax saponin F-Me (**124**) và elatoside D (**117**) tăng đáng kể sự chuyển hóa PPAR- γ , chất này có thuộc tính kháng các phản ứng viêm trên tế bào ung thư gan HepG2 [74].

Năm 2005, Dang và cs đã chứng minh các hợp chất phân lập từ rễ loài *A. cordata* bao gồm (-)-pimara-8(14),15-dien-19-oic acid (**214**), (-)-kaur-16-en-19-oic acid (**211**), 7 α -hydroxy-(-)-pimara-8(14),15-dien-19-oic acid (**201**), falcarindiol (**267**), dehydrofalcarindiol (**268**), dehydrofalcarindiol-8-acetate (**270**), falcarindiol-8-acetate (**269**) thể hiện hoạt tính ức chế enzym COX-1 với giá trị IC₅₀ lần lượt trong khoảng 11,7-134,2 μM và hợp chất **211** ức chế enzym COX-2 với giá trị IC₅₀ là 126,7 μM [43]. Năm 2006, Lee và cs đã phát hiện các hợp chất *ent*-pimara-8(14),15-dien-19-oic acid (**214**), ergosterol endoperoxide (**185**), oleanolic acid 28-*O*- β -D-glycopyranosyl ester (**129**), stigmasterol (**182**), aralia cerebroside (**280**), daucosterol (**226**) được phân lập từ rễ loài *A. cordata* thể hiện hoạt tính kháng viêm theo cơ chế kháng enzym COX-1, COX-2 [36]. Năm 2008, Kang và cs đã phát hiện hợp chất acid acanthoic (**292**) và acid continentalic (**204**) phân lập từ rễ loài *A. cordata* có hoạt tính giảm biểu hiện iNOS, COX-2 và IL-6 và giảm sự tạo thành prostaglandin E2 khi kích thích LPS trong đại thực bào. Những ảnh hưởng này là bước trung gian ức chế hoạt động I κ B α /NF- κ B và phosphoryl hóa của ERK 1/2 và p38 MAPK [75]. Năm 2010,

Cho và cs đã nghiên cứu khả năng ức chế IgE của các hợp chất diterpene phân lập từ rễ loài *A. cordata* trong mô hình hoạt tính chống lại bệnh hen suyễn ở chuột cho thấy hợp chất acid kaurenoid (**205**) ít ảnh hưởng đến sự cản đường thở của chuột, trong khi dẫn xuất acid *ent*-pimaric (**218**) có hoạt tính tốt hơn [76].



Hình 1.16. Cấu trúc một số hợp chất có hoạt tính kháng viêm tốt

Năm 2011, theo các nghiên cứu của Choi và cs, Luy và cs, đã nghiên cứu về hoạt tính chống viêm của acid kaurenoid (**205**) phân lập từ rễ loài *A. continentalis* cho thấy hợp chất này có hoạt tính ức chế biểu hiện của các yếu tố ảnh hưởng lên quá trình viêm như lipopolysaccharide (LPS), nitric oxide (NO), prostaglandin E(2) (PGE2), iNOS và COX-2 lên đại thực bào RAW246.7 [77], với liều lượng 1 μ M của hợp chất **205** đã có hoạt tính kháng viêm đối với đại thực bào RAW246.7, và với liều lượng cao hơn **205** có hoạt tính ức chế NF- κ B [78]. Hợp chất acid continentalic (**204**) phân lập từ rễ loài *A. continentalis* cũng được phát hiện có hoạt tính giảm đau trên chuột và có tác dụng chống viêm trong mô hình chuột bị phù chân. Hợp chất **204** cũng được báo cáo có hoạt tính ức chế COX-1. Khi dùng dẫn xuất methyl ester của **204** tiêm dưới da và đường uống cho thấy tác dụng chống viêm trên mô hình gây phù bàn chân chuột bằng carrageenan [79].

Hợp chất acid acanthoic (**292**) khá phổ biến ở các loài thuộc chi *Acanthopanax* (họ Araliaceae) và được phát hiện có trong thành phần hóa học loài *A. racemosa*. Suh và cs đã nghiên cứu về hoạt tính sinh học của hợp chất **292** và các dẫn xuất cho thấy chúng có hoạt tính ức chế COX-2 tốt hơn so với **292** [80, 81]. Lam và cs đã đánh giá hoạt tính của **292** và các dẫn xuất cho thấy chúng có hoạt tính gây độc tế bào và điều hòa giảm TNF- α ở nồng độ 10 μ g/mL [82].

1.1.4.3. Hoạt tính chống tiểu đường

Dịch chiết nước và cồn của loài từ rễ *A. cachemirica* có hoạt tính hạ đường huyết ở mức liều 250 mg/kg trên chuột [83]. Dịch chiết saponin tổng của loài *A.*

taibaiensis cũng thể hiện hoạt tính chống tiêu đường với mức liều 320 mg/kg trên chuột [84], dịch chiết từ rễ loài này có khả năng ức chế enzym α -glucosidase và α -amylase [85], dịch chiết *A. elata* cũng có hoạt tính giảm biến chứng của bệnh tiêu đường trên gan bằng cách tăng độ nhạy của insulin khi thử nghiệm ở nồng độ 100 - 300 mg/ kg/ ngày/ 4 tuần [86].

Nhiều báo cáo đã công bố về khả năng chống tiêu đường, hạ đường huyết của các hợp chất phân lập từ loài *Aralia* như hợp chất elatoside E (**120**) phân lập từ *A. elata* [87], elatoside G, H, I có tác dụng hạ đường huyết trên chuột [88], chikusetsusaponin IVa (**89**) phân lập từ rễ loài *A. taibaiensis* cũng được báo cáo có hoạt tính chống tiêu đường [89].

Các hợp chất polyacetylen phân lập từ rễ loài *A. dumetorum* được báo cáo có hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase với giá trị IC_{50} trong khoảng 4,2 - 36,2 μ M cho thấy các hợp chất này có tiềm năng trong việc chữa bệnh tiêu đường [62].

1.1.4.4. Hoạt tính giảm đau

Một số các nghiên cứu đã xác định rằng dịch chiết saponin tổng của vỏ rễ và vỏ thân loài *A. elata* có thể giảm đau bụng do acid acetic gây nên ở chuột [90]. Dịch chiết của loài *A. elata* có thể giảm độ nhạy cảm đau của khớp mắt cá chân tạo ra tác dụng giảm đau [91]. Dịch chiết nước của *A. echinocaulis* đã được Guo và cs, Chen và cs chứng minh có tác dụng giảm phản ứng đau do tác động của acid acetic ở chuột [92, 93].

Yang và cs đã công bố hỗn hợp chứa các acid hữu cơ của rễ loài *A. cordata* có thể làm giảm cơn đau gây ra bằng cách kích thích nhiệt và acid acetic ở chuột [94]. Hợp chất 7-oxo-ent-pimara-8(14),15-diene-19-oic acid (**200**) phân lập từ rễ loài *A. cordata* có khả năng ức chế đáng kể hội chứng đau do phenylquinone ở chuột [95].

1.1.4.5. Hoạt tính bảo vệ tim mạch, gan và hệ thần kinh

Các nghiên cứu trên loài *A. elata* đã cho thấy dịch chiết saponin tổng, hợp chất araloside C, chikusetsusaponin IVa (**89**), polysaccharide phân lập từ loài này có tác dụng bảo vệ tim mạch trên chuột [96, 97]. Saponin tổng từ lá *A. elata* có thể làm giảm đáng kể chỉ số enzym gan ALT (Alanine aminotransferase) và AST (Aspartate aminotransferase) do tổn thương gan cấp tính ở chuột với cơ chế liên quan đến việc tăng tổng hợp acid nucleic, protein, glycogen và năng lượng của tế bào gan và bảo vệ cấu trúc của màng tế bào gan [98]. Nghiên cứu của Kwon và vs đã chỉ ra rằng chiết xuất ethyl acetate từ rễ *A. elata* có thể ức chế quá trình apoptosis tế bào thần kinh do

rượu là nguyên nhân của việc suy giảm nhận thức và trí nhớ ở chuột, đồng thời giảm stress oxy hóa trong mô não, hợp chất 3,5-dicaffeoylquinic acid (**295**) và chikusetosaponin IVa (**89**) phân lập từ rễ *A. elata* là các hợp chất có vai trò quan trọng trong việc cải thiện sự thoái hóa thần kinh [99]. Wang và cs đã chứng minh saponin triterpenoid được phân lập từ *A. elata* có tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh SH-SY5Y bằng cách kích hoạt protein kinase p38 và ERK để ức chế quá trình apoptosis và stress oxy hóa [100].

Nghiên cứu của Jung và cs đã chứng minh rằng các hợp chất diterpenoid từ rễ loài *A. cordata*, *ent*-pimara-8(14),15-diene-19-ol (**215**), 18-nor-*ent*-pimara-8(14),15-diene-4 β -ol (**198**), 7-oxo-*ent*-pimara-8(14),15-diene-19-oic acid (**200**) có tiềm năng trong việc chữa bệnh Alzheimer với giá trị IC₅₀ từ 18,58 -24,10 μ M [42].

Tiến hành thử hoạt tính chống H₂O₂ gây ra trên tế bào cơ tim, các hợp chất congmujingnosides B-G (**93-98**) phân lập từ rễ loài *A. chinensis*, kết quả cho thấy các hợp chất **93-98** có giá trị ức chế trong khoảng 15-200 μ M [7].

Triterpenoid saponin phân lập từ rễ loài *A. taibaiensis* có tác dụng chống xơ hóa gan, làm giảm đáng kể các chỉ số ALT, AST, bilirubin, acid hyaluronic và laminin trong huyết thanh của chuột bị xơ gan, ức chế gan nhiễm mỡ và lắng đọng các sợi collagen [101]. Ngoài ra, saponin tổng của *A. taibaiensis* có thể làm giảm các hoạt động của các enzym chuyển hóa GPT (Glutamate pyruvate transaminase) và GOP (Glutamate oxaloacetate transaminase) ở chuột bị tổn thương gan cấp tính [102].

1.1.4.6. Hoạt tính hạ lipid máu

Rối loạn mỡ máu là tình trạng tăng lipid máu do chất béo bất thường gây ra chuyển hóa hoặc vận chuyển trong cơ thể. Saponin của *A. elata* đã được chứng minh là làm giảm lipid máu bằng cách thúc đẩy bài tiết acid mật, làm giảm chuyển đổi cholesterol, kích hoạt sự biểu hiện của các enzym chống oxy hóa và các enzym chuyển hóa [103]. Chiết xuất ethanol ở nồng độ 10-100 μ g/mL của *A. elata* có tác động lên các gen chuyển hóa cholesterol kiểm soát tổng hợp cholesterol toàn phần [104].

Dịch chiết từ chồi của *A. chinensis* ở nồng độ 10-100 μ g/mL có thể điều hòa sự chuyển hóa lipid và ức chế sự tổng hợp triglyceride và cholesterol trong tế bào gan [105]. Dịch chiết methanol của *A. cordata* ức chế hoạt động của enzym glycerol-3-phosphate acyltransferase và giảm tổng hợp triacylglycerol để điều chỉnh chuyển hóa lipid [103].

1.1.4.7. Hoạt tính chống oxy hóa

Theo Xu và cs, dịch chiết saponin tổng và polysaccharide của loài *A. elata* có tác dụng chống oxy hóa. Dịch chiết flavonoid tổng số ở nồng độ 0,15 mg/mL của rễ loài *A. continentalis* có khả năng bắt gốc tự do trên hệ DPPH, gốc hydroxyl và anion superoxide lần lượt là 96,3%, 70,1% và 44,1% so với chất đối chứng vitamin C. Nghiên cứu sâu hơn cho thấy rằng chikusetsusaponin IVa (**89**) là một thành phần quan trọng trong việc chống oxy hóa và chống lão hóa. Dịch chiết nước của rễ *A. continentalis* có tác dụng giảm sự sản xuất quá mức gốc tự do và stress oxy hóa [103].

Cũng theo các báo cáo của Xi và cs, Bi và cs các hợp chất saponin triterpene 3-*O*-(β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-[β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]- β -D-glucuronopyranosyl)-olean-11,13(18)-diene-28-oic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester (**158**), 3-*O*-(β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-[α -L-arabinofuranosyl-(1 \rightarrow 4)]- β -D-glucuronopyranosyl)-olean-11,13(18)-diene-28-oic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester (**159**), 3-*O*-(β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-[α -L-arabinofuranosyl-(1 \rightarrow 4)]- β -D-glucuronopyranosyl)-oleanolic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester (**149**), 3-*O*-(β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-[β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]- β -D-glucuronopyranosyl)-oleanolic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester (**25**), phân lập từ rễ loài *A. taibaiensis* được xác định có hoạt tính chống oxy hóa [9, 20].

1.1.4.8. Hoạt tính kháng vi sinh vật, kháng khuẩn

Theo các nghiên cứu của Jeong và cs, acid continentalic (**204**) được phân lập từ *A. continentalis* đã được chứng minh là có thể ức chế sự phát triển của vi khuẩn *Staphylococcus aureus* kháng methicillin với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) trong khoảng 8-16 μ g/mL [106] và acid kaurenoic (**205**) có hoạt tính ức chế vi khuẩn *Streptococcus mutans* với nồng độ 2-4 μ g/mL [107].

Theo nghiên cứu của Li và cs, saponin tổng của loài *A. elata* có tác dụng ức chế vi khuẩn *Escherichia coli* và *Staphylococcus aureus* với giá trị MIC lần lượt là 2,5; 10,0 mg/mL [108].

Tinh dầu từ mầm loài *A. taibaiensis* có tác dụng ức chế đáng kể sự phát triển của *S. aureus*, *E. coli* và *Shigella dysenteriae* so với thuốc kháng khuẩn norfloxacin. Dịch chiết methanol của *A. continentalis* có tác động ức chế sự phát triển của *S. aureus*, và cơ chế của nó có liên quan đến phá hủy màng sinh học của vi khuẩn với giá trị MIC là 700 μ g/mL và giá trị nồng độ diệt khuẩn tối thiểu là 2048 μ g/mL. Saponin tổng của rễ loài *A. taibaiensis* cũng được chứng minh có tác dụng chống

viêm gan B thông qua việc ức chế sự tiết protein của vi rút viêm gan B HBsAg và HbeAg, nồng độ ức chế IC_{50} tương ứng là 0,1 g/L và 0,09 g/L và chỉ số điều trị là 6,12 và 7,51 [103].

Hai hợp chất polyacetylen phân lập từ rễ cây *A. nudicaulis* là falcarinol (**272**) và panaxydol (**273**) thể hiện sự ức chế sự phát triển của nấm *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra với nồng độ ức chế tối thiểu lần lượt 25,6 μ M và 36,0 μ M và IC_{50} là 15,3 μ M và 23,5 μ M [61].

Như vậy, nghiên cứu về hoạt tính sinh học cho thấy các hợp chất và các dịch chiết từ các loài *Aralia* thể hiện hoạt tính kháng viêm, gây độc tế bào, chống tiểu đường, bảo vệ gan, tim mạch, hệ thần kinh, chống oxy hóa, kháng khuẩn... Các kết quả nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học đã giải thích phần nào những ứng dụng của các loài chi *Aralia* được dùng trong y học cổ truyền. Tuy nhiên, còn nhiều loài thuộc chi này, đặc biệt là các loài phân bố ở Việt Nam vẫn chưa được nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học. Do đó, việc nghiên cứu các loài thuộc chi *Aralia* ở Việt Nam là cần thiết nhằm tìm ra các hợp chất có hoạt tính sinh học có giá trị.

1.2. Giới thiệu về hai loài nghiên cứu

1.2.1. Giới thiệu chung về loài *Aralia dasyphylla*

Tên khoa học: *Aralia dasyphylla* Miq.

Tên đồng danh: *Aralia beccarii* Ridl., *Aralia javanica* Miq., *Aralia dasyphylla* var. *latifolia* Miq., *Aralia dasyphylla* var. *strigosa* Miq.

Tên Việt Nam: Cường lá nhám, Thông mộc lá nhám

Chi: *Aralia*

Họ: Araliaceae

Đặc điểm thực vật: Cây gỗ nhỏ hay cây bụi, cao 2-10 m. Nhánh ít, có gai to. Lá 2 lần kép, lá kèm của lá chét bậc nhất hình lá, trục lá có gai, có lông nhung nhám, vàng; lá chét bậc hai gồm 5-7-9 lá chét, các lá chét này dài 5,5-11,0 cm, rộng 3-6 cm, có lông dày cả hai mặt, nhất là mặt dưới, mép có răng mịn. Chùm mang hoa dạng đầu. Hoa không cuống, mẫu 5. Quả hình cầu, có 5 cạnh, đường kính 3,5 mm, màu tím đen. Ra hoa vào tháng 2-3 [4].

Phân bố và sinh thái: Phân bố ở Nam Trung Quốc (Hồ Bắc, Quý Châu, Hồ Nam, Quảng Tây, Quảng Đông, Phúc Kiến) và Việt Nam. Ở nước ta, cây mọc ven

rừng ở độ cao trên 700 m ở Lạng Sơn và Lâm Đồng. Ở Lâm Đồng cây thường mọc ở dãy núi Langbiang thuộc huyện Lạc Dương [4].

Tình hình nghiên cứu hóa học trong và ngoài nước: Đối với loài *A. dasyphylla*, hiện có rất ít công bố liên quan đến thành phần hóa học loài này. Cho tới hiện nay, mới có 2 công trình công bố của các tác giả Trung Quốc nghiên cứu trên rễ, trong đó đã phân lập được 2 hợp chất triterpene là oleanoic acid (**178**), 16 β -hydroxy-18 β -hydrogen-oleanoic acid (**296**), 5 hợp chất triterpene saponin là oleanoic acid-28-*O*- β -D-glucopyranoside (**129**), 16 β -hydroxy-18 β -hydrogen-oleanoic acid-28-*O*- β -D-glucopyranoside (**297**), chikusetsusaponin IVa (**89**), hederagenin-28-*O*- β -D-glucuronopyranosyl(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranoside (**298**), 3-*O*-[(β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3))-(β -D-galactopyranosyl(1 \rightarrow 2))]- β -D-glucuronopyranosyl-oleanolic acid-28-*O*- β -D-glucopyranoside (**299**) và 2 hợp chất sterol là β -sitosterol (**224**), daucosterol (**226**) [109, 110]. Hiện chưa có bất cứ nghiên cứu nào trên lá loài này.

1.2.2. Giới thiệu chung về loài *Aralia hiepiana*

Tên khoa học: *Aralia hiepiana* J. Wen & Lowry

Tên Việt Nam: Cường Hiệp

Chi: *Aralia*

Họ: Araliaceae

Đặc điểm thực vật: Cây bụi có gai, cao 2-3 m, lá kép lông chim 2 lần, lá thứ cấp mang 5-17 lá, cuống lá nhẵn với một vài gai rải rác, các lá chét có kích thước 4-8 x 1,5-3,5 cm, đỉnh lá nhọn dài, có răng cưa nhỏ, gân bên 8-10 cặp, có lông dọc gân ở mặt trên và nhẵn mặt dưới, mặt lá trên xanh đậm và bóng, mặt dưới nhạt màu, cuống lá có màu nâu tím đậm kích thước từ 0,5-4,0 mm. Cụm hoa lớn với một trục chính ngắn, nụ hoa màu xanh lá cây, cánh hoa phân bố kiểu hình tam giác, kích thước cánh hoa 2-2,2 x 1,2-1,3 mm, nhị 5 dạng sợi mảnh, dài 3-3,5 mm; vòi nhụy 5. Quả hình cầu, có 5 cạnh, đường kính 3-3,5 mm. Ra hoa vào cuối tháng tư [111].

Phân bố và sinh thái: Được tìm thấy ở chân núi Bidoup và khu vực suối gần làng Klong Lanh, tỉnh Lâm Đồng, ở độ cao từ 1.450 – 1.530 m [111].

Tình hình nghiên cứu hóa học trong và ngoài nước: Đối với loài *A. hiepiana* hiện chưa có công bố nào trong nước và trên thế giới về thành phần hóa học của loài này.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Loài *Aralia dasyphylla* Miq.

Mẫu lá cây *A. dasyphylla* Miq. được thu hái tại khu vực núi Lang Biang, huyện Lạc Dương, tỉnh Lâm Đồng vào tháng 7 năm 2015, tên khoa học được định danh bởi TS. Nông Văn Duy, Viện Nghiên cứu Khoa học Tây Nguyên. Mẫu tiêu bản (TN3/160) được lưu tại phòng mẫu Viện Nghiên cứu Khoa học Tây Nguyên.



Hình 2.1. Loài *A. dasyphylla* ngoài tự nhiên và mẫu tiêu bản (Ảnh: Thu Hiền)

2.1.2. Loài *Aralia hiepiana* J. Wen & Lowry

Mẫu lá cây *A. hiepiana* J. Wen & Lowry được thu hái tại phường 7, Đà Lạt, tỉnh Lâm Đồng vào tháng 4 năm 2017, tên khoa học được định danh bởi TS. Nông Văn Duy, Viện Nghiên cứu Khoa học Tây Nguyên. Mẫu tiêu bản (TN3/129) được lưu tại phòng mẫu Viện Nghiên cứu Khoa học Tây Nguyên.



Hình 2.2. Loài *A. hiepiana* ngoài tự nhiên và mẫu tiêu bản (Ảnh: Thu Hiền)

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Các phương pháp phân lập, tinh chế các hợp chất

Sắc ký lớp mỏng (TLC)

Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên bản mỏng tráng sẵn TLC Silica gel 60 F254 (Merck 1.05554.0001), RP18 F254s (Merck). Phát hiện chất bằng đèn tử ngoại ở hai bước sóng 254 nm và 365 nm và dùng thuốc thử là dung dịch 1% vanilin/H₂SO₄ 10% được phun đều lên bản mỏng, sấy khô đến khi hiện màu.

Sắc ký cột (CC)

Sắc ký cột được tiến hành với chất hấp phụ là silica gel pha thường và pha đảo. Silica gel pha thường có cỡ hạt là 0,040-0,063 mm (240-430 mesh). Silica gel pha đảo Fluka RP-18 (100 µm, Sigma-Aldrich, Switzerland) hoặc YMC (30-50 µm, Fuji Silysia Chemical Ltd.). Nhựa trao đổi ion Diaion HP-20 (Misubishi Chem. Ind. Co., Ltd.), Sephadex LH-20 (Sigma-Andrich).

2.2.2. Các phương pháp xác định cấu trúc hóa học các hợp chất

Cấu trúc của các hợp chất được xác định bằng cách kết hợp các phương pháp phổ hiện đại như phổ khối (ESI-, HR-ESI-MS), phổ cộng hưởng từ hạt nhân một chiều (¹H-, ¹³C-NMR, DEPT) và hai chiều (HSQC, HMBC, COSY, ROESY). Dung môi sử dụng: CDCl₃, CD₃OD, DMSO-d₆, Pyridine-d₅.

- Phổ cộng hưởng từ hạt nhân 1D, 2D-NMR được đo trên máy Bruker 500 AVANCE III HD 500 (Bruker, Germany) FT-NMR của Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, sử dụng TMS làm chất chuẩn nội.
- Phổ khối ion hóa bụi điện tử ESI-MS được ghi trên máy Agilent 6310 Ion Trap của Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam và hệ thống UPLC Thermoscientific UltiMate 3000 TSQ-Fortis LC-MS/MS - Viện Nghiên cứu Khoa học Tây Nguyên, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
- Phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-MS được đo trên máy Agilent 6510 Q-TOF LC/MS - Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.
- Phổ hồng ngoại được đo trên máy Jasco FT/IR 4100 - Viện Nghiên cứu Khoa học Tây Nguyên, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.2.3. Phương pháp đánh giá hoạt tính gây độc tế bào *in vitro*

2.2.3.1. Mục tiêu và cơ sở lý thuyết

Hoạt tính gây độc tế bào được tiến hành để đánh giá khả năng ức chế sự phát

triển tế bào ung thư *in vitro* của các mẫu chiết. Phép thử này dựa vào khả năng SRB bám vào protein của tế bào đã được cố định bởi acid trichloroacetic (TCA). SRB là chất nhuộm aminoxanthene hồng nhạt với 2 nhóm sulfonic tác dụng gắn với các chất chứa amino acid cơ bản trong điều kiện acid nhẹ và tách ra trong điều kiện kiềm. Lượng chất màu tách ra từ tế bào được nhuộm là tương ứng với số lượng tế bào.

Phản ứng SRB được chứng minh là có tính ứng dụng sàng lọc lớn bởi lớp tế bào sau khi cố định bởi TCA và nhuộm với SRB có thể được lưu giữ lâu dài và độ mạnh của sự bám dính SRB cho phép phản ứng thực hiện trên phiến vi lượng 96 giếng.

2.2.3.2. Vật liệu

Các dòng tế bào

Các dòng tế bào sử dụng trong thực nghiệm hoạt tính sinh học được lưu giữ tại Phòng Sinh học thực nghiệm - Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên. Các dòng tế bào đại diện để thử nghiệm hoạt tính của các mẫu chiết là:

- + Tế bào ung thư gan HepG2 (ATCC® số HB-8065TM)
- + Tế bào ung thư biểu mô phổi LU-1 (ATCC® số HTB-57TM)
- + Tế bào ung thư mô liên kết RD (ATCC® số CCL-136TM)
- + Tế bào ung thư cổ tử cung HeLa (ATCC® số CCL-2TM)

Môi trường nuôi tế bào

Môi trường nuôi các dòng tế bào ung thư:

- Môi trường MEME (Minineal Essential Medium with Eagle's salts), 7-10% huyết thanh bê tươi và dịch kháng sinh PSF (potassium penicillin - streptomycin - fungizone), NAA (nonessential amino acid).

- Môi trường DMEM (Dullbecco's modified Minimum Essential Medium), 10% huyết thanh bê tươi và dịch kháng sinh PSF, NAA.

- Dịch kháng sinh PSF: 100 đơn vị penixilin/mL, 100 µg streptomycin sunfat/mL, 0,25 µg amphoterixin B/mL.

2.2.3.3. Phương pháp tiến hành

Nuôi tế bào ung thư *in vitro* theo Skehan và cs [112]. Xác định hoạt tính gây độc các dòng tế bào ung thư theo phương pháp SRB của Likhiwitayawuid và cs [113]. đang được tiến hành tại Viện Nghiên cứu Ung thư Quốc gia của Mỹ (NCI). Phương pháp này đã được phòng Sinh học Thực nghiệm thuộc Viện Hoá học các Hợp chất

Thiên nhiên áp dụng từ năm 1996. Phép xác định gồm hai bước như sau:

Bước 1: Sàng lọc tìm các mẫu thử có hoạt tính

Chuẩn bị tế bào

- Dòng tế bào được lưu giữ trong nitơ lỏng, hoạt hóa và duy trì trong các môi trường dinh dưỡng MEME, Eagle hoặc DMEM.

- Tế bào được nuôi trong các điều kiện tiêu chuẩn (CO₂ 5%; độ ẩm 98%; nhiệt độ 37°C, vô trùng tuyệt đối), tế bào được hoạt hoá trước khi thí nghiệm tiến hành từ 18-24 giờ.

- Dùng dung dịch trypsin versel 0,1% để tách tế bào sau khi đã rửa tế bào bằng đệm PBS. Pha tế bào bằng môi trường sạch, đếm số lượng, tạo huyền dịch tế bào ở nồng độ thí nghiệm (khoảng 3-5x10⁴ tế bào/mL tùy theo từng loại tế bào thử nghiệm).

Chuẩn bị mẫu thử

- Pha mẫu gốc (4 mg/mL) từ mẫu chiết thực vật trong dung môi dimethyl sulphoxide (DMSO). Do DMSO biểu hiện độc tính ở nồng độ cao, nên cần hòa loãng với môi trường ở nồng độ nhỏ.

Tiến hành thí nghiệm

- Nhỏ vào các giếng của phiên thí nghiệm theo sơ đồ như sau:

+ Dây đối chứng âm: DMSO 10%

+ Dây đối chứng dương: chất chuẩn có khả năng diệt tế bào (Ellipticine 0,01mM trong DMSO)

+ Dây thí nghiệm: mẫu thử + dịch huyền phù tế bào

- Phiên được ủ trong tủ CO₂ ở 37°C trong 3 ngày.

Kết thúc thí nghiệm

- Tế bào sau khi ủ 3 ngày được cố định bằng dung dịch TCA lạnh. Rửa, để khô, nhuộm SRB 0,4% trong acid acetic 1% và rửa lại bằng acid acetic 1% để loại màu thừa; để khô, hoà lại bằng dung dịch đệm Trisbazo 10M trên máy lắc ngang.

- Đọc trên máy ELISA ở bước sóng 495-515 nm.

Tính kết quả

- Tính giá trị CS % (% Cell Survival)

Giá trị CS% (Cell Survival): là khả năng sống sót của tế bào ở nồng độ nào đó của chất thử tính theo % so với đối chứng. Dựa trên kết quả đo được của chúng OD (ngày 0), DMSO 10% và so sánh với giá trị độ hấp thu (OD) khi trộn mẫu để tìm giá

trị CS (%) theo công thức:

$$CS\% = \frac{OD(\text{mẫu}) - OD(\text{ngày 0})}{OD(\text{DMSO}) - OD(\text{ngày 0})} \times 100$$

$$\% \text{ ức chế} = 100\% - \% \text{ sống sót}$$

Giá trị CS% sau khi tính theo công thức trên, được đưa vào tính toán Excel để tìm ra % trung bình \pm độ lệch tiêu chuẩn của phép thử được lặp lại 3 lần theo công thức của Ducan như sau: Độ lệch tiêu chuẩn σ

$$\sigma = \sqrt{(\sum(x_i - \bar{x})^2)/(n - 1)}$$

Các mẫu có biểu hiện hoạt tính (CS < 50%) sẽ được chọn ra để thử nghiệm tiếp để tìm giá trị IC₅₀.

Bước 2: Tìm giá trị IC₅₀

Dùng giá trị CS% của 10 nồng độ, dựa vào chương trình Table curve theo thang giá trị logarit của đường cong phát triển tế bào và nồng độ chất thử để tính giá trị IC₅₀.

Theo tiêu chuẩn của Viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCI), căn chiết được coi là có hoạt tính tốt với IC₅₀ ≤ 20 μg/mL, trong khi chất tinh khiết được coi có hoạt tính tốt khi IC₅₀ ≤ 5 μM [114].

2.2.4. Phương pháp đánh giá hoạt tính sinh học in silico

2.2.4.1. Tổng quan về protein GLUT1

Protein GLUT1 (hoặc SLC2A1) là một protein thuộc nhóm các protein vận chuyển đường GLUT gồm 14 đồng dạng (GLUT 1-14), cấu tạo gồm 492 acid amin với khối lượng phân tử 54 kDa. Protein GLUT1 là một protein xuyên màng có chức năng vận chuyển D-glucose từ ngoài màng vào trong tế bào từ nơi có nồng độ cao đến nơi có nồng độ thấp. Sau khi vào tế bào thì D-glucose sẽ được chuyển thành glucose-6-phosphate nhờ enzyme hexokinase và tham gia vào các chu trình chuyển hóa để tạo ra năng lượng cho cơ thể [115].

Mối liên hệ giữa protein hGLUT1 và tế bào ung thư

Các nghiên cứu đã khẳng định vai trò của GLUT1 trong duy trì nồng độ glucose của tế bào và mức độ biểu hiện của GLUT1 có liên quan chặt chẽ với mức độ chuyển hóa glucose ở tế bào. Do đó, GLUT1 tăng biểu hiện ở giai đoạn bào thai, ở màng hồng cầu, ở các tế bào của hàng rào máu não, màng tế bào cơ tim, tế bào mô mỡ, tế bào cơ trơn, tế bào biểu mô và tế bào nội mạc của mạch máu... Vì vậy, các

thay đổi trong chức năng và sự biểu hiện của GLUT1 đều báo hiệu tình trạng bất ổn trong cơ thể. Đặc biệt, GLUT1 biểu hiện quá mức trong rất nhiều loại ung thư như ung thư não, vú, cổ tử cung, đại trực tràng, thực quản, gan, phổi, ... để tăng cường cung cấp glucose cho tế bào ung thư. Chính vì vậy, mức độ biểu hiện của GLUT1 và mức độ dung nạp glucose có giá trị tiên lượng mức độ phát triển của bệnh ung thư.

Mối liên hệ giữa protein GLUT1 và quá trình apoptosis

Theo các nghiên cứu cũng đã chỉ ra rằng protein GLUT1 có tác dụng gián tiếp lên quá trình apoptosis (quá trình chết rụng tế bào), điều này đã được chứng minh bằng các nghiên cứu khác nhau trên các dòng tế bào ung thư vú, ruột kết, phổi và dạ dày bằng cách sử dụng kháng thể GLUT1 làm tăng quá trình apoptosis và giảm kích thước khối u do chu kỳ phân chia tế bào bị ngừng lại ở pha G1 (trong pha G1, tế bào tăng lên về kích thước và tổng hợp RNA và protein, ở cuối pha G1, các tế bào phải qua được điểm kiểm soát G1 trước khi bước vào pha S để có thể nhân đôi) [116-118]. Điều này đã được ứng dụng trong các thử nghiệm lâm sàng để ức chế sự tăng sinh tế bào và tìm hiểu hiệu quả của các chất ức chế GLUT1, mang lại những hiểu biết mới về phương pháp điều trị ung thư.

Qua đó, có thể thấy việc nghiên cứu các hợp chất có hoạt tính ức chế hoạt động của protein GLUT1 chính là một hướng tiềm năng trong quá trình nghiên cứu phòng và điều trị bệnh ung thư.

2.2.4.2. Các bước tiến hành đánh giá hoạt tính

Bước 1: Sàng lọc ra các hợp chất bằng phương pháp docking phân tử.

Bước 2: Nghiên cứu đặc điểm giống thuốc của các hợp chất tốt nhất, thu được sau khi đã thông qua sàng lọc, bằng cách phân tích các thông số hóa lý của cấu trúc đó.

Bước 3: Dự đoán sự hấp thu, phân phối, chuyển hóa, thanh thải và độc tính (ADMET) của các hợp chất trong cơ thể con người thông qua thuật toán pkCSM.

Phương pháp docking phân tử

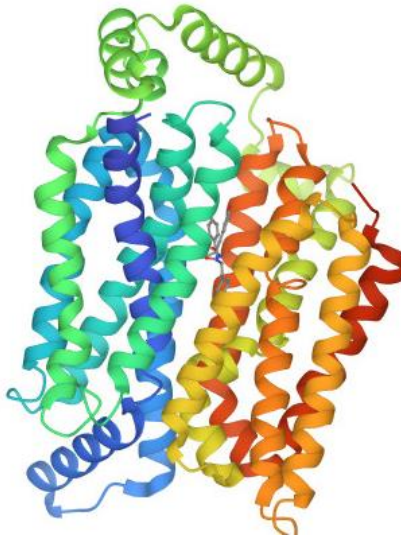
Docking được mô tả là một phương pháp thiết kế thuốc dựa vào cấu trúc ba chiều (3D), nghiên cứu khả năng gắn kết một hay nhiều hợp chất (ligand) vào mô hình của protein hay enzyme, DNA... Trong lĩnh vực mô hình phân tử, docking dự đoán hướng ưu tiên của một phân tử thứ nhất vào phân tử thứ hai khi chúng liên kết với nhau để tạo thành một phức hợp ổn định. Docking dự đoán tiềm năng liên kết

giữa hai phân tử dựa trên điểm số docking cũng như vị trí gắn kết, từ đó dự đoán khả năng hoạt hóa hoặc ức chế một protein của hợp chất [119].

Trong mô hình docking đã tiến hành trên protein và phối tử như sau:

Cấu trúc protein: Cấu trúc của protein GLUT1 được lấy từ ngân hàng dữ liệu Protein châu Âu RCSB, (PDB ID: 5EQG), độ phân giải 2.94 Å, lần đầu được công bố bởi Kapoor và cộng sự [120].

Cấu trúc phối tử: Bao gồm phân tử đồng kết tinh (2~[121])-3-(4-fluorophenyl)-2-[2-(3-hydroxyphenyl)ethanoylamino]-~[121]-[(1~[121])-1-phenylethyl]propanamide và cấu trúc các phối tử (Ligand) được chuẩn bị bởi phần mềm Chems sketch 2021.1.2 software [ACD/ChemSketch, version 2021.1.2, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com, 2021.].



Hình 2.3. Cấu trúc 3D của protein GLUT1 và phân tử đồng kết tinh

Mô hình docking phân tử được thực hiện bởi phần mềm AutoDock Vina 1.2.2. Các phối tử (Ligand) và protein đích được chuẩn bị bởi phần mềm MGLTool version 1.5.6rc3, được format dưới dạng “.pdbqt” trước khi tiến hành chạy docking. Protein chuẩn bị cho docking phân tử được tải về từ ngân hàng dữ liệu protein sau đó loại nước, thêm hydrogen và điện tích Kollman. Tọa độ tâm của ô lưới được xác định dựa trên tâm của phối tử chuẩn (X = 582,2; Y = -26,1; Z = 280,4). Kích thước hộp bao quanh vùng tương tác giữa hGLUT1 và phối tử là 24 Å x 24 Å x 24 Å và các thông số khác được cài đặt mặc định. Kết quả docking được phân tích và vùng tương tác được diễn giải bằng phần mềm Maestro (Phiên bản miễn phí) [Schrödinger Release 2021-3: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021.].

Quy tắc Lipinski 5

Quy tắc Lipinski 5 giúp so sánh các phân tử giống thuốc và không giống thuốc. Sử dụng công cụ trực tuyến (<http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>) để đánh giá quy tắc năm của Lipinski. Các cấu trúc hóa học được chuẩn bị bằng phần mềm Marvin sketch và được format dưới dạng “.pdb” và đặt ở pH 7,0.

Tiêu chí: Nếu các hợp chất tuân thủ ít nhất 2 trong 5 quy tắc sau:

- Khối lượng phân tử nhỏ hơn 500 Dalton.
- Tính ưa mỡ cao (được biểu thị bằng Log P nhỏ hơn 5).
- Ít hơn 5 liên kết hydro cho (tổng của O-Hs và N-Hs).
- Ít hơn 10 liên kết hydro nhận (tổng của N và Os).
- Độ khúc xạ mol phải nằm trong khoảng 40-130.

Dự đoán ADMET bằng công cụ trực tuyến

Các đặc tính hấp thu, phân phối, chuyển hóa, thanh thải và độc tính (ADMET) là những hiện tượng liên quan chặt chẽ đến đặc tính của một chất hóa học trong cơ thể con người. Mục tiêu chính để tính toán các thuộc tính ADMET là thu được dự đoán sơ bộ về khả năng dược lý tiềm năng của một hợp chất để trở thành thuốc. Mỗi đặc tính ADMET sẽ phản ánh kết quả của một hợp chất hóa học khi tương tác với các cơ quan khác nhau trong cơ thể. Việc dự đoán các đặc tính ADMET quan trọng, đặc biệt là đối với các hợp chất hóa học lạ được tiêu thụ trong thời gian dài hoặc ở nồng độ lớn.

Nghiên cứu ADMET bao gồm hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thanh thải và độc tính được dự đoán bằng cách sử dụng công cụ pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>). Bên cạnh đó dự đoán liều LD₅₀ của các hợp chất bằng phần mềm ProTox server (http://tox.charite.de/protox_II/).

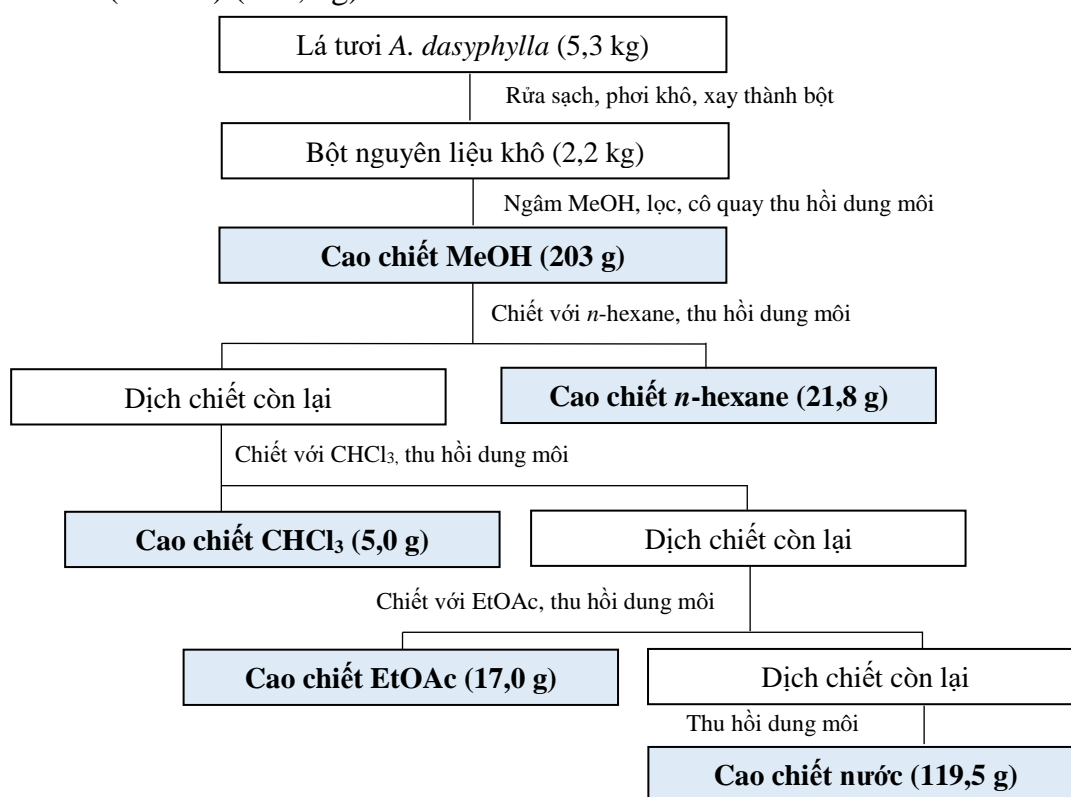
Tính toán các thông số:

- Hấp thu: Tính thấm màng caco2, khả năng hấp thu ở ruột người,...
- Phân bố: Thể tích phân bố VDss, tỷ lệ hợp chất ở dạng tự do,...
- Chuyển hóa: Cơ chất CYP2D6, cơ chất CYP3A4,...
- Thải trừ: Độ thanh thải toàn phần, cơ chất OCT2 thận,...
- Độc tính: Độc tính AMES, độc tính gan,...

CHƯƠNG 3. THỰC NGHIỆM

3.1. Tạo các cao chiết loài *A. dasyphylla*

Bột lá khô cây *A. dasyphylla* (2,2 kg) ngâm chiết với MeOH ở nhiệt độ phòng, (10L x 3 lần). Dịch chiết được lọc qua bông gòn và thu hồi dung môi dưới áp suất giảm thu được 203 g cao chiết MeOH, cao chiết tổng này được tái hòa tan vào nước, sau đó tiến hành chiết phân bố với các dung môi có độ phân cực tăng dần *n*-hexane (H), chloroform (C), ethyl acetate (E), thu được các dịch chiết, tiến hành thu hồi dung môi được các căn phân đoạn tương ứng AD-H (21,8 g), AD-C (5,0 g), AD-E (17,0 g) và cao nước (AD-W) (119,5 g).



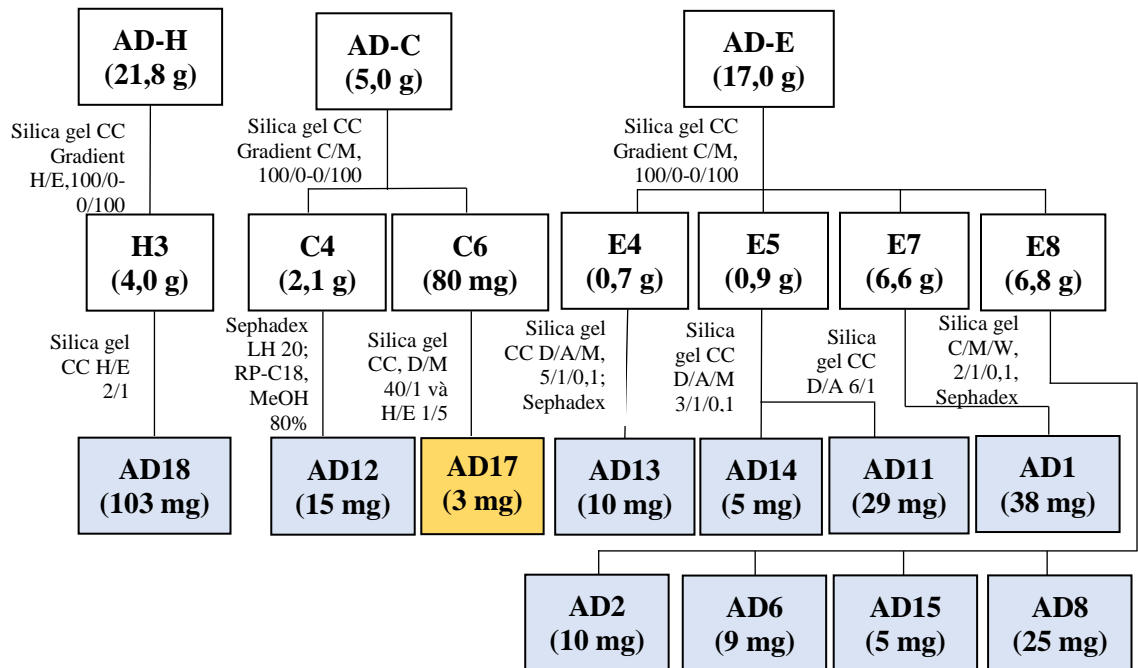
Hình 3.1. Sơ đồ tạo các cao chiết loài *A. dasyphylla*

3.2. Phân lập các hợp chất loài *A. dasyphylla*

Từ căn phân đoạn AD-H (21,8 g) nạp vào cột sắc ký silica gel và giải hấp với hệ dung môi gradient *n*-hexane/EtOAc (100/0-0/100) thu được 7 phân đoạn từ H1-H7. Phân đoạn H3 (4,0 g) chạy cột sắc ký silica gel với hệ dung môi *n*-hexane/EtOAc (5/1) thu được 8 phân đoạn H3A-H3H. Phân đoạn H3B (1,5 g) tiếp tục tiến hành phân lập qua cột *n*-hexane/EtOAc (2/1) thu được hợp chất **AD18** (103 mg).

Phân đoạn AD-C (5,0 g) được nạp vào cột silica gel và giải hấp bằng hệ dung môi gradient CHCl₃/MeOH (100/0-0/100) thu được 5 phân đoạn từ C1-C5.

Phân đoạn C4 (2,1 g) cho qua cột sephadex LH-20 và giải hấp bằng hệ dung môi MeOH/H₂O (50%-100% MeOH) thu được 6 phân đoạn C4A-C4F. Phân đoạn C4C tinh chế qua cột RP-18 với hệ dung môi MeOH/H₂O (80% MeOH) thu được hợp chất **AD12** (15 mg). Phân đoạn C6 (80 mg) được nạp vào cột silica gel và rửa giải với hệ dung môi CHCl₂/MeOH (40/1) tiếp tục tinh chế qua cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexane/EtOAc (1/5) thu được hợp chất **AD17** - hợp chất mới (3 mg).

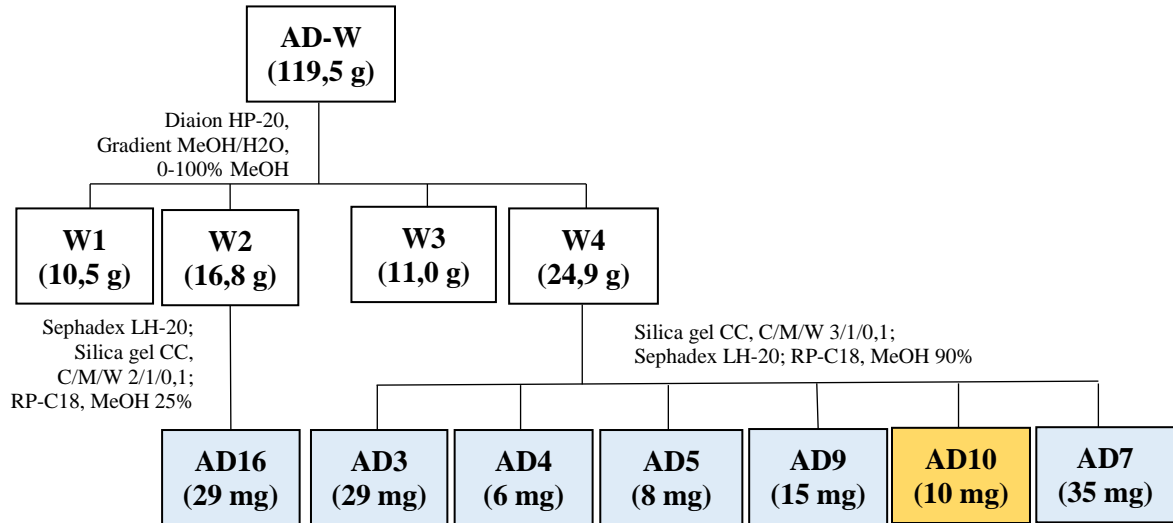


Hình 3.2. Sơ đồ phân lập phân đoạn *n*-hexane, chloroform và ethyl acetate

Phân đoạn AD-E (17,0 g) được tiến hành nạp vào cột silica gel với hệ dung môi gradient CHCl₃/MeOH (100/0-0/100) thu được 9 phân đoạn E1-E9. Phân đoạn E4 (0,7 g) chạy sắc ký cột silica gel với hệ dung môi CH₂Cl₂/acetone/MeOH (5/1/0,1), sau đó cho qua cột Sephadex LH-20 với dung môi MeOH/H₂O (50% MeOH) thu được hợp chất **AD13** (10 mg). Phân đoạn E5 (0,9 g) tiến hành chạy cột sắc ký silica gel và giải hấp bằng CH₂Cl₂/acetone/MeOH (3/1/0,1) thu được 2 hợp chất **AD14** (5 mg) và **AD11** (29 mg). Phân đoạn E7 (6,6 g) tiến hành sắc ký qua cột silica gel với hệ dung môi CHCl₃/MeOH/H₂O (5/1/0,1) thu được 9 phân đoạn E7A-E7I. Từ phân đoạn E7G (2,4 g) tinh chế qua cột silica gel với hệ dung môi CH₂Cl₂/acetone (6/1) và kết tinh trong MeOH thu được hợp chất **AD1** (38 mg). Phân đoạn E8 (5,9 g) nạp vào cột sắc ký silica gel với hệ dung môi CHCl₃/MeOH/H₂O (2/1/0,1) thu được 7 phân đoạn từ E8A-E8K. Từ phân đoạn E8C tinh chế qua cột RP-18 với hệ dung môi MeOH/H₂O (50% MeOH) thu được hợp chất **AD2** (10 mg) và **AD6** (9 mg). Phân

đoạn E8H qua cột Sephadex LH-20 với hệ dung môi gradient MeOH/H₂O (25%-100% MeOH) thu được hợp chất **AD15** (5 mg) và **AD8** (25 mg)

Lớp nước thu được cô quay thu hồi dung môi, tái hòa tan và tiến hành cho qua cho qua cột Diaion HP-20 và rửa giải với hệ dung môi MeOH/H₂O (0-100% MeOH) thu được 4 phân đoạn W1-W4.



Hình 3.3. Sơ đồ phân lập phân đoạn nước loài *A. dasphylla*

Phân đoạn W2 (16,8 g) được tiến hành sắc ký qua cột Sephadex LH-20 MeOH/H₂O (25-100% MeOH) thu được 4 phân đoạn W2A-W2D. Tiến hành phân lập phân đoạn W2B (3,6 g) qua cột silica gel với hệ dung môi CHCl₃/MeOH/H₂O (2/1/0,1) và tinh chế qua cột RP-18 với MeOH/H₂O (25% MeOH) thu được hợp chất **AD16** (29 mg).

Phân đoạn W4 (24,9 g) được giải hấp bằng dung môi gradient của CHCl₃-MeOH thu được 11 phân đoạn, W4A-W4K. Phân đoạn W4K (9,9 g) được phân lập thành 8 phân đoạn (W4K1-W4K8) bằng cột silica gel với hệ dung môi CHCl₃-MeOH/H₂O (3/1/0,1). Phân đoạn W4K4 (5,5 g) được nạp vào cột Sephadex LH-20 và rửa giải bằng hệ dung môi MeOH/H₂O (25%-100% MeOH) thu được 6 phân đoạn (W4K4A-W4K4F). Phân đoạn W4K4A (245 mg) được tách thành các phân đoạn qua cột silica gel và giải hấp bằng CHCl₃/acetone (50/1 - 0/100), tiến hành tinh chế bằng cột RP-18 dùng dung môi MeOH/H₂O (9/1) thu được hợp chất **AD4** (6 mg) và **AD9** (15 mg). Phân đoạn W4J4C (25 mg) được tinh chế qua cột silica gel với hệ dung môi CHCl₃/MeOH/H₂O (6/1/0,1) và RP-C18 dùng hệ MeOH/H₂O (9/1) để rửa giải thu được hợp chất **AD5** (8 mg). Phân đoạn W4J4D (431 mg) tinh chế qua cột silica gel với hệ dung môi CHCl₃/MeOH (4/1) và RP-C18 hệ dung môi MeOH/H₂O (9/1) thu được **AD3** (29 mg), **AD10** (10 mg) và **AD7** (35 mg) .

3.3. Thông số vật lý và dữ kiện phổ các hợp chất phân lập từ cây *A. dasyphylla*

3.3.1. Hợp chất AD1: *Acid ursolic*

Chất bột, màu trắng. Phổ IR (ν_{\max}) cm^{-1} : 3364, 2918, 2850, 1661, 1072. Phổ khối ESI-MS: m/z 457,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ và m/z 455,3 $[\text{M}-\text{H}]^-$. $M = 456$. Công thức phân tử: $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3$. Phổ ^1H NMR (Pyridine- d_5 , 500 MHz) và ^{13}C NMR (Pyridine- d_5 , 125 MHz) xem bảng 4.1.

3.3.2. Hợp chất AD2: *3-O- β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl ursolic acid*

Chất bột, màu trắng. Phổ IR (ν_{\max}) cm^{-1} : 3383, 2940, 2869, 1693, 1082. Phổ khối ESI-MS: m/z 751,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $M = 750$. Công thức phân tử: $\text{C}_{41}\text{H}_{66}\text{O}_{12}$. Phổ ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) và ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) xem bảng 4.2.

3.3.3. Hợp chất AD3: *Matesaponin 1*

Chất bột, màu trắng. Phổ IR (ν_{\max}) cm^{-1} : 3381, 2927, 1644, 1077. Phổ khối ESI-MS: m/z 913,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ và m/z 930,6 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, $M = 912$. Công thức phân tử: $\text{C}_{47}\text{H}_{76}\text{O}_{17}$. Phổ ^1H NMR (Pyridine- d_5 , 500 MHz) và ^{13}C NMR (Pyridine- d_5 , 125 MHz) xem bảng 4.3.

3.3.4. Hợp chất AD4a: *3-O- α -L-arabinopyranosyl oleanolic acid*

Chất bột, màu trắng. Phổ IR (ν_{\max}) cm^{-1} : 3406, 2927, 2864, 1694, 1086. Phổ khối ESI-MS: m/z 589,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $M = 588$. Công thức phân tử: $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_7$. Phổ ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) và ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) xem bảng 4.4.

3.3.5. Hợp chất AD4b: *3-O- α -L-arabinopyranosyl ursanolic acid*

Chất bột, màu trắng. Phổ IR (ν_{\max}) cm^{-1} : 3406, 2927, 2864, 1694, 1086. Phổ khối ESI-MS: m/z 589,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $M = 588$. Công thức phân tử: $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_7$. Phổ ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) và ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) xem bảng 4.5.

3.3.6. Hợp chất AD5a: *Oleanolic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester*

Chất bột, màu trắng. Phổ IR (ν_{\max}) cm^{-1} : 3364, 2918, 2850, 1661, 1072. Phổ khối ESI-MS: m/z 619,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, và m/z 636,4 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, $M = 618$. Công thức phân tử: $\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{O}_8$. Phổ ^1H NMR (Pyridine- d_5 , 500 MHz) và ^{13}C NMR (Pyridine- d_5 , 125 MHz) xem bảng 4.6.

3.3.7. Hợp chất AD5b: *Ursolic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester*

Chất bột, màu trắng. Phổ IR (ν_{\max}) cm^{-1} : 3364, 2918, 2850, 1661, 1072. Phổ khối ESI-MS: m/z 619,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ và m/z 636,4 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, $M = 618$. Công thức phân

tử: $C_{36}H_{58}O_8$. Phổ 1H NMR (Pyridine- d_5 , 500 MHz) và ^{13}C NMR (Pyridine- d_5 , 125 MHz) xem bảng 4.7.

3.3.8. Hợp chất AD6a: *Elatoside F*

Chất rắn, không màu. Phổ IR (ν_{max}) cm^{-1} : 3418, 2936, 2881, 1694, 1082. Phổ khối ESI-MS: m/z 1068,5 $[M+Na]^+$. $M = 1045$. Công thức phân tử: $C_{52}H_{84}O_{21}$. Phổ 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) và ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) xem bảng 4.8.

3.3.9. Hợp chất AD6b: *Araliasaponin VIII*

Chất rắn, không màu. Phổ IR (ν_{max}) cm^{-1} : 3418, 2936, 2881, 1694, 1082. Phổ khối ESI-MS: m/z 1068,5 $[M+Na]^+$. $M = 1045$. Công thức phân tử: $C_{52}H_{84}O_{21}$. Phổ 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) và ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) xem bảng 4.9.

3.3.10. Hợp chất AD7: *Elatoside E*

Chất bột, màu trắng. Phổ IR (ν_{max}) cm^{-1} : 3416, 2924, 2871, 1693, 1077. Phổ khối ESI-MS: m/z 883,5 $[M+H]^+$, $M = 882$. Công thức phân tử: $C_{46}H_{74}O_{16}$. Phổ 1H NMR (Pyridine- d_5 , 500 MHz) và ^{13}C NMR (Pyridine- d_5 , 125 MHz) xem bảng 4.10.

3.3.11. Hợp chất AD8: *Acutoside A*

Chất bột, màu trắng. Phổ khối ESI-MS: m/z 803,6 $[M+Na]^+$, $M = 780$. Công thức phân tử: $C_{42}H_{68}O_{13}$. Phổ 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) và ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) xem bảng 4.11.

3.3.12. Hợp chất AD9: *Oleanderolide*

Chất bột, màu trắng. Phổ IR (ν_{max}) cm^{-1} : 3078, 2946, 2877, 1769. Phổ khối ESI-MS: m/z 473,2 $[M+H]^+$. $M = 472$. Công thức phân tử: $C_{30}H_{48}O_4$. Phổ 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) và ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) xem bảng 4.12.

3.3.13. Hợp chất AD10: *3-O- β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl 12 α -hydroxyolean 28,13-olide (Hợp chất mới)*

Chất bột, màu trắng. Phổ IR (ν_{max}) cm^{-1} : 3394, 2927, 1775, 1078. Phổ khối ESI-MS: m/z 767,4 $[M+H]^+$, $M = 766$. Công thức phân tử: $C_{41}H_{66}O_{13}$. Phổ 1H NMR ($CDCl_3$ & CD_3OD , 500 MHz) và ^{13}C NMR ($CDCl_3$ & CD_3OD , 125 MHz) xem bảng 4.13.

3.3.14. Hợp chất AD11: *Kaempferol*

Chất bột, màu vàng. Phổ khối ESI-MS: m/z 286,9 $[M+H]^+$ và m/z 284,9 $[M-H]^-$, $M = 286$. Công thức phân tử: $C_{15}H_{10}O_6$. Phổ 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ ppm: 8,11 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, H-2', H-6'), 6,93 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, H-3', H-5'), 6,43

(1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-8), 6,21 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-3).

Phổ ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ ppm: 148,1 (C-2), 139,1 (C-3), 177,4 (C-4), 160,6 (C-5), 99,3 (C-6), 165,6 (C-7), 94,5 (C-8), 158,3 (C-9), 104,6 (C-10), 123,7 (C-1'), 130,7 (C-2', C-6'), 116,3 (C-3', C-5'), 162,5 (C-4').

3.3.15. Hợp chất AD12: *Hispidulin*

Tinh thể hình kim, màu vàng. Nhiệt độ nóng chảy 291-292°C. Phổ khối ESI-MS: m/z 300,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 299,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$. $M = 300$. Công thức phân tử: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_6$.

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 & CD_3OD , 500 MHz) δ ppm: 6,54 (1H, s, H-3), 6,56 (1H, s, H-8), 7,80 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, H-2', H-6'), 6,95 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, H-3', H-5'), 3,93 (3H, s, OCH_3).

Phổ ^{13}C NMR (CDCl_3 & CD_3OD , 125 MHz) δ ppm: 165,3 (C-2), 103,0 (C-3), 183,4 (C-4), 153,7 (C-5), 131,8 (C-6), 157,3 (C-7), 94,7 (C-8), 152,9 (C-9), 105,3 (C-10), 122,5 (C-1'), 128,6 (C-2'), 116,3 (C-3'), 161,4 (C-4'), 116,3 (C-5'), 128,6 (C-6'), 60,8 (OCH_3).

3.3.16. Hợp chất AD13: *Eupafolin*

Chất bột, màu vàng. Phổ khối ESI-MS: m/z 317,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ và m/z 315,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$. $M = 316$. Công thức phân tử: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_7$.

Phổ ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ ppm: 6,55 (1H, s, H-3), 6,45 (1H, s, H-8), 7,38 (1H, s, H-2'), 6,92 (1H, d, $J = 9,0$ Hz, H-5'), 7,39 (1H, d, $J = 9,0$ Hz, H-6'), 3,90 (3H, s, OCH_3).

Phổ ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ ppm: 166,0 (C-2), 103,9 (C-3), 184,2 (C-4), 154,6 (C-5), 132,9 (C-6), 159,4 (C-7), 95,0 (C-8), 154,6 (C-9), 105,8 (C-10), 123,7 (C-1'), 120,3 (C-2'), 151,0 (C-3'), 147,0 (C-4'), 116,8 (C-5'), 114,2 (C-6'), 61,0 (OCH_3).

3.3.17. Hợp chất AD14: *Kaempferol-7-O- α -L-rhamnoside*

Chất bột, màu vàng. Phổ khối ESI-MS: m/z 432,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ và m/z 430,9 $[\text{M}-\text{H}]^-$. $M = 432$. Công thức phân tử: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$.

Phổ ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ ppm: 8,13 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, H-2', H-6'), 6,93 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,77 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,45 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-6), 5,58 (1H, s, H-1"), 4,05 (1H, brd, $J = 1,5$ Hz, H-2"), 3,86 (1H, dd, $J = 8,5, 3,5$ Hz, H-3"), 3,63 (1H, dd, $J = 9,5, 6,0$ Hz, H-5"), 1,28 (1H, d, $J = 6,0$ Hz).

Phổ ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ ppm: 148,9 (C-2), 137,7 (C-3), 177,6 (C-

4), 162,3 (C-5), 99,9 (C-6), 163,3 (C-7), 95,3 (C-8), 157,8 (C-9), 106,2 (C-10), 123,5 (C-1'), 130,8 (C-2'), 116,4 (C-3'), 161,0 (C-4'), 116,4 (C-5'), 130,8 (C-6'), 99,9 (C-1''), 71,8 (C-2''), 72,1 (C-3''), 73,7 (C-4''), 71,2 (C-5''), 18,1 (C-6'')

3.3.18. Hợp chất AD15: *Kaempferitrin*

Tinh thể hình kim, màu vàng. Nhiệt độ nóng chảy: 202-203°C. Phổ khối ESI-MS: m/z 579,2 [M+H]⁺. M = 578. Công thức phân tử: C₂₇H₃₀O₁₄.

Phổ ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ ppm: 6,46 (1H, d, J = 2,0 Hz, H-6), 6,75 (1H, d, J = 2,0 Hz, H-8), 7,81 (2H, dd, J = 2,0, 7,0 Hz, H-2', H-6'), 6,96 (2H, dd, J = 2,0, 7,0 Hz, H-3', H-5'), 5,42 (1H, d, J = 2,0 Hz, H-1''), 4,24 (1H, dd, J = 2,0, 4,0 Hz, H-2''), 3,74 (1H, dd, J = 9,0, 4,0 Hz, H-3''), 3,37 (m, H-4''), 3,38 (m, H-5''), 1,28 (3H, d, J = 6,0 Hz, H-6''), 5,58 (1H, d, J = 2,0 Hz, H-1'''), 4,04 (1H, dd, J = 4,0, 2,0 Hz, H-2'''), 3,85 (1H, dd, J = 9,0, 4,0 Hz, H-3'''), 3,50 (1H, t, J = 9,0 Hz, H-4'''), 3,63 (1H, dd, J = 6,0, 9,0 Hz, H-5'''), 0,96 (3H, d, J = 6,0 Hz, H-6''').

Phổ ¹³C NMR (CD₃OD, 125 MHz) δ ppm: 159,8 (C-2), 136,5 (C-3), 179,8 (C-4), 163,0 (C-5), 100,6 (C-6), 163,6 (C-7), 95,6 (C-8), 158,1 (C-9), 107,6 (C-10), 122,4 (C-1'), 132,0 (C-2'), 116,6 (C-3'), 161,8 (C-4'), 116,6 (C-5'), 132,0 (C-6'), 103,5 (C-1''), 71,9 (C-2''), 72,1 (C-3''), 73,2 (C-4''), 72,0 (C-5''), 17,7 (C-6''), 100,0 (C-1'''), 71,7 (C-2'''), 72,1 (C-3'''), 73,6 (C-4'''), 71,3 (C-5'''), 18,1 (C-6''').

3.3.19. Hợp chất AD16: *Kaempferol 3-O-β-D-glucopyranosyl-7-O-α-L-rhamnopyranoside*

Chất bột, màu vàng. Phổ khối ESI-MS: m/z 593,1 [M-H]⁻ và m/z 617,1 [M+Na]⁺. M = 594. Công thức phân tử: C₂₇H₃₀O₁₅.

Phổ ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm: 6,44 (1H, d, J = 2,0 Hz, H-6), 6,82 (1H, d, J = 2,0 Hz, H-8), 8,07 (2H, d, J = 8,5 Hz, H-2', H-6'), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz, H-3', H-5'), 5,47 (1H, d, J = 7,0 Hz, H-1''), 3,20 (1H, m, H-2''), 3,22 (1H, t, J = 9,0 Hz, H-3''), 3,08 (1H, br s, H-4''), 3,08 (1H, m, H-5''), 3,56 (1H, d, J = 11,5 Hz, H_a-6''), 3,32 (1H, m, H_b-6''), 5,55 (1H, s, H-1'''), 3,43 (1H, m, H-2'''), 3,63 (1H, dd, J = 3,0, 9,0 Hz, H-3'''), 3,30 (1H, m, H-4'''), 3,84 (1H, br s, H-5'''), 1,11 (3H, d, J = 6,0 Hz, H-6''').

Phổ ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ ppm: 156,8 (C-2), 133,5 (C-3), 177,6 (C-4), 160,9 (C-5), 99,4 (C-6), 161,6 (C-7), 94,5 (C-8), 156,0 (C-9), 105,7 (C-10), 120,7 (C-1'), 131,0 (C-2'), 115,2 (C-3'), 160,2 (C-4'), 115,2 (C-5'), 131,0 (C-6'), 100,8

(C-1''), 74,2 (C-2''), 76,4 (C-3''), 69,9 (C-4''), 77,6 (C-5''), 60,9 (C-6''), 98,4 (C-1'''), 70,1 (C-2'''), 70,3 (C-3'''), 71,6 (C-4'''), 69,8 (C-5'''), 17,9 (C-6''').

3.3.20. Hợp chất AD17: 4-O-Methyl burseneolignan (Hợp chất mới)

Chất bột, màu trắng. Phổ khối HR-TOF-MS m/z 475,1964 $[M+Na]^+$ (tính toán lý thuyết cho công thức $C_{23}H_{32}O_9Na$ là 475,1944). $M = 452$. Công thức phân tử: $C_{23}H_{32}O_9$. Phổ 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) và ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) xem bảng 4.14.

3.3.21. Hợp chất AD18: β -sistosterol

Chất bột, màu trắng. Công thức phân tử: $C_{29}H_{50}O$, $M = 414,7$. Điểm nóng chảy: $136-137^{\circ}C$. Phổ 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm: 5,35 (1H, brd, H-6), 3,54 (1H, m, H-3), 1,00 (3H, s, H-29), 0,92 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, H-19), 0,84 (3H, t, $J = 7,0$ Hz, H-24), 0,83 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, H-26), 0,81 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, H-27), 0,68 (3H, s, H-28).

Phổ ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ ppm: 37,3 (C-1), 31,7 (C-2), 71,8 (C-3), 42,3 (C-4), 140,8 (C-5), 121,7 (C-6), 31,9 (C-7, C-8), 50,2 (C-9), 36,5 (C-10), 21,1 (C-11), 39,8 (C-12), 42,3 (C-13), 56,8 (C-14), 26,1 (C-15), 28,3 (C-16), 56,1 (C-17), 36,2 (C-18), 19,1 (C-19), 34,0 (C-20), 24,3 (C-21), 45,9 (C-22), 23,1 (C-23), 12,0 (C-24), 29,2 (C-25), 19,8 (C-26), 19,4 (C-27), 18,8 (C-28), 11,9 (C-29).

3.4. Tạo các cao chiết từ loài *A. hiepiana*

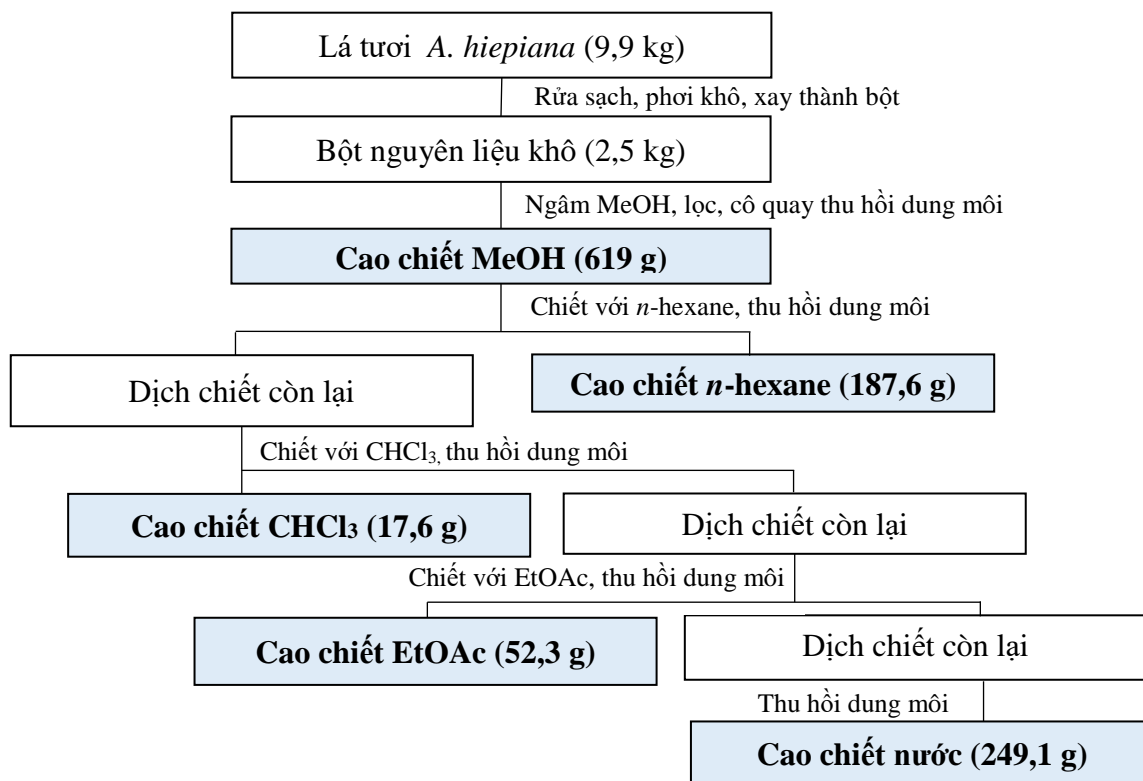
Bột lá khô loài *A. hiepiana* (2,5 kg) được ngâm chiết với MeOH (20L x 3 lần), ở nhiệt độ phòng. Dịch chiết được lọc qua bông và thu hồi dung môi dưới áp suất giảm thu được 619 g cao chiết MeOH, cao chiết này được tái hòa tan vào nước và được chiết với các dung môi có độ phân cực tăng dần *n*-hexane (H), chloroform (C), ethyl acetate (E) sau đó thu hồi dung môi thu được các căn phân đoạn tương ứng AH-H (187,6 g), AH-C (17,6 g), AH-E (52,3 g) và căn nước (294,1 g) (Hình 3.4).

3.5. Phân lập các hợp chất từ loài *A. hiepiana*

Phân đoạn AH-H (187,6 g) tiến hành phân lập qua cột sắc ký silica gel với hệ dung môi gradient *n*-hexane/EtOAc (100/0-0/100) thu được 8 phân đoạn H1-H8. Phân đoạn H4 (4,0 g) tinh chế qua cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexane/EtOAc (2/1) thu được hợp chất **AH21** (186 mg).

Phân đoạn AH-C (17,6 g) nạp vào cột silica gel, giải hấp bằng hệ dung môi $CHCl_3/MeOH$ (100/0-0/100) thu được 11 phân đoạn C1-C11. Phân đoạn C9 (1,3 g)

tiến hành cho qua cột silica gel với hệ dung môi $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (4/1) và tinh chế qua cột RP-18 với hệ dung môi $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (9/1) thu được hợp chất **AH1** (9 mg). Phân đoạn C10 (177 mg) được nạp vào cột silica gel và rửa giải với hệ dung môi EtOAc/MeOH (6/1) thu được 3 phân đoạn từ C10A - C10C. Phân đoạn C10B (132 mg) được tinh chế qua cột RP-18 và rửa giải với hệ dung môi $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/3) thu được hợp chất **AH15** (90 mg).



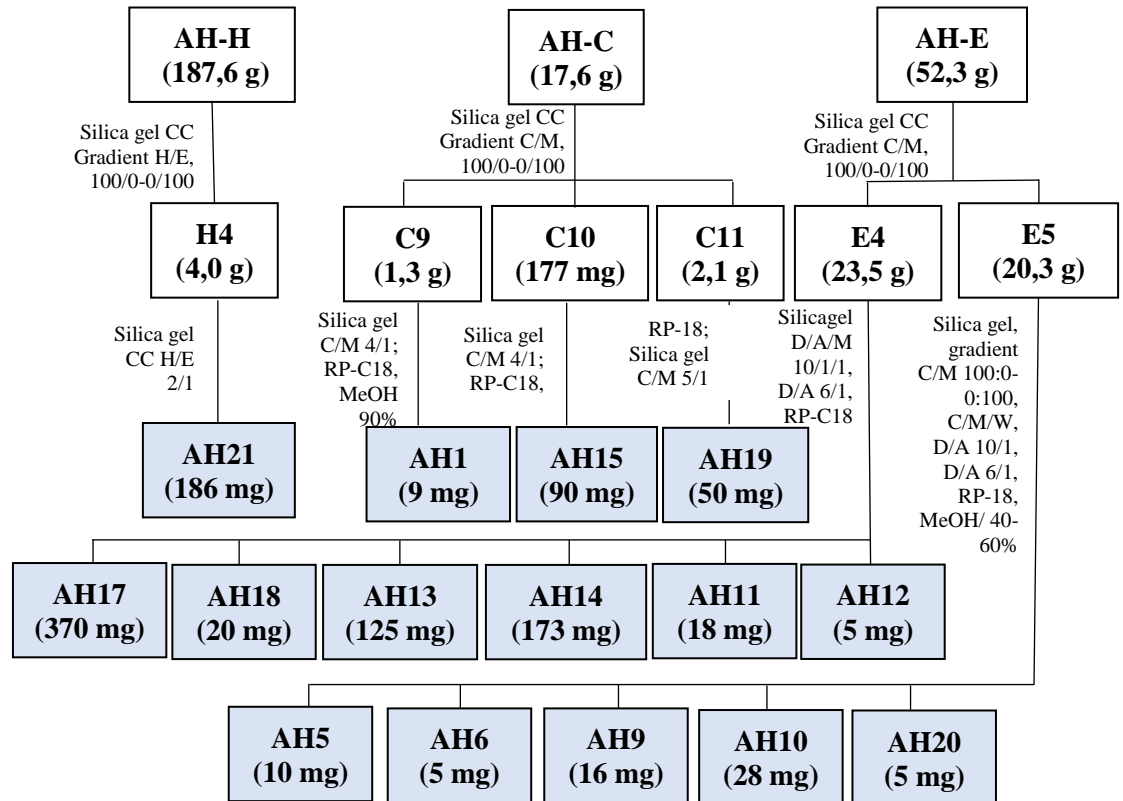
Hình 3.4. Sơ đồ tạo các cao chiết loài *A. hiepiana*

Phân đoạn C11 (2,1 g) được phân lập qua cột RP-18 dùng hệ dung môi giải hấp $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (25%-100% MeOH) thu được 6 phân đoạn C11A-C11F. Phân đoạn C11E (239 mg) tinh chế qua cột silica gel giải hấp bằng hệ dung môi $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (5/1) thu được hợp chất **AH19** (50 mg).

Phân đoạn AH-E (52,3 g) được nạp vào cột silica gel và giải hấp với hệ dung môi $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (100/0-0/100) thu được 5 phân đoạn E1-E5.

Phân đoạn E4 (23,5 g) được phân tách qua cột silica gel với hệ dung môi $\text{CHCl}_2/\text{acetone}/\text{MeOH}$ (10/1/1 - 5/1/1) thu được 20 phân đoạn E4A-E4T. Phân đoạn E4E (5,4 g) tinh chế qua cột silica gel với hệ dung môi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ (6/1) thu được hai hợp chất **AH11** (18 mg) và **AH17** (370 mg). Phân đoạn E4G (1,7 g) được cho qua cột Sephadex-LH 20 với hệ dung môi gradient $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (25%-100% MeOH) thu được 6 phân đoạn E4G1-E4G6. Từ phân đoạn E4G6 (30 mg) được tinh chế qua cột chiết pha rắn SPE thu được hợp chất **AH18** (10 mg).

Phân đoạn E4K (1,7 g) được phân lập qua cột silica gel với hệ dung môi $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (7/1) thu được 14 phân đoạn E4K1-E4K14. Phân đoạn E4K6 (225 mg) được tinh chế qua cột silica gel EtOAc/MeOH (10/1) thu được hợp chất **AH13** (125 mg). Phân đoạn E4P (2,2 g) được phân lập qua cột silica gel với hệ $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (5/1) thu được 6 phân đoạn E4P1-E4P6. Phân đoạn E4P2 (534 mg) tinh chế qua cột silica gel với hệ EtOAc/MeOH (8/1) và cột silica gel với hệ $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (5/1) thu được hợp chất **AH14** (173 mg).

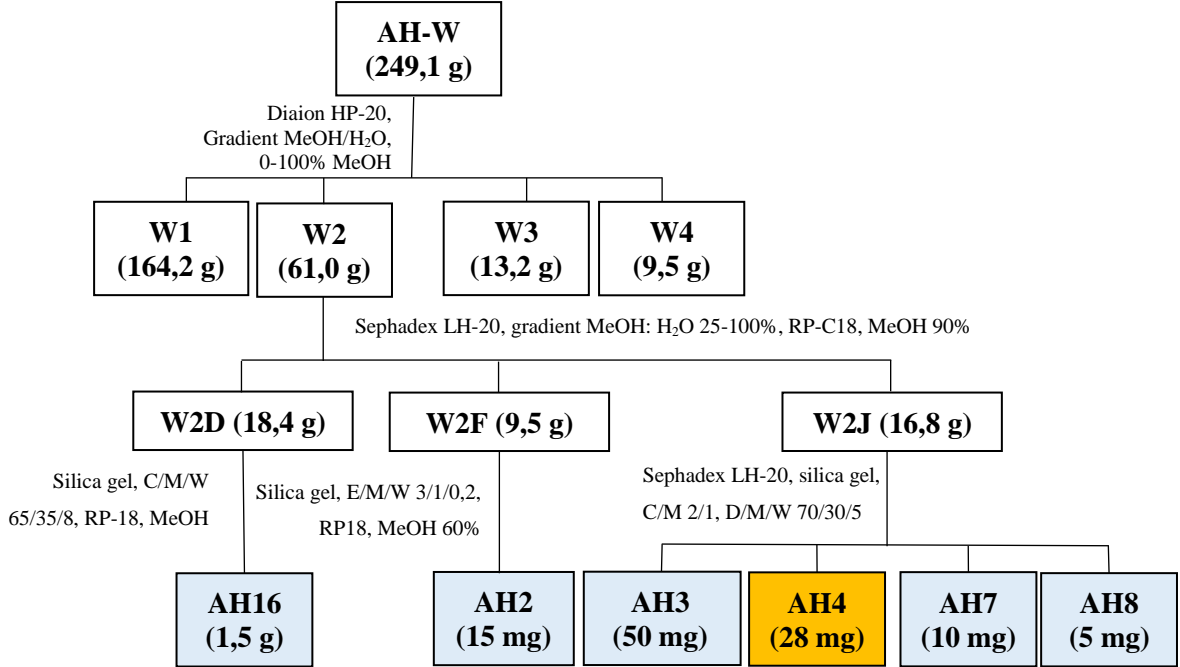


Hình 3.5. Sơ đồ phân lập phân đoạn *n*-hexane, chloroform và ethyl acetate

Phân đoạn E5 (20,3 g) được phân lập qua cột silica gel $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (100/0 - 0/100) thu được 14 phân đoạn E5A- E5N. Phân đoạn E5F (12 g) được phân lập qua cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexane/ EtOAc (1/1) thu được 5 phân đoạn, E5F1- E5F5. Phân đoạn E5F2 (504 mg) tinh chế qua cột silica gel với hệ dung môi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ (15/1) sau đó tinh chế qua cột YMC-18 với $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/2,5) thu được hợp chất **AH9** (16 mg) và hợp chất **AH10** (28 mg). Phân đoạn E5H (596 mg) được chạy qua cột chiết pha rắn SPE với $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (0/1-1/0) thu được 2 hợp chất **AH5** (10 mg) và **AH6** (5 mg).

Lớp nước thu hồi dung môi thu được cao chiết, tái hòa tan và cho qua cột Diaion HP-20 rửa giải với dung môi $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (0/100-100/0) thu được 4 phân đoạn W1-W4. Phân đoạn W2 (61,0 g) được phân tách trên cột silica gel với hệ dung môi

$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (100/0-0/100) thu được 10 phân đoạn W2A-W2J. Phân đoạn W2D (18,4 g) tiến hành tinh chế qua các cột silica gel $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (65/35/8) và cột RP-18 với hệ dung môi $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4/1), đồng thời kết tinh trong dung môi MeOH thu được hợp chất **AH16** (1,5 g).



Hình 3.6. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ phân đoạn nước loài *A. hiepiana*

Phân đoạn W2F (9,5 g) được tách thành 10 phân đoạn W2F1-W2F10 dùng hệ môi $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3/1/0,2). Phân đoạn W2F10 (1,7 g) được cho qua cột Sephadex LH-20 với hệ dung môi $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2/1) và tinh chế qua cột silica gel với hệ dung môi $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3/1/0,2) và cột RP-18 với hệ dung môi $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (6/1) thu được hợp chất **AH2** (15 mg).

Tương tự đối với phân đoạn W2J (16,8 g) được cho qua cột Sephadex LH-20 với hệ dung môi gradient $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (25%-100% MeOH) thu được 5 phân đoạn, W2J1-W2J5. Phân đoạn W2J1 (3,5 g) được tiếp tục phân lập qua cột silica gel với hệ dung môi $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (2/1) thu được 7 phân đoạn W2J1A-W2J1G. Phân đoạn W2J1F (1,7 g) tinh chế qua cột RP-C18 dùng hệ dung môi $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/3-1/0), tiếp theo qua cột silica gel với hệ dung môi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (70/30/5), thu được hợp chất **AH3** (50 mg), **AH4** (28 mg).

Phân đoạn W2J2 (5,0 g) được tinh chế qua cột silica gel $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (2/1), và cột YMC-18 với hệ dung môi $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1), thu được hai hợp chất **AH7** (10 mg) và **AH8** (5 mg).

3.6. Thông số vật lý và dữ kiện phổ của các hợp chất phân lập từ loài *A. hiepiana*

3.6.1. Hợp chất AH1: 3-O-(α -L-arabinopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl olean-12-en oic acid

Chất bột vô định hình, màu trắng. Phổ IR (ν_{\max}) cm^{-1} : 3383, 2940, 2835, 1693, 1083. Phổ khối ESI-MS: m/z 751,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $M = 750$. Công thức phân tử: $\text{C}_{42}\text{H}_{68}\text{O}_{11}$. Phổ ^1H NMR (Pyridine- d_5 , 500 MHz) và ^{13}C NMR (Pyridine- d_5 , 125 MHz) xem bảng 4.14.

3.6.2. Hợp chất AH2: Araliasaponin IV

Chất bột vô định hình, màu trắng. Phổ IR (ν_{\max}) cm^{-1} : 3393, 2928, 2870, 1741, 1070. Phổ khối HR-ESI-MS: m/z 1097,5513 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Tính toán lý thuyết cho công thức $\text{C}_{53}\text{H}_{86}\text{O}_{22}\text{Na}$ là 1097,5503). $M = 1074$. Công thức phân tử: $\text{C}_{53}\text{H}_{86}\text{O}_{22}$. Phổ ^1H NMR (Pyridine- d_5 , 500 MHz) và ^{13}C NMR (Pyridine- d_5 , 125 MHz) xem bảng 4.16.

3.6.3. Hợp chất AH3: Congmujingnoside B

Chất bột vô định hình, màu trắng. Phổ IR (ν_{\max}) cm^{-1} : 3389, 2931, 1729, 1043. Phổ khối HR-ESI-MS: m/z 1259,6008 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Tính toán lý thuyết cho công thức $\text{C}_{59}\text{H}_{96}\text{O}_{27}\text{Na}$ là 1259,6037). $M = 1236$. Công thức phân tử: $\text{C}_{59}\text{H}_{96}\text{O}_{27}$. Phổ ^1H NMR (Pyridine- d_5 , 500 MHz) và ^{13}C NMR (Pyridine- d_5 , 125 MHz) xem bảng 4.17.

3.6.4. Hợp chất AH4: 3-O-([β -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]-[β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]- α -L-arabinopyranosyl) oleanolic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester (Hợp chất mới)

Chất bột vô định hình, màu trắng. Phổ IR (ν_{\max}) cm^{-1} : 3389, 2927, 2854, 1742, 1075. Phổ khối HR-ESI-MS: m/z 1229,5934 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Tính toán lý thuyết cho công thức $\text{C}_{58}\text{H}_{94}\text{O}_{26}\text{Na}$ là 1229,5926). $M = 1206$. Công thức phân tử: $\text{C}_{58}\text{H}_{94}\text{O}_{26}$. Phổ ^1H NMR (Pyridine- d_5 , 500 MHz) và ^{13}C NMR (Pyridine- d_5 , 125 MHz) xem bảng 4.15.

3.6.5. Hợp chất AH5: Quercetin

Chất bột, màu vàng. Phổ khối ESI-MS: m/z 300,9 $[\text{M}-\text{H}]^-$, m/z 303,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $M = 302$. Công thức phân tử: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_7$. Phổ ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ ppm: 6,20 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-6), 6,41 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-8), 7,75 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2'), 6,91 (1H, dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, H-5'), 7,65 (1H, d, $J = 8,5$, H-6').

Phổ ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ ppm: 148,0 (C-2), 137,2 (C-3), 177,3 (C-4), 162,5 (C-5), 99,2 (C-6), 165,6 (C-7), 94,4 (C-8), 158,2 (C-9), 104,5 (C-10), 124,2 (C-1'), 116,0 (C-2'), 146,2 (C-3'), 148,8 (C-4'), 116,2 (C-5'), 121,7 (C-6').

3.6.6. Hợp chất AH6: Apigenin 7-O- β -D-glucopyranoside

Chất bột, màu vàng. Phổ khối ESI-MS: m/z 430,9 [M-H]⁻, M = 432. Công thức phân tử: C₂₁H₂₀O₁₀.

Phổ ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm: 6,86 (1H, s, H-3), 6,45 (1H, d, J = 2,0 Hz, H-6), 6,84 (1H, d, J = 2,0 Hz, H-8), 7,96 (2H, d, J = 8,5 Hz, H-2', H-6'), 6,96 (2H, d, J = 8,5 Hz, H-3', H-5'), 5,07 (1H, d, J = 7,5 Hz, H-1''), 3,26 (1H, m, H-2''), 3,44 (1H, m, H-3''), 3,18 (1H, m, H-4''), 3,31 (1H, m, H-5''), 3,48 (1H, d, J = 6,0 Hz, H_a-6''), 3,72 (1H, dd, J = 11,5, 6,0 Hz, H_b-6''), 12,95 (s, 5-OH), 10,48 (brs, 4-OH).

Phổ ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ ppm: 164,3 (C-2), 103,1 (C-3), 182,0 (C-4), 161,1 (C-5), 99,6 (C-6), 163,0 (C-7), 94,9 (C-8), 157,0 (C-9), 105,3 (C-10), 121,0 (C-1'), 128,6 (C-2', C-6'), 116,0 (C-3', C-5'), 161,4 (C-4'), 99,9 (C-1''), 73,1 (C-2''), 77,2 (C-3''), 69,6 (C-4''), 76,4 (C-5''), 60,6 (C-6'').

3.6.7. Hợp chất AH7: Quercetin-3-O- β -D-glucopyranoside-7-O- α -L-rhampyranoside

Chất bột, màu vàng. Phổ khối ESI-MS: m/z 611,1 [M+H]⁺. M = 610.

Công thức phân tử: C₂₇H₃₀O₁₆. Phổ ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ ppm: 6,50 (1H, d, J = 2,0 Hz, H-6), 6,79 (1H, d, J = 2,0 Hz, H-8), 7,86 (1H, d, J = 2,5 Hz, H-2'), 6,90 (1H, d, J = 8,5 Hz, H-5'), 7,65 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz, H-6'), 5,25 (1H, d, J = 8,0 Hz, H-1''), 3,83 (1H, m, H-2''), 3,57 (1H, dd, J = 9,0, 4,0 Hz, H-3''), 3,85 (1H, m, H-4''), 3,49 (1H, m, H-5''), 3,65 (1H, dd, J = 6,0, 11,0 Hz, H_a-6''), 3,58 (1H, m, H_b-6''), 5,59 (1H, d, J = 1,5 Hz, H-1'''), 4,04 (1H, dd, J = 3,5, 2,0 Hz, H-2'''), 3,87 (1H, dd, J = 6,0, 3,0 Hz, H-3'''), 3,49 (1H, m, H-4'''), 3,62 (1H, dd, J = 9,0, 6,0 Hz, H-5'''), 1,27 (3H, d, J = 6,0, Hz, H-6''').

Phổ ¹³C NMR (CD₃OD, 125 MHz) δ ppm: 159,4 (C-2), 136,0 (C-3), 179,8 (C-4), 162,8 (C-5), 100,6 (C-6), 163,7 (C-7), 95,6 (C-8), 158,1 (C-9), 107,4 (C-10), 122,8 (C-1'), 117,8 (C-2'), 145,9 (C-3'), 150,2 (C-4'), 116,2 (C-5'), 123,2 (C-6'), 105,0 (C-1''), 73,2 (C-2''), 75,1 (C-3''), 72,1 (C-4''), 77,3 (C-5''), 62,0 (C-6''), 99,9 (C-1'''), 71,7 (C-2'''), 70,1 (C-3'''), 74,0 (C-4'''), 71,3 (C-5'''), 17,9 (C-6''').

3.6.8. Hợp chất AH8: Rutin

Chất bột, màu vàng. Phổ khối ESI-MS: m/z 609,2 [M-H]⁻ và m/z 611,0 [M+H]⁺. M = 610. Công thức phân tử C₂₇H₃₀O₁₆.

Phổ ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ ppm: 6,23 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-6), 6,42 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-8), 7,69 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2'), 6,90 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-5'), 7,65 (1H, dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, H-6'), 5,13 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-1''), 3,49 (1H, m, H-2''), 3,44 (1H, m, H-3''), 3,29 (1H, dd, $J = 5,0, 9,5$ Hz, H-4''), 3,35 (1H, m, H-5''), 3,82 (1H, dd, $J = 11,0, 1,0$ Hz, H-6''), 3,38 (1H, m, H-6''), 4,54 (1H, d, $J = 1,0$ Hz, H-1'''), 3,65 (1H, dd, $J = 1,5, 3,5$ Hz, H-2'''), 3,56 (1H, dd, $J = 4,5, 3,5$ Hz, H-3'''), 3,30 (1H, dd, $J = 9,0, 4,5$ Hz, H-4'''), 3,47 (1H, m, H-5'''), 1,14 (3H, d, $J = 6,0$ Hz, H-6''').

Phổ ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ ppm: 158,5 (C-2), 135,6 (C-3), 179,4 (C-4), 163,0 (C-5), 100,0 (C-6), 166,0 (C-7), 94,9 (C-8), 159,3 (C-9), 105,6 (C-10), 123,1 (C-1'), 117,7 (C-2'), 145,9 (C-3'), 149,8 (C-4'), 116,1 (C-5'), 123,6 (C-6'), 104,7 (C-1''), 75,7 (C-2''), 78,2 (C-3''), 71,4 (C-4''), 77,2 (C-5''), 68,6 (C-6''), 102,4 (C-1'''), 72,1 (C-2'''), 72,3 (C-3'''), 74,0 (C-4'''), 69,7 (C-5'''), 17,9 (C-6''').

3.6.9. Hợp chất AH9: Methyl 3,4-dihydroxybenzoate

Chất tủa, màu nâu. Phổ khối ESI-MS: m/z 169,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $M = 168$.

Công thức phân tử: $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$.

Phổ ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz): δ ppm 7,44 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2), 6,81 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5), 7,43 (1H, dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, H-6), 3,84 (3H, s, OCH_3).

Phổ ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ ppm: 122,6 (C-1), 117,4 (C-2), 146,2 (C-3), 151,7 (C-4), 115,9 (C-5), 123,6 (C-6), 168,9 (C-7), 52,2 (OCH_3)

3.6.10. Hợp chất AH10: Methyl caffeate

Chất rắn, màu trắng. Phổ khối ESI-MS: m/z 195,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $M = 194$.

Công thức phân tử: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$. Phổ ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ ppm: 7,05 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2), 6,79 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5), 6,95 (d, $J = 8,0, 2,0$ Hz, H-6), 7,55 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-1'), 6,26 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-2'), 3,77 (3H, s, OCH_3).

Phổ ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ ppm: 127,7 (C-1), 115,2 (C-2), 146,8 (C-3), 149,5 (C-4), 116,5 (C-5), 122,9 (C-6), 146,9 (C-1'), 114,9 (C-2'), 168,9 (C-3'), 52,0 (OCH_3)

3.6.11. Hợp chất AH11: Acid caffeic

Chất rắn, màu trắng. Phổ khối ESI-MS: m/z 179,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$. $M = 180$.

Công thức phân tử: $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$.

Phổ ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ ppm: 7,04 (1H, d, $J = 2,0$, H-2), 6,98 (1H, dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, H-6), 6,75 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5), 7,45 (1H, d, $J = 16,0$

Hz, H-1') và 6,23 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-2').

Phổ ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ ppm: 125,5 (C-1), 114,6 (C-2), 145,6 (C-3), 148,3 (C-4), 121,1 (C-5), 115,7 (C-6), 144,5 (C-1'), 114,6 (C-2'), 166,2 (C-3').

3.6.12. Hợp chất AH12: 2-Hydroxy-4-methoxybenzoic acid

Chất rắn, màu trắng. Công thức phân tử: $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$.

Phổ ^1H -NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ ppm: 7,41 (1H, t, $J = 8,5$ Hz, H-6), 6,61 (2H, m, H-5, H-3), 3,98 (3H, s, H-2').

Phổ ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ ppm: 104,0 (C-1), 161,0 (C-2), 103,1 (C-3), 164,3 (C-4), 111,6 (C-5), 136,3 (C-6), 172,9 (C-1'), 57,2 (OCH_3).

3.6.13. Hợp chất AH13: Methyl- α -L-rhamnopyranoside

Chất dạng dầu, màu vàng nâu. Phổ khối ESI-MS: m/z 179,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $M = 178$.

Công thức phân tử: $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_5$. Phổ ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ ppm: 4,58 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-1), 3,80 (1H, dd, $J = 3,0, 1,5$ Hz, H-2), 3,63 (1H, dd, $J = 9,5, 3,0$ Hz, H-3), 3,39 (1H, d, $J = 9,5$ Hz, H-4), 3,56 (1H, m, H-5), 1,29 (1H, d, $J = 6,0$ Hz, H-6), 3,67 (3H, s, OCH_3).

Phổ ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ ppm: 102,8 (C-1), 72,1 (C-2), 72,4 (C-3), 73,9 (C-4), 69,6 (C-5), 18,0 (C-6), 55,1 (OCH_3)

3.6.14. Hợp chất AH14: Methyl- α -D-glucopyranoside

Chất dạng dầu, không màu. Phổ khối ESI-MS: m/z 195,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $M = 194$.

Công thức phân tử: $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_6$. Phổ ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ ppm: 4,70, (1H, d, $J = 4,0$ Hz, H-1), 3,41 (1H, dd, $J = 3,5, 9,5$ Hz, H-2) 3,64 (1H, dd, $J = 9,5, 9,5$ Hz, H-3), 3,31 (1H, dd, $J = 9,5, 9,5$ Hz, H-4), 3,55 (1H, ddd, $J = 9,5, 5,5, 2,5$ Hz, H-5), 3,83 (1H, dd, $J = 12,0, 2,0$ Hz, H_a -6), 3,70 (1H, dd, $J = 12,0, 5,5$ Hz, H_b -6).

Phổ ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ ppm: 101,2 (C-1), 71,7 (C-2), 73,5 (C-3), 73,5 (C-4), 75,1 (C-5), 62,7 (C-6), 55,6 (OCH_3).

3.6.15. Hợp chất AH15: Kaempferitrin

Chất bột, màu vàng, có số liệu phổ NMR, MS và giá trị $R_f = 0,5$, (trên bản mỏng pha thường với hệ dung môi chloroform-methanol-nước 3/1/0,1), tương ứng với hợp chất AD15.

3.6.16. Hợp chất AH16: Matesaponin 1

Chất bột, màu trắng, có số liệu phổ NMR, giá trị $R_f = 0,5$ (trên bản mỏng pha thường với hệ dung môi ethyl acetate-methanol-acid formic-nước 50/8/3/6) và giá trị

$R_f = 0,6$ (trên bản mỏng pha đảo C-18 với hệ dung môi MeOH: H₂O 90%), tương ứng với hợp chất **AD3**

3.6.17. Hợp chất AH17: Acid ursolic

Chất bột, màu trắng, số liệu phổ và giá trị $R_f = 0,5$ (trên bản mỏng pha thường với hệ dung môi dichloromethane/acetone 6/1), tương ứng với hợp chất **AD1**.

3.6.18. Hợp chất AH18: Kaempferol

Chất bột, màu vàng, số liệu phổ và giá trị $R_f = 0,5$ (bản mỏng pha thường với hệ dung môi chloroform/methanol/nước 3/1/0,1), tương ứng với hợp chất **AD11**.

3.6.19. Hợp chất AH19: Kaempferol 3-O- β -D-glucopyranosyl-7-O- α -L-rhamnopyranoside

Chất bột, màu vàng, số liệu phổ và giá trị $R_f = 0,4$ (bản mỏng pha thường với hệ dung môi chloroform-methanol-nước 3/1/0,1), tương ứng với hợp chất **AD12**.

3.6.20. Hợp chất AH20: Kaempferol-7-O- α -L-rhamnoside

Chất bột, màu vàng, số liệu phổ và giá trị $R_f = 0,4$ (bản mỏng pha thường với hệ dung môi chloroform-methanol-nước 5/1/0,1), tương ứng với hợp chất **AD14**.

3.6.21. Hợp chất AH21: β -sistosterol

Chất bột, màu trắng, có số liệu phổ và giá trị $R_f = 0,5$ (trên bản mỏng pha thường với hệ dung môi *n*-hexane-EtOAc 2/1), tương ứng với hợp chất **AD18**.

3.7. Thủy phân xác định các gốc đường

Thủy phân các hợp chất triterpenoid saponin mới (**AD10**, **AH4**) dựa theo phương pháp của nhóm tác giả M. Haddad [122]. Mỗi saponin (2 mg) cho phản ứng với CH₃COOH 2 N (5 mL) trong 2 h ở 100°C. Sau đó, đem dung dịch sau thủy phân trích với CHCl₃ (3 x 5 mL). Lốp nước được loại bớt dung môi và được tiến hành chấm sắc ký TLC giải ly bằng hệ dung môi chloroform: acid acetic: nước 6/7/1 so với các đường chuẩn (L-arabinose $R_f = 0,61$; D-glucose $R_f = 0,55$; D-xylose $R_f = 0,63$) [123].

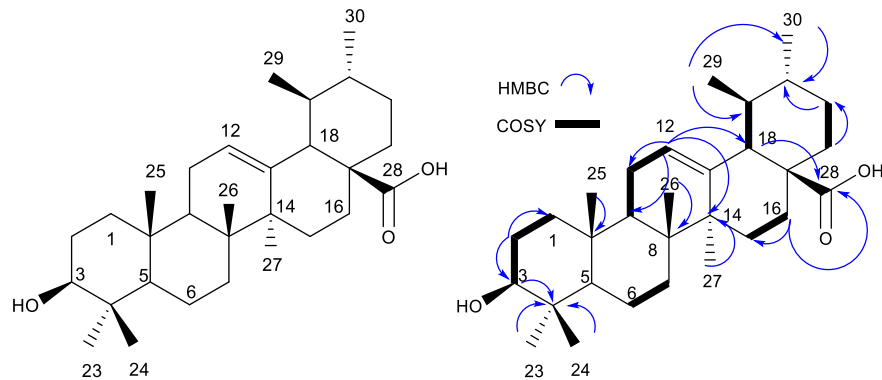
CHƯƠNG 4. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

4.1. Kết quả nghiên cứu và xác định cấu trúc các hợp chất phân lập từ loài *A. dasyphylla*

Từ dịch chiết MeOH của lá loài *A. dasyphylla* đã phân lập được 21 hợp chất bao gồm:

- 01 Hợp chất triterpene saponin mới: **AD10**
- 01 Hợp chất lignan mới: **AD17**
- 12 Hợp chất triterpene đã biết: **AD1, AD2, AD3, AD4a, AD4b, AD5a, AD5b, AD6a, AD6b, AD7, AD8, AD9**
- 06 Hợp chất flavonoid: **AD11, AD12, AD13, AD14, AD15** và **AD16**
- 01 Hợp chất sterol: **AD18**

4.1.1. Hợp chất **AD1**: *Acid ursolic*



Hình 4.1. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất **AD1**

Hợp chất **AD1** được phân lập dưới dạng bột màu trắng.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **AD1** xuất hiện peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ tại m/z 457,2 (Hình PL 5) và $[M-H]^-$ tại m/z 455,4 (Hình PL 6), do đó khối lượng của hợp chất $MW = 456$, phù hợp với công thức phân tử là $C_{30}H_{48}O_3$.

Phổ 1H NMR (Hình PL 1) của chất **AD1** mang đặc trưng của một triterpen khung ursane với sự xuất hiện tín hiệu của 7 nhóm methyl tại δ_H 1,17 (s, H-23), 0,94 (s, H-24), 0,80 (s, H-25), 0,96 (s, H-26), 1,15 (s, H-27), 0,95 (d, $J = 6,5$ Hz, H-29), 0,89 (d, $J = 6,0$ Hz, H-30), đồng thời xuất hiện tín hiệu của một proton olefinic tại δ_H 5,42 (t, $J = 4,0$ Hz, H-12), và tín hiệu của một proton của nhóm methine gắn với OH tại δ_H 3,40 (dd, $J = 9,0, 7,0$ Hz, H-3).

Phổ ^{13}C NMR (Hình PL 2) kết hợp phổ HSQC (Hình PL 4) cho thấy sự xuất hiện tín hiệu 30 carbon trong đó gồm: 6 carbon methine, 9 carbon methylen, 7 carbon

methyl, 6 carbon bậc bốn, 1 carbon hydroxymethine (δ_C 77,9) và 1 carbon carboxyl (δ_C 179,9). Phổ ^{13}C NMR xác nhận sự có mặt của hai carbon olefinic tại δ_C 125,4 (C-12) và δ_C 138,9 (C-13).

Phổ HMBC (Hình PL 3), xuất hiện tương tác của các proton H-23 (δ_H 1,17), H-24 (δ_H 0,94), H-3 (δ_H 3,40) với carbon C-4 (δ_C 39,0), tương tác giữa proton H-12 (δ_H 5,42) với các carbon C-11 (δ_C 23,4), C-14 (δ_C 42,2), C-9 (δ_C 47,8), C-18 (δ_C 53,3), tương tác giữa proton H-29 (δ_H 0,95) với C-19 (δ_C 39,2), và tương tác giữa các proton H-16 [δ_H 2,05 m, 1,93 m], H-18 (δ_H 2,54) với carbon C-28 (δ_C 179,9) xác nhận các mảnh cấu trúc quan trọng của hợp chất **AD1**.

Kết hợp thông tin các phổ và so sánh với dữ liệu công bố [124] có thể kết luận hợp chất **AD1** là acid ursolic với cấu trúc như hình 4.1.

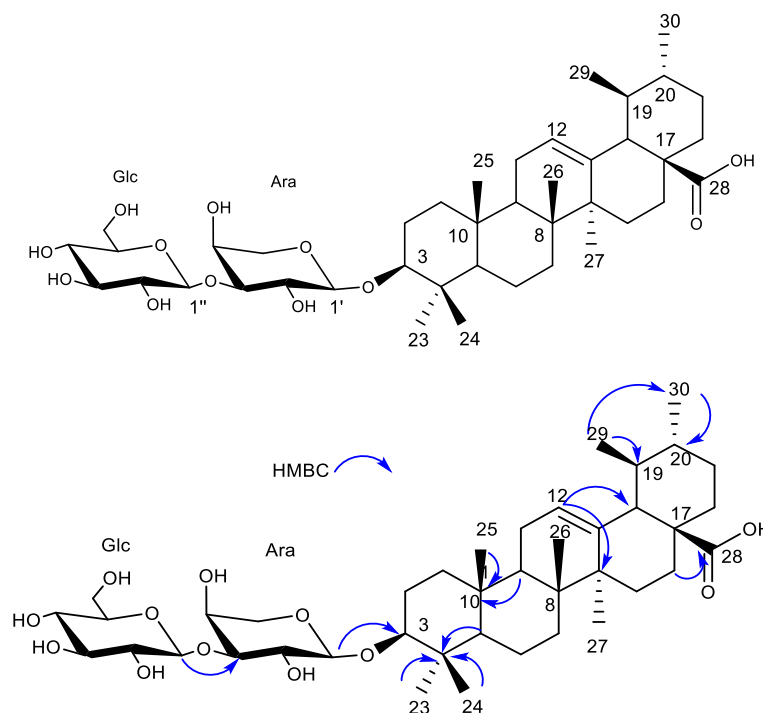
Bảng 4.1. Số liệu phổ hợp chất **AD1**

C	* δ_C	^{a,b} δ_C	DEPT	^{a,c} δ_H dạng peak (J, Hz)	HMBC (H→C)	COSY (H→H)
1	39,2	38,8	CH ₂	1,46 m/0,87 m	10, 3, 5	1, 2
2	28,2	27,5	CH ₂	1,80 m/1,77 m	1, 3, 4, 10	3, 1
3	78,2	77,9	CH	3,40 dd (9,0, 7,0)	23, 24, 4	2
4	39,6	39,0	C	-		
5	55,9	55,6	CH	0,76 d (11,5)	24, 6, 23, 7, 10	
6	18,8	18,5	CH ₂	1,51 m/1,28 m	24, 26, 10, 8, 4, 5, 23	6, 7
7	33,7	33,3	CH ₂	1,49 m/1,27 m	26, 11, 8, 5, 9	
8	40,1	39,7	C	-		
9	48,1	47,8	CH	1,54 m	26, 11, 8, 14	11
10	37,5	37,0	C	-		
11	23,7	23,4	CH ₂	1,91 dt (4,5, 2,0) 1,88 m	8, 9, 12, 13	9, 12
12	125,7	125,4	CH	5,42 t (4,0)	11, 14, 9, 18	11
13	139,3	138,9	C	-		
14	42,6	42,2	C	-		
15	28,8	28,4	CH ₂	2,23 td (13,5, 5,0) 1,14 m	14, 27, 13, 17	15, 16
16	25,0	24,6	CH ₂	2,05 td (13,5, 4,5) 1,93 dt (5,0, 2,0)	15, 17, 28, 14, 18	16, 15
17	48,1	47,8	C	-		
18	53,6	53,3	CH	2,54 d (11,5)	16, 14, 17, 12, 28	19
19	39,5	39,2	CH	1,40 m	29, 30, 20, 17	18
20	39,4	39,1	CH	0,94 m	18	
21	31,1	30,8	CH ₂	1,42 m/1,32 m	20, 17	
22	37,4	37,1	CH ₂	1,86 m/1,85 m	16, 21, 18, 28, 20	

23	28,8	28,5	CH ₃	1,17 s	4, 5	
24	16,5	16,3	CH ₃	0,94 s	23, 3, 5, 4	
25	15,7	15,4	CH ₃	0,80 s	10, 1, 9, 5	
26	17,5	17,2	CH ₃	0,96 s	7, 14, 9	
27	24,0	23,6	CH ₃	1,15 s	13, 14, 15	
28	179,7	179,9	C	-		
29	17,5	17,2	CH ₃	0,95 (d, 6,0)	17	
30	21,4	21,1	CH ₃	0,89 (d, 6,0)	20, 21	

*Số liệu ¹³C NMR của acid ursolic [124]. ^aĐo trong pyridine-*d*₅, ^b125, ^c500 MHz

4.1.2. Hợp chất AD2: 3-O-β-D-glucopyranosyl(1→3)-α-L-arabinopyranosyl ursolic acid



Hình 4.2. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **AD2**

Hợp chất **AD2** được phân lập dưới dạng bột màu trắng.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **AD2** xuất hiện peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ tại m/z 751,3 do đó khối lượng phân tử của hợp chất là $MW = 750$, phù hợp với công thức phân tử là $C_{41}H_{66}O_{12}$.

Phổ ¹H NMR (Hình PL 8) của hợp chất **AD2** có nhiều điểm tương đồng với hợp chất **AD1**, bao gồm các tín hiệu đặc trưng của một proton olefinic tại δ_H 5,27 (t, $J = 3,5$ Hz, H-12), tín hiệu của 7 nhóm methyl tại δ_H 1,08 (s, H-23), 0,87 (s, H-24), 0,99 (s, H-25), 0,84 (s, H-26), 1,14 (s, H-27), 0,91 (d, $J = 6,5$ Hz, H-29), và 0,99 (d, $J = 6,5$ Hz, H-30). Đồng thời, phổ ¹H NMR của hợp chất **AD2** xuất hiện tín hiệu 2 proton anomer tại δ_H 4,57 (d, $J = 7,5$ Hz) và δ_H 4,31 (d, $J = 7,5$ Hz).

Phổ ^{13}C NMR (Hình PL 9) kết hợp phổ DEPT (Hình PL 10) của hợp chất **AD2** xuất hiện tín hiệu của cặp carbon olefinic tại δ_{C} 126,9 (C-12) và 139,7 (C-13), tín hiệu của một nhóm carboxyl tại δ_{C} 180,4 (C-28), tín hiệu của 7 nhóm methyl tại δ_{C} 28,6 (C-23), 17,1 (C-24), 16,1 (C-25), 17,7 (C-26), 24,1 (C-27), 17,6 (C-29), 21,6 (C-30). tín hiệu của hai carbon anomer tại δ_{C} 107,1 (C-1') và 105,4 (C-1''), tín hiệu của các carbon hydroxymethine gốc đường nằm trong vùng từ δ_{C} 62,4 - 83,84 ppm. Qua thông tin phổ ^1D NMR của hợp chất **AD2**, cho thấy hợp chất này là dẫn xuất của acid ursolic với khung ursan-12-en và 2 đơn vị đường, bao gồm 1 gốc đường arabinopyranosyl (Ara) và 1 gốc đường glucopyranosyl (Glc).

Phổ HMBC (Hình PL 11) của hợp chất **AD2** xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton anomer tại δ_{H} 4,31 (H-1', Ara) với carbon C-3 (δ_{C} 90,94), tương tác giữa proton anomer tại δ_{H} 4,57 (H-1'', Glc) với carbon C-3' (δ_{C} 83,84, Ara). Do đó, có thể khẳng định gốc đường Ara gắn vào vị trí C-3 và gốc đường Glc gắn vào vị trí C-3' của gốc đường Ara, nên tại vị trí C-3 sẽ có liên kết với gốc đường Glc(1 \rightarrow 3)Ara thông qua nguyên tử oxygen.

Từ thông tin các phổ, kết hợp so sánh với hợp chất tương tự phân lập từ loài *A. decaisneana* [26], *Patrinia scabiosaefolia* [125] có thể kết luận hợp chất **AD2** là 3-O- β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl ursolic acid có cấu trúc như hình 4.2.

Bảng 4.2. Số liệu phổ hợp chất **AD2**

C	* δ_{C}	^{a,b} δ_{C}	DEPT	^{a,c} δ_{H} dạng peak (J, Hz)	HMBC (H \rightarrow C)
1	39,0	40,0	CH ₂	1,66 m/1,00 m	
2	26,7	27,1	CH ₂	1,85 m/1,71 m	
3	88,8	90,5	CH	3,18 dd (11,0, 4,0)	1', 23
4	40,0	40,8	C	-	
5	56,0	57,1	CH	0,80 d (11,0)	4
6	18,5	19,3	CH ₂	1,58 m/1,42 m	
7	33,6	34,3	CH ₂	1,55 m	27
8	39,7	40,4	C	-	
9	48,1	49,0	CH	1,58 m	10, 25, 26
10	37,0	37,9	C	-	
11	24,0	24,4	CH ₂	1,95 m/1,91 m	13
12	125,5	126,9	CH	5,25 t (3,5)	14
13	139,5	139,7	C	-	
14	42,6	43,3	C	-	
15	28,8	29,2	CH ₂	1,95 m/1,10 m	

16	25,1	25,3	CH ₂	2,05 m/1,67 m	28
17	48,2	49,0	C	-	
18	53,7	54,4	CH	2,22 d (11,5)	12, 13
19	39,6	40,4	CH	1,39 m	
20	39,5	40,2	CH	1,00 m	
21	31,2	31,8	CH ₂	1,52 m/1,36 m	
22	37,6	38,1	CH ₂	1,70 m/1,66 m	
23	28,2	28,6	CH ₃	1,08 s	24, 5, 3
24	17,0	17,1	CH ₃	0,87 s	1, 2, 3, 5
25	15,7	16,1	CH ₃	0,99 s	10, 1, 9, 5
26	17,5	17,7	CH ₃	0,84 s	8, 14, 9, 7
27	23,9	24,1	CH ₃	1,14 s	14, 13
28	180,5	180,4	C	-	
29	17,6	17,6	CH ₃	0,91 d (6,5)	19, 18
30	21,5	21,6	CH ₃	0,99 d (6,5)	20, 21
3- <i>O</i> -Ara					
1'	107,4	107,1	CH	4,31 d (7,5)	3
2'	71,9	72,1	CH	3,72 dd (9,0, 7,5)	3', 1'
3'	84,2	83,8	CH	3,66 dd (9,0, 3,0)	1'', 2'
4'	69,3	69,5	CH	4,04 m	3'
5'	66,9	66,6	CH ₂	3,57 d (11,5) 3,88 dd (11,5, 2,5)	4', 1'
Glc					
1''	106,3	105,4	CH	4,57 d (7,5)	3'
2''	75,7	75,4	CH	3,31 m	3'', 1''
3''	78,4	77,7	CH	3,39 m	4'', 2''
4''	71,6	71,2	CH	3,37 m	5''
5''	78,7	77,9	CH	3,31 m	1''
6''	62,7	62,4	CH ₂	3,69 dd (12,0, 5,0) 3,85 dd (12,0, 2,5)	

*Số liệu ¹³C NMR của 3-*O*-β-D-glucopyranosyl (1→3)-α-L-arabinopyranosyl ursolic acid, pyridine-*d*₅, 100 MHz [125]. ^aĐo trong CD₃OD, ^b125 MHz, ^c500 MHz

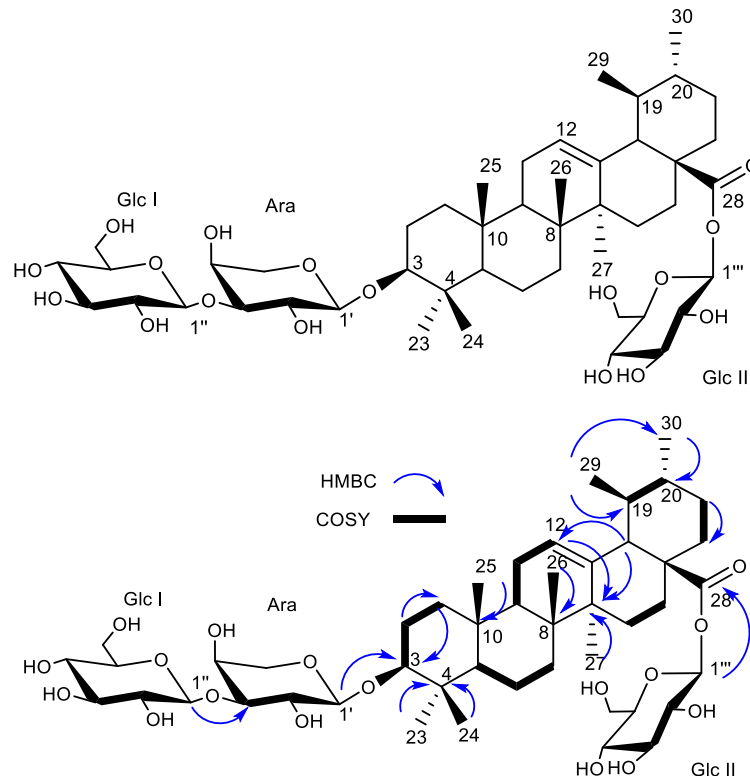
4.1.3. Hợp chất AD3: Matesaponin 1

Hợp chất **AD3** được phân lập dưới dạng bột màu trắng.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **AD3** xuất hiện peak ion giả phân tử [M+H]⁺ tại *m/z* 913,5 (Hình PL 20) do đó khối lượng phân tử của hợp chất là MW = 912 phù hợp với công thức phân tử là C₄₇H₇₆O₁₇.

Phân tích phổ ¹D và ²D NMR của hợp chất **AD3** cho thấy đây cũng là một dẫn xuất của acid ursolic, với các tín hiệu tương đối đặc trưng xuất hiện trên phổ ¹H NMR (Hình PL 15) bao gồm tín hiệu của một proton olefinic δ_H 5,38 (t, *J* = 3,5 Hz, H-12),

7 nhóm methyl tại δ_H 1,23 (s, H-23), 0,90 (s, H-24), 0,80 (s, H-25), 1,06 (s, H-26), 1,18 (s, H-27), 0,89 (d, $J = 6,5$, H-29), 0,85 (d, $J = 6,5$, H-30), tín hiệu của một proton của nhóm hydroxymethine tại δ_H 3,30 (dd, $J = 12,0, 4,5$ Hz, H-3) và một proton của nhóm methine tại δ_H 2,45 (1H, d, $J = 11,5$ Hz, H-18). Đồng thời, trên phổ 1H NMR xuất hiện tín hiệu của 3 proton anomer tại δ_H 6,14 (d, $J = 8,0$ Hz), 5,26 (d, $J = 8,0$ Hz), và 4,71 (d, $J = 7,5$ Hz) và tín hiệu của các nhóm hydroxymethine của các gốc đường xuất hiện trong vùng từ 3-5 ppm. Tương ứng với các tín hiệu của phổ 1H NMR, trên phổ ^{13}C NMR (Hình PL 16) kết hợp phổ DEPT (Hình PL 17) xuất hiện tín hiệu đặc trưng của khung ursane-12-en với hai carbon olefinic tại δ_C 138,2 (C-13) và 125,9 (C-12) và tín hiệu của một nhóm carboxyl tại δ_C 176,3 (C-28), 7 nhóm methyl tại δ_C 28,0 (C-23), 16,8 (C-24), 15,5 (C-25), 17,4 (C-26), 23,6 (C-27), 17,2 (C-29), 21,1 (C-30). Tín hiệu của 3 carbon anomer tại δ_C 95,4 (C-1'''), 105,4 (C-1'') và 106,8 (C-1'). Khi so sánh số liệu phổ với hợp chất 3-*O*- β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl ursolic acid (**AD2**) cho thấy **AD3** có cấu trúc hoàn toàn tương tự, điểm khác nhau là **AD3** có sự xuất hiện thêm tín hiệu của 1 gốc đường ở vị trí C-28.



Hình 4.3. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY của hợp chất **AD3**

Phổ HSQC (Hình PL18) xác định các tương tác giữa các proton và các carbon tương ứng. Qua đó, cho phép xác định trong cấu trúc phân tử có 3 gốc đường bao gồm 1 gốc đường arabinopyranosyl và 2 gốc đường glucopyranosyl.

Phổ HMBC (Hình PL 19) xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton anomer tại δ_H 4,71 (H-1', Ara) với carbon C-3 (δ_C 88,6), tương tác giữa proton anomer tại δ_H 5,26 (H-1'', Glc I) và carbon C-3' (δ_C 83,5, Ara) tương tự như **AD2**. Đồng thời, xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton anomer tại δ_H 6,14 (H-1''', Glc II) và carbon C-28 (δ_C 176,3), điều đó cho thấy gốc đường Glc II gắn vào vị trí C-28 của khung aglycone. Với hằng số tương tác 7,5-8,0 Hz có thể khẳng định các gốc đường glucose ở cấu hình β .

Từ các số liệu phổ kết hợp so sánh tài liệu tham khảo có thể kết luận rằng hợp chất **AD3** là 3-*O*- β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl ursolic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester có tên thường dùng là Matesaponin 1 như trên hình 4.3. Hợp chất này cũng được tìm thấy từ các loài *Ilex paraguariensis* [126], *A. decaisneana* [127].

Bảng 4.3. Số liệu phổ hợp chất **AD3**

C	* δ_C	^{a,b} δ_C	DEPT	^{a,c} δ_H dạng peak (J, Hz)	HMBC (H \rightarrow C)	COSY (H \rightarrow H)
1		38,8	CH ₂	1,47 m/0,89 m	3	1, 2
2		26,4	CH ₂	2,06 m/1,78 m		3, 2
3	88,6	88,6	CH	3,30 dd (12,0, 4,5)	1', 23, 24, 4	2
4		39,3	C	-		
5		55,7	CH	0,73 d (11,5)	25, 23, 10, 7	6
6		18,3	CH ₂	1,39 m/1,18 m		5
7		33,3	CH ₂	1,43 m/1,29 m	27	
8		39,9	C	-		
9		47,8	CH	1,50 m	10, 25, 26, 11, 8	11
10		36,7	C	-		
11		23,4	CH ₂	1,91 m/1,85 m	13, 12, 8	12
12	125,9	125,9	CH	5,37 m	14	11
13	138,3	138,2	C	-		
14		42,2	C	-		
15		28,4	CH ₂	2,34 m/1,15 m		15, 16
16		24,4	CH ₂	2,02 m/1,92 m	28	16, 15
17		48,2	C	-		
18		53,1	CH	2,44 d (11,5)	12, 13, 14, 17	19
19		39,1	CH	1,37 m		18
20		38,9	CH	0,84 m		
21		30,5	CH ₂	1,29 m/1,20 m		22
22		36,5	CH ₂	1,82 m/1,68 m	21	21
23		28,0	CH ₃	1,23 s	24, 5, 3, 4	
24		16,8	CH ₃	0,90 s	23, 4, 3, 5	

25		15,5	CH ₃	0,80 s	10, 9, 5	
26		17,4	CH ₃	1,06 s	8, 14, 9, 7	
27		23,6	CH ₃	1,18 s	8, 14	
28	176,1	176,3	C	-		
29		17,2	CH ₃	0,89 d (6,5)	30, 19	
30		21,1	CH ₃	0,85 d (6,5)	20, 29	
3-O-Ara						
1'	107,2	106,8	CH	4,71 d (7,5)	3	2'
2'	71,7	71,4	CH	4,48 t (7,5)	3', 1'	1'
3'	83,9	83,5	CH	4,20 m	1'', 2'	4'
4'	69,1	68,7	CH	4,46 dd (12,0, 2,0)	3'	3'
5'	66,7	66,4	CH ₂	3,72 d (11,5) 4,18 m	4', 1',	5'
Glc I						
1''	106,0	105,4	CH	5,26 d (8,0)	3'	2''
2''	75,5	75,2	CH	4,00 m	4''	1''
3''	78,1	77,7	CH	4,19 m	5''	4''
4''	71,4	71,1	CH	4,08 t (9,5)		4''
5''	78,4	78,1	CH	3,93 m		6''
6''	62,5	62,2	CH ₂	4,22 dd (11,5, 5,0) 4,45 dd (11,5, 2,0)	4''	6'', 5''
Glc II						
1'''	95,5	95,4	CH	6,14 (d, 8,0)	28	2'''
2'''	73,9	73,6	CH	4,15 m	1''', 3'''	1'''
3'''	78,7	78,3	CH	4,24 m		
4'''	71,0	70,8	CH	4,20 m		5'''
5'''	78,9	78,8	CH	3,98 m	4'''	4'''
6'''	62,1	62,0	CH ₂	4,27 dd (12,0, 5,0) 4,38 dd (12,0, 2,0)	4''', 5'''	6'''

*Số liệu ¹³C NMR của Matesaponin 1 trong pyridine-*d*₅, 100 MHz [126].

^a Đo trong pyridine-*d*₅, ^b125 MHz, ^c500 MHz.

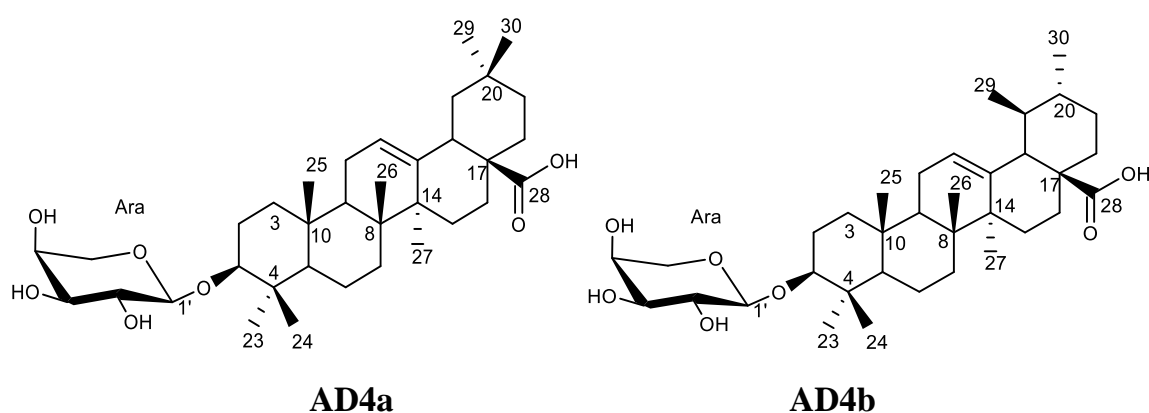
4.1.4. Hợp chất AD4: 3-O- α -L-arabinopyranosyl oleanolic acid; 3-O- α -L-arabinopyranosyl ursolic acid

Hợp chất AD4 được phân lập dưới dạng bột, màu trắng.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất AD4 xuất hiện peak ion giả phân tử [M+H]⁺ tại *m/z* 589,3 (Hình PL 27), vậy khối lượng của hợp chất MW = 588 phù hợp với công thức phân tử là C₃₅H₅₆O₇.

Phân tích thông tin các phổ có thể thấy hợp chất AD4 có cấu trúc khung triterpene và có chứa gốc đường. Trên phổ ¹H NMR (Hình PL 22) của hợp chất AD4 xuất hiện tín hiệu của các nhóm methyl và tín hiệu của hai proton olefinic tại δ_H 5,16

(1H, t, $J = 3,5$ Hz) và 5,13 (1H, t, $J = 3,5$ Hz), tín hiệu của proton anomer gốc đường tại δ_H 4,12 (d, $J = 5,0$ Hz, H-1'). Tương ứng trên phổ ^{13}C NMR (Hình PL 23) và phổ DEPT (Hình PL 24) xuất hiện tín hiệu của 2 cặp carbon olefinic xuất hiện đồng thời tại [δ_C 121,5 (C-12) và 143,8 (C-13)] và [δ_C 124,5 (C-12) và 138,2 (C-13)], tín hiệu của một cặp carbon của hai nhóm carboxyl tại δ_C 178,3 với tỉ lệ chiều cao peak $\sim 1:1$, cho thấy hợp chất **AD4** là một hỗn hợp của hợp hai chất có khung oleanane và khung ursane với tỉ lệ $\sim 50:50$. Bên cạnh đó các tín hiệu của một gốc đường arabinopyranosyl xuất hiện tại δ_C 105,8, 71,0, 72,7, 67,6, và 65,1 và tất cả các tín hiệu của gốc đường này đều thể hiện có sự trùng peak hoặc có gấp đôi tín hiệu cho phép khẳng định có sự xuất hiện của một gốc đường hoàn toàn tương tự đối với hai hợp chất.



Hình 4.4. Cấu trúc của hợp chất **AD4a** và **AD4b**

Phổ HMBC (Hình PL 25) của hợp chất **AD4** xác nhận tín hiệu tương tác giữa proton anomer tại δ_H 4,12 (H-1', Ara) và vị trí C-3 (δ_C 87,7), cho phép xác định gốc đường gắn vào vị trí C-3 của khung aglycone.

Kết hợp thông tin các phổ và so sánh với hợp chất phân lập từ loài *Cussonia paniculata* [128] có thể kết luận hợp chất **AD4** là một hỗn hợp trong đó hợp chất **AD4a** được xác định là 3-*O*- α -L-arabinopyranosyl oleanolic acid và **AD4b** được xác định là 3-*O*- α -L-arabinopyranosyl ursolic acid. Cấu trúc của hai hợp chất được biểu diễn trong hình 4.4.

Bảng 4.4. Số liệu phổ hợp chất **AD4a**

C	* δ_C	$a,b\delta_C$	DEPT	$a,c\delta_H$ dạng peak (J , Hz)	HMBC (H \rightarrow C)
1	38,8	38,0	CH ₂	1,52 m/0,91 m	
2	26,5	25,7	CH ₂	1,70 m/ 1,55 m	3
3	88,7	87,7	CH	3,01 dd (12,0, 4,0)	1', 24
4	39,5	39,0	C	-	
5	56,0	54,9	CH	0,72 d (11,5)	

6	18,5	17,8	CH ₂	1,45 m/1,28 m	
7	33,3	33,3	CH ₂	1,31 m/1,13 m	
8	39,8	39,0	C	-	
9	48,0	46,9	CH	1,48 t (9,0)	
10	37,0	36,3	C	-	
11	23,8	22,9	CH ₂	1,80 m	
12	122,5	121,5	CH	5,16 t (3,5)	14, 18
13	144,8	143,8	C		
14	42,2	41,3	C		
15	28,3	27,5	CH ₂	1,80 m/0,98 m	12, 13, 17
16	23,8	23,8	CH ₂	1,91 m/1,50 m	28
17	46,7	46,8	C	-	
18	42,0	40,8	CH	2,74 dd (13,5, 4,0)	12, 13, 19
19	46,6	45,7	CH ₂	1,61 m/1,06 m	
20	30,9	30,7	CH	-	
21	34,3	33,3	CH ₂	1,31 m/1,13 m	
22	33,3	32,6	CH ₂	1,54 m/1,24 m	
23	28,2	29,0	CH ₃	0,97 s	3, 24, 4, 5
24	17,0	16,5	CH ₃	0,75 s	
25	15,5	15,2	CH ₃	0,88 s	
26	17,4	16,8	CH ₃	0,76 s	
27	26,3	25,5	CH ₃	1,09 s	13, 14
28	180,1	178,3	C	-	
29	33,3	32,8	CH ₃	0,87 s	20, 19
30	23,8	23,4	CH ₃	0,87 s	20
3-O-Ara					
1'	107,1	105,8	CH	4,12 d (5,0)	3, 3'
2'	72,8	71,0	CH	3,32 m	
3'	74,5	72,7	CH	3,30 m	
4'	69,3	67,6	CH	3,60 m	
5'	66,4	65,1	CH ₂	3,33 m 3,65 dd (12,0, 3,0)	3', 1'

*Số liệu ¹³C NMR của hợp chất 3-O- α -L-arabinopyranosyl oleanolic acid đo trong pyridine-*d*₅ 125 MHz [128]. ^aĐo trong DMSO-*d*₆, ^b125 MHz, ^c500 MHz.

Bảng 4.5. Số liệu phổ hợp chất **AD4b**

C	* δ_C	^{a,b} δ_C	DEPT	^{a,c} δ_H dạng peak (J, Hz)	HMBC (H→C)
1	39,1	38,2	CH ₂	1,52 m/0,91 m	
2	26,8	25,7	CH ₂	1,70 m/1,55 m	3
3	89,3	87,7	CH	3,01 dd (12,0, 4,0)	1', 24
4	39,8	39,0	C	-	
5	56,1	54,9	CH	0,72 d (11,5)	
6	18,6	17,8	CH ₂	1,45 m/1,28 m	

7	33,6	33,3	CH ₂	1,31 m/1,13 m	
8	39,2	39,0	C	-	
9	48,1	47,0	CH	1,48 t (9,0)	
10	37,0	36,3	C	-	
11	23,7	22,9	CH ₂	1,80 m	
12	126,2	124,5	CH	5,13 t (3,5)	14, 18
13	138,5	138,2	C	-	
14	42,6	41,6	C	-	
15	28,7	27,5	CH ₂	1,80 m/0,98 m	12, 13, 17
16	25,0	23,8	CH ₂	1,91 m/1,50 m	28
17	48,1	48,0	C		
18	53,6	52,4	CH	2,10 d (11,5)	12, 13, 16, 19, 20, 14
19	39,6	38,5	CH	1,30 m	
20	40,2	38,4	CH	0,90 m	
21	30,9	30,2	CH ₂	1,42 m/1,27 m	
22	36,8	36,2	CH ₂	1,55 m	
23	28,0	28,9	CH ₃	0,97 s	3, 24, 4, 5
24	16,6	16,4	CH ₃	0,75 s	
25	15,8	15,1	CH ₃	0,88 s	
26	17,7	16,9	CH ₃	0,76 s	
27	23,8	23,2	CH ₃	1,04 s	13, 14
28	176,2	178,3	C		
29	17,4	17,0	CH ₃	0,81 d (6,5)	20, 19
30	21,3	21,0	CH ₃	0,91 d (6,5)	20
3-O-Ara					
1'	107,1	105,8	CH	4,12 d (5,0)	3, 3'
2'	72,8	71,0	CH	3,32 m	
3'	74,5	72,7	CH	3,30 m	
4'	69,3	67,6	CH	3,60 m	
5'	66,4	65,1	CH ₂	3,33 m, 3,65 dd (12,0, 3,0)	3', 1'

*Số liệu ¹³C NMR của hợp chất 3-O- α -L-arabinopyranosyl ursolic acid đo trong pyridine-*d*₅ 125 MHz [128]. ^aĐo trong DMSO-*d*₆, ^b125 MHz, ^c500 MHz.

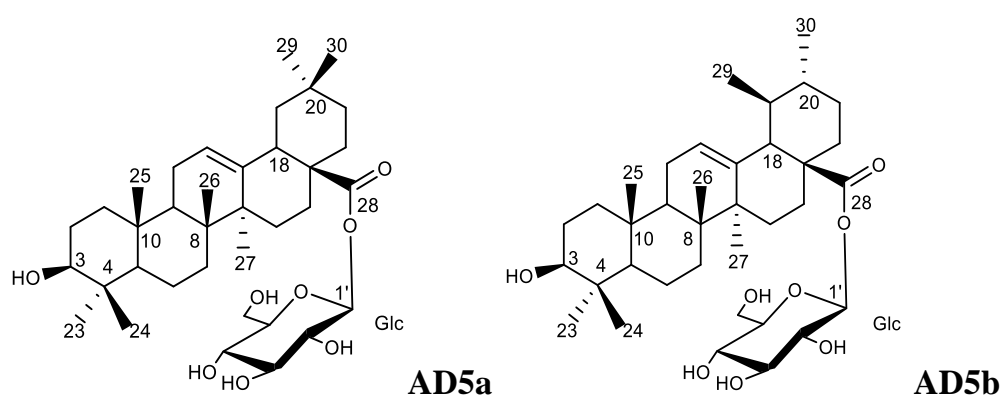
4.1.5. Hợp chất AD5: *Oleanolic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester, ursolic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester*

Hợp chất **AD5** được phân lập dưới dạng bột, màu trắng.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **AD5** xuất hiện peak ion giả phân tử $[M+H_2O]^+$ tại m/z 636,5 và $[M+H]^+$ m/z 619,5, (Hình PL 35), vậy khối lượng phân tử của hợp chất MW = 618, phù hợp với công thức phân tử là C₃₆H₅₈O₈.

Phân tích các phổ của hợp chất **AD5** có thể thấy hợp chất này có dạng khung triterpene và có chứa các gốc đường tương tự như các hợp chất đã phân tích ở trên.

Phổ ^1H NMR (Hình PL 29) của hợp chất **AD5** xuất hiện tín hiệu của các nhóm methyl và đồng thời xuất hiện tín hiệu của hai proton olefinic tại δ_{H} 5,42 (1H, t, $J = 4,0$ Hz), và 5,41 (1H, t, $J = 4,0$ Hz), tín hiệu của hai proton anomer gốc đường tại δ_{H} 6,24 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-1') và 6,18 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-1'). Tương ứng với các tín hiệu trên phổ ^{13}C NMR (Hình PL 30) của hợp chất **AD5** cũng đồng thời xuất hiện của hai cặp carbon olefinic tại [δ_{C} 122,7 (C-12) và 144,0 (C-13)] và [δ_{C} 126,0 (C-12) và 138,3 (C-13)], tín hiệu của hai carbon carboxyl tại δ_{C} 176,5 và 176,3 tương tự với phần aglycone của hợp chất **AD4**. Tín hiệu của hai gốc đường cùng xuất hiện tại δ_{C} 95,5, các tín hiệu còn lại của gốc đường đều xuất hiện theo cặp tại (δ_{C} 70,8 và 70,9), (δ_{C} 73,7 và 73,8), (δ_{C} 78,4 và 78,9).



Hình 4.5. Cấu trúc của hợp chất **AD5a** và **AD5b**

Phổ HMBC (Hình PL 32) của hợp chất **AD5** xác nhận tín hiệu tương tác giữa proton anomer tại δ_{H} 6,18 và carbon tại δ_{C} 176,3 (C-28); tương tác giữa proton tại δ_{H} 6,24 và carbon tại δ_{C} 176,5 (C-28) cho phép xác định gốc đường đều gắn vào vị trí C-28 của khung aglycone đối với cả hai hợp chất. Các thông tin từ phổ HMBC và COSY của hợp chất **AD5** có thể xác định được các vị trí trong gốc đường của hai hợp chất trong hỗn hợp.

Kết hợp thông tin các phổ và so sánh với hợp chất tương tự phân lập từ loài *A. armata* [12], *A. elata* [17], *A. cordata* [36], *Salicornia europaea* [129] có thể kết luận hợp chất **AD5a** là oleanolic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester và hợp chất **AD5b** được xác định là ursolic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester [130, 131]. Cấu trúc hai hợp chất **AD5a** và **AD5b** được biểu diễn như hình 4.5.

Bảng 4.6. Số liệu phổ hợp chất **AD5a**

C	* δ_{C}	^{a,b} δ_{C}	DEPT	^{a,c} δ_{H} dạng peak (J , Hz)	HMBC (H \rightarrow C)
1	39,0	39,0	CH ₂	1,51 m/0,90 m	
2	28,1	27,8	CH ₂	2,29 m/1,15 m	

3	78,1	78,0	CH	3,40 dd (8,0, 7,5)	4, 24
4	40,0	39,8	C	-	
5	55,9	55,7	CH	0,78 d (12,0)	
6	18,9	18,6	CH ₂	1,48 m/1,28 m	
7	33,2	33,0	CH ₂	1,48 m/1,30 m	
8	39,4	40,0	C		
9	48,2	47,9	CH	1,54 t (9,0)	25, 26, 8
10	37,4	37,2	C	-	
11	23,7	23,6	CH ₂	1,89 m	
12	122,6	122,7	CH	5,42 t (4,0)	18, 14
13	144,2	144,0	C	-	
14	42,2	42,0	C	-	
15	28,3	28,5	CH ₂	2,39 m/1,15 m	
16	23,5	23,2	CH ₂	2,04 m/1,92 m	28
17	47,0	48,3	C	-	
18	41,8	41,6	CH	3,15 dd (14,0, 4,0)	
19	46,4	46,1	CH ₂	1,73 m/1,21 m	
20	30,8	30,6	C	-	
21	34,0	33,8	CH ₂	1,32 m/1,04 m	
22	32,6	33,4	CH ₂	1,48 m/1,32 m	
23	28,8	28,6	CH ₃	1,18 s	24, 4, 5, 3
24	16,5	16,4	CH ₃	0,98 s	23, 5, 3, 4
25	15,6	15,4	CH ₃	0,87 s	10, 9
26	16,5	17,5	CH ₃	1,11 s	8
27	26,1	25,9	CH ₃	1,19 s	13, 14
28	176,5	176,5	C	-	
29	33,1	33,0	CH ₃	0,86 s	20
30	23,9	23,5	CH ₃	0,86 s	19
28-O-Glc					
1'	95,8	95,5	CH	6,24 d (8,0)	28
2'	74,2	73,7	CH	4,16 t (8,0)	1', 3', 5'
3'	78,1	78,4	CH	3,99 m	
4'	71,2	70,8	CH	4,26 (dd, 10,5, 5,5)	5'
5'	78,9	79,0	CH	3,99 m	
6'	62,3	61,9	CH ₂	4,30 dd (12,0, 5,0) 4,42 d (12,0)	4', 3'

*Số liệu ¹³C NMR của hợp chất oleanolic acid 28-O-β-D-glucopyranosyl ester đo trong pyridine-d₅ 125 MHz [129]. ^aĐo trong pyridine-d₅, ^b125 MHz, ^c500 MHz.

Bảng 4.7. Số liệu phổ hợp chất **AD5b**

C	*δ _C	^{a,b} δ _C	DEPT	^{a,c} δ _H (J = Hz)	HMBC (H→C)
1	39,2	39,0	CH ₂	1,51 m/0,90 m	
2	28,2	27,8	CH ₂	2,29 m/1,15 m	
3	78,2	78,0	CH	3,40 dd (8,0, 8,0)	4, 24

4	39,3	39,8	C	-	
5	55,8	55,7	CH	0,78 d (12,0)	
6	18,7	18,6	CH ₂	1,48 m/1,28 m	
7	33,6	33,0	CH ₂	1,48 m/1,30 m	
8	40,2	40,0	C	-	
9	48,4	47,9	CH	1,54 t (9,0)	25, 26, 14
10	37,3	37,2	C	-	
11	23,6	23,6	CH ₂	1,89 m	
12	126,1	126,0	CH	5,41 t (4,0)	14, 9, 11
13	138,4	138,3	C	-	
14	42,5	42,3	C	-	
15	28,6	28,5	CH ₂	2,39 m/1,15 m	
16	24,7	23,2	CH ₂	2,04 m/1,92 m	28
17	48,1	48,3	C	-	
18	53,3	53,2	CH	2,48 d (11,5)	14, 13, 28
19	39,1	39,2	CH	1,38 m	
20	30,8	39,0	CH	0,84 m	
21	28,8	30,6	CH ₂	1,31 m/1,22 m	
22	36,7	36,6	CH ₂	1,86 m/1,69 m	
23	28,1	28,6	CH ₃	1,18 s	3, 4, 5, 24
24	16,5	16,4	CH ₃	0,98 s	23, 3, 5
25	15,7	15,6	CH ₃	0,87 s	10
26	17,7	17,4	CH ₃	1,07 s	7, 9, 8
27	237	23,6	CH ₃	1,14 s	13, 14
28	176,1	176,3	C	-	
29	17,3	17,2	CH ₃	0,91 d (6,5)	19
30	21,2	21,1	CH ₃	0,86 d (6,5)	20
28-O-Glc					
1'	95,7	95,5	CH	6,18 d (8,0)	28
2'	74,0	73,8	CH	4,16 t (8,0)	1', 3', 5'
3'	79,1	78,9	CH	3,99 m	
4'	71,3	70,9	CH	4,26 dd (10,5, 5,5)	5'
5'	78,8	79,0	CH	3,99 m	
6'	62,4	62,1	CH ₂	4,30 dd (12,0, 5,0) 4,42 d (12,0)	4', 3'

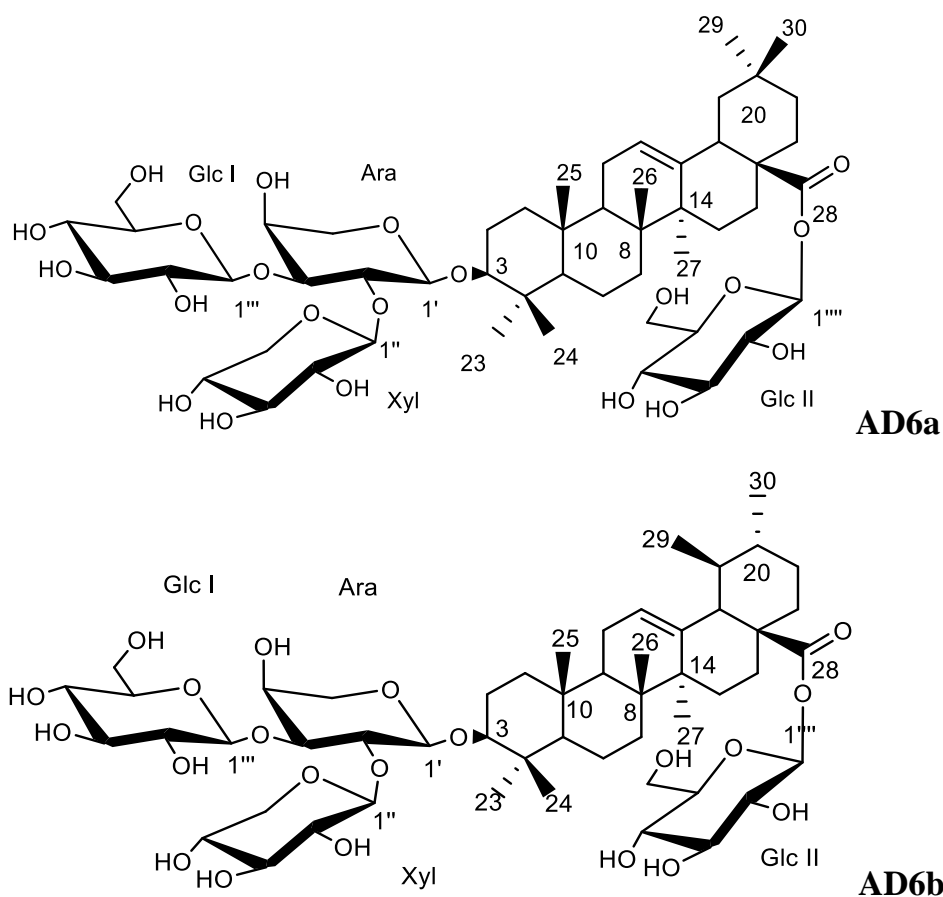
*Số liệu ¹³C NMR của hợp chất ursolic acid 28-O-β-D-glucopyranosyl ester đo trong pyridine-*d*₅ 75 MHz [130]. ^aĐo trong pyridine-*d*₅, ^b125 MHz, ^c500 MHz.

4.1.6. Hợp chất AD6: Elatoside F, Araliasaponin VIII

Hợp chất **AD6** được phân lập dưới dạng chất rắn, không màu.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **AD6** xuất hiện peak ion giả phân tử [M+Na]⁺ tại *m/z* 1068,5 (Hình PL 42), vậy khối lượng của hợp chất là MW = 1044, phù hợp với công thức phân tử là C₅₂H₈₄O₂₁.

Phân tích phổ hợp chất **AD6** cũng xuất hiện các tín hiệu của một cặp triterpene và các gốc đường. Phổ ^1H NMR (Hình PL 37) của hợp chất **AD6** xuất hiện tín hiệu của hợp chất là hỗn hợp của một hợp chất khung oleanane và một hợp chất khung ursane với tín hiệu các nhóm methyl và tín hiệu của nhóm olefinic đặc trưng cho hai hợp chất. Đồng thời xuất hiện tín hiệu của proton anomer của 4 gốc đường tại δ_{H} 4,41 (d, $J = 7,0$ Hz, H-1', Ara), 4,70 (d, $J = 8,0$ Hz, H-1'', Xyl), 4,61 (d, $J = 7,5$ Hz, H-1''', Glc I), và 5,41 (d, $J = 8,0$ Hz, H-1''', Glc II), các tín hiệu của các nhóm hydroxymethine gốc đường trong vùng 3-5 ppm.



Hình 4.6. Cấu trúc hóa học của hợp chất **AD6a** và **AD6b**

Phổ ^{13}C NMR (Hình PL 38) kết hợp phổ DEPT (Hình PL 39) của hợp chất **AD6** đồng thời xuất hiện tín hiệu của hai nhóm carboxyl tại δ_{C} 178,1 và 178,0, hai cặp carbon olefinic tại [δ_{C} 123,8 (C-12) và 144,9 (C-13)] và [δ_{C} 127,3 (C-12) và 139,1 (C-13)]. Tín hiệu của carbon anomer gốc đường chung cho hai hợp chất xuất hiện tại δ_{C} 106,0 (C-1', Ara), 104,9 (C-1'', Xyl), 105,0 (C-1''', Glc I), 95,7 (C-1''', Glc II).

Phổ HMBC (Hình PL 40) của hợp chất **AD6** xuất hiện tương tác giữa proton anomer tại δ_{H} 4,41 (H-1', Ara) với carbon C-3 (δ_{C} 91,1), tương tác giữa proton anomer tại δ_{H} 4,70 (H-1'', Xyl) với carbon C-2' (δ_{C} 77,9) và tương tác giữa proton anomer δ_{H}

4,61 (H-1^{'''}, Glc-I) và carbon C-3' (δ_C 84,0, Ara) xác nhận gốc đường Glc-I gắn vào vị trí C-3' của Ara. Như vậy, gốc đường ([Xyl (1 \rightarrow 2)], [Glc (1 \rightarrow 3)] Ara) sẽ liên kết với khung aglycone ở vị trí C-3. Đồng thời, xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton anomer tại δ_H 5,41 (H-1^{'''}, Glc II) tương tác với vị trí C-28 (δ_C 178,1) cho phép khẳng định có một gốc đường gắn vào vị trí C-28.

Kết hợp thông tin các phổ và tài liệu tham khảo [87, 127], hợp chất **AD6** là hỗn hợp của hai hợp chất có khung oleanane, khung ursane và các gốc đường hợp chất trong đó **AD6a** được xác định là elatoside F và **AD6b** là araliasaponin VIII có cấu tạo như hình 4.6.

Bảng 4.8. Số liệu phổ hợp chất **AD6a**

C	* δ_C	$\delta_C^{a,b}$	DEPT	$\delta_H^{a,c}$ dạng peak (J, Hz)	HMBC (H \rightarrow C)
1	38,8	40,0	CH ₂	1,64 m/0,98 m	
2	26,7	27,2	CH ₂	1,83 m/1,73 m	
3	89,2	91,1	CH	3,12 dd (12,5, 4,5)	4, 24, 23, 1'
4	39,8	40,5	C		
5	56,0	57,1	CH	0,77 d (11,5)	
6	18,6	19,3	CH ₂	1,55 m/1,40 m	
7	33,2	34,3	CH ₂	1,44 m/1,32 m	
8	39,9	40,7	C	-	
9	48,1	49,0	CH	1,55 t (9,0)	25, 26, 14
10	37,1	37,9	C	-	
11	23,8	24,4	CH ₂	1,93 m	12, 13
12	122,9	123,8	CH	5,27 t (3,5)	14, 9, 11
13	144,1	144,9	C	-	
14	42,2	42,9	C	-	
15	28,3	28,9	CH ₂	1,81 m/1,10 m	
16	23,4	24,0	CH ₂	2,09 m/1,78 m	28
17	47,0	49,0	C		
18	41,8	42,6	CH	2,88 dd (9,5, 5,0)	14, 28, 12, 13
19	46,2	47,3	CH ₂	1,73 m/1,17 m	18, 20, 16
20	30,8	31,5	C	-	
21	34,0	34,9	CH ₂	1,40 m/1,23 m	
22	32,5	33,1	CH ₂	1,73 m/1,63 m	21
23	27,9	28,3	CH ₃	1,07 s	24, 4, 5
24	16,5	16,7	CH ₃	0,85 s	23, 4
25	15,6	16,2	CH ₃	0,98 s	10, 5, 4, 9
26	15,6	16,7	CH ₃	0,85 s	8
27	26,1	26,4	CH ₃	1,18 s	8, 14
28	176,5	178,1	C	-	
29	33,2	33,5	CH ₃	0,93 s	20, 21, 19

30	23,7	24,0	CH ₃	0,95 s	20, 19
3-O-Ara					
1'	105,7	106,0	CH	4,41 d (7,0)	3, 2', 3'
2'	77,4	77,6	CH	3,88 m	3'
3'	83,7	84,0	CH	3,86 m	4'
4'	69	69,6	CH	4,08 br s	5'
5'	66,2	66,2	CH ₂	3,86 m 3,57 d (12,0)	1', 4'
Xyl					
1''	105,2	104,9	CH	4,70 d (8,0)	2', 2'', 5''
2''	76	75,9	CH	3,14 m	
3''	79,1	78,5	CH	3,37 m	
4''	71,6	71,5	CH	3,45 m	4''
5''	67,1	66,9	CH ₂	3,80 dd (13,0, 5,5) 3,17 m	
Glc					
1'''	105,2	105,0	CH	4,61 (d, 7,5)	3, 2'''
2'''	75,3	75,2	CH	3,32 m	
3'''	78,4	78,3	CH	3,37 m	
4'''	71,4	71,2	CH	3,37 m	
5'''	78,5	78,0	CH	3,44 m	
6'''	62,6	62,4	CH ₂	3,84 m, 3,89 dd (12,0, 4,0)	
28-O-Glc					
1''''	95,8	95,7	CH	5,37 d (8,0)	28, 3''''
2''''	78,9	78,5	CH	3,33 m	
3''''	74,2	73,9	CH	3,34 m	
4''''	71,1	71,1	CH	3,37 m	6''', 1''''
5''''	79,4	78,7	CH	3,37 m	
6''''	62,2	62,4	CH ₂	3,84 m 3,89 dd (12,0, 4,0)	

*Số liệu ¹³C NMR của hợp chất Elatoside F đo trong pyridine-*d*₅, 68 MHz [87].

^aĐo trong CD₃OD, ^b125 MHz, ^c500 MHz.

Bảng 4.9. Số liệu phổ hợp chất **AD6b**

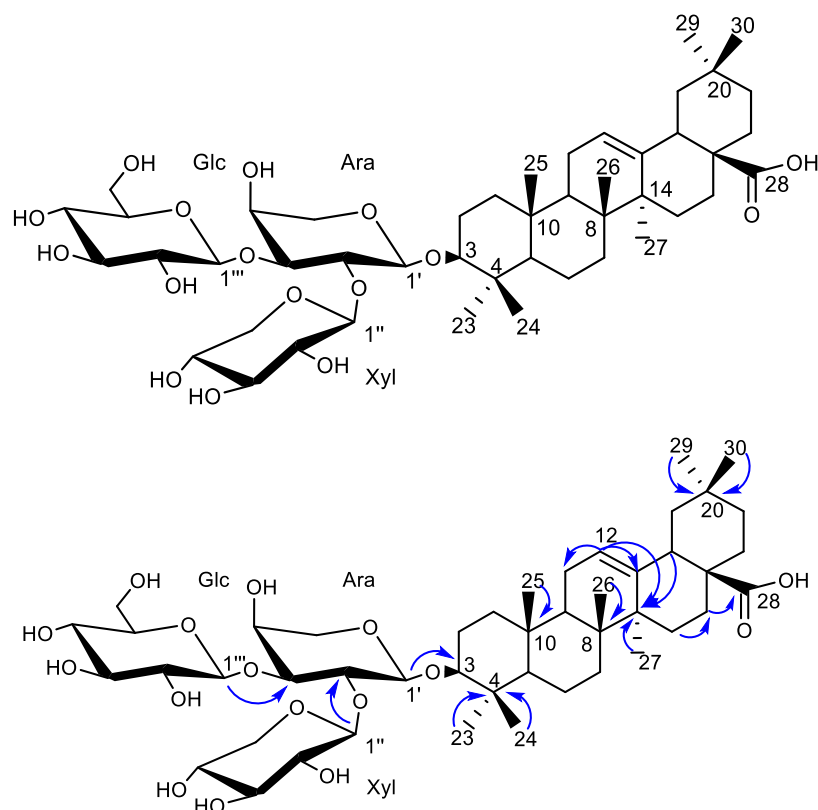
C	*δ _C	δ _C ^{a,b}	DEPT	δ _H ^{a,c} dạng peak (J, Hz)	HMBC (H→C)
1	39,1	40,0	CH ₂	1,64 m/0,97 m	
2	26,8	27,2	CH ₂	1,83 m/1,73 m	
3	89,3	91,1	CH	3,12 dd (12,5, 4,5)	4, 24
4	39,8	40,5	C	-	
5	56,1	57,1	CH	0,77 d (11,5)	
6	18,6	19,3	CH ₂	1,55 m/1,40 m	
7	33,6	34,3	CH ₂	1,44 m/1,32 m	
8	39,2	40,7	C	-	
9	48,1	49,0	CH	1,55 t (9,0)	25, 26, 14

10	37,0	37,9	C		
11	23,7	24,6	CH ₂	1,93 m	14, 12, 13
12	126,2	127,3	CH	5,27 t (3,5)	14, 9, 11
13	138,5	139,1	C	-	
14	42,6	43,3	C	-	
15	28,7	28,9	CH ₂	1,82 m/1,10 m	
16	25,0	25,3	CH ₂	2,09 m/1,78 m	28
17	48,1	48,0	C	-	
18	53,6	54,2	CH	2,25 d (11,5)	12, 13, 17
19	39,6	40,3	CH	1,42 m	
20	40,2	40,4	CH	0,99 m	
21	30,9	31,7	CH ₂	1,53 m/1,37 m	
22	36,8	37,5	CH ₂	1,78 m/1,64 m	20, 14
23	28,0	28,4	CH ₃	1,07 s	3,4
24	16,6	16,7	CH ₃	0,86 s	23, 3, 5
25	15,8	16,0	CH ₃	0,97 s	10
26	17,7	17,9	CH ₃	0,86 s	8
27	23,8	24,1	CH ₃	1,13 s	
28	176,2	177,9	C	-	
29	17,4	17,7	CH ₃	0,92 d (6,5)	20, 30
30	21,3	21,6	CH ₃	0,98 d (6,5)	20
3-O-Ara					
1'	105,6	106,0	CH	4,41 d (7,0)	3, 2', 3'
2'	77,4	77,6	CH	3,88 m	3'
3'	83,7	84,0	CH	3,86 m	4'
4'	68,9	69,6	CH	4,08 br s	5'
5'	66,1	66,2	CH ₂	3,86 m, 3,57 d (12,0)	1', 4'
Xyl					
1''	105,1	104,9	CH	4,70 d (8,0)	2', 2'', 5''
2''	76,0	75,9	CH	3,14 m	
3''	79,0	78,5	CH	3,37 m	
4''	71,3	71,5	CH	3,45 m	4''
5''	67,1	66,9	CH ₂	3,80 dd (13,0, 5,5)/3,17 m	
Glc					
1'''	105,1	105,0	CH	4,61 d (7,5)	3, 2'''
2'''	75,3	75,2	CH	3,32 m	
3'''	78,4	78,3	CH	3,37 m	
4'''	71,6	71,2	CH	3,37 m	
5'''	78,5	78,3	CH	3,44 m	
6'''	62,6	62,4	CH ₂	3,84 m/3,89 dd (12,0, 4,0)	
28-O-Glc					
1''''	95,8	95,7	CH	5,41 d (8,0)	28, 3''''
2''''	74,1	78,5	CH	3,33 m	
3''''	78,9	73,9	CH	3,34 m	

4 ^{'''}	71,3	71,1	CH	3,37 m	6 ^{'''} , 1 ^{'''}
5 ^{'''}	79,2	78,7	CH	3,37 m	
6 ^{'''}	62,4	62,4	CH ₂	3,84 m/3,89 dd (12,0, 4,0)	

*Số liệu ¹³C NMR của hợp chất Araliasaponin VIII đo trong pyridine-*d*₅ 68 MHz [127]. ^aĐo trong CD₃OD, ^b125 MHz, ^c500 MHz.

4.1.7. Hợp chất AD7: Elatoside E



Hình 4.7. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **AD7**

Hợp chất **AD7** được phân lập dưới dạng bột, màu trắng.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **AD7** xuất hiện peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ tại m/z 883,5 (Hình PL 49a), khối lượng của hợp chất là $MW = 882$, phù hợp với công thức phân tử là $C_{46}H_{74}O_{16}$.

Phổ ¹H NMR (Hình PL 44) của hợp chất **AD7** xuất hiện tín hiệu của 7 nhóm methyl tại δ_H 1,20 (s, H-23), 1,01 (s, H-24), 0,78 (s, H-25), 0,94 (s, H-26), 1,23 (s, H-27), 0,91 (s, H-29), 0,96 (s, H-30), tín hiệu của một proton olefinic xuất hiện tại (δ_H 5,41 t, $J = 3,5$, H-12). Đồng thời xuất hiện tín hiệu của các proton anomer của 3 gốc đường tại δ_H 4,73 (d, $J = 7,0$ Hz, H-1', Ara), 5,30 (d, $J = 8,0$ Hz, H-1'', Xyl) và 5,21 (d, $J = 7,5$ Hz, H-1''', Glc), các tín hiệu của các nhóm methine của các gốc đường trong vùng 3-5 ppm. Tương ứng với các thông tin trên phổ ¹³C NMR (Hình PL 45) kết hợp phổ DEPT (Hình PL 46) của hợp chất **AD7** xuất hiện tín hiệu của một carbon

carboxyl tại δ_C 181,9 (C-28), một cặp carbon olefinic tại δ_C 122,4 (C-12) và 144,6 (C-13), tín hiệu của các carbon anomer gốc đường tại δ_C 105,4 (C-1', Ara), 104,9 (C-1'', Xyl), 104,9 (C-1''', Glc) và tín hiệu của 7 nhóm methyl tại δ_C 27,7 (C-23), 16,4 (C-24), 15,3 (C-25), 17,2 (C-26), 26,0 (C-27), 33,1 (C-29) và 23,6 (C-30). Qua thông tin các phổ có thể dự đoán hợp chất **AD7** có cấu trúc khung olean-12-en và 3 gốc đường

Phổ HMBC (Hình PL 47) của hợp chất **AD7** xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton anomer tại δ_H 4,73 (H-1', Ara) với carbon C-3 (δ_C 89,0), chứng tỏ gốc đường Ara gắn vào vị trí C-3 của khung olean-12-en tương tác giữa proton anomer tại δ_H 5,30 (H-1'', Xyl) với carbon C-2' (δ_C 77,2, Ara) xác nhận gốc đường Xyl gắn vào vị trí C-2' của gốc đường Ara, tương tác giữa proton anomer tại δ_H 5,21 (H-1''', Glc) và carbon C-3' (δ_C 83,4, Ara) xác nhận gốc đường Glc gắn vào vị trí C-3' của gốc đường Ara. Như vậy, gốc đường [Xyl (1 \rightarrow 2), Glc (1 \rightarrow 3)] Ara liên kết với khung olean-12-en tại vị trí C-3.

Kết hợp thông tin các phổ và tài liệu tham khảo [87], hợp chất **AD7** được xác định là elatoside E có cấu trúc như hình 4.7.

Bảng 4.10. Số liệu phổ hợp chất **AD7**

C	* δ_C	^{a,b} δ_C	DEPT	^{a,c} δ_H dạng peak (J, Hz)	HMBC (H \rightarrow C)	COSY (H \rightarrow H)
1	38,8	38,6	CH ₂	1,42 m/0,85 m		2
2	26,7	26,5	CH ₂	2,01 m/1,79 m		3, 1
3	89,2	89,0	CH	3,20 dd (12,5, 4,5)	4, 24, 1'	2
4	39,7	39,8	C	-		
5	56,0	55,8	CH	0,73 d (11,5)		
6	18,5	18,3	CH ₂	1,48 m/1,28 m		7
7	33,3	33,0	CH ₂	1,43 m/1,25 m		7, 6
8	39,8	39,6	C	-		
9	48,1	47,9	CH	1,58 t (9,0)	25, 26, 14	11
10	37,1	36,9	C	-		
11	23,8	23,5	CH ₂	1,84 m	14, 12, 13	9, 12
12	122,6	122,4	CH	5,41 t (3,5)	14, 9, 11	11
13	144,8	144,6	C	-		
14	42,2	42,0	C	-		
15	28,3	28,1	CH ₂	2,10 m/1,15 m		16
16	23,7	23,4	CH ₂	2,06 m/1,84 m	28	15
17	46,7	46,9	C			
18	42,0	41,8	CH	3,23 dd (15,0, 4,5)	14, 19	19
19	46,5	46,3	CH ₂	1,77 m/1,24 m		18

20	31,0	30,8	C	-		
21	34,2	34,0	CH ₂	1,40 m/1,14 m		21, 22
22	33,2	33,0	CH ₂	1,98 m/1,77 m	20, 14	22, 21
23	27,8	27,7	CH ₃	1,21 s	3,4	
24	16,5	16,4	CH ₃	1,01 s	23, 3, 5	
25	15,5	15,3	CH ₃	0,78 s		
26	15,5	17,2	CH ₃	0,96 s	7, 9	
27	26,2	26,0	CH ₃	1,28 s	13, 14	
28	180,2	180,0	C			
29	33,3	33,1	CH ₃	0,91 s	20, 30, 17	
30	23,8	23,6	CH ₃	0,93 s	20	
3-O-Ara						
1'	105,7	105,4	CH	4,73 d (7,0)	3, 2'	2'
2'	77,4	77,2	CH	4,59 m	3', 1'	1', 3'
3'	83,7	83,4	CH	4,29 m	2', 1''	4'
4'	69,0	68,6	CH	4,52 m		3'
5'	66,2	65,8	CH ₂	4,13 m/3,68 m	3', 1', 4'	5'
Xyl						
1''	105,1	104,9	CH	5,30 d (8,0)	2'	2''
2''	76,0	75,0	CH	3,96 m		1'', 3''
3''	79,1	78,5	CH	4,07 m		4'', 2''
4''	71,5	71,1	CH	4,16 m		3'', 4''
5''	67,1	66,8	CH ₂	4,18 m/3,39 m	5'', 2''	5''
Glc						
1'''	105,1	104,9	CH	5,21 d (8,0)	3'	2'''
2'''	75,3	75,7	CH	3,96 m		1'''
3'''	78,4	77,9	CH	4,18 m		
4'''	71,4	71,2	CH	4,08 m	3''', 6'''	5'''
5'''	78,5	78,2	CH	3,88 m		4'''
6'''	62,6	62,2	CH ₂	4,42 m/4,23 m	5'''	

*Số liệu ¹³C NMR của hợp chất Elatoside E đo trong pyridine-*d*₅, 68 MHz [87].

^aĐo trong Pyridine-*d*₅, ^b125 MHz, ^c500 MHz.

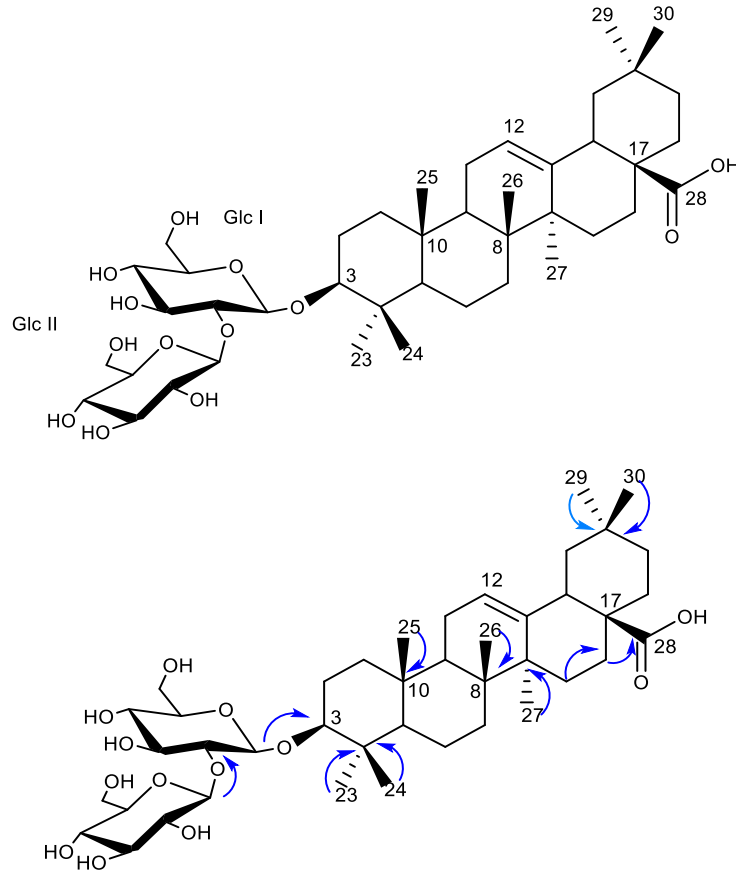
4.1.8. Hợp chất AD8: Acutoside A

Hợp chất **AD8** được phân lập dưới dạng chất rắn, màu trắng.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **AD8** (Hình PL 56) xuất hiện tín hiệu peak ion giả phân tử [M+Na]⁺ tại *m/z* 803,6 như vậy khối lượng phân tử của hợp chất là MW = 780 phù hợp với công thức phân tử C₄₂H₆₈O₁₃.

Phổ ¹H NMR (Hình PL 51) của hợp chất **AD8** xuất hiện tín hiệu của một proton olefinic tại δ_H 5,26 (t, *J* = 3,0 Hz, H-12) và tín hiệu của 7 nhóm methyl tại δ_H 1,06 (s, H-23), 0,85 (s, H-24), 0,96 (s, H-25), 0,83 (s, H-26), 1,18 (s, H-27), 0,93 (s, H-29),

0,96 (s, H-30). Đồng thời xuất hiện tín hiệu của hai proton anomer tại δ_H 4,38 (d, $J = 8,0$ Hz, H-1') và 4,88 (d, $J = 8,0$ Hz, H-1'') và các nhóm hydroxy methine của gốc đường trong vùng 3-5 ppm.



Hình 4.8. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **AD8**

Phổ ^{13}C NMR (Hình PL 52) kết hợp phổ DEPT (Hình PL 53) của hợp chất **AD8** xuất hiện tín hiệu của hai carbon của nhóm olefinic tại δ_C 123,6 (C-12) và 145,2 (C-13), đây là cặp tín hiệu tương đối đặc trưng của hợp chất có khung olean-12-en. Tín hiệu 7 nhóm methyl cũng được xác định. Đồng thời, xuất hiện tín hiệu của hai carbon anomer tại δ_C 106,4 (C-1', Glc I) và 104,4 (C-1'', Glc II). Qua phân tích các tín hiệu có thể chứng minh trong phân tử gồm hai gốc đường glucose với cấu hình β -D.

Phổ HMBC (Hình PL 54) xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton anomer tại δ_H 4,38 (H-1', Glc I) với carbon C-3 (δ_C 90,9) và proton anomer tại δ_H 4,88 (H-1'', Glc II) tương tác với carbon C-2' (δ_C 82,0, Glc I). Như vậy, gốc đường Glc(1 \rightarrow 2)Glc gắn với khung olean-12-en tại vị trí C-3.

Từ kết quả phân tích các số liệu phổ có thể kết luận hợp chất **AD8** là 3-O- β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranosyl oleanolic acid hay còn gọi là acutoside A như hình 4.8, hợp chất này cũng đã được tìm thấy trong lá loài *A. elata* [24], *Luffa acutangula* Roxb. [132].

Bảng 4.11. Số liệu phổ hợp chất AD8

C	* δ_C	^{a,b} δ_C	DEPT	$\delta_H^{a,c}$ dạng peak (J, Hz)	HMBC (H→C)
1	38,7	39,8	CH ₂	1,60 m/0,99 m	10, 25, 4
2	26,6	26,9	CH ₂	1,90 m/1,68 m	
3	89	90,9	CH	3,16 dd (11,5, 4,5)	
4	39,5	40,0	C	-	
5	55,8	57,0	CH	0,80 d (11,5)	3, 23
6	18,5	19,3	CH ₂	1,59 m/1,41 m	
7	33,2	33,9	CH ₂	1,75 m/1,53 m	
8	39,7	40,5	C	-	
9	48,0	49,0	CH	1,59 m	
10	36,9	37,9	C	-	
11	23,7	24,1	CH ₂	1,60 m/2,03 m	
12	122,5	123,6	CH	5,26 t (3,0)	13, 14
13	144,9	145,2	C	-	
14	42,0	42,8	C	-	
15	28,3	28,8	CH ₂	1,80 m/1,11 m	
16	23,7	24,5	CH ₂	1,90 m	
17	46,7	47,7	C	-	
18	42,2	42,7	CH	2,87 dd (11,5, 4,0)	
19	46,5	47,3	CH	1,71 m/1,16 m	30, 20, 14
20	30,9	31,6	C	-	
21	34,2	34,9	CH ₂	1,39 m/1,21 m	
22	33,2	34,0	CH ₂	1,50 m/1,32 m	
23	28,2	28,5	CH ₃	1,06 s	24, 4, 5
24	16,8	17,0	CH ₃	0,85 s	4, 5
25	15,4	15,9	CH ₃	0,96 s	10, 5
26	17,4	17,8	CH ₃	0,83 s	25, 14, 7
27	26,2	26,4	CH ₃	1,18 s	15, 13, 8, 14
28	180,2	**	C	-	
29	33,2	33,6	CH ₃	0,93 s	30, 20, 22
30	23,7	24,0	CH ₃	0,96 s	20, 29, 18
3-O-Glc I					
1'	105,0	106,4	CH	4,38 d (8,0)	3'
2'	83,5	82,0	CH	3,78 t (9,0)	1'', 1'
3'	78,3	76,5	CH	3,56 t (9,0)	2'', 1',
4'	71,7	71,0	CH	3,37 m	5'
5'	78,1	78,0	CH	3,37 m	4'
6'	62,9	63,3	CH ₂	3,70 dd (12,0, 3,5) 3,65 dd (12,0, 5,0)	1'
Glc II					
1''	106	104,4	CH	4,88 d (8,0)	
2''	77	75,6	CH	3,28 t (8,5)	3'', 5''

3"	77,9	79,0	CH	3,81 m	2"
4"	71,6	71,0	CH	3,37 m	3"
5"	77,9	78,2	CH	3,25 t (6,5)	2"
6"	62,8	62,3	CH ₂	3,72 dd (12,0, 5,0) 3,84 dd (12,0, 3,5)	1"

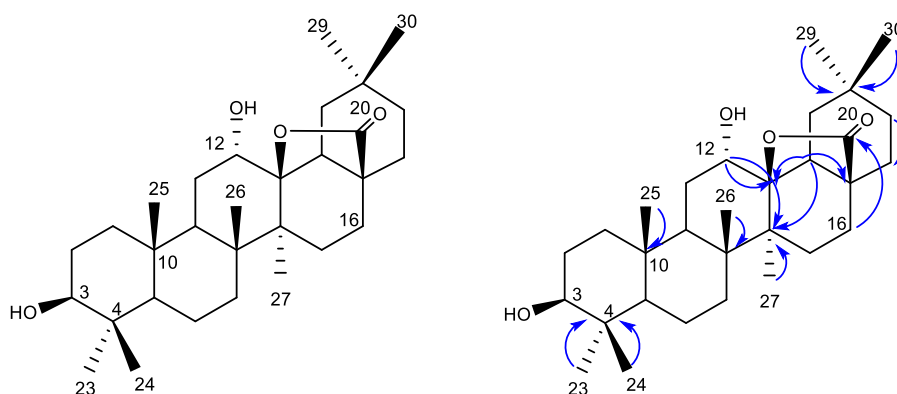
*Số liệu phổ ¹³C NMR của hợp chất Acutoside A [132].^aĐo trong CD₃OD, ^b125 MHz, ^c500 MHz. ** Tín hiệu không rõ

4.1.9. Hợp chất AD9: Oleanderolide

Hợp chất **AD9** được phân lập dưới dạng bột, màu trắng.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **AD9** xuất hiện tín hiệu peak ion giả phân tử [M+H]⁺ tại *m/z* 473,2 (Hình PL 62), vậy khối lượng của hợp chất là MW = 472, phù hợp với công thức phân tử là C₃₀H₄₈O₃.

Phổ ¹H NMR (Hình PL 57) của hợp chất **AD9** xuất hiện tín hiệu của 7 nhóm methyl tại δ_H 1,00 (s, H-23), 0,78 (s, H-24), 0,89 (s, H-25), 1,20 (s, H-26), 1,39 (s, H-27), 1,00 (s, H-29), 0,91 (s, H-30), tín hiệu của hai nhóm hydroxyl xuất hiện tại δ_H 3,24 (t, *J* = 6,0 Hz, H-3) và δ_H 4,18 (t, *J* = 2,0 Hz, H-12).



Hình 4.9. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **AD9**

Trên phổ ¹³C NMR (Hình PL 58) kết hợp phổ DEPT (Hình PL 59) cho thấy sự xuất hiện tín hiệu của 30 carbon bao gồm: 7 carbon methyl, 9 carbon methylene, 5 carbon methine, 6 carbon bậc bốn, 1 carbon bậc ba liên kết với oxygen, 2 carbon hydroxymethine (δ_C 78,8 và 65,1) và 1 carbon carboxyl (δ_C 179,0).

Từ các thông tin phổ ¹H và ¹³CNMR có thể nhận định hợp chất có cấu trúc khung triterpen, với các tín hiệu các nhóm methyl khá tương đồng với các hợp chất có cấu trúc khung oleanane. Phổ hai chiều HSQC (Hình PL 61) xác nhận các tín hiệu tương tác giữa các proton và carbon tương ứng.

Phổ HMBC (Hình PL 60) xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton của một nhóm hydroxy methine tại δ_H 4,18 (H-12) với các carbon C-13 (δ_C 91,6), C-14 (δ_C

43,0) và C-17 (δ_C 45,3) từ đó cho thấy có mặt của 1 nhóm hydroxyl tại vị trí C-12 trong khung oleanane. Đồng thời, tương tác giữa proton tại δ_H 2,03 (H-18) với các vị trí C-14 (δ_C 43,0), C-17 (δ_C 45,3), C-12 (δ_C 65,1) và C-13 (δ_C 91,6), tương tác giữa proton δ_H 2,17 (H-16) với các vị trí C-28 (δ_C 179,0) và C-18 (δ_C 52,0), tương tác giữa proton tại δ_H 1,64 (H-22) với các vị trí C-16 (δ_C 21,3), C-17 (δ_C 45,3), C-18 (δ_C 52,0), C-20 (δ_C 31,8), C-21 (δ_C 33,9) và C-28 (δ_C 179,0), tương tác giữa proton δ_H 1,64 (H-19) với các vị trí C-16 (δ_C 21,3), C-20 (δ_C 31,8) và C-18 (δ_C 52,0). Các thông tin từ phổ HMBC có thể khẳng định có sự xuất hiện của một vòng lactone giữa vị trí C-13 và C-28 và điều này làm thay đổi các giá trị phổ của các vị trí C-12 (δ_C 65,1), C-13 (δ_C 91,6), C-19 (δ_C 39,8) dần về phía trường cao so với các hợp chất khung olean-12-en thường gặp.

Từ thông tin các phổ kết hợp so sánh tài liệu tham khảo [133] có thể kết luận hợp chất **AD9** là $3\beta,12\alpha$ -dihydroxyoleanan-28,13-olide, tên thường gọi là oleanderolide, cấu trúc hợp chất như hình 4.9.

Bảng 4.12. Số liệu phổ hợp chất **AD9**

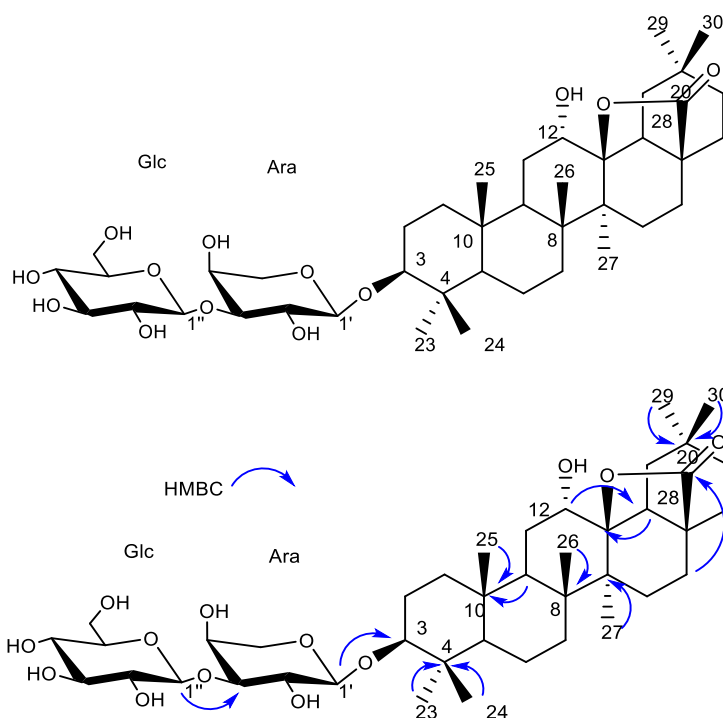
C	* δ_C	^{a,b} δ_C	DEPT	$\delta_H^{a,c}$ dạng peak (J, Hz)	HMBC (H→C)
1	38,8	38,5	CH ₂	1,51 m/1,02 m	10, 25
2	27,5	27,2	CH ₂	1,68 m/1,58 m	1
3	78,8	78,8	CH	3,24 t (6,0)	23, 24, 4
4	38,9	38,9	C	-	
5	55,2	55,3	CH	0,78 m	4, 23
6	17,7	17,7	CH ₂	1,54 m/1,42 m	
7	34,0	34,5	CH ₂	1,56 m/1,28 m	8
8	42,1	42,4	C	-	
9	44,6	44,8	CH	1,72 m	25, 26, 11, 8, 1, 10
10	36,4	36,5	C	-	
11	28,8	29,4	CH ₂	2,25 m/1,74 m	8, 12
12	76,4	65,1	CH	4,18 t (2,0)	13, 14, 17
13	90,5	91,6	C	-	
14	42,3	43,0	C	-	
15	28,0	29,0	CH ₂	1,95 m/1,19 m	27, 16
16	21,2	21,3	CH ₂	2,17 m/1,27 m	18, 28
17	44,7	45,3	C	-	
18	51,1	52,0	CH	2,03 m	14, 17, 12, 13
19	39,4	39,8	CH	2, 17 m, 2,03 m	20, 16, 17, 18
20	31,6	31,8	C	-	
21	34,1	33,9	CH ₂	1,29 m/1,33 m	22
22	27,2	27,5	CH ₂	1,66 m/1,64 m	21, 17, 18, 28, 20
23	28,0	28,0	CH ₃	1,00 s	24, 3, 5, 4

24	15,4	15,4	CH ₃	0,78 s	23, 4, 5
25	15,9	16,8	CH ₃	0,89 s	10, 1, 9, 5
26	18,5	18,9	CH ₃	1,20 s	7, 14, 13
27	18,6	20,2	CH ₃	1,39 s	13, 14, 15, 8
28	179,7	179,0	C	-	
29	33,3	33,3	CH ₃	1,00 s	30, 22, 19, 20
30	23,9	23,6	CH ₃	0,91 s	19, 20

*Số liệu phổ ¹³C NMR của hợp chất Oleanderolide [133].

^aĐo trong CDCl₃, ^b125 MHz, ^c500 MHz

4.1.10. Hợp chất AD10: 3-O-(β-D-glucopyranosyl (1→3)-α-L-arabinopyranosyl) 12α-hydroxyolean-28,13-olide (Hợp chất mới)



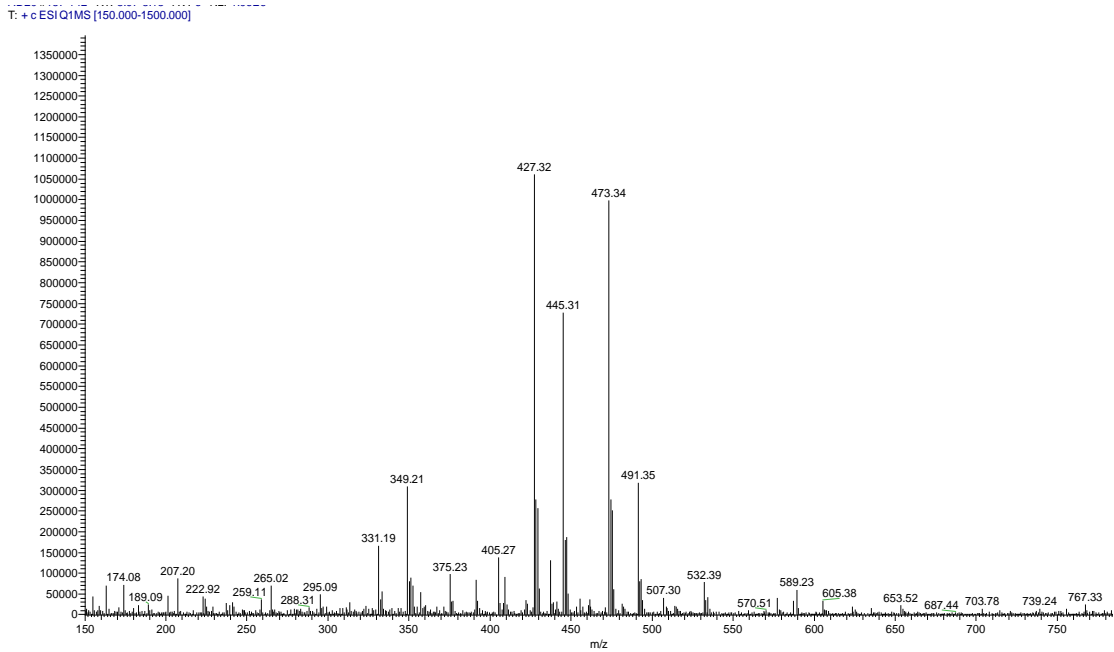
Hình 4.10. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **AD10**

Hợp chất **AD10** được phân lập dưới dạng bột, màu trắng.

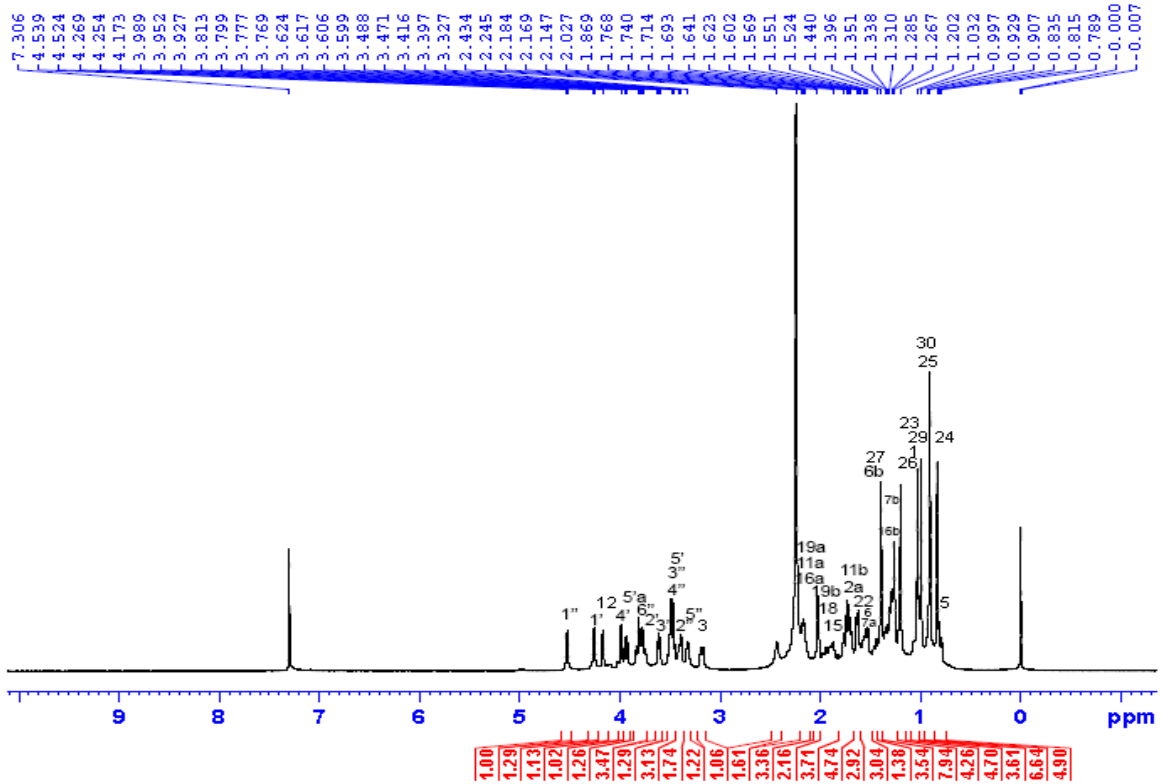
Phổ ESI-MS chế độ positive (Hình 4.11) của hợp chất **AD10** xuất hiện các peak tín hiệu tại m/z 767,3 [M+H]⁺, 605,4 [M+H-Glc]⁺, 473,3 [M+H-Glc-Ara]⁺, 455,3 [M+H-Glc-Ara-H₂O]⁺, 445,3 [M+H-Glc-Ara-CO]⁺, 427,3 [M+H-Glc-Ara-HCOOH]⁺, do đó khối lượng phân tử của hợp chất là MW = 766 phù hợp với công thức phân tử là C₄₁H₆₆O₁₃.

Phân tích các phổ của hợp chất **AD10** cho thấy phần aglycone hoàn toàn tương tự với hợp chất **AD9** với cấu trúc 12α-hydroxyoleanan-28,13-olide. Phổ ¹H NMR (Hình 4.12) của hợp chất **AD10** xuất hiện tín hiệu của 7 nhóm methyl tại δ_H 1,03 (s, H-23), 0,84 (s, H-24), 0,91 (s, H-25), 1,20 (s, H-26), 1,40 (s, H-27), 1,00 (s, H-29),

0,91 (s, H-30), tín hiệu của nhóm hydroxymethine xuất hiện tại δ_H 4,17 (t, $J = 2,0$ Hz, H-12). Đồng thời xuất hiện tín hiệu của hai proton anomer gốc đường tại δ_H 4,26 (d, $J = 7,5$ Hz, H-1') và δ_H 4,53 (d, $J = 7,5$ Hz, H-1''). Với hằng số tương tác nhỏ ($J = 2,0$ Hz) có thể thấy nhóm hydroxymethine tại vị trí H-12 có cấu hình α .



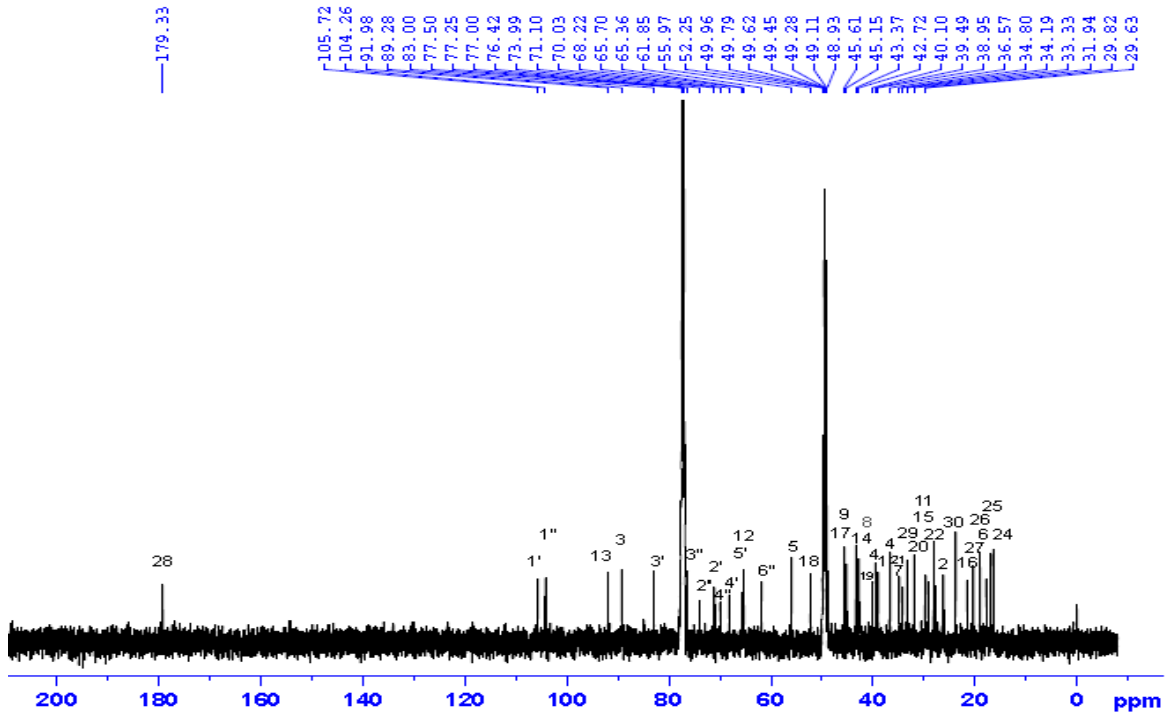
Hình 4.11. Phổ ESI-MS chế độ positive của hợp chất **AD10**



Hình 4.12. Phổ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 & CD_3OD) của hợp chất **AD10**

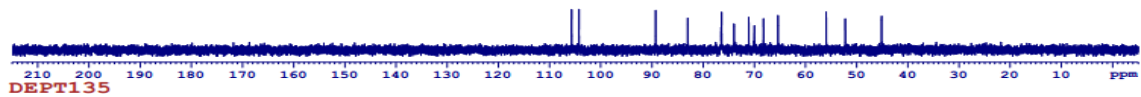
Phổ ^{13}C NMR (Hình 4.13) kết hợp với phổ DEPT (Hình 4.14) xuất hiện tín hiệu của 41 carbon (30 tín hiệu của aglycone và 11 carbon của hai gốc đường) trong

đó bao gồm: 13 carbon methine, 11 carbon methylen, 7 carbon methyl, 6 carbon bậc bốn, 1 carbon bậc ba liên kết với oxygen, 2 carbon hydroxymethine (δ_C 89,3 và 65,4) và 1 nhóm carboxyl (δ_C 179,3).



Hình 4.13. Phổ ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 & CD_3OD) của hợp chất **AD10**

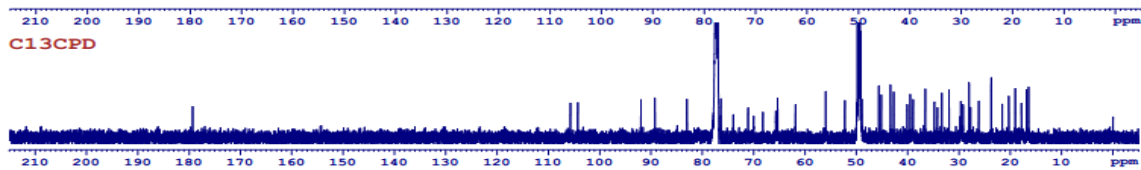
DEPT90



DEPT135



CH2

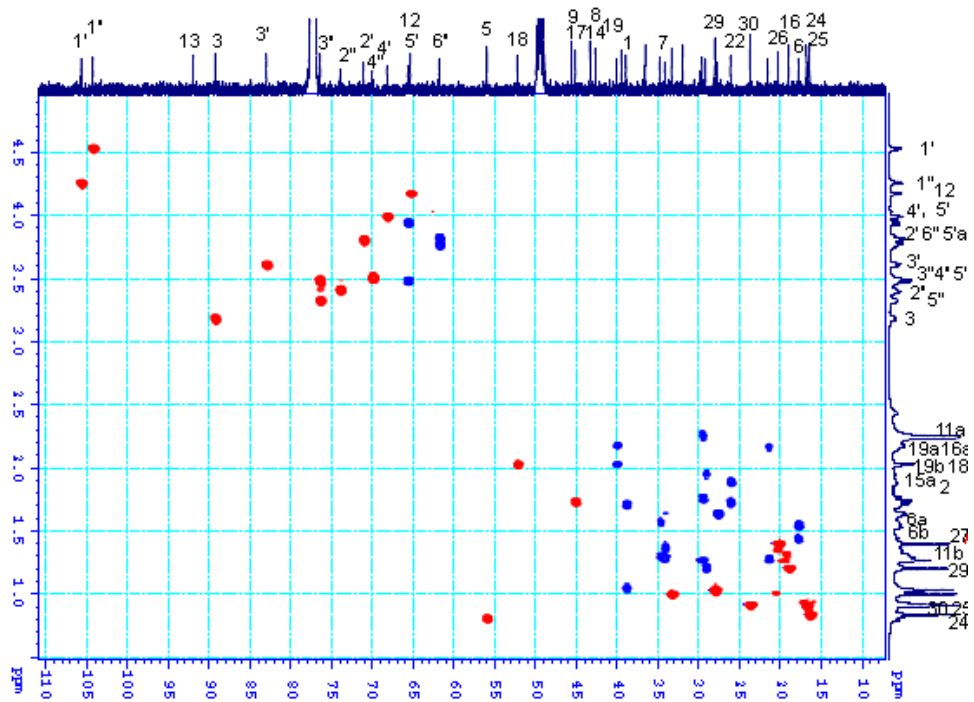


C13CPD

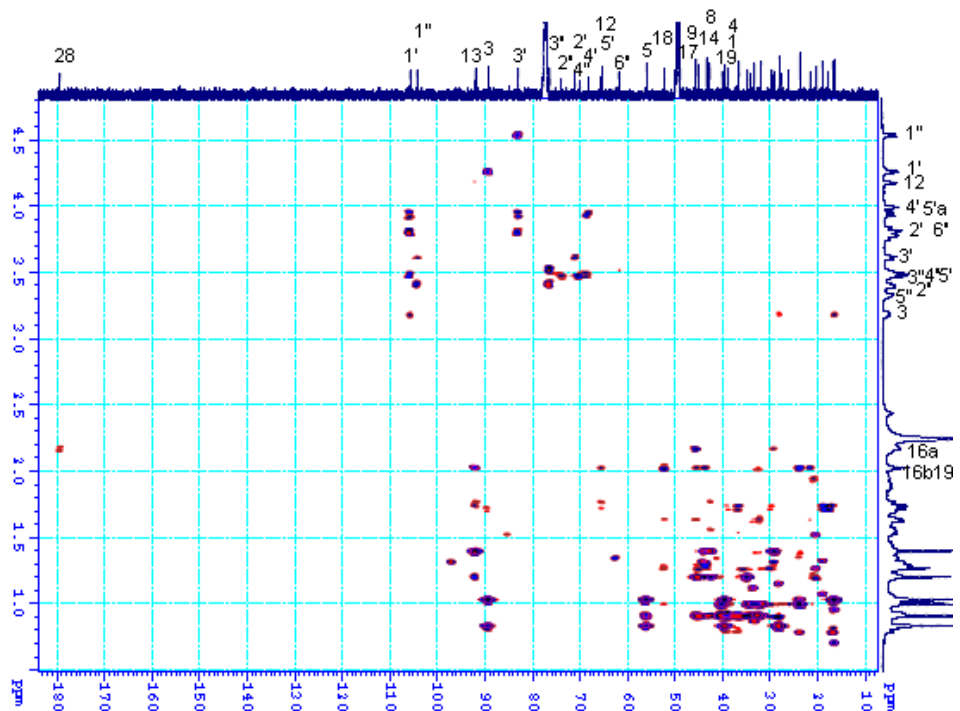
Hình 4.14. Phổ DEPT của hợp chất **AD10**

Trên phổ HMBC (Hình 4.16) xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton anomer δ_H 4,26 (H-1', Ara) với khung aglycone tại vị trí C-3 (δ_C 89,3) và proton anomer δ_H 4,53 (H-1'', Glc) tương tác với vị trí C-3' (δ_C 83,0, Ara), từ đó cho phép xác định gốc đường Ara gắn vào vị trí C-3 của khung aglycone và gốc đường Glc gắn vào vị trí C-3' của gốc đường Ara. Như vậy, gốc đường Glc(1 \rightarrow 3)Ara gắn vào khung aglycone tại vị trí C-3. Các tương tác còn lại tương tự như hợp chất **AD9**. Ngoài ra, lớp nước

của dung dịch sau thủy phân **AD10** được tiến hành chấm sắc ký bản mỏng với hệ dung môi chloroform/acetic acid/nước (6:7:1) cho thấy trùng khớp với các đường chuẩn là L-arabinose ($R_f = 0,61$) và D-glucose ($R_f = 0,55$).



Hình 4.15. Phổ HSQC của hợp chất **AD10**



Hình 4.16. Phổ HMBC của hợp chất **AD10**

Từ thông tin các phổ có thể kết luận hợp chất **AD10** là 3-O-(β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl)-12 α -hydroxyoleanan-28,13-olide. Hợp chất **AD10** là một hợp chất mới và có cấu trúc như hình 4.10.

Bảng 4.13. Số liệu phổ hợp chất AD10

C	* δ_C	^{a,b} δ_C	DEPT	$\delta_H^{a,c}$ dạng peak (J, Hz)	HMBC (H→C)
1	39,4	39,0	CH ₂	1,70 m/1,03 m	3, 5, 1'
2	27,1	26,1	CH ₂	1,89 m/1,71 m	3
3	88,8	89,3	CH	3,18 dd (12,0, 4,0)	3, 4, 23, 24, 1'
4	39,8	39,5	C	-	
5	55,8	56,0	CH	0,80 m	24
6	18,0	17,8	CH ₂	1,54 m/1,43 m	8
7	33,8	34,8	CH ₂	1,57 m/1,30 m	8
8	43,0	42,7	C	-	27
9	49,5	45,2	CH	1,71 m	12, 11, 26, 6
10	36,9	36,6	C	-	
11	29,3	29,6	CH ₂	2,26 d (3,0)/ 1,75 m	12, 13, 8
12	66,9	65,4	CH	4,17 t (2,0)	14, 17, 13
13	93,8	92,0	C	-	
14	42,9	43,4	C	-	
15	28,3	29,2	CH ₂	1,95 m/1,21 m	16
16	21,5	21,6	CH ₂	2,17 m/1,26 m	15, 17, 28
17	44,2	45,6	C	-	
18	42,6	52,3	CH	2,03 m	12, 13
19	30,4	40,1	CH	2,18 m/2,03 m	18, 20, 13, 16, 30
20	36,8	31,9	C	-	
21	32,4	34,2	CH ₂	1,37 m/1,28 m	
22	27,9	27,8	CH ₂	1,63 m	18, 16, 20, 29, 17
23	28,2	28,1	CH ₃	1,03 s	1, 3, 5, 24
24	16,6	16,4	CH ₃	0,84 s	3, 4, 5, 23
25	16,5	16,8	CH ₃	0,91s	5, 23, 9
26	19,0	19,0	CH ₃	1,20 s	13, 7, 8, 14, 27, 9
27	19,7	20,3	CH ₃	1,40 s	8, 13, 15, 14
28	180,2	179,3	C	-	
29	28,8	33,3	CH ₃	1,00 s	18, 19, 20, 30
30	65,2	23,7	CH ₃	0,91 s	21,18
3-O-Ara					
1'		105,7	CH	4,26 d (7,5)	5', 3
2'		71,1	CH	3,78 dd (9,0, 7,5)	1', 3'
3'		83,0	CH	3,61 dd (9,0, 3,5)	2', 1'
4'		68,2	CH	3,99 br s	3'
5'		65,7	CH ₂	3,94 dd (12,5, 3,0) 3,48 br d (12,5)	4', 1', 3'
Glc					

1"	104,3	CH	4,53 d (7,5)	2", 3'
2"	74,0	CH	3,40 dd (9,0, 7,5)	3", 1"
3"	76,4	CH	3,48 t (9,0)	4", 2"
4"	70,0	CH	3,49 t (9,0)	6", 3"
5"	76,3	CH	3,33 dd (9,0, 4,0)	1"
6"	61,9	CH ₂	3,83 dd (12,5, 3,0) 3,79 dd (12,5, 4,5)	

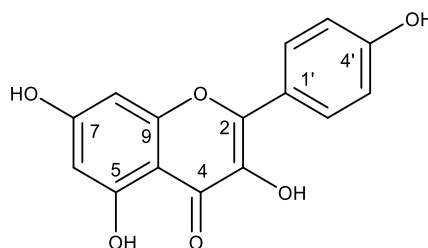
*Số liệu aglycone của hợp chất 3-*O*- β -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranosyl-12 β ,30- dihydroxy-olean-28,13 β olide, pyridine-*d*₅, 125 MHz [134]. ^aĐo trong CDCl₃ và CD₃OD, ^b125 MHz, ^c500 MHz.

4.1.11. Hợp chất AD11: Kaempferol

Hợp chất **AD11** phân lập được ở dạng bột, màu vàng.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **AD11** xuất hiện peak ion giả phân tử [M+H]⁺ tại *m/z* 286,9 (Hình PL 72) và [M-H]⁻ *m/z* 284,9 (Hình PL 73), vậy khối lượng của hợp chất MW = 286, phù hợp với công thức phân tử C₁₅H₁₀O₆

Phổ ¹H NMR (Hình PL 69) cho thấy tín hiệu của hai peak đôi tại δ_H 8,11 (2H, d, *J* = 9,0 Hz) và 6,93 (2H, d, *J* = 9,0 Hz) tương ứng với 2 cặp proton trong nhân thơm đã thế 2 vị trí *para* với nhau. Bên cạnh đó, tín hiệu của một cặp peak đôi khác tại δ_H 6,43 (1H, d, *J* = 1,5 Hz) và δ_H 6,21 (1H, d, *J* = 1,5 Hz) cho thấy 2 proton này ở vị trí *meta* với nhau trong một vòng thơm đã thế 4 vị trí.



Hình 4.17. Cấu trúc hóa học hợp chất **AD11**

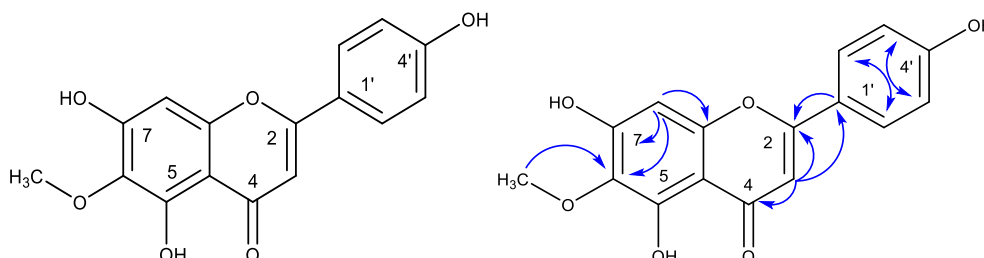
Phổ ¹³C NMR (Hình PL 70) kết hợp với phổ DEPT (Hình PL 71) cho thấy tín hiệu của 15 carbon gồm 6 carbon methine vòng thơm C-6 (δ_C 99,3), C-8 (δ_C 94,5), C-2',6' (δ_C 130,7), C-3',5' (δ_C 116,3), 9 carbon không liên kết với hydro [2 carbon bậc bốn C-10 (δ_C 104,6), C-1' (δ_C 123,7), 4 carbon liên kết với nhóm hydroxyl C-5 (δ_C 160,6), C-7 (δ_C 165,6), C-3 (δ_C 139,1), C-4' (δ_C 162,5), 2 carbon bậc ba liên kết với oxygen C-9 (δ_C 153,8), C-2 (δ_C 148,1) và 1 carbon carbonyl C-4 (δ_C 177,4)]. Phân tích các tín hiệu trong phổ ¹H và ¹³C NMR cho thấy hợp chất **AD11** có chứa khung flavonol.

So sánh với các dữ liệu đã được công bố [121] cho thấy hợp chất **AD11** là kaempferol với cấu trúc hóa học trình bày trong hình 4.17.

4.1.12. Hợp chất AD12: Hispidulin

Hợp chất **AD12** phân lập được ở dạng bột, màu vàng.

Phổ khối ESI-MS negative (Hình PL 79) của hợp chất **AD12** xuất hiện peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ tại m/z 300,9 và $[M-H]^-$ tại m/z 299,0 (Hình PL 80), vậy khối lượng của hợp chất $MW = 300$, phù hợp với công thức phân tử $C_{16}H_{12}O_6$.



Hình 4.18. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **AD12**

Phân tích phổ của hợp chất **AD12** cho thấy đây là dẫn xuất của hợp chất kaempferol (**AD11**). Phổ 1H NMR (Hình PL 74) cho thấy tín hiệu của hai peak đôi ở δ_H 7,80 (2H, d, $J = 8,5$ Hz) và 6,95 (2H, d, $J = 8,5$ Hz) tương ứng với 2 proton trong nhân thơm đã thế vị trí *para* với nhau, một peak đơn của nhóm methoxy ở δ_H 3,93 (3H, s) cùng với 2 proton tại δ_H 6,56 (1H, s) và 6,54 (1H, s).

Phổ ^{13}C NMR (Hình PL 75) kết hợp với phổ DEPT (Hình PL 76) cho thấy tín hiệu của 16 carbon bao gồm: 6 nhóm methine, 9 carbon không liên kết với hydro [2 carbon bậc bốn, 3 carbon vòng thơm liên kết với nhóm hydroxyl, 3 carbon bậc ba liên kết với oxygen, 1 carbon carbonyl (δ_C 183,5)] và 1 carbon nhóm methoxyl 6- OCH_3 (δ_C 60,8).

Phổ HMBC (Hình PL 77) xuất hiện các tương tác giữa H-2' (δ_H 7,80) với C-2 (δ_C 165,3), C-4' (δ_C 161,4), tương tác giữa H-3' (δ_H 6,95)/C-1' (δ_C 122,5), C-4' (δ_C 161,37) cho phép xác định vòng B nối với C-2 và mang một nhóm hydroxyl ở C-4'. Các tương tác của proton tại δ_H 6,54 với các carbon C-1' (δ_C 122,5), C-2 (δ_C 165,3), C-4 (δ_C 183,5) và C-10 (δ_C 105,3) cho thấy đây là tín hiệu của proton H-3. Tương tác của proton tại δ_H 6,56 với các carbon C-5 (δ_C 153,7), C-6 (δ_C 131,8), C-7 (δ_C 94,7) và C-10 (δ_C 105,3) cho thấy đây là tín hiệu của proton H-8 trong vòng A đã thế 5 vị trí. Nhóm methoxy gắn vào vị trí C-6 trong vòng A được xác định thông qua tương tác giữa tín hiệu của nhóm methyl (δ_H 3,86) với C-6 (δ_C 131,8).

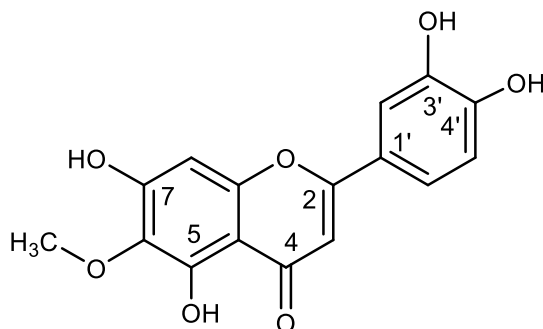
Kết hợp với phổ HSQC (Hình PL 78) cho phép xác định toàn bộ các giá trị chuyển dịch hóa học của proton, carbon trong cấu trúc hợp chất **AD12** so sánh với

các dữ liệu đã được công bố [135] cho thấy hợp chất **AD12** là hispidulin với cấu trúc hóa học trình bày trong hình 4.18.

4.1.13. Hợp chất **AD13**: *Eupafolin*

Hợp chất **AD13** phân lập ở dạng chất bột, màu vàng.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **AD13** xuất hiện peak ion giả phân tử $[M-H]^-$ tại m/z 315,0 (Hình PL 86) và $[M+H]^+$ tại m/z 317,0 (Hình PL 87), vậy khối lượng của hợp chất là $MW = 316$, phù hợp với công thức phân tử là $C_{16}H_{12}O_7$.



Hình 4.19. Cấu trúc hóa học của hợp chất **AD13**

Phổ 1H NMR (Hình PL 81) cho thấy các tín hiệu của khung flavone.

Hợp chất **AD13** có cấu trúc tương tự với hợp chất **AD12** điểm khác nhau nằm ở vòng thơm B với sự xuất hiện của 3 proton theo dạng ABX tại δ_H 7,38 (brs, H-2'), δ_H 7,39 (d, $J = 9,0$ Hz, H-6'), và δ_H 6,92 (d, $J = 9,0$ Hz, H-5') thay cho cấu trúc đối xứng AA'-BB' như đã xuất hiện tại hợp chất **AD12**.

Phân tích chi tiết các phổ DEPT, HSQC, HMBC (Hình PL 83, 84, 85) của **AD13**, kết hợp so sánh với tài liệu đã công bố [136], cho thấy hợp chất **AD13** là eupafolin (hay 6-methoxyluteolin) với cấu trúc hóa học như trong hình 4.19.

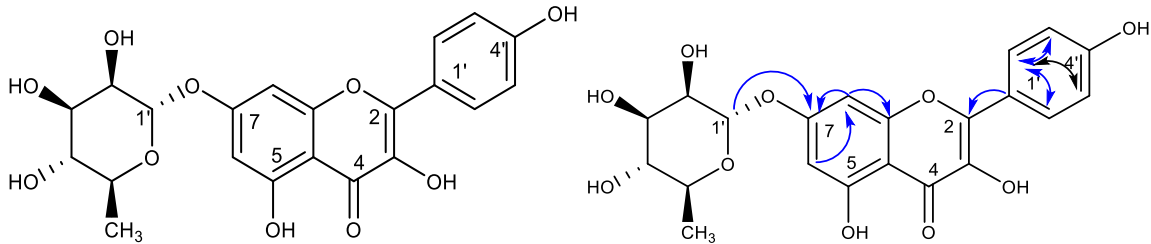
4.1.14. Hợp chất **AD14**: *Kaempferol-7-O- α -L-rhamnopyranoside*

Hợp chất **AD14** phân lập được ở dạng bột màu vàng.

Phổ ESI-MS của hợp chất **AD14** xuất hiện peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ tại m/z 432,9 (Hình PL 93) và $[M-H]^-$ m/z 430,9 (Hình PL 94), vậy khối lượng của hợp chất là $MW = 432$ phù hợp với công thức phân tử $C_{21}H_{20}O_{10}$.

Phổ 1H NMR (Hình PL 88) của hợp chất **AD14** xuất hiện tín hiệu của hai vòng thơm hoàn toàn tương tự với hợp chất kaempferol (**AD11**), điểm khác biệt so với hợp chất **AD11** là sự xuất hiện tín hiệu của một proton anomer tại δ_H 5,58 (1H, s) và các nhóm methine của gốc đường trong vùng 3-5 ppm.

Phổ ^{13}C NMR (Hình PL 89) kết hợp với phổ DEPT (Hình PL 90) cho thấy tín hiệu của 21 carbon gồm: 11 carbon methine, 1 carbon methyl và 9 carbon không liên kết với hydro [2 carbon bậc bốn, 3 carbon liên kết với nhóm hydroxyl, 3 carbon bậc ba liên kết với oxygen, 1 nhóm carbonyl (δ_{C} 177,60)]. Tín hiệu các carbon methine trong gốc đường xuất hiện tại δ_{C} 99,9 (C-1''), 71,8 (C-2''), 72,1 (C-3''), 73,6 (C-4''), 71,2 (C-5''), 18,1 (C-6''). Như vậy, hợp chất **AD14** được dự đoán có khung flavonol gắn với 1 gốc đường α -L-rhamnopyranoside.



Hình 4.20. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính hợp chất **AD14**

Phân tích các tương tác trên phổ HMBC (Hình PL 91) cho thấy tương tác giữa proton anomer tại δ_{H} 5,58 (H-1'') với C-7 (δ_{C} 163,3) cho phép xác định gốc đường α -L-rhamnoside gắn vào vị trí C-7 của vòng thơm A.

So sánh với các dữ liệu đã được công bố [137] cho thấy hợp chất **AD14** là kaempferol-7- O - α -L-rhamnopyranoside, cấu trúc hóa học trình bày trong hình 4.20.

4.1.15. Hợp chất **AD15**: *Kaempferitrin*

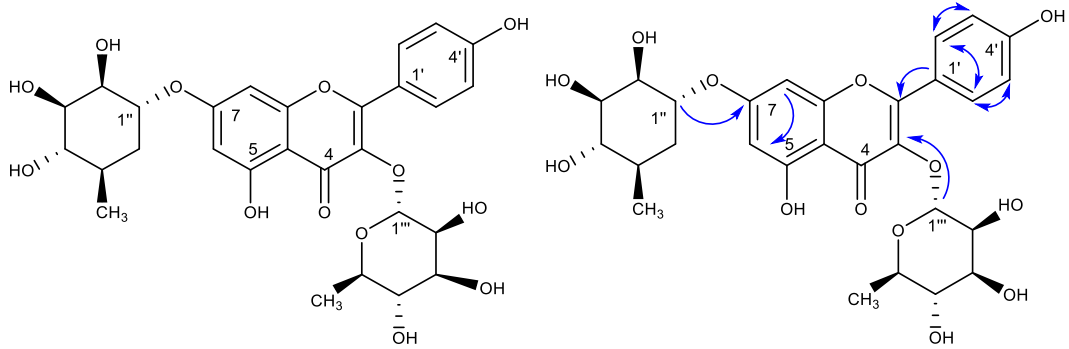
Hợp chất **AD15** được phân lập dưới dạng tinh thể hình kim, màu vàng.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **AD15** xuất hiện peak ion giả phân tử $[\text{M}+\text{H}]^+$ tại m/z 579,2 (Hình PL 100), vậy khối lượng của hợp chất $\text{MW} = 578$, phù hợp với công thức phân tử là $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{14}$.

Phổ ^1H NMR (Hình PL 95) của hợp chất **AD15** xuất hiện tín hiệu của 6 proton của hai vòng thơm A và B tương tự như các hợp chất **AD14** và **AD11**. So sánh về mặt cấu trúc giữa hợp chất **AD14** và **AD15** thì hợp chất **AD15** có sự xuất hiện thêm 1 gốc đường tại vị trí C-3. Hai proton anomer gốc đường của hợp chất **AD15** xuất hiện tại δ_{H} 5,42 (d, $J = 2,0$ Hz) và 5,58 (d, $J = 2,0$ Hz), các tín hiệu của các nhóm methine trong vùng 4,25 - 3,38 ppm và tín hiệu của 2 nhóm methyl của hai gốc đường tại δ_{H} 0,96 (d, $J = 6,0$ Hz), δ_{H} 1,28 (d, $J = 6,0$ Hz).

Phổ ^{13}C NMR (Hình PL 96) kết hợp phổ DEPT (Hình PL 97) của hợp chất **AD15** xuất hiện tín hiệu của 27 carbon bao gồm: 16 carbon methine, 9 carbon không liên kết với hydro [2 carbon bậc bốn, 4 carbon bậc ba liên kết với oxygen, 2 carbon

liên kết với nhóm hydroxyl, 1 nhóm carbonyl (δ_C 179,8)] và 2 nhóm methyl (δ_C 17,7 và δ_C 18,1) cho gợi ý về một hợp chất có khung flavonol gắn với hai gốc đường rhamnoside.



Hình 4.21. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **AD15**

Phổ HMBC (Hình PL 98) xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton H-3' (δ_H 6,94) với các carbon lân cận C-5' (δ_C 116,6), C-1' (δ_C 122,4), C-4' (δ_C 161,8), tương tác giữa proton anome tại δ_H 5,42 (d, $J = 2,0$ Hz, H-1'') với carbon C-3 (δ_C 136,5) và tương tác giữa proton anomer tại δ_H 5,58 (d, $J = 2,0$ Hz, H-1''') với carbon C-7 (δ_C 163,6) cho phép xác nhận hai gốc đường rhamnoside gắn vào vị trí C-3 và C-7 của khung flavone.

So sánh với các dữ liệu đã được công bố [138] cho thấy hợp chất **AD15** là kaempferitrin với cấu trúc hóa học như hình 4.21.

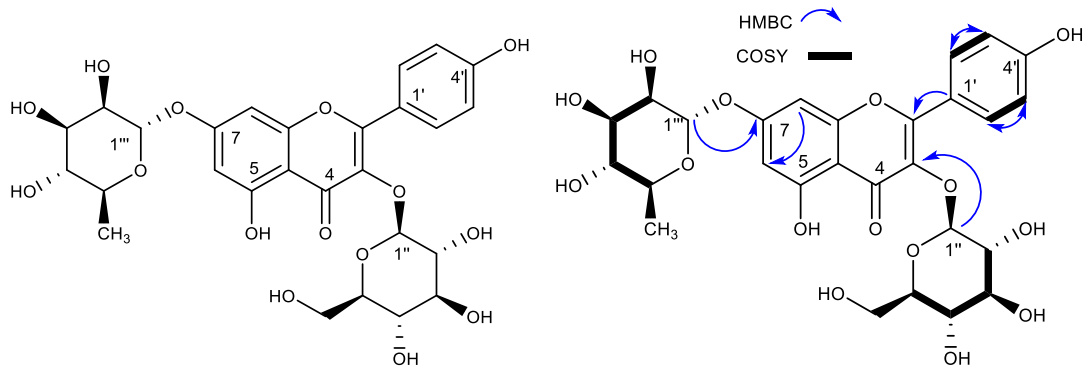
4.1.16. Hợp chất **AD16**: *Kaempferol 3-O- β -D-glucopyranosyl-7-O- α -L-rhamnopyranoside*

Hợp chất **AD16** được phân lập dưới dạng bột, màu vàng.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **AD16** xuất hiện tín hiệu peak ion giả phân tử $[M+Na]^+$ tại m/z 617,1 (Hình PL 106), $[M-H]^-$ tại m/z 593,1 (Hình PL 107), vậy khối lượng của hợp chất là $MW = 594$ phù hợp với công thức phân tử $C_{27}H_{30}O_{15}$.

Phổ 1H NMR (Hình PL 101) của hợp chất **AD16** xuất hiện tín hiệu của 6 proton trong vùng nhân thơm của hai vòng thơm A và B tương tự như hợp chất **AD15**. Tuy nhiên có thể thấy sự khác biệt của **AD16** so với **AD15** nằm ở gốc đường. Hai proton anomer gốc đường của hợp chất **AD16** xuất hiện tại δ_H 5,47 (d, $J = 7,0$ Hz), 5,55 s, và các tín hiệu của các nhóm methine trong vùng 3,56 - 3,08 ppm và tín hiệu của 1 nhóm methyl tại δ_H 1,11 (d, $J = 6,0$ Hz,) và 1 nhóm methylen tại δ_H 3,56 (1H, m, H_a-6''), δ_H 3,32 (1H, m, H_b-6'').

Phổ ^{13}C NMR (Hình PL 102) kết hợp phổ DEPT (Hình PL 103) của hợp chất **AD16** xuất hiện tín hiệu của 27 carbon bao gồm 16 carbon methine, 9 carbon không liên kết hydro [2 carbon bậc bốn, 4 carbon bậc ba liên kết với oxygen, 2 carbon liên kết với nhóm hydroxyl, 1 nhóm carbonyl tại δ_{C} 179,80], 1 carbon methyl (δ_{C} 17,9) và 1 carbon methylen (δ_{C} 60,9) cho gợi ý về một hợp chất có khung flavonol gắn với 1 gốc đường rhamnopyranosyl và 1 gốc đường glucopyranosyl trong khi hợp chất **AD15** ghi nhận tín hiệu của hai gốc đường rhamnoside.

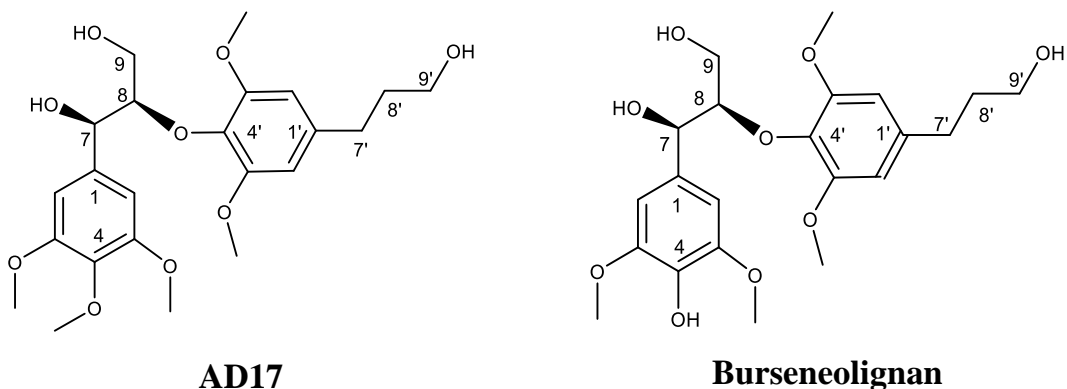


Hình 4.22. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất **AD16**

Phổ HMBC (Hình PL 104) đồng thời cũng xác nhận tín hiệu tương tác giữa proton anomer tại δ_{H} 5,47 (d, $J = 7,0$ Hz, H-1'', Glc) với carbon C-3 (δ_{C} 133,5) và tương tác giữa proton anomer tại δ_{H} 5,55 (s, H-1''', Rham) với carbon C-7 (δ_{C} 161,6) cho phép xác định gốc đường glucopyranosyl gắn vào vị trí C-3 và gốc đường rhamnopyranosyl gắn vào vị trí C-7.

Từ các dữ liệu về phổ và kết hợp so sánh với dữ liệu công bố [139], kết luận chất **AD16** là kaempferol 3-*O*- β -D-glucopyranosyl-7-*O*- α -L-rhamnopyranoside, có công thức cấu tạo như hình 4.22.

4.1.17. Hợp chất **AD17**: 4-*O*-Methyl burseneolignan (Hợp chất mới)

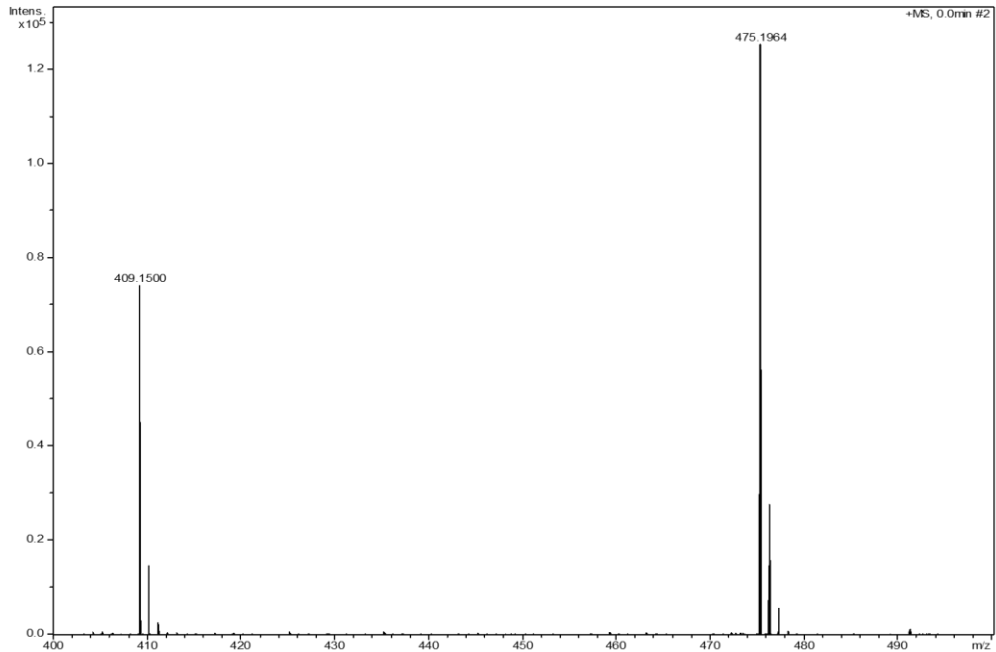


Hình 4.23. Cấu trúc hóa học của **AD17** và burseneolignan

Hợp chất **AD17** được phân lập dưới dạng chất bột màu trắng.

Phổ khối lượng phân giải cao HR-TOF-MS của hợp chất **AD17** (Hình 4.24) cho peak ion giả phân tử $[M+Na]^+$ tại m/z 475,1964 (tính toán lý thuyết cho công thức $C_{23}H_{32}O_9Na$ là 475,1944), $MW = 452$, cho phép xác định công thức phân tử hợp chất **AD17** là $C_{23}H_{32}O_9$.

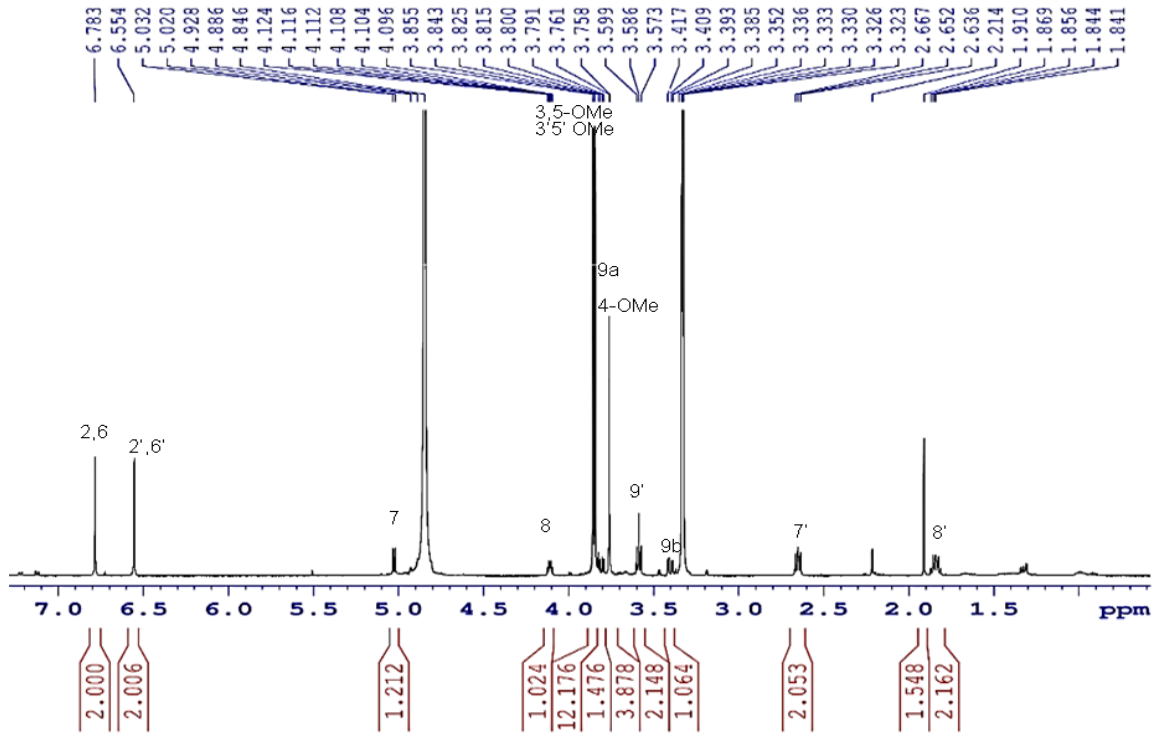
Phổ 1H NMR (Hình 4.25) xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của 02 cặp proton thơm đối xứng tại δ_H 6,78 (2H, s, H-2 và H-6) và 6,55 (2H, s, H-2' và H-6'), 05 nhóm methoxy tại δ_H 3,86 (6H, s, 5-OMe), 3,76 (3H, s, 4-OMe) và 3,84 (6H, s, 3', 5'-OMe), 02 nhóm oxymethine tại δ_H 5,03 (1H, d, $J = 6,5$ Hz, H-7) và 4,11 (1H, td, $J = 4,0, 6,5$ Hz, H-8), 02 nhóm oxymethylen tại δ_H 3,40 (1H, dd, $J = 12,0, 4,0$ Hz, H_a -9/3,81 (1H, dd, $J = 12,0, 4,0$ Hz, H_b -9) và 3,59 (2H, t, $J = 6,5$ Hz, H-9') và 02 nhóm methylen tại δ_H 2,65 (2H, t, $J = 7,8$ Hz, H-7') và 1,84 (2H, m, H-8').



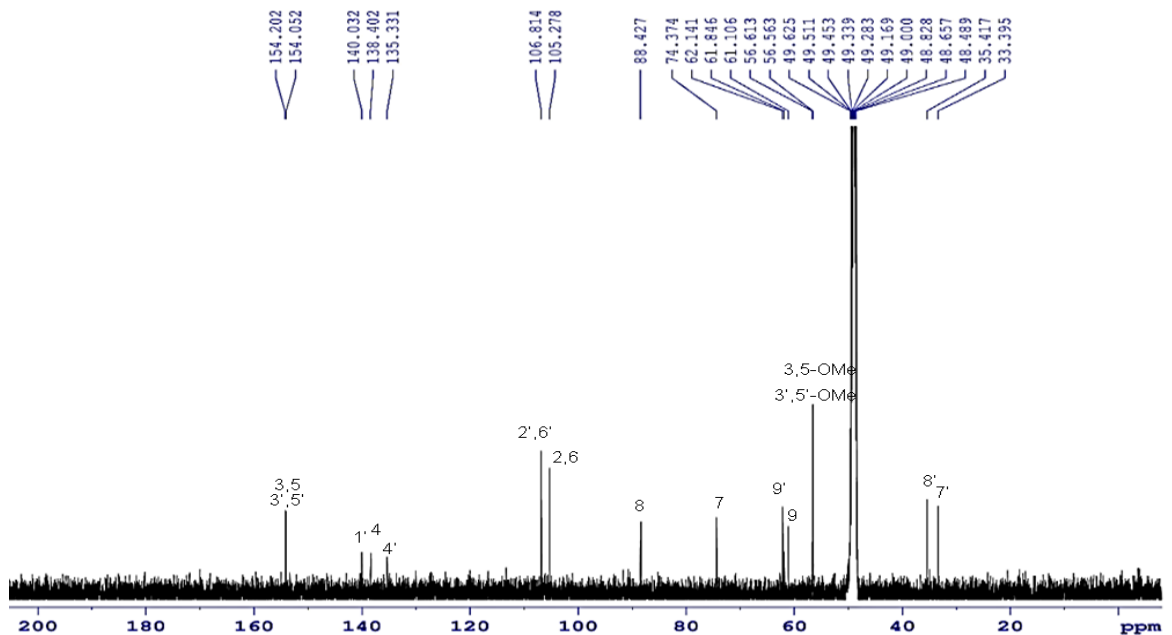
Hình 4.24. Phổ HR-TOF-MS của hợp chất **AD17**

Trên phổ ^{13}C NMR (Hình 4.26) của **AD17** xuất hiện các tín hiệu của 23 nguyên tử carbon trong đó 12 tín hiệu thuộc về hai vòng thơm bị thế vị trí 1,3,4,5; 05 nhóm methoxy δ_C 56,6 (3, 5-OMe), 61,1 (4-OMe) và 56,6 (3', 5'-OMe); 02 nhóm oxymethine δ_C 74,4 (C-7) và 88,4 (C-8); 02 nhóm oxymethylen δ_C 61,9 (C-9) và 62,1 (C-9') và 02 nhóm methylen δ_C 33,4 (C-7') và 35,4 (C-8'). Số liệu phổ ^{13}C -NMR của **AD17** tương tự như các số liệu phổ tương ứng của burseneolignan [140], ngoại trừ sự xuất hiện thêm tín hiệu của một nhóm methoxy tại δ_C 61,1. Đồng thời, sự xuất hiện thêm nhóm thế này cũng có tác dụng hút điện tử dẫn đến các tín hiệu tại C-1, C-3, C-

4, C-5 xuất hiện vùng trường cao hơn với hợp chất so sánh buseneolignan có cấu trúc tương tự.



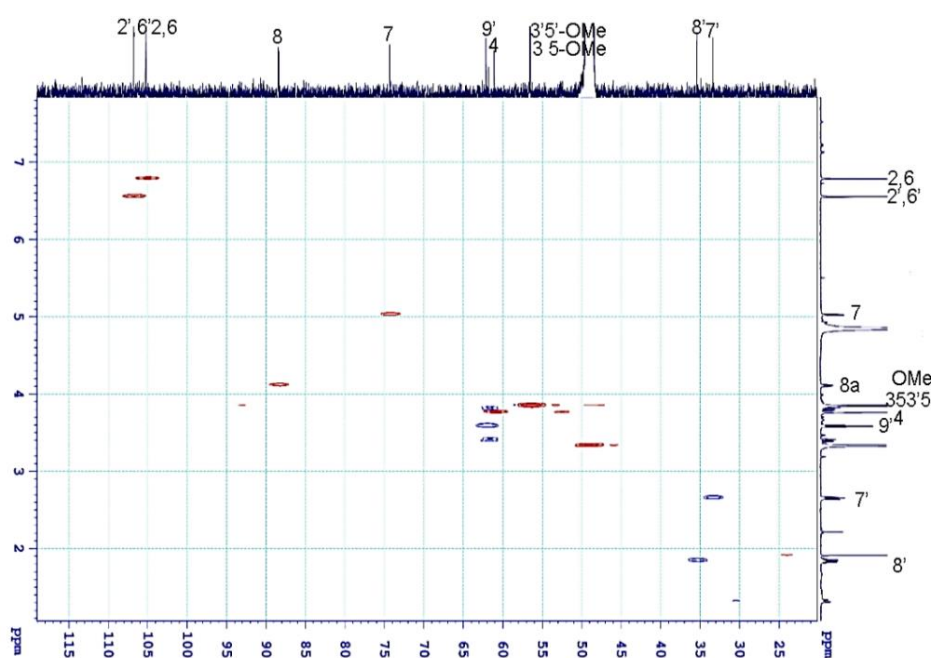
Hình 4.25. Phổ ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) của hợp chất **AD17**



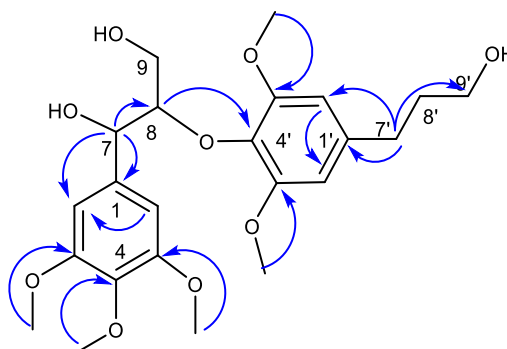
Hình 4.26. Phổ ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) của hợp chất **AD17**

Trên phổ HMBC (Hình 4.29), xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton tại δ_{H} 5,03 (H-7) và các carbon C-1 (δ_{C} 138,4), C-2 (δ_{C} 105,3), C-6 (δ_{C} 105,3), C-8 (δ_{C} 88,4); tương tác giữa proton của nhóm methoxyl tại δ_{H} 3,86 và C-3 (δ_{C} 154,2), C-5 (154,2); tương tác giữa proton của nhóm methoxy tại δ_{H} 3,76 với C-4 (δ_{C} 138,4) cho

phép xác định tín hiệu của một vòng thơm thế 4 vị trí có dạng 3,4,5-trimethoxy-phenyl. Tương tác giữa các proton H-2, H-6 (δ_H 6,78) và C-7 (δ_C 74,4) cho phép xác định nhóm 3,4,5-trimethoxy-phenyl tương tác với nhóm 2-hydroxyl-hydroxymethyl-ethyl tạo thành 2-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl. Tương tác giữa H-8 (δ_H 4,11) và C-4' (δ_C 135,3) cho phép xác định hợp chất **AD17** là hợp chất lignan có dạng 8-O-4' neolignan. Hằng số tương tác giữa H-7 và H-8 là tương đối lớn $J = 6,5$ Hz, so sánh với số liệu phổ ^1H NMR [140] và ^{13}C NMR [141] của các hợp chất tương tự có cấu hình *erythro* và *threo*. Đồng thời, giá trị $\Delta\delta_{H-9a-H9b}$ đo trong CD_3OD của hợp chất **AD17** là **0,41** theo tài liệu công bố N.Hao [142] , Y.N.Yang [143] chứng tỏ cấu hình vị trí H-7 và H-8 là *threo*.



Hình 4.27. Phổ HSQC của hợp chất **AD17**

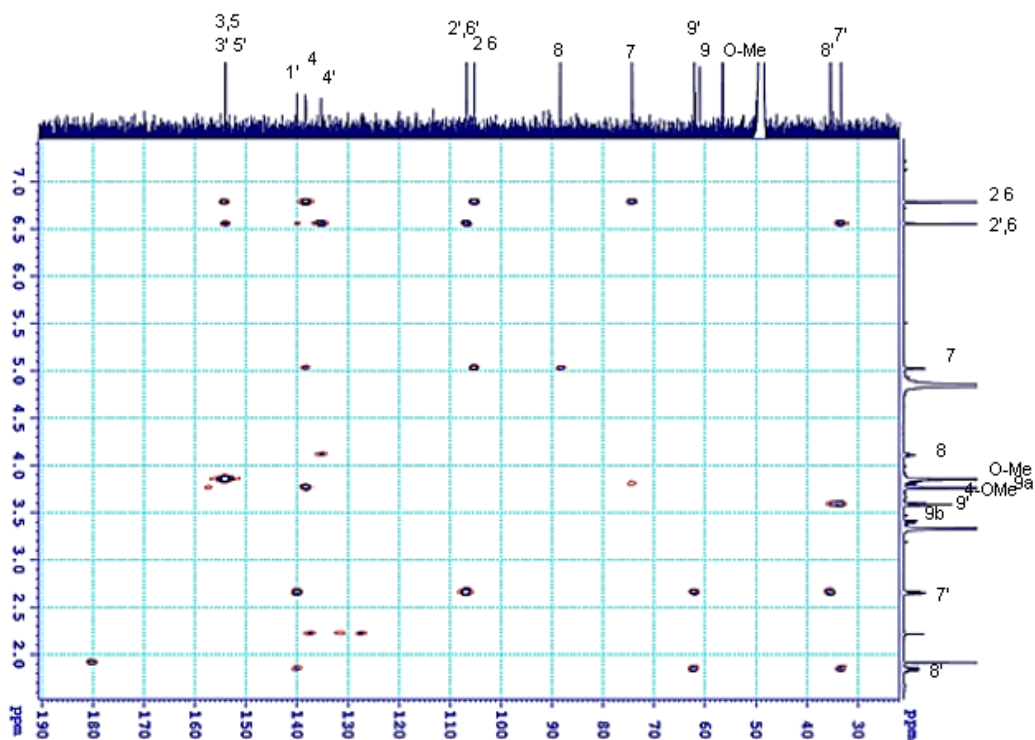


Hình 4.28. Các tương tác HMBC chính của **AD17**

Phân tích chi tiết các tương tác HMBC khác (Hình 4.28 và bảng 4.14), cùng với sự phù hợp về số liệu phổ ^{13}C NMR cho phép xác định chính xác cấu trúc hóa học của **AD17** như được đưa ra ở hình 4.23. Kết hợp thông tin các phổ và so sánh tài

liệu tham khảo [140], hợp chất **AD17** được xác định là 4-*O*-Methyl burseneolignan.

Đây là một hợp chất mới.



Hình 4.29. Phổ HMBC của hợp chất **AD17**

Bảng 4.14. Số liệu phổ hợp chất **AD17** và burseneolignan

Vị trí	* δ_C	^{a,b} δ_C	^{a,c} δ_H ($J = \text{Hz}$)	HMBC (H \rightarrow C)
1	132,7	138,4	-	
2, 6	105,3	105,3	6,78 (2H, s)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
3, 5	149,0	154,2	-	-
4	135,9	138,4	-	-
7	74,7	74,4	5,03 (1H, d, 6,5)	1, 2, 6, 8
8	89,0	88,4	4,11 (1H, td, 4,0, 6,5)	4'
9	61,8	61,9	3,40 (1H, dd, 12,0, 4,0) 3,81 (1H, dd, 12,0, 4,0)	7
3,5-OMe	56,7	56,6	3,86 (6H, s)	3, 5
4-OMe	-	61,1	3,76 (3H, s)	4
1'	140,1	140,3	-	8
2', 6'	106,8	106,8	6,55 (2H, s)	1', 2', 3', 4', 5', 6', 7'
3', 5'	154,1	154,1	-	-
4'	135,4	135,3	-	-
7'	33,4	33,4	2,65 (2H, t, 7,8)	1', 2', 6' 8', 9'
8'	35,5	35,4	1,84 (2H, m)	1', 7', 9'
9'	62,1	62,1	3,59 (2H, t, 6,5)	7', 8'
3', 5'-OMe	56,6	56,6	3,84 (6H, s)	3', 5'

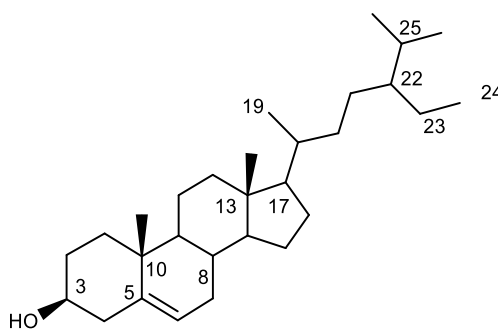
*Số liệu phổ ^{13}C NMR của burseneolignan trong CD_3OD [140].

^aĐo trong CD_3OD , ^b125 MHz, ^c500 MHz.

4.1.18. Hợp chất AD18: β -sitosterol

Hợp chất **AD18** có tinh thể màu trắng. Phổ ^1H NMR (Hình PL 108) cho thấy tín hiệu của 6 nhóm methyl (δ_{H} 0,68; 1,00; 0,81; 0,83, 0,92 và 0,84). Phổ ^{13}C NMR (Hình PL 109) cho thấy có 29 carbon gồm có 6 nhóm methyl, 11 nhóm methylen, 9 nhóm methine và 3 carbon bậc bốn.

Phổ khối ESI-MS (Hình PL 110) cho peak ion phân tử $[\text{M}+\text{H}]^+$ tại m/z 415,38 tương ứng với công thức $[\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}+\text{H}]^+$ với giá trị tính toán lý thuyết là 415,39. Các tín hiệu cộng hưởng từ proton và carbon hoàn toàn trùng khớp với thông số của β -sitosterol đã công bố [144], nên hợp chất **AD18** được xác định là β -sitosterol một hợp chất phổ biến trong các loài thực vật và có trong thành phần hóa học của hầu hết các loài *Aralia* đã được nghiên cứu.



Hình 4.30. Cấu trúc hóa học của hợp chất **AD18**

4.2. Kết quả thử hoạt tính sinh học loài *A. dasyphylla*

4.2.1. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào *in vitro*

Kết quả thử hoạt tính của cao chiết MeOH của lá cây *A. dasyphylla* có hoạt tính gây độc tế bào trên cả hai dòng tế bào ung thư nghiên cứu HepG2 và RD với giá trị IC_{50} lần lượt là 7,82 và 9,10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, các cao chiết *n*-hexane và nước có hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng ung thư nghiên cứu với giá trị trong khoảng 30-37 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Bảng 4.15). Tiến hành thử hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất phân lập từ lá cây *A. dasyphylla* trên 3 dòng ung thư HepG2, LU-1 và RD và các mẫu có giá trị $\text{CS} < 50\%$ sẽ được tiếp tục khảo sát giá trị IC_{50} . Kết quả thử hoạt tính được trình bày trong các bảng 4.16-19.

Hợp chất **AD2**, **AD4** và **AD7** biểu hiện hoạt tính gây độc với cả 2 dòng tế bào HepG2 và LU-1 với giá trị IC_{50} lần lượt là **AD2** (5,36, 2,85 μM), **AD4** (7,21, 4,56 μM), **AD7** (3,24, 2,55 μM). Hợp chất **AD1** biểu hiện hoạt tính gây độc với dòng tế bào LU-1 với giá trị IC_{50} là 7,04 μM . Các mẫu thử còn lại đều không biểu hiện hoạt tính gây độc với 3 dòng tế bào HepG2, LU-1 và RD.

Bảng 4.15. Giá trị % tế bào sống sót của tế bào ung thư khi thử các cao chiết

Ký hiệu mẫu	Nồng độ mẫu ($\mu\text{g/mL}$)	Tế bào sống sót (%)/Dòng tế bào	
		HepG2	RD
DMSO		100,0 \pm 0,0	100,0 \pm 0,0
Chứng (+)	5	0,0 \pm 0,0	1,3 \pm 0,1
AD	40	6,5 \pm 0,6	10,3 \pm 0,5
AD-C	40	55,0 \pm 1,1	50,2\pm0,7
AD-E	40	76,5 \pm 0,9	87,5 \pm 1,3
AD-H	40	39,1\pm1,2	27,3\pm1,1
AD-W	40	13,1\pm0,4	31,7\pm1,1

Chứng (-): DMSO, Chứng (+): Ellipticine

Bảng 4.16. Giá trị IC₅₀ của mẫu cao chiết có hoạt tính

TT	Ký hiệu mẫu	Giá trị IC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)/Dòng tế bào	
		Hep-G2	RD
	Chứng (+)	0,28	0,19
1	AD	7,82	9,10
2	AD-C	> 40	40
3	AD-H	36,96	32,45
4	AD-W	30,85	33,79

Bảng 4.17. Giá trị % tế bào còn sống sau khi thử một số hợp chất

T T	Ký hiệu mẫu	Nồng độ đầu ($\mu\text{g/mL}$)	Dòng tế bào/Giá trị CS (%)		
			HepG2	LU-1	RD
	Dung môi	-	100	100	100
	Chứng (+)	5	1,25\pm0,30	1,87\pm0,20	0
1	AD1	5	68,42 \pm 0,96	29,61\pm0,15	66,79 \pm 1,51
2	AD2	5	37,2\pm2,30	15,12\pm0,60	70,0 \pm 2,19
3	AD3	5	98,28 \pm 0,95	78,70 \pm 1,15	98,42 \pm 1,47
4	AD4	5	45,98\pm1,45	25,11\pm1,54	72,81 \pm 1,56
5	AD5	5	59,88 \pm 1,80	65,52 \pm 2,53	64,52 \pm 1,34
6	AD6	5	97,01 \pm 0,90	76,47 \pm 2,00	95,57 \pm 1,90
7	AD7	5	0	18,51\pm1,20	67,13 \pm 2,17
8	AD8	5	98,04 \pm 1,66	78,2 \pm 3,06	98,77 \pm 2,00
9	AD9	5	91,72 \pm 1,23	74,89 \pm 1,82	97,54 \pm 2,32
10	AD10	5	96,25 \pm 2,41	81,54 \pm 2,84	97,53 \pm 1,74
11	AD14	5	79,30 \pm 0,70	75,87 \pm 2,80	90,40 \pm 1,67
12	AD15	5	99,04 \pm 0,57	84,89 \pm 1,77	99,87 \pm 0,21
13	AD17	5	92,37 \pm 1,30	99,32 \pm 0,20	92,63 \pm 0,10
14	Saponin tổng	20	93,65 \pm 1,64	79,67 \pm 0,14	91,99 \pm 0,99

Chứng (-): DMSO, Chứng (+): Ellipticine

Bảng 4.18. Giá trị IC₅₀ của các hợp chất có hoạt tính

TT	KH mẫu	Dòng tế bào/Giá trị IC ₅₀ (μM)		
		HepG2	LU-1	RD
	Chứng (+)	1,22	1,30	1,78
1	AD1	-	7,04	-
2	AD2	5,36	2,85	-
3	AD4	7,21	4,56	-
4	AD7	3,24	2,55	-

Chứng (+): Ellipticine

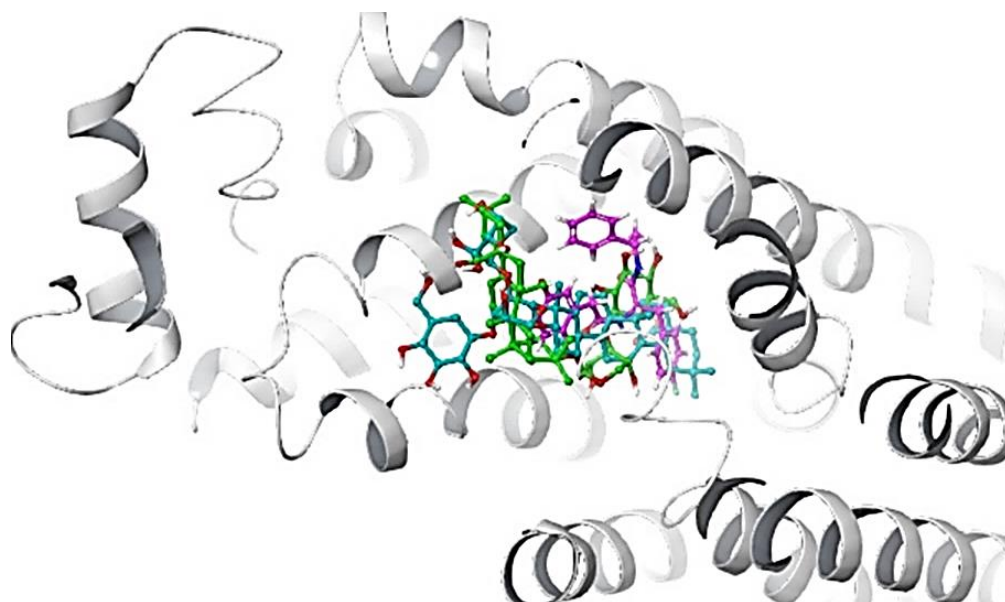
4.2.2. Kết quả đánh giá hoạt tính sinh học *in silico*

Tiền hành docking phân tử để góp phần đánh giá cơ chế tác dụng *in silico* của một số hợp chất triterpene thu được từ lá loài *A. dasyphylla*, bao gồm: ursolic acid (**AD1**), 3-*O*-β-D-glucopyranosyl (1→3)-α-L-arabinopyranosyl ursolic acid (**AD2**), matesaponin 1 (**AD3**), 3-*O*-α-L-arabinopyranosyl oleanolic acid (**AD4a**), 3-*O*-α-L-arabinopyranosyl ursolic acid (**AD4b**), oleanolic acid 28-*O*-β-D-glucopyranosyl ester (**AD5a**), ursolic acid 28-*O*-β-D-glucopyranosyl ester (**AD5b**), elatoside F (**AD6a**), elatoside E (**AD7**), trên protein vận chuyển đường GLUT1 và chất chuẩn **5RE** (2~(S)-3-(4-fluorophenyl)-2-[2-(3-hydroxyphenyl) ethanoylamino]~(N)-[(1~(S)-1-phenylethyl] propenamide, C₂₅H₂₅FN₂O₃).

+ Kết quả quá trình docking phân tử

Hợp chất **5RE** là chất chuẩn có khả năng ức chế protein GLUT1 được đánh giá có khả năng giảm hấp thu glucose, có năng lượng tự do liên kết là **-9,92 kcal/mol** với đích là protein GLUT1 và thể hiện liên kết với những acid amin quan trọng như ILE404, PRO141, ILE164, PRO385, TRP388, PHE 389, ALA392. Do đó, trong nghiên cứu này đã tiến hành so sánh năng lượng gắn kết của các hợp chất tiềm năng với chất chứng dương **5RE**.

Về mặt nhiệt động lực học, mục tiêu của docking là tìm ra cấu hình mà năng lượng tự do (ΔG) của toàn hệ thống thấp nhất. Kết quả docking cho thấy có 6 hợp chất có năng lượng tự do liên kết thấp hơn chất chứng dương bao gồm: **AD2** (**-11,54 kcal/mol**), **AD3** (**-10,40 kcal/mol**), **AD4a** (**-10,40 kcal/mol**), **AD4b** (**-10,03 kcal/mol**), **AD5a** (**-9,95 kcal/mol**), **AD7** (**-11,61 kcal/mol**), có thể thấy hai hợp chất **AD2** và **AD7** là hai hợp chất có năng lượng tự do liên kết âm nhất. Hầu hết các hợp chất đều tạo được các liên kết với các acid amin và trong số đó có hợp chất **AD5a** có các liên kết hydrophilic và hydrogen hoàn toàn tương tự với chất chuẩn **5RE**.



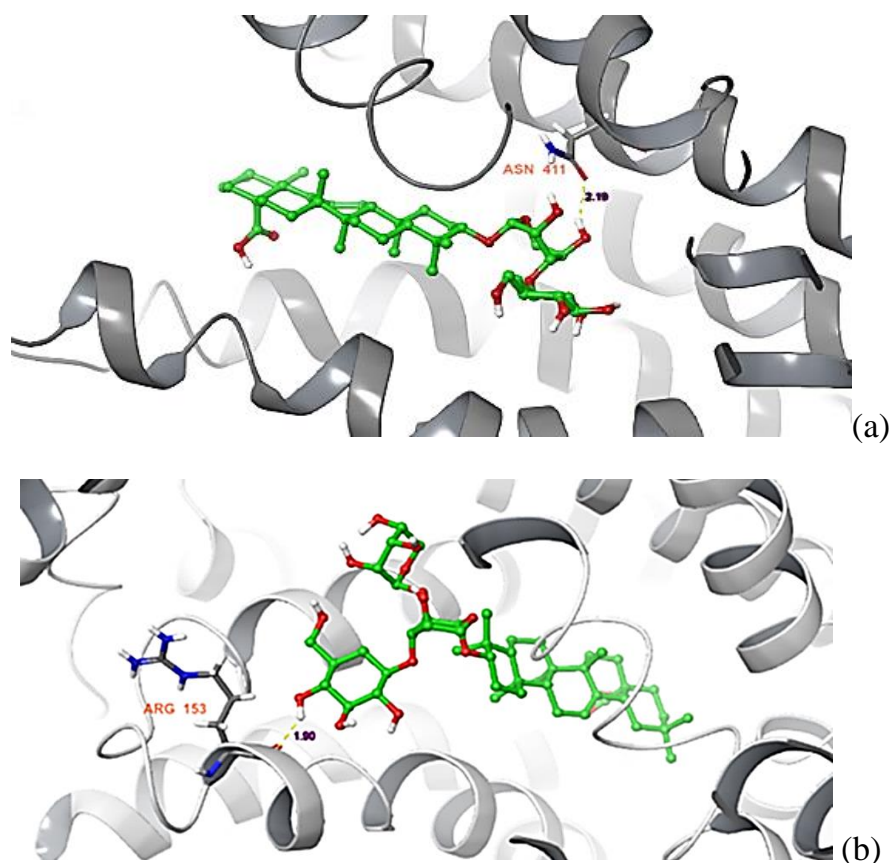
Hình 4.31. Hình ảnh docking của hợp chất **5RE** với protein GLUT1

Bảng 4.19. Giá trị năng lượng tự do liên kết và các vùng tương tác

Hợp chất	Năng lượng tự do liên kết (kcal/mol)	IC ₅₀ (μM)	Tương tác hydrophilic	Liên kết hydrogen
AD1	-9,79	0,0665	PRO141, MET142, VAL83, ALA405, ILE404, PHE389, TRP388, PRO385	-
AD2	-11,54	0,0035	PRO141, TRP412, PHE26, PHE291, ILE168, VAL165, ILE164, TRP388, PHE379	ASN411
AD3	-10,40	0,0238	PRO401, ILE404, ALA392, PHE389, TRP388, PRO385, PHE379, ILE164, VAL165, ILE168, PHE291, PHE26, PRO141, MET142	GLN282
AD4a	-10,40	0,0238	ILE404, PRO141, MET142, ILE164, PRO 385, TRP 388, PHE 379	-
AD4b	-10,03	0,0444	ILE404, ILE164, PHE379, PRO385, TRP 388, PRO141, MET142	-
AD5a	-9,95	0,0508	ILE404, PRO141, ILE164, PRO385, TRP388, PHE389, ALA392	GLY384
AD5b	-9,47	0,1142	ALA392, PHE389, TRP388, PRO385, ILE164, PRO141, ILE404	-
AD6a	-9,34	0,1422	MET142, PRO141, ALA392, PHE 389, TRP388, PRO385, PHE379, TYR292, TRP412, ILE168, PHE26, VAL165, ILE164, ILE404	GLN282 GLN161
AD7	-11,61	0,0031	ALA392, TRP388, PHE291, ILE287, PHE379, PHE26, ILE164 , ILE404, MET142, PRO 141	ARG153
5RE	-9,92	0,0534	ILE404, PRO141, ILE164, PRO385, TRP388, PHE 389, ALA392	GLY384

+ Đặc điểm hóa lý của các hợp chất đánh giá theo quy tắc Lipinski 5

Đánh giá các hợp chất thử nghiệm có 5/9 hợp chất đáp ứng 2 tiêu chí hoặc nhiều hơn 2 tiêu chí của quy tắc Lipinski 5 bao gồm các hợp chất **AD1**, **AD4a**, **AD4b**, **AD5a** và **AD5b** do đó những hợp chất này có thể là những ứng cử viên tiềm năng để phát triển thuốc.



Hình 4.32. Hình ảnh docking của hợp chất **AD2** (a) và **AD7** (b) với protein GLUT1.

Bảng 4.20. Dự đoán về khả năng gây độc và quy tắc Lipinski 5

Hợp chất	Khối lượng (<500)	logP (<5)	Liên kết hydro cho (<5)	Liên kết hydro nhận (<10)	Độ khức xạ mol (40-130)	Số tiêu chí đáp ứng	Hợp chất giống thuốc
AD1	456,711	7,090	2	3	132,616	3	Có
AD2	748,995	4,041	7	11	195,106	1	Không
AD3	911,136	0,636	10	17	224,096	1	Không
AD4a	588,826	5,697	4	7	159,308	2	Có
AD4b	588,826	5,511	4	7	158,991	2	Có
AD5a	618,852	4,492	5	8	164,905	3	Có
AD5b	618,852	4,348	5	8	164,835	3	Có
AD6a	1043,251	-0,757	12	21	250,792	1	Không
AD7	881,110	1,984	9	16	218,569	1	Không
5RE	420,000	3,679	3	5	116,845	5	Có

+ Dự đoán về hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thanh thải và độc tính (ADMET)

Về hấp thu, tính thấm của dòng tế bào ung thư biểu mô ruột kết (Caco2) và khả năng hấp thu ở ruột của người là các thông số chính để quyết định sinh khả dụng của một loại thuốc. Kết quả bảng 4.22 cho thấy hợp chất acid ursolic (**AD1**) có tính thấm Caco2 cao, lớn hơn 0,9. Tỷ lệ hấp thu ở ruột (ở người) của tất cả các hợp chất được phân tích là: acid ursolic (**AD1**) (100 %), ursolic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester (**AD5b**) (60,71 %), oleanolic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester (**AD5a**) (61,34 %). Sự phân bố của một loại thuốc phụ thuộc bởi nhiều thông số như khả năng hòa tan trong lipid, nồng độ trong huyết tương và khả năng liên kết với protein huyết tương, protein vận chuyển... Giá trị log BB cho thấy khả năng qua hàng rào máu não tốt khi có giá trị lớn hơn 0,3 và các hợp chất chưa thỏa mãn cho thấy khả năng qua hàng rào máu não kém (Bảng 4.22).

Các isozyme cytochromes P450 (CYP) đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa thuốc. Người ta đã quan sát thấy rằng tất cả hợp chất đều là cơ chất của CYP3A4 hợp chất ursolic acid (**AD1**), 3-*O*- α -L-arabinopyranosyl oleanolic acid (**AD4a**) và 3-*O*- α -L-arabinopyranosyl ursolic acid (**AD4b**), có thể được chuyển hóa hiệu quả bởi CYP3A4. Không có chất nào ức chế CYP2D6, CYP3A4. Hợp chất matesaponin 1 (**AD3**) và elatoside F (**AD6a**) là chất nền của chất vận chuyển cation hữu cơ ở thận (OCT2). Dự đoán độc tính từ thử nghiệm AMES (xét nghiệm đột biến ngược *Salmonella typhimurium*) chỉ ra rằng tất cả các hợp chất thử nghiệm có thể được coi là tác nhân không gây đột biến. Tất cả các hợp chất không có độc tính cấp tính, độc tính với gan (Bảng 4.22).

Qua kết quả đánh giá hoạt tính *in silico* cũng đã góp phần giải thích một phần cơ chế gây độc tế bào thông qua sự ức chế glucoside của các hợp chất ursolic acid (**AD1**), 3-*O*- β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl ursolic acid (**AD2**), hỗn hợp **AD4** và elatoside E (**AD7**). Từ các kết quả hoạt tính sinh học *in vitro* và *in silico* có thể thấy các hợp chất ursolic acid (**AD1**), elatoside E (**AD7**), 3-*O*- β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl ursolic acid (**AD2**), 3-*O*- α -L-arabinopyranosyl oleanolic acid (**AD4a**), 3-*O*- α -L-arabinopyranosyl ursolic acid (**AD4b**) và oleanolic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester (**AD5a**) là các hợp chất tiềm năng và cần được nghiên cứu sâu hơn về khả năng ứng dụng làm thực phẩm chức năng, thuốc trong việc phòng và điều trị ung thư.

Bảng 4.21. Dự đoán sự hấp thu, phân bố, chuyển hóa và đào thải của các hợp chất triterpene từ cây *A. dasyphylla*

	AD1	AD2	AD3	AD4a	AD4b	AD5a	AD5b	AD6a	AD7	5RE
Hấp thu										
Độ tan trong nước (log mol/L)	-3,072	-2,932	-2,717	-2,984	-3,108	-4,174	-4,146	-2,841	-2,887	-3,674
Tính thấm màng Caco2 (10 ⁻⁶ cm/s)	1,171	-0,159	-0,49	0,484	0,496	-0,21	-0,266	-0,705	-0,254	1,175
Hấp thu ở ruột (%)	100	40,669	12,326	56,511	55,886	61,339	60,713	0	23,136	89,71
Phân bố										
Thể tích phân bố VD _{ss} (ngươi) (L/kg)	-1,088	-0,959	-0,53	-1,571	-1,589	-0,915	-0,966	-0,302	-0,276	0,102
Tính thấm BBB (Không thấm: <-1; thấm: > 0,3)	-0,141	-1,366	-1,926	-0,916	-0,9	-0,987	-0,971	-2,441	-1,882	-0,553
Thấm qua hệ thần kinh trung ương CNS (Không thấm: <-3; thấm: >-2)	-1,187	-3,31	-4,467	-2,552	-2,575	-3,179	-3,202	-5,104	-3,946	-2,372
Chuyển hóa										
Cơ chất CYP3A4	Có	Không	Không	Có	Có	Không	Không	Không	Không	Có
Ức chế CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Có
Đào thải										
Độ thanh thải toàn phần (ml/min/kg)	0,083	0,048	0,124	-0,096	0,068	0,002	0,166	-0,054	-0,121	0,181
Cơ chất OCT2 thận	Không	Không	Có	Không	Không	Không	Không	Có	Không	Không
Độc tính										
Độc tính AMES	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không
Độc tính gan	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Có
Dự đoán liều LD ₅₀ (mg/kg)	1273,5	1724,5	1740,5	1262	1351,5	1328,5	1395,5	1533	1533	1533

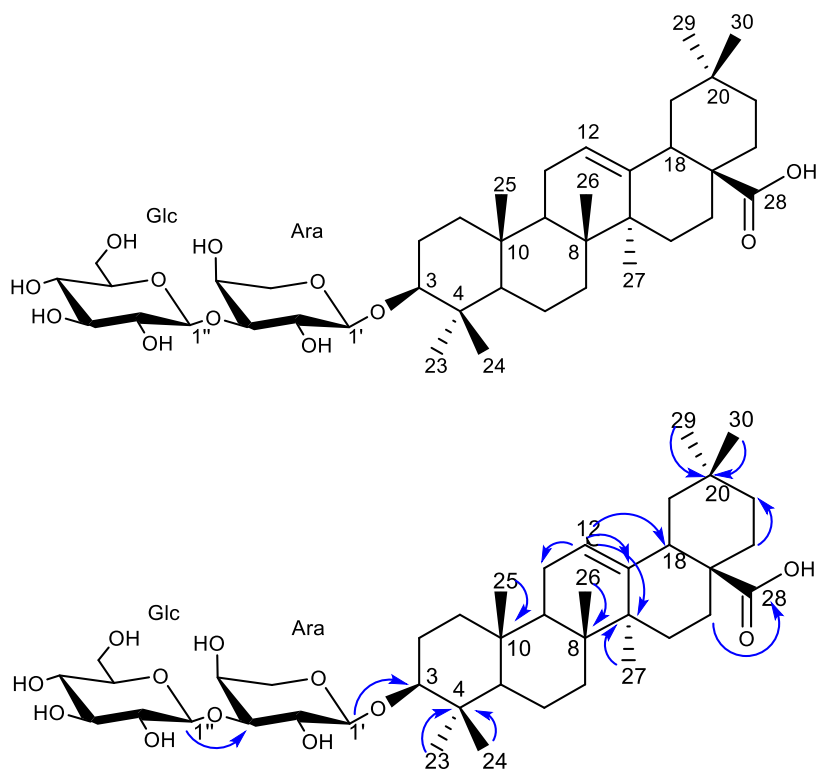
4.3. Kết quả nghiên cứu và xác định cấu trúc các hợp chất phân lập từ loài *A. hiepiana*

Từ dịch chiết MeOH của lá *A. hiepiana* đã phân lập được **21** hợp chất bao gồm:

- **01** Hợp chất triterpene saponin mới: **AH4**
- **05** Hợp chất triterpene: **AH1, AH2, AH3, AH16, AH17**
- **08** Hợp chất flavonoid: **AH5, AH6, AH7, AH8, AH15, AH18, AH19, AH20**
- **04** Hợp chất vòng thơm: **AH9, AH10, AH11, AH12**
- **03** Hợp chất khác: **AH13, AH14, AH21**

Trong số các hợp chất phân lập được từ loài *A. hiepiana*, có 7 hợp chất **AH15-AH21** có sự trùng lặp với các hợp chất phân lập từ loài *A. dasyphylla*, thông tin cụ thể và cấu trúc của các chất được trình bày tại Mục 3.6 và Bảng 4.30.

4.3.1. Hợp chất **AH1**: 3-O- β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl oleanolic acid



Hình 4.33. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **AH1**

Hợp chất **AH1** được phân lập dưới dạng bột, màu trắng.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **AH1** xuất hiện peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ tại m/z 751,4 (Hình PL 116), vậy khối lượng của hợp chất $MW = 750$, phù hợp với công thức phân tử là $C_{41}H_{66}O_{12}$.

Trên phổ ^1H NMR (Hình PL 111) của hợp chất **AH1** xuất hiện những tín hiệu đặc trưng của một khung olean-12-en với tín hiệu của 07 nhóm methyl tại δ_{H} 1,29 (s, H-23), 0,83 (s, H-24), 0,83 (s, H-25), 0,97 (s, H-26), 1,29 (s, H-27), 0,95 (s, H-29), 0,98 (s, H-30) tương ứng với 07 carbon methyl trên phổ ^{13}C NMR (Hình PL 112) tại δ_{C} 27,9, 16,8, 15,6, 17,4, 26,1, 33,3, 23,7 và một proton olefinic tại 5,46 (t, $J = 3,5$ Hz, H-12) tương ứng với cặp carbon olefinic tại δ_{C} 122,5 (C-12) và 144,8 (C-13). Bên cạnh đó sự có mặt của hai gốc đường được xác nhận bằng các tín hiệu proton anomer tại δ_{H} 5,37 (d, $J = 7,5$ Hz, H-1') và 4,76 (d, $J = 7,5$ Hz, H-1'') tương ứng với carbon anomer tại δ_{C} 107,3 (C-1') và 106,3 (C-1'').

Phổ HMBC (Hình PL 114) của hợp chất **AH1** xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton anomer tại δ_{H} 5,37 (H-1', Ara) tương tác với carbon C-3 (δ_{C} 88,7) của khung aglycone, tương tác giữa proton anomer tại δ_{H} 4,76 (H-1'', Glc) với vị trí C-3' (δ_{C} 84,1, Ara). Như vậy, có thể khẳng định gốc đường Glc(1 \rightarrow 3)Ara liên kết tại vị trí C-3 với khung olean-12-en.

Kết hợp các thông tin từ các phổ và so sánh với tài liệu tham khảo [22] hợp chất **AH1** được xác định là 3-*O*- β -D-glucopyranosyl(1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl oleanolic acid, cấu trúc hợp chất như hình 4.33.

Bảng 4.22. Số liệu phổ hợp chất **AH1**

C	* δ_{C}	^{a,b} δ_{C}	DEPT	^{a,c} δ_{H} dạng peak (J , Hz)	HMBC (H \rightarrow C)
1	39,0	38,8	CH ₂	1,50 m/0,91 m	
2	27,1	26,7	CH ₂	2,14 m/1,79 m	
3	88,6	88,7	CH	3,34 dd (12,0, 4,5)	1'
4	40,1	39,6	C		
5	56,2	55,9	CH	0,80 m	
6	19,0	18,5	CH ₂	1,49 m/1,30 m	
7	33,7	33,2	CH ₂	2,01 m/1,80 m	
8	40,2	39,8	C		
9	48,4	48,0	CH	1,62 m	
10	37,4	36,9	C		
11	24,3	23,7	CH ₂	1,92 m	
12	122,8	122,5	CH	5,46 t (3,5)	14, 9
13	144,8	144,8	C		
14	42,6	42,1	C		
15	28,8	28,3	CH ₂	2,13 m/1,17 m	
16	24,3	23,8	CH ₂	2,11 m/1,92 m	
17	47,1	48,0	C		

18	42,4	42,0	CH	3,28 dd (14,0, 5,0)	
19	46,9	46,6	CH ₂	1,80 m/ 1,29 m	
20	31,4	30,9	C		
21	34,7	33,9	CH ₂	1,42 m/1,20 m	
22	33,6	33,2	CH ₂	2,02 m/1,70 m	
23	28,2	27,9	CH ₃	1,29 s	24
24	16,9	16,8	CH ₃	0,83 s	24, 4
25	16,1	15,6	CH ₃	0,83 s	
26	17,9	17,4	CH ₃	0,97 s	
27	26,7	26,1	CH ₃	1,29 s	
28	180,1	180,1	C		
29	33,7	33,3	CH ₃	0,95 s	20
30	24,3	23,7	CH ₃	0,98 s	20, 29
3-O-Ara					
1'	107,3	107,3	CH	5,37 d (7,5)	3
2'	71,9	71,8	CH	4,58 m	4'
3'	84,1	84,1	CH	4,20 m	1'
4'	69,3	69,2	CH	4,43 m	
5'	66,9	66,9	CH ₂	4,20 m 3,73 dd (11,5, 4,5)	3', 1', 4'
Glc					
1''	106,3	106,3	CH	4,76 d (7,5)	3'
2''	75,7	75,6	CH	4,02 dd (9,0, 7,5)	
3''	78,3	78,3	CH	4,22 m	4'', 5'', 2'', 1''
4''	71,5	71,5	CH	4,20 m	
5''	78,6	78,6	CH	3,97 ddd (9,0, 5,0, 3,0)	
6''	62,2	62,6	CH ₂	4,52 dd, (12,0, 3,0) 4,35 dd (12,0, 5,0)	4'', 5''

*Số liệu phổ ¹³C NMR của 3-O-β-D-glucopyranosyl(1→3)-α-L-arabinopyranosyl oleanolic acid, pyridine-d₅, 100 MHz [22]. ^aĐo trong Pyridine-d₅, ^b125 MHz, ^c500 MHz

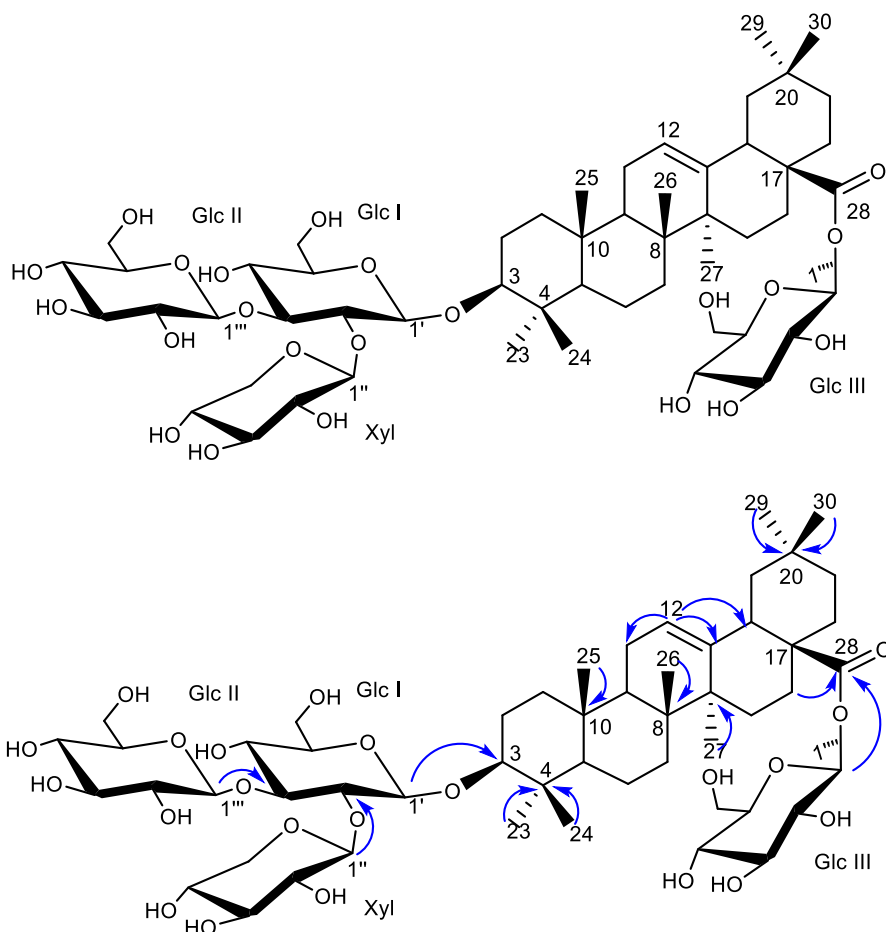
4.3.2. Hợp chất AH2: Araliasaponin IV

Hợp chất **AH2** được phân lập dưới dạng bột, màu trắng.

Phổ khối HR-ESI-MS của hợp chất **AH2** xuất hiện peak ion giả phân tử [M+Na]⁺ tại *m/z* 1097,5513 (tính toán lý thuyết cho công thức C₅₃H₈₆O₂₂Na, *m/z* 1097,5503), (Hình PL 124), MW = 1074, cho phép xác định công thức phân tử của hợp chất là C₅₃H₈₆O₂₂.

Phổ ¹H NMR (Hình PL 118) của hợp chất **AH2** xuất hiện tín hiệu của 07 nhóm methyl tại δ_H 1,21 (s, H-23), 1,01 (s, H-24), 0,80 (s, H-25), 1,03 (s, H-26), 1,22 (s, H-27), 0,86 (s, H-29), 0,83 (s, H-30), tín hiệu của một proton olefinic xuất hiện tại δ_H

5,38 (t, $J = 3,5$ Hz, H-12). Đồng thời xuất hiện tín hiệu của proton anomer của 04 gốc đường tại δ_H 4,76 (d, $J = 7,5$ Hz, H-1', Glc I), 5,37 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-1'', Xyl), 5,22 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-1''', Glc II) và 6,22 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-1''', Glc III), các nhóm methine gốc đường xuất hiện trong vùng 4-3 ppm.



Hình 4.34. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **AH2**

Phổ ^{13}C NMR (Hình PL 119) của hợp chất **AH2** xuất hiện tín hiệu của một carbon carboxyl tại δ_C 176,5 (C-28), một cặp carbon olefinic tại δ_C 122,7 (C-12) và 144,0 (C-13), tín hiệu của carbon anomer gốc đường δ_C 105,2 (C-1', Glc I), 104,6 (C-1'', Xyl), 105,0 (C-1''', Glc II) và δ_C 95,6 (C-1''', Glc III), tín hiệu của 7 nhóm methyl tại δ_C 27,7 (C-23), 16,34 (C-24), 15,4 (C-25), 17,3 (C-26), 25,9 (C-27), 33,0 (C-29) và 23,6 (C-30). Qua thông tin các phổ có thể dự đoán hợp chất **AH2** có cấu trúc khung olean-12-en và 4 gốc đường.

Phổ HMBC (Hình PL 121) của hợp chất **AH2** xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton anomer δ_H 4,76 (H-1', Glc-I) với carbon C-3 (δ_C 89,3, aglycone), tương tác giữa proton anomer δ_H 5,37 (H-1'', Xyl) với carbon C-2' (δ_C 77,1, Glc I) xác nhận gốc đường Xyl gắn vào vị trí C-2' của gốc đường Glc I, tương tác giữa proton anomer δ_H

5,22 (H-1''', Glc II) và carbon C-3' (δ_C 84,8, Glc I) xác nhận gốc đường Glc II gắn vào carbon C-3' của gốc đường Glc I. Như vậy, gốc đường ([Xyl (1→2)]-[Glc (1→3)] Glc) liên kết với khung olean-12-en tại vị trí C-3. Bên cạnh đó, proton tại δ_H 6,22 (H-1''', Glc) tương tác với carbon C-28 (δ_C 176,5) cho phép xác định gốc đường Glc III gắn vào vị trí C-28 của khung aglycone.

Kết hợp thông tin các phổ và tài liệu tham khảo [145], hợp chất **AH2** được xác định là araliasaponin IV có cấu trúc như hình 4.34.

Bảng 4.23. Số liệu phổ của hợp chất **AH2**

C	* δ_C	^{a,b} δ_C	DEPT	^{a,c} δ_H dạng peak (J, Hz)	HMBC (H→C)	COSY (H→H)
1	38,8	38,6	CH ₂	1,37 m/0,78 m		1, 2
2	26,6	26,5	CH ₂	2,12 m/1,75 m		3,2
3	89,2	89,3	CH	3,20 dd (12,0, 4,0)	1'	2
4	39,8	39,5	C			
5	56,0	55,8	CH	0,69 d (12,0)		
6	18,6	18,4	CH ₂	1,44 m/1,28 m		
7	33,1	32,4	CH ₂	1,78 m/1,70 m		
8	40,0	39,7	C			
9	48,1	47,9	CH	1,56 m		11
10	37,0	36,7	C			
11	23,5	23,2	CH ₂	1,83 m		12, 11
12	123,0	122,7	CH	5,38 t (3,5)	14, 9	11
13	144,2	144,0	C			
14	42,2	42,0	C			
15	28,3	28,1	CH ₂	2,22 m/1,13 m		15
16	23,9	23,5	CH ₂	2,04 m/1,92 m		16
17	47,1	46,9	C			
18	41,8	41,6	CH	3,13 dd (13,5, 3,5)		19
19	46,3	46,1	CH ₂	1,70 m/1,20 m		18
20	30,8	30,6	C			
21	34,1	33,8	CH ₂	1,30 m/1,05 m		21, 22
22	32,8	33,0	CH ₂	1,41 m/1,28 m		21, 22
23	27,9	27,7	CH ₃	1,21 s	24, 4	
24	16,6	16,3	CH ₃	1,01 s	23, 4	
25	15,6	15,4	CH ₃	0,80 s		
26	17,5	17,3	CH ₃	1,03 s		
27	26,2	25,9	CH ₃	1,22 s		
28	176,5	176,5	C			
29	33,2	33,0	CH ₃	0,86 s	20	
30	23,7	23,6	CH ₃	0,83 s	20, 29	
3-O-Glc-I						

1'	105,0	105,2	CH	4,76 d (7,5)	3	2'
2'	79,0	77,1	CH	4,64 m		3', 1'
3'	88,9	84,8	CH	4,28 m		2'
4'	70,2	69,3	CH	4,78 m		
5'	77,8	75,8	CH	4,01 m		6'
6'	62,4	61,9	CH ₂	4,30 m		5'
Xyl						
1''	104,7	104,6	CH	5,37 d (8,0)	2'	2''
2''	76,3	75,0	CH	3,95 m		1''
3''	79,4	78,4	CH	4,24 m		
4''	71,4	71,1	CH	4,14 m		
5''	67,3	66,7	CH ₂	4,18 m/3,37 m		5''
Glc-II						
1'''	104,8	105,0	CH	5,22 d (8,0)	3'	2'''
2'''	75,4	75,8	CH	3,94 m		1'''
3'''	78,6	79,0	CH	4,24 m		4'''
4'''	71,7	70,8	CH	4,07 m		3'''
5'''	78,7	78,6	CH	4,39 m		6'''
6'''	62,7	62,1	CH ₂	4,18 m/4,08 m		
Glc-III						
1''''	95,8	95,6	CH	6,22 d (8,0)	28	2''''
2''''	74,2	73,8	CH	4,14 m		1''''
3''''	79,0	77,9	CH	3,93 m		4''''
4''''	71,3	71,3	CH	4,08 m		3''''
5''''	79,3	78,1	CH	4,14 m		
6''''	62,4	62,2	CH ₂	4,40 m/4,16 m		6''''

*Số liệu phổ ¹³C NMR của Araliasaponin IV, pyridine-*d*₅, 100 MHz [145].
^aĐo trong Pyridine-*d*₅, ^b125 MHz, ^c500 MHz

4.3.3. Hợp chất AH3: Congmujingnoside B

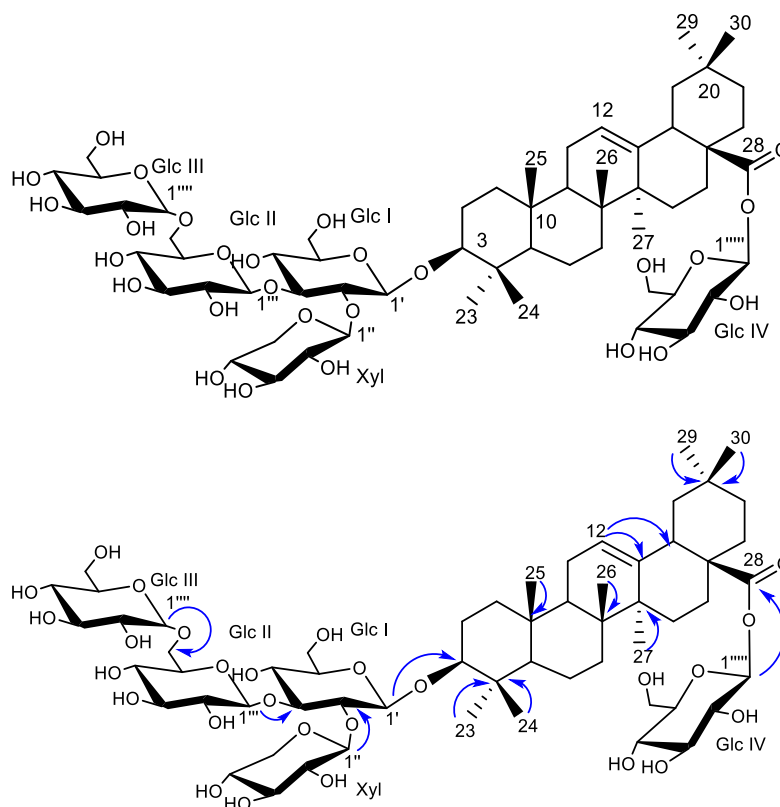
Hợp chất **AH3** được phân lập dưới dạng bột màu trắng.

Phổ khối HR-ESI-MS của hợp chất **AH3** xuất hiện peak ion giả phân tử [M+Na]⁺ tại *m/z* 1259,6008 (Hình PL 133) (tính toán lý thuyết cho công thức C₅₉H₉₆O₂₇Na, *m/z* 1259,6037), MW = 1236, cho phép xác định công thức phân tử của hợp chất là C₅₉H₉₆O₂₇.

Phổ ¹H NMR (Hình PL 126) của hợp chất **AH3** xuất hiện tín hiệu của 07 nhóm methyl tại δ_H 1,21 (s, H-23), 1,02 (s, H-24), 0,80 (s, H-25), 1,03 (s, H-26), 1,21 (s, H-27), 0,84 (s, H-29), và 0,83 (s, H-30), một proton olefinic tại δ_H 5,37 (t, *J* = 3,5 Hz, H-12), tín hiệu của 5 proton anomer tại δ_H 4,76 (d, *J* = 8,0 Hz, H-1'), 5,37 (d, *J* = 7,0

Hz, H-1''), 5,25 (d, $J = 8,0$ Hz, H-1'''), 4,94 (d, $J = 8,0$ Hz, H-1''''), và 6,16 (d, $J = 8,0$ Hz, H-1''''') và tín hiệu các nhóm methine gốc đường xuất hiện trong vùng 3-5 ppm.

Phổ ^{13}C NMR (Hình PL 127) xuất hiện tín hiệu của 7 nhóm methyl lần lượt tại δ_{C} 27,6, 16,3, 15,4, 17,3, 25,9, 32,9, và 23,5, tín hiệu của hai carbon olefinic δ_{C} 122,7 (C-12) và 144,0 (C-13), đây là những tín hiệu đặc trưng cho một hợp chất triterpene có khung olean-12-en. Trên phổ HSQC, xác nhận các tín hiệu tương tác của các proton gốc đường tại δ_{H} 4,76 (H-1', Glc I), 5,37 (H-1'', Xyl), 5,25 (H-1''', Glc II), 4,94 (H-1''''', Glc III), và 6,16 (H-1''''', Glc IV) lần lượt gắn vào các vị trí δ_{C} 105,2, 104,6, 104,9, 104,8, và 95,4.



Hình 4.35. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **AH3**

Trên phổ HMBC (Hình PL 129) của hợp chất **AH3**, xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton anomer tại δ_{H} 4,76 (H-1', Glc I) và carbon C-3 (δ_{C} 89,3), tương tác giữa proton tại δ_{H} 5,37 (H-1'', Xyl) và carbon C-2' (δ_{C} 77,1, Glc I), tương tác giữa proton tại δ_{H} 5,25 (H-1''', Glc II) và carbon C-3' (δ_{C} 84,7, Glc I), tương tác giữa proton tại δ_{H} 4,94 (H-1''''', Glc III) và carbon C-6''' (δ_{C} 69,0). Như vậy, gốc đường [(Glc (1→6) Glc (1→3)), Xyl (1→2)] Glc gắn vào vị trí C-3 của khung alycone. Đồng thời, xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton anomer tại δ_{H} 6,16 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-1''''', Glc IV) và carbon C-28 (δ_{C} 176,5) khẳng định có 1 gốc đường gắn vào vị trí C-28.

Từ thông tin các phổ và so sánh với hợp chất đã công bố [7] có thể kết luận hợp chất **AH3** là 3-*O*-([β -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]-[β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]- β -D-glucopyranosyl) oleanolic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester còn gọi là congmujiangnoside B. Cấu trúc của hợp chất **AH3** như hình 4.35.

Bảng 4.24. Số liệu phổ của hợp chất **AH3**

C	* δ_C	^{a,b} δ_C	DEP T	^{a,c} δ_H dạng peak (J, Hz)	HMBC (H \rightarrow C)	COSY (H \rightarrow H)
1	39,2	38,6	CH ₂	1,37 m/0,80 m		1, 2
2	27,1	26,5	CH ₂	2,12 m/1,75 m		3, 1
3	89,9	89,3	CH	3,19 dd (11,0, 4,0)	2	2
4	40,2	39,5	C			
5	56,4	55,8	CH	0,69 d (12,0)	23, 24	6
6	19,0	18,4	CH ₂	1,44 m/1,28 m		5, 6
7	33,6	32,3	CH ₂	1,83 m/1,70 m		7
8	40,3	39,7	C			
9	48,5	47,8	CH	1,55 m	8, 10, 6	11
10	37,4	36,8	C			
11	24,2	23,2	CH ₂	1,83 m		11, 9, 12
12	122,3	122,7	CH	5,37 t (3,5)		11
13	144,6	144,0	C			
14	42,6	41,9	C			
15	28,7	28,1	CH ₂	2,23 m/1,12 m		15
16	23,8	23,6	CH ₂	2,03 m/1,90 m		16
17	47,5	46,9	C			
18	42,1	41,5	CH	3,13 dd (13,5, 3,5)		19
19	46,7	46,1	CH ₂	1,70 m/1,18 m	18	19, 18
20	31,2	30,5	C			
21	34,4	33,8	CH ₂	1,28 m/1,07 m		21, 22
22	33,0	32,9	CH ₂	1,40 m/1,28 m		21, 22
23	28,3	27,6	CH ₃	1,21 s	24, 4, 5	
24	16,9	16,3	CH ₃	1,02 s		
25	16,1	15,4	CH ₃	0,80 s	10	
26	17,9	17,3	CH ₃	1,03 s	8, 9	
27	26,6	25,9	CH ₃	1,21 s	14	
28	177,0	176,5	C			
29	33,6	32,9	CH ₃	0,84 s	20	
30	24,1	23,5	CH ₃	0,83 s	20	
3- <i>O</i> -Glc I						
1'	105,3	105,2	CH	4,76 d (8,0)	3	2'
2'	79,5	77,1	CH	4,63 m		3', 1'
3'	85,3	84,7	CH	4,28 m		

4'	70,1	69,2	CH	4,76 m	2', 3'	
5'	78,9	77,6	CH	4,02 m		
6'	63,1	61,8	CH ₂	4,27 m		
Xyl						
1''	105,7	104,6	CH	5,37 d (7,0)	2'	2''
2''	75,6	78,1	CH	3,95 m		
3''	78,8	78,6	CH	4,05 m		4''
4''	72,0	71,2	CH	4,08 m		3''
5''	67,5	66,7	CH ₂	4,13 m/3,37 m	1'', 4'', 2''	
Glc II						
1'''	105,7	104,9	CH	5,25 d (8,0)	3'	2'''
2'''	76,6	75,0	CH	3,93 m		
3'''	79,2	78,2	CH	4,05 m		
4'''	71,3	75,8	CH	4,00 m		5'''
5'''	78,4	70,4	CH	4,26 m		4'''
6'''	69,8	69,0	CH ₂	4,63 m/4,27 m	5''', 1''', 1'''	6'''
Glc III						
1''''	105,7	104,8	CH	4,94 d (8,0)	6''', 3''''	2''''
2''''	75,8	74,8	CH	3,92 m		
3''''	78,8	78,1	CH	4,07 m		
4''''	71,8	71,0	CH	4,08 m		5''''
5''''	77,7	77,9	CH	3,85 m		4''''
6''''	62,8	62,2	CH ₂	4,37 m/4,24 m		6''''
Glc IV						
1'''''	96,1	95,4	CH	6,16 d (8,0)	28	2'''''
2'''''	74,4	73,5	CH	4,07 m		
3'''''	78,8	75,8	CH	4,00 m		
4'''''	72,0	71,2	CH	4,08 m		
5'''''	76,7	78,0	CH	4,26 m		
6'''''	62,9	62,3	CH ₂	4,37 m/4,24 m		6'''''

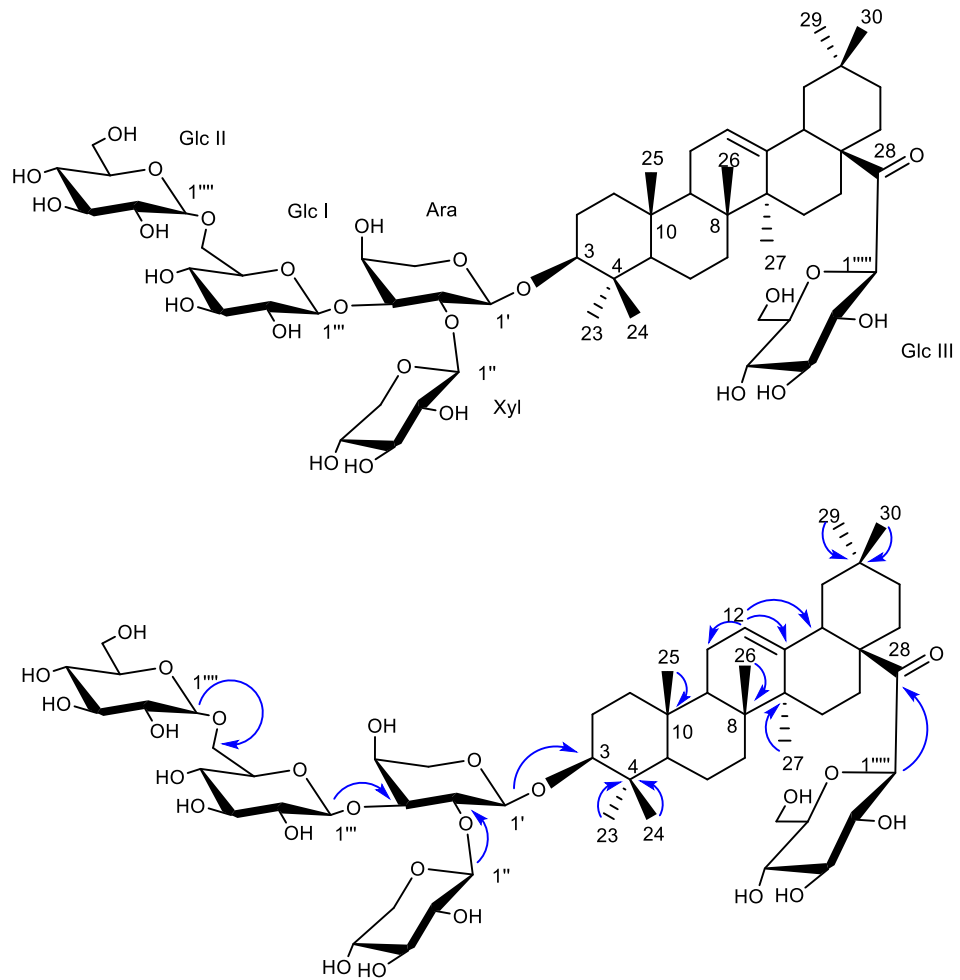
*Số liệu phổ ¹³C NMR của Congmujingnoside B, pyridine-d₅, 125 MHz [7].

^aĐo trong Pyridine-d₅, ^b125, ^c500 MHz

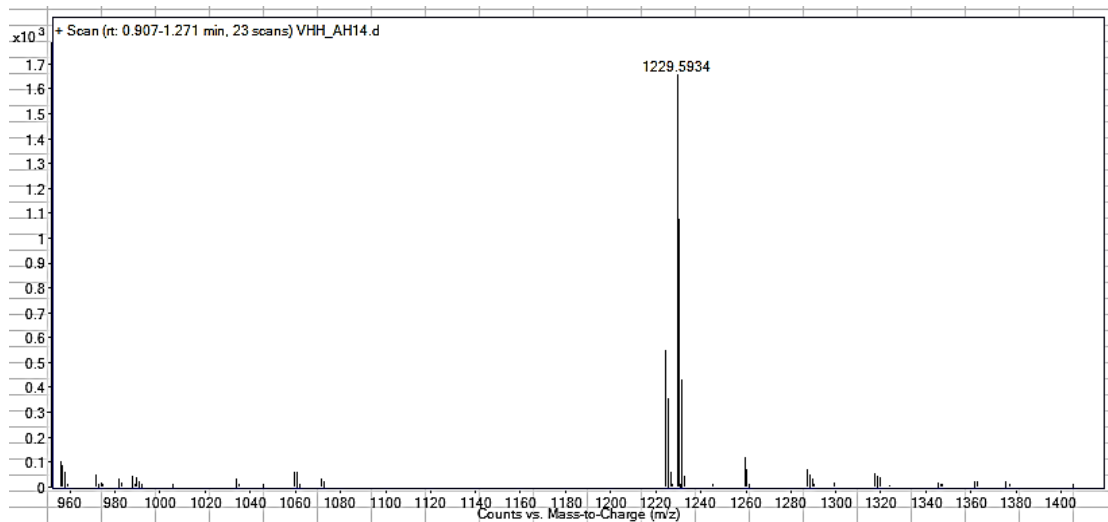
4.3.4. Hợp chất AH4: 3-O-([β-D-xylopyranosyl-(1→2)]-[β-D-glucopyranosyl-(1→6)]-β-D-glucopyranosyl-(1→3)]-β-D-arabinopyranosyl) oleanolic acid 28-O-β-D-glucopyranosyl ester (Hợp chất mới)

Hợp chất **AH4** được phân lập dưới dạng bột vô định hình, màu trắng.

Phổ khối HR-ESI-MS (Hình 4.37) của hợp chất **AH4** xuất hiện peak ion giả phân tử [M+Na]⁺ tại *m/z* 1229,5934 (tính toán lý thuyết cho công thức C₅₈H₉₄O₂₆Na *m/z* 1229,5926), MW = 1206, vì vậy công thức phân tử của **AH4** là C₅₈H₉₄O₂₆.



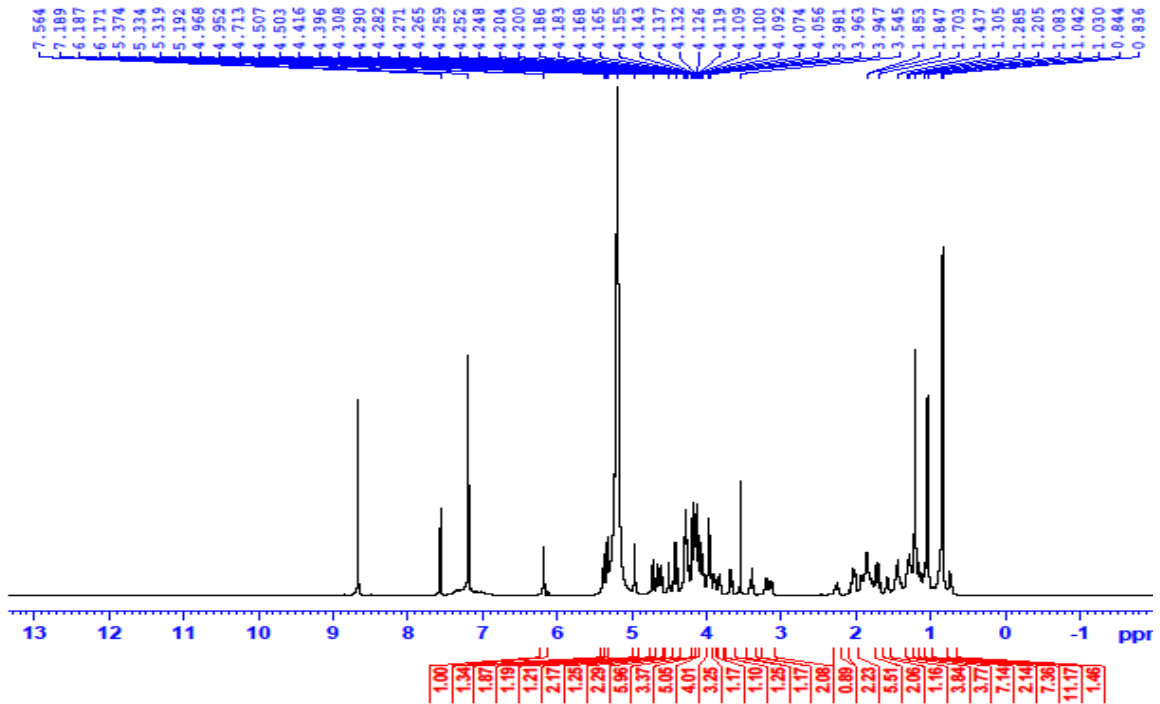
Hình 4.36. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **AH4**



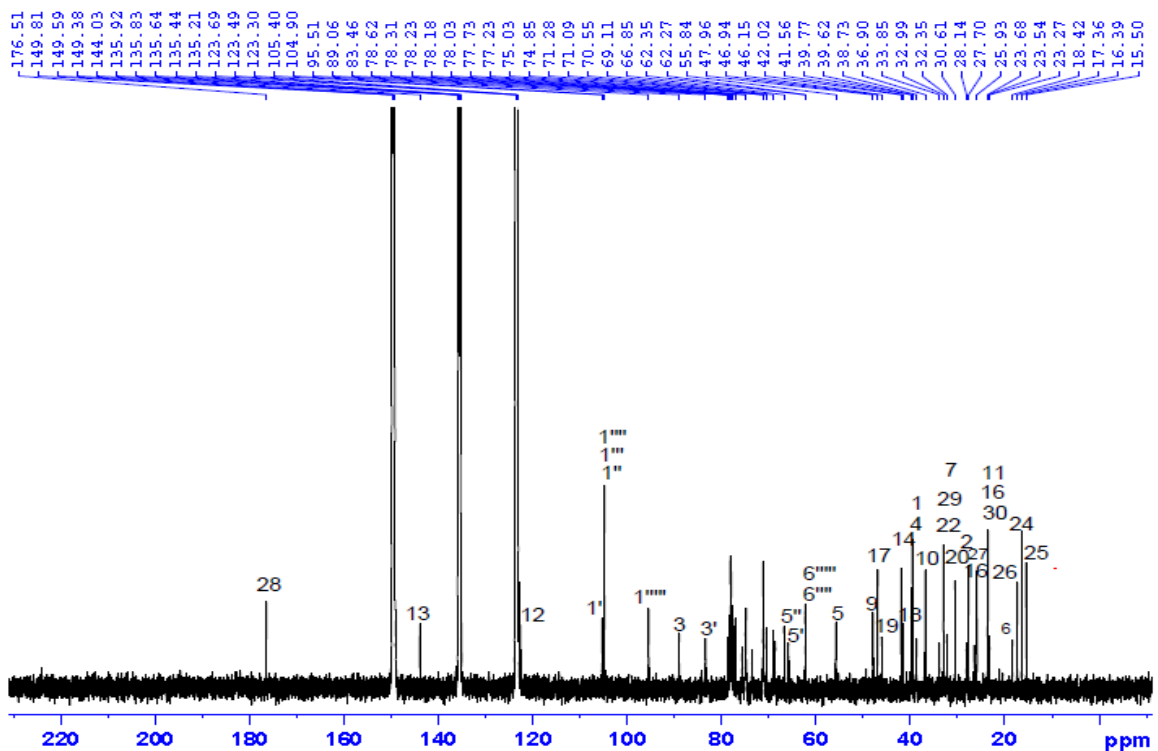
Hình 4.37. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất **AH4**

Phổ ^1H NMR (Hình 4.38) của hợp chất **AH4** xác nhận tín hiệu của 7 nhóm methyl tại δ_{H} 1,21 (s, H-23), 1,03 (s, H-24), 0,84 (s, H-25), 1,04 (s, H-26), 1,21 (s, H-27), 0,84 (s, H-29), 0,84 (s, H-30). Tín hiệu của một proton olefinic xuất hiện tại δ_{H} 5,38 (t, $J = 3,5$ Hz, H-12), tín hiệu của 5 proton anomer tại δ_{H} 4,72 (d, $J = 8,0$ Hz, H-

1', Ara.), 5,33 (d, $J = 7,0$ Hz, H-1'', Xyl), 5,21 (d, $J = 8,0$ Hz, H-1''', Glc I), 4,96 (d, $J = 8,0$ Hz, H-1''''', Glc II), và 6,18 (d, $J = 8,0$ Hz, H-1''''', Glc III).



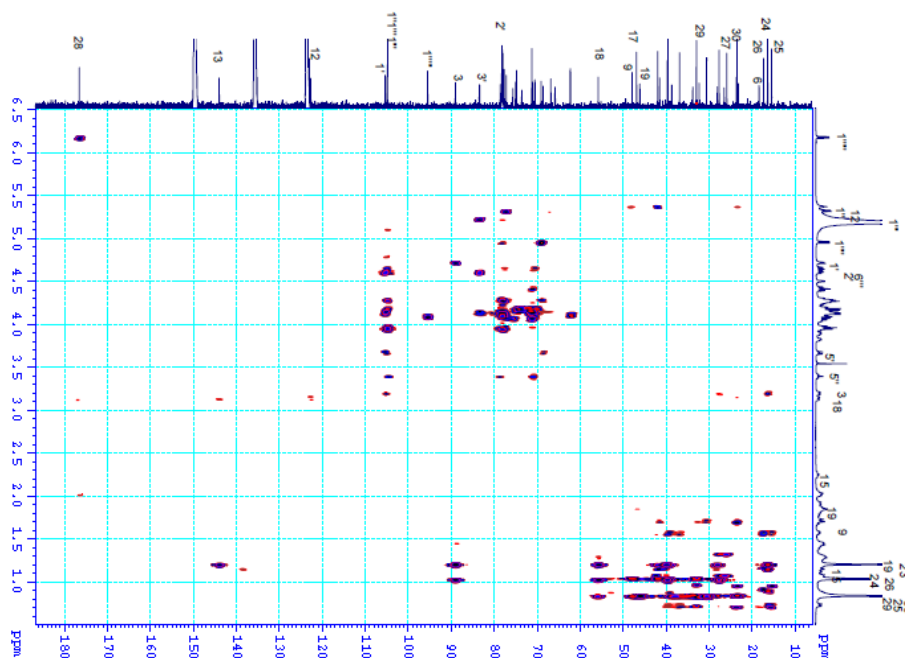
Hình 4.38. Phổ ^1H NMR (500 MHz, Pyridine- d_5) của hợp chất AH4



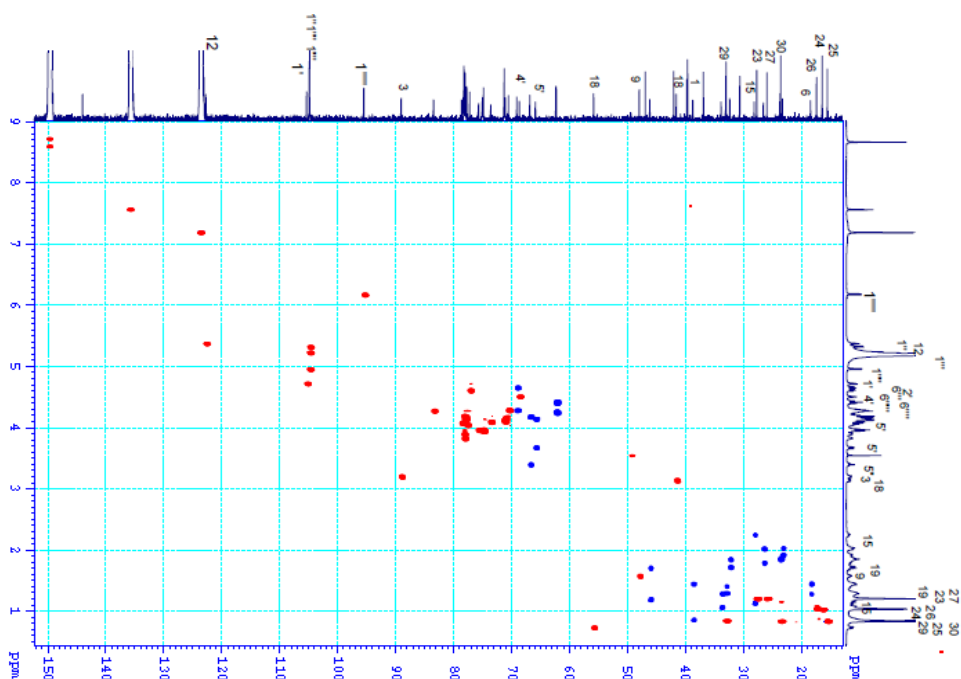
Hình 4.39. Phổ ^{13}C NMR (125 MHz, Pyridine- d_5) của hợp chất AH4

Phổ ^{13}C NMR (Hình 4.39) và phổ DEPT (Hình PL 137) của hợp chất AH4 xuất hiện tín hiệu của 7 carbon methyl tại δ_{C} 27,7 (C-23), 16,4 (C-24), 15,5 (C-25), 17,4 (C-26), 25,9 (C-27), 33,0 (C-29) và 23,5 (C-30), một cặp tín hiệu của nhóm

olefinic đặc trưng cho khung triterpen olean-12-en xuất hiện tại δ_C 122,7 (C-12) và 144,0 (C-13). Tín hiệu của một carbon carboxyl xuất hiện tại δ_C 176,5. Tín hiệu của 5 carbon anomer gốc đường xuất hiện tại δ_C 105,4 (C-1', Ara), 104,9 (C-1'', Xyl), 104,9 (C-1''', Glc-I), 104,9 (C-1''', Glc-II), và δ_C 95,5 (C-1''', Glc-III).



Hình 4.40. Phổ HMBC của hợp chất AH4



Hình 4.41. Phổ HSQC của hợp chất AH4

Phân tích phổ HMBC (Hình 4.40) xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton anomer của gốc đường tại δ_H 4,72 (H-1', Ara) với carbon C-3 (δ_C 89,1); tương tác giữa proton anomer của gốc đường tại δ_H 5,33 (H-1'', Xyl) với carbon C-2' (δ_C 77,2, Ara),

tương tác giữa proton anomer của gốc đường tại δ_H 5,21 (H-1''', Glc-I) với carbon C-3' (δ_C 83,5, Ara) và tương tác giữa proton anomer của gốc đường tại δ_H 4,96 (H-1''''', Glc II) với carbon C-6''' (δ_C 69,1, Glc I). Như vậy, gốc đường ([Xyl (1→2)], [Glc (1→6) Glc (1→3)] Ara) gắn vào khung aglycone tại vị trí C-3. Bên cạnh đó, xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton anomer gốc đường tại δ_H 6,18 (H-1''''''', Glc III) với vị trí C-28 (δ_C 176,5) cho phép xác định có một gốc đường gắn vào vị trí C-28 của khung aglycone. Ngoài ra, lớp nước của dung dịch sau thủy phân của hợp chất **AH4** được tiến hành chấm sắc ký bản mỏng với hệ dung môi chloroform/acetic acid/nước (6:7:1) cho thấy trùng khớp với các đường chuẩn là L-arabinose ($R_f = 0,6$), D-glucose ($R_f = 0,55$) và D-xylose ($R_f = 0,63$).

Phổ HSQC (Hình 4.41) xác nhận các tín hiệu tương tác giữa các proton và các carbon tương ứng.

Từ thông tin các phổ kết hợp so sánh so sánh cấu trúc của các hợp chất gần tương tự có thể kết luận cấu trúc của hợp chất **AH4** là 3-O-([β -D-xylopyranosyl-(1→2)]-[β -D-glucopyranoside-(1→6)- β -D-glucopyranosyl-(1→3)]- α -L-arabinopyranosyl) oleanolic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester, **đây là một hợp chất saponin triterpen mới** và có cấu trúc như hình 4.36.

Bảng 4.25. Số liệu phổ của hợp chất **AH4**

C	^{a,b} δ_C	DEPT	^{a,c} δ_H dạng peak (J, Hz)	HMBC (H→C)	HMBC (C→H)	COSY (H→H)
1	38,7	CH ₂	1,43 m/0,88 m	3		1, 2
2	26,6	CH ₂	2,02 m/1,80 m	1	1	2, 3
3	89,1	CH	3,20 dd (11,5, 4,5)	1', 1	2, 1, 23, 24	2
4	39,6	C			23, 24	
5	55,8	CH	0,73 d (11,5)		6, 23, 24, 25	6
6	18,4	CH ₂	1,44 m/1,28 m	5	5	6, 7, 5
7	33,0	CH ₂	1,40 m/1,28 m			6, 7
8	39,8	C			9, 25, 26	
9	48,0	CH	1,58 m	11, 25, 26, 10, 8	25, 26	11
10	36,9	C			9, 5	
11	23,3	CH ₂	1,85 m/1,85 m	9	9	9, 12
12	122,7	CH	5,37 t (3,5)	14, 11, 18	18	11
13	144,0	C			18, 27	
14	42,0	C			27	
15	28,1	CH ₂	2,25 m/1,13 m	15, 14	27	15, 16

16	23,7	CH ₂	2,02 m/1,91 m	28		15, 16
17	46,9	C				
18	41,6	CH	3,14 dd (13,5, 4,5)	12, 14, 28	12, 19	19
19	46,2	CH ₂	1,70 m/1,18 m		18	18, 19
20	30,6	C			19, 29, 30	
21	33,9	CH ₂	1,28 m/1,08 m	22		21, 22
22	32,4	CH ₂	1,84 m/1,71 m	28		22, 21
23	27,7	CH ₃	1,21 s	3, 24, 4, 5	24	
24	16,4	CH ₃	1,03 s	23, 4, 5, 3	23	
25	15,5	CH ₃	0,84 s	10, 9	9	
26	17,4	CH ₃	1,04 s	8	9	
27	25,9	CH ₃	1,21 s	13		
28	176,5	C			22, 16	
29	33,0	CH ₃	0,84 s	21, 30	30	
30	23,5	CH ₃	0,84 s	20	29	
3-O-Ara						
1'	105,4	CH	4,72 d (7,0)	3	2'	2'
2'	77,23	CH	4,61 dd (9,0, 7,0)	3', 1'	1''	1', 3'
3'	83,46	CH	4,27 m	2', 4', 5'	1'''	4', 2'
4'	68,67	CH	4,51 m	2', 3'		5'
5'	65,89	CH ₂	4,14 m 3,67 d (11,0)			1'
Xyl						
1''	104,9	CH	5,33 d (7,5)	2', 5''	2''	2''
2''	75,70	CH	3,95 m	1''	3''	1'', 3''
3''	78,6	CH	4,07 m	4''		
4''	71,1	CH	4,14 m			
5''	66,9	CH ₂	4,19 dd (9,0, 2,0) 3,39 m	1'', 4''		5''
Glc I						
1'''	104,9	CH	5,21 d (7,5)	3', 3'''	2'''	2'''
2'''	74,9	CH	3,96 m	1''', 3'''		1'''
3'''	78,2	CH	4,19 m			
4'''	70,6	CH	4,28 m	3''', 5'''		
5'''	78,2	CH	3,89 ddd (9,5, 5,5, 2,5)			
6'''	69,11	CH ₂	4,66 d (9,5) /4,28 m	5''', 3''', 1'''	1''''', 4''''	6'''
Glc II						
1''''	104,9	CH	4,96 d (8,0)	6''', 2''''		2''''
2''''	74,9	CH	3,94 m			1''''
3''''	78,3	CH	4,19 m	4''''		
4''''	71,3	CH	4,11 m			
5''''	77,7	CH	4,14 m			5''''
6''''	62,3		4,42 dd (9,5, 2,5) 4,25 m			

Glc III						
1''''	95,5	CH	6,18 d (8,0)	28		2''''
2''''	73,6	CH	4,09 m	1'''' , 4''''		1''''
3''''	75,0	CH	3,95 m			2'''' , 4''''
4''''	71,3	CH	4,11 m			
5''''	78,0	CH	3,82 ddd (9,5, 5,5, 2,5)			4''''
6''''	62,4	CH ₂	4,40 dd (9,5, 2,5) 4,25 m	4''''		6''''

^aĐo trong Pyridine-*d*₅, ^b125 MHz, ^c500 MHz.

Bảng 4.26. So sánh số liệu phổ hợp chất **AH4**

C	Hợp chất AH4		Congmujingno -side B [7]	Aralia saponin III [17]	
	δ _C	δ _H		δ _C	δ _H
1	38,7	1,43 m/0,88 m	39,2	38,8	
2	26,6	2,02 m/1,80 m	27,1	27,1	
3	89,1	3,20 dd (11,5, 4,5)	89,9	88,7	3,34 dd (11,5, 4,0)
4	39,6		40,2	39,6	
5	55,8	0,73 d (11,5)	56,4	55,9	
6	18,4	1,44 m/1,28 m	19,0	18,5	
7	33,0	1,40 m/1,28 m	33,6	33,2	
8	39,8		40,3	40,1	
9	48,0	1,58 m	48,5	49,1	
10	36,9		37,4	37,0	
11	23,3	1,85 m/1,85 m	24,2	23,8	
12	122,7	5,37 t (3,5)	122,3	122,7	5,59 br s
13	144,0		144,6	144,4	
14	42,0		42,6	42,1	
15	28,1	2,25 m/1,13 m	28,7	36,1	
16	23,7	2,02 m/1,91 m	23,8	74,5	
17	46,9		47,5	49,1	
18	41,6	3,14 dd (13,5, 4,5)	42,1	41,2	3,51 dd (14,0, 4,0)
19	46,2	1,70 m/1,18 m	46,7	47,1	
20	30,6	-	31,2	30,8	
21	33,9	1,28 m/1,08 m	34,4	33,4	
22	32,4	1,84 m/1,71 m	33,0	32,2	
23	27,7	1,21 s	28,3	28,0	1,28 s
24	16,4	1,03 s	16,9	16,9	0,97 s
25	15,5	0,84 s	16,1	15,7	0,88 s
26	17,4	1,04 s	17,9	17,5	1,12 s
27	25,9	1,21 s	26,6	27,2	1,83 s
28	176,5	-	177,0	175,9	
29	33,0	0,84 s	33,6	33,2	0,98 s
30	23,5	0,84 s	24,1	24,5	1,02 s

3-O-Ara			Glc	Ara	
1'	105,4	4,72 d (7,0)	105,3	107,4	4,7 d (7,5)
2'	77,2	4,61 dd (9,0, 7,0)	79,5	71,9	4,55 m
3'	83,5	4,27 m	85,3	83,3	4,20
4'	68,7	4,51 m	70,1	69,4	4,36
5'	65,9	4,14 m 3,67 d (11,0)	78,9	67,1	3,69 dd (11,5, 2,5)
6'			63,1		
Xyl			Xyl	Xyl	
1''	104,9	5,33 d (7,5)	105,7	105,7	5,39 d (8,0)
2''	75,7	3,95 m	75,6	74,3	4,14 m
3''	78,6	4,07 m	78,8	88,3	4,21 m
4''	71,1	4,14 m	72,0	69,6	4,11 m
5''	66,9	4,19 dd (9,0, 2,0), 3,39 m	67,5	78,2	3,91 m
6''				62,1	4,51 m
Glc I			Glc	Glc	
1'''	104,9	5,21 d (7,5)	105,9	105,9	5,28 d (8,0)
2'''	74,9	3,96 m	76,6	75,6	4,18 m
3'''	78,2	4,19 m	79,2	78,1	4,23 m
4'''	70,6	4,28 m	71,3	71,5	4,17 m
5'''	78,2	3,89 ddd (9,5, 5,5, 2,5)	78,4	79,4	4,01 m
6'''	69,1	4,66 d (9,5)/4,28 m	69,8	62,2	4,45 m
Glc II			Glc	Glc	
1''''	104,9	4,96 d (8,0)	104,8		
2''''	74,9	3,94 m	74,8		
3''''	78,3	4,19 m	78,1		
4''''	71,3	4,11 m	71,0		
5''''	77,7	4,14 m	77,9		
6''''	62,3	4,42 dd (9,5, 2,5) 4,25 m	62,2		
Glc III			Glc	Glc	
1'''''	95,5	6,18 d (8,0)	96,1	95,8	6,32 d (8,0)
2'''''	73,6	4,09 m	74,4	74,0	4,15 m
3'''''	75,0	3,95 m	78,8	78,3	4,25 m
4'''''	71,3	4,11 m	72,0	70,9	4,30 m
5'''''	78,0	3,82 ddd (9,5, 5,5, 2,5)	76,7	78,1	4,02 m
6'''''	62,4	4,40 dd (9,5, 2,5) 4,25 m	62,9	62,5	4,32 m

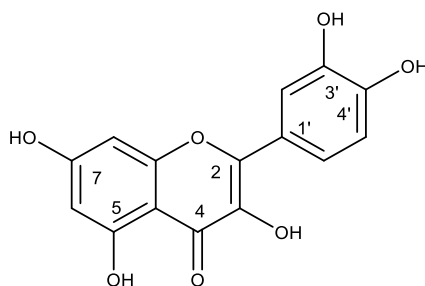
4.3.5. Hợp chất AH5: Quercetin

Hợp chất **AH5** được phân lập dưới dạng bột màu vàng tươi.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **AH5** xuất hiện peak ion giả phân tử $[M-H]^-$ tại

m/z 300,9 (Hình PL 146) và $[M+H]^+$ tại m/z 303,8 (Hình PL 147), vậy khối lượng phân tử của hợp chất là $MW = 302$, phù hợp với công thức phân tử $C_{15}H_{10}O_7$.

Phổ 1H NMR (Hình PL 143), xuất hiện tín hiệu của 5 proton của vòng thơm. Trong đó, có 3 tín hiệu proton của một vòng thơm B tại δ_H 7,75 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2'), 7,65 (2H, dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, H-6') và 6,91 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-5') và hai proton của vòng thơm A ở vị trí δ_H 6,20 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-6) và 6,41 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-8).



Hình 4.42. Cấu trúc hóa học của hợp chất **AH5**

Phổ ^{13}C NMR (Hình PL 144) kết hợp phổ DEPT (Hình PL 145) cho thấy tín hiệu của 15 carbon đặc trưng cho khung flavonol bao gồm 5 carbon methine và 10 carbon không liên kết hydro (5 carbon liên kết với nhóm hydroxyl, 2 carbon bậc ba liên kết với oxygen, 2 carbon bậc bốn và 1 carbon carbonyl tại δ_C 177,3).

Từ số liệu của các phổ, kết hợp với dữ liệu công bố [146], có thể khẳng định hợp chất **AH5** là quercetin như hình 4.42.

4.3.6. Hợp chất **AH6**: *Apigenin 7-O- β -glucoside*

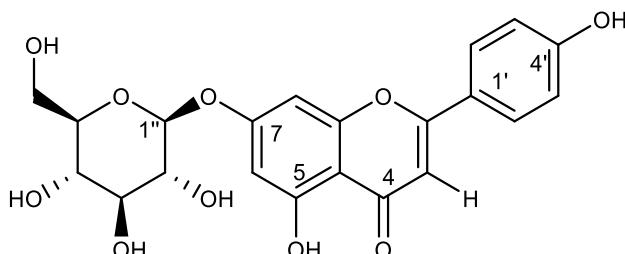
Hợp chất **AH6** được phân lập dưới dạng bột màu vàng tươi.

Phổ khối ESI-MS (Hình PL 153) của hợp chất **AH6** xuất hiện peak ion giả phân tử $[M-H]^-$ tại m/z 430,9, vậy khối lượng phân tử của hợp chất là $MW = 432$ phù hợp với công thức phân tử $C_{21}H_{20}O_{10}$.

Phổ 1H NMR (Hình PL 148) xác nhận tín hiệu của peak đôi của proton nhân thơm B có tính đối xứng tại vị trí δ_H 7,96 (2H, d, $J = 8,5$ Hz) và 6,96 (2H, d, $J = 8,5$ Hz) và hai proton của nhân thơm A tại δ_H 6,45 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), δ_H 6,84 (1H, d, $J = 2,0$ Hz) và tín hiệu của một peak đơn tại δ_H 6,86 (1H, s). Ngoài ra, xuất hiện tín hiệu hai nhóm OH tại δ_H 12,96 và 10,48 và trong vùng tín hiệu từ δ_H 3,49 - 3,17 ppm xác nhận tín hiệu của các proton của các nhóm methine gốc đường và một proton anomer tại δ_H 5,07 (d, $J = 7,5$ Hz).

Phổ ^{13}C NMR (Hình PL 149) kết hợp phổ DEPT (Hình PL 150) cho thấy hợp

chất **AH6** có 21 carbon bao gồm 12 carbon methine, 1 carbon hydroxymethylen (δ_C 60,61), 8 carbon không liên kết hydro (2 carbon vòng thơm liên kết với nhóm hydroxyl, 2 carbon bậc bốn, 3 carbon bậc ba liên kết với oxygen và 1 carbon carbonyl tại δ_C 182,0). Kết hợp phổ cộng hưởng từ hạt nhân 2 chiều HSQC và HMBC (Hình PL 151) cho thấy **AH6** thuộc nhóm flavone và là dẫn xuất của apigenin.



Hình 4.43. Cấu trúc hóa học của hợp chất **AH6**

Phổ HSQC (Hình PL 152) xác định proton anomer tại δ_H 5,07 (1H, d, $J = 7,5$ Hz) tương tác với carbon C-1'' (δ_C 99,9). Mặt khác, phổ ^{13}C NMR kết hợp phổ DEPT xác nhận tín hiệu của một gốc đường glucose gồm các nhóm methine tại δ_C 73,1 (C-2''), 77,2 (C-3''), 69,6 (C-4''), 76,4 (C-5''), và 1 nhóm methylen tại δ_C 60,61 (C-6''). Đồng thời, trên phổ HMBC xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton anomer tại δ_H 5,07 với carbon C-7 (δ_C 163,0), nên gốc đường gắn vào vị trí carbon C-7 của khung flavone và với hằng số tương tác $J = 7,5$ Hz nên gốc đường có cấu hình β .

Từ các dữ liệu về phổ và kết hợp với tài liệu tham khảo [147], kết luận chất **AH6** là apigenin 7-*O*- β -D-glucopyranoside, cấu trúc hợp chất như hình 4.43.

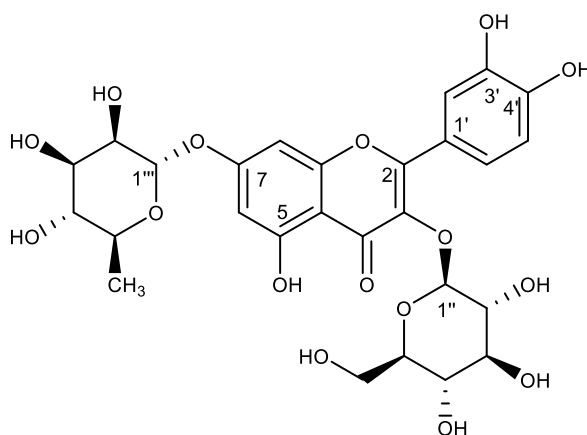
4.3.7. Hợp chất **AH7**: *Quercetin-3-O- β -D-glucopyranosyl-7-O- α -L-rhamnopyranoside*

Hợp chất **AH7** phân lập dưới dạng bột màu vàng.

Phổ khối ESI-MS xuất hiện peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ tại m/z 611 (Hình PL 159), khối lượng của hợp chất là $MW = 610$, phù hợp với công thức phân tử là $C_{27}H_{30}O_{16}$.

Phân tích các phổ của hợp chất **AH7** cho thấy đây là dẫn xuất của quercetin. Phổ 1H NMR (Hình PL 154) xuất hiện tín hiệu của 2 proton vòng thơm A dạng AX tại [δ_H 6,79 (d, $J = 2,0$ Hz, H-8) và 6,50 (d, $J = 2,0$ Hz, H-6)] và 3 proton của một vòng thơm B dạng ABX [δ_H 7,86 (d, $J = 2,5$ Hz, H-2'), 7,65 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, H-6') và 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, H-5')], đồng thời, xuất hiện tín hiệu của hai proton anomer tại δ_H 5,59 (d, $J = 1,5$ Hz, H-1''') và 5,25 (d, $J = 8,0$ Hz, H-1'').

Phổ ^{13}C NMR (Hình PL 155) kết hợp phổ DEPT (Hình PL 156) của hợp chất **AH7** xác nhận sự có mặt của 27 carbon trong đó bao gồm: 5 carbon methine vòng thơm, 10 carbon oxymethine, 2 carbon bậc bốn, 3 carbon vòng thơm liên kết với nhóm hydroxyl, 4 carbon bậc ba liên kết với oxygen, 1 carbon hydroxymethylene, 1 carbon methyl, và 1 carbon carbonyl tại δ_{C} 179,8. Tín hiệu proton anomer của hai gốc đường δ_{H} 5,59 (H-1''') và 5,25 (H-1''). lần lượt tương tác với tín hiệu carbon anomer tại δ_{C} 99,9 (C-1''') và 105,0 (C-1'') trên phổ HSQC, đồng thời với hằng số tương tác 1,5 Hz và 8,0 Hz có thể xác định cấu hình của hai gốc đường là α và β . Dựa trên thông tin phổ ^1H NMR và ^{13}C NMR có thể dự đoán hợp chất **AH7** có cấu trúc aglycone là quercetin và hai gốc đường.



Hình 4.44. Cấu trúc hóa học của hợp chất **AH7**

Phổ HMBC (Hình PL 157) của hợp chất **AH7**, xuất hiện tín hiệu tương tác của proton anomer tại δ_{H} 5,25 (H-1'', Glc) với carbon C-3 (δ_{C} 136,0) của khung alycone và proton anomer tại δ_{H} 5,59 (H-1''', Rha) với carbon C-7 (δ_{C} 163,7), điều đó chứng tỏ gốc đường glucopyranosyl gắn vào vị trí C-3 và gốc đường rhamnopyranosyl gắn vào vị trí C-7 của khung aglycone.

Từ thông tin các phổ kết hợp so sánh dữ liệu công bố [148], kết luận hợp chất **AH7** là quercetin-3-*O*- β -D-glucopyranosyl-7-*O*- α -L-rhamnopyranoside có cấu trúc như hình 4.44.

4.3.8. Hợp chất **AH8**: Rutin

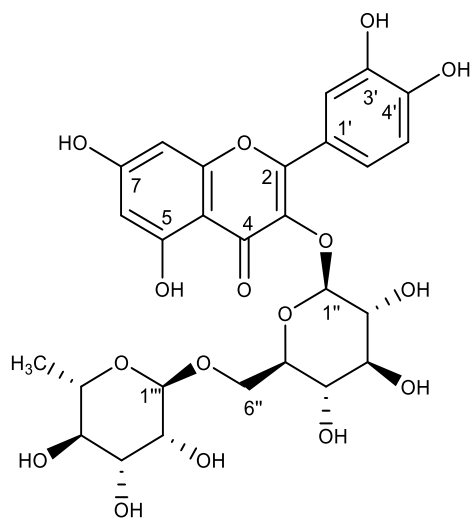
Hợp chất **AH8** phân lập được ở dạng bột màu vàng.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **AH8** xuất hiện peak ion phân tử $[\text{M}-\text{H}]^-$ tại $m/z = 609,1$ (Hình PL 165) và $[\text{M}+\text{H}]^+$ tại $m/z = 611,0$ (Hình PL 166), vậy khối lượng phân tử là $\text{MW} = 610$, phù hợp với công thức phân tử $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{16}$.

Phân tích phổ của **AH8** cũng cho thấy đây là dẫn xuất của quercetin và hai gốc

đường tuy nhiên điềm khác biệt so với hợp chất **AH7** nằm ở vị trí gốc đường. Tín hiệu của 2 proton anomer xuất hiện tại δ_H 5,13 (d, $J = 7,5$ Hz) và 4,54 (d, $J = 1,0$ Hz). Đồng thời, trên phổ ^{13}C NMR (Hình PL 160) và phổ DEPT (Hình PL 161) xác định sự có mặt của 27 carbon bao gồm: 15 carbon methine, 9 carbon không liên kết hydro, 1 carbon carbonyl (δ_C 179,4), 1 carbon hydroxymethylene (δ_C 68,6) và 1 carbon methyl (δ_C 17,9), cho thấy thành phần gốc đường bao gồm 1 đơn vị đường glucopyranosyl và 1 đơn vị đường rhamnopyranosyl tương tự **AH7**. Tuy nhiên, phổ HMBC (Hình PL 163) xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton anomer tại δ_H 5,13 (H-1'', Glc) với carbon C-3 (δ_C 135,6); tương tác giữa proton anomer tại δ_H 4,54 (H-1''', Rha) với các carbon C-6'' (δ_C 68,6), C-5''' (δ_C 69,7), C-3''' (δ_C 72,3) khẳng định rằng gốc đường glucopyranosyl gắn vào vị trí C-3 và gốc đường rhamnopyranosyl với vị trí C-6'' của gốc đường glucopyranosyl.

Sau khi tổng hợp các số liệu phổ và so sánh với số liệu phổ ^{13}C NMR (125 MHz) công bố [149], hợp chất **AH8** được xác định là rutin, có cấu trúc hóa học như hình 4.45.



Hình 4.45. Cấu trúc hóa học của hợp chất **AH8**

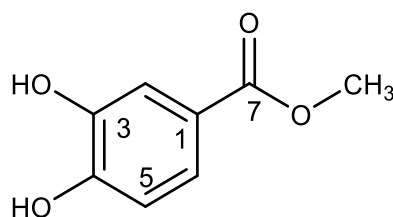
4.3.9. Hợp chất **AH9**: Methyl 3,4-dihydroxybenzoate

Hợp chất **AH9** được phân lập dưới dạng tủa, màu nâu.

Phổ khối ESI-MS đo ở chế độ positive xuất hiện tín hiệu peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ tại m/z 169,0 (Hình PL 172), khối lượng phân tử của hợp chất là $MW = 168$, phù hợp với công thức phân tử là $C_8H_8O_4$.

Phổ 1H NMR (Hình PL 167) của hợp chất **AH9** xuất hiện tín hiệu của 3 proton của một vòng thơm với dạng ABX [δ_H 7,44 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2), 7,43 (1H, dd, J

= 8,0, 2,0 Hz, H-6), 6,81 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5)] và một nhóm methoxy tại δ_H 3,84 (3H, s, OCH₃).



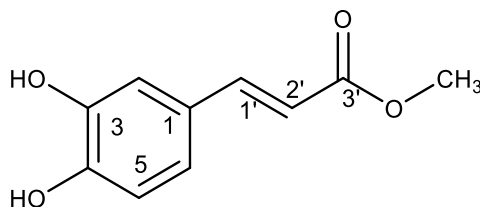
Hình 4.46. Cấu trúc hóa học của hợp chất **AH9**

Phổ ¹³C NMR (Hình PL 168) và phổ DEPT (Hình PL 169) của hợp chất **AH9** xác nhận tín hiệu của 8 carbon trong đó bao gồm 1 carbon carbonyl tại δ_C 168,9, hai carbon gắn với nhóm hydroxyl trong vòng thơm δ_C 146,2 và 151,7, ba carbon methine δ_C 123,6, 117,4, và 115,9, một carbon bậc bốn δ_C 122,6 và một carbon methoxy tại δ_C 52,2. Dựa trên thông tin các phổ và tài liệu tham khảo [150] có thể kết luận hợp chất **AH9** là methyl 3,4-dihydroxybenzoate có cấu trúc như hình 4.46.

4.3.10. Hợp chất **AH10**: *Methyl caffeate*

Hợp chất **AH10** được phân lập dưới dạng bột, màu trắng.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **AH10** đo ở chế độ positive xuất hiện tín hiệu peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ tại m/z 195,0 (Hình PL 178), khối lượng phân tử của hợp chất là MW = 194, phù hợp với công thức phân tử là C₁₀H₁₀O₄.



Hình 4.47. Cấu trúc hóa học của hợp chất **AH10**

Phổ ¹H NMR (Hình PL 171) của hợp chất **AH10** xuất hiện tín hiệu của các proton trong vùng thơm [δ_H 7,05 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2), 6,95 (1H, d, $J = 8,0, 2,0$ Hz, H-6), 6,79 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5)], một cặp proton olefinic tại [δ_H 7,55 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-7), 6,26 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-8)] và tín hiệu của một nhóm methoxy tại δ_H 3,77 (3H, s, OCH₃).

Phổ ¹³C NMR (Hình PL 174) và phổ DEPT (Hình PL 175) của hợp chất **AH10** xuất hiện tín hiệu của 10 carbon trong đó bao gồm 5 carbon methine, 2 carbon vòng thơm liên kết với nhóm hydroxyl, 1 carbon bậc bốn, 1 nhóm carbonyl và 1 carbon methoxy.

Phổ HMBC (Hình PL 176) xác nhận tín hiệu tương tác giữa δ_H 7,55 (H-1') và các carbon C-2' (δ_C 114,9), C-1 (δ_C 127,7), C-2 (δ_C 115,2), C-3' (δ_C 168,9) và tương tác giữa proton tại δ_H 6,26 (H-2') với các carbon C-1 (δ_C 127,7), C-3' (δ_C 168,9). Tín hiệu tương tác giữa proton tại δ_H 3,77 (3H, s, OCH₃) với carbon C-3' (δ_C 168,9) cho phép xác định vị trí kết nối giữa nhóm methoxy và vị trí C-3'.

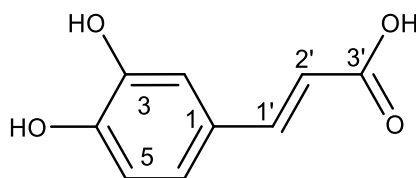
Từ thông tin các phổ và tài liệu tham khảo [151], có thể kết luận hợp chất **AH10** là methyl caffeate như hình 4.47.

4.3.11. Hợp chất **AH11**: Acid caffeic

Hợp chất **AH11** được phân lập dưới dạng chất rắn, màu trắng.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **AH11** đo ở chế độ negative xuất hiện tín hiệu peak ion giả phân tử [M+H]⁻ tại m/z 179,1 (Hình PL 181), khối lượng phân tử của hợp chất là MW = 180, phù hợp với công thức phân tử là C₉H₈O₄.

Phổ ¹H NMR (Hình PL179) của hợp chất **AH11** xác nhận tín hiệu tương tác của một vòng benzen bị thế 3 vị trí 1,3,4 với các proton tại δ_H 7,04 (1H, d, J = 2,0 Hz, H-2), 6,98 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz, H-6), và 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz, H-5), một cặp tín hiệu của nhóm olefinic tại δ_H 7,45 (1H, d, J = 16,0 Hz, H-1') và 6,23 (1H, d, J = 16,0 Hz, H-2').



Hình 4.48. Cấu trúc hóa học của hợp chất **AH11**

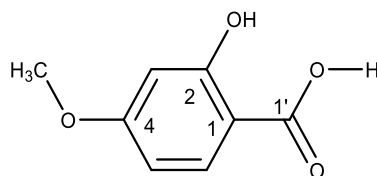
Phổ ¹³C NMR (Hình PL 180) xuất hiện tín hiệu của 5 carbon methine, 2 carbon vòng thơm liên kết với nhóm hydroxyl, 1 carbon bậc bốn và 1 carbon carbonyl tại δ_C 166,2.

Từ thông tin các phổ, kết hợp so sánh tài liệu tham khảo [152] hợp chất **AH11** được xác định là acid caffeic như hình 4.48.

4.3.12. Hợp chất **AH12**: 2-Hydroxy-4-methoxybenzoic acid

Phổ ¹H NMR (Hình PL 182) của hợp chất **AH12** xuất hiện tín hiệu của 3 proton trong vùng thơm tại δ_H 7,41 (1H, t, J = 8,5 Hz, H-6), δ_H 6,61 (1H, d, J = 1,0 Hz, H-3), δ_H 6,61 (1H, dt, J = 7,5, 1,0 Hz, H-5) và tín hiệu của một nhóm methoxy tại δ_H 3,98 (3H, s, OCH₃). Phổ ¹³C NMR (Hình PL 183) kết hợp phổ DEPT (Hình PL 184) của hợp chất **AH12** xác nhận tín hiệu của 8 carbon gồm 3 carbon methine vòng thơm, 3

carbon vòng thơm không liên kết hydro, 1 carbon carbonyl tại δ_C 172,9, và 1 carbon methoxy.

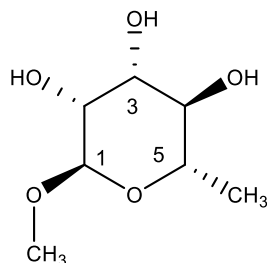


Hình 4.49. Cấu trúc hóa học của hợp chất **AH12**

Phổ hai chiều HMBC (Hình PL 186) của hợp chất xuất hiện tín hiệu tương tác giữa proton H-6 (δ_H 7,41) với các carbon lân cận C-1 (δ_C 104,0), C-2 (δ_C 164,3), C-3 (δ_C 103,1), C-4 (δ_C 161,0), C-5 (δ_C 111,6), tương tác giữa các proton H-5, H-3 (δ_H 6,61) với các carbon C-1 (δ_C 104,0), C-2 (δ_C 164,3), C-3 (δ_C 103,1), C-4 (δ_C 161,0), C-6 (δ_C 136,3), C-1' (δ_C 172,9), tương tác giữa nhóm methoxy tại δ_H 3,98 và carbon C-4 (δ_C 161,0) cho phép xác nhận nhóm methoxy gắn vào vị trí C-4.

Từ thông tin các phổ kết hợp so sánh tài liệu tham khảo [153] thể kết luận hợp chất là 2-hydroxy-4-methoxybenzoic acid có công thức phân tử $C_8H_8O_4$ và có công thức cấu tạo như hình 4.49.

4.3.13. Hợp chất **AH13**: *Methyl α -L-rhamnopyranoside*



Hình 4.50. Cấu trúc hóa học của hợp chất **AH13**

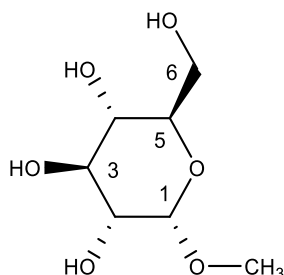
Phổ 1H NMR (Hình PL 187) của hợp chất **AH13** xuất hiện tín hiệu của các tín hiệu đặc trưng của gốc đường rhamnopyranoside, với proton anomer tại δ_H 4,58 (d, $J = 1,5$ Hz, H-1), hằng số tương tác nhỏ điều đó cho thấy gốc đường ở cấu hình α , các nhóm methine gốc đường xuất hiện tại δ_H 3,80 (1H, dd, $J = 3,0, 1,5$ Hz), 3,63 (1H, dd, $J = 9,5, 3,0$ Hz), 3,39 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 3,56 (1H, m), 3,67 (3H, s), tín hiệu của một nhóm methoxy tại δ_H 1,29 (3H, d, $J = 6,0$ Hz).

Phổ ^{13}C NMR (Hình PL 188) kết hợp phổ DEPT (Hình PL 189) của hợp chất **AH13** xuất hiện tín hiệu của 7 carbon trong đó bao gồm 5 carbon oxymethine, 1 carbon methyl và 1 carbon methoxy. Tín hiệu của gốc đường rhamnoside xuất hiện tại δ_C 102,8 (C-1), 72,1 (C-2), 72,4 (C-3), 73,9 (C-4), 69,6 (C-5), 18,0 (C-6), nhóm

methoxy xuất hiện tại δ_C 55,1 (OCH₃).

Kết hợp thông tin các phổ và tài liệu tham khảo [154] có thể kết luận hợp chất **AH13** là methyl α -L-rhamnopyranoside với công thức phân tử là C₇H₁₄O₅ và cấu trúc như hình 4.50.

4.3.14. Hợp chất AH14: Methyl α -D-glucopyranoside



Hình 4.51. Cấu trúc hóa học của hợp chất **AH14**

Phổ ¹H NMR (Hình PL 191) xuất hiện tín hiệu đặc trưng của gốc đường glucopyranoside với proton anomer tại δ_H 4,70 (1H, d, $J = 4,0$ Hz, H-1) và tín hiệu của các nhóm methine tại 3,41 (1H, dd, $J = 9,5, 3,5$ Hz, H-2), 3,64 (1H, dd, $J = 9,5, 9,5$ Hz, H-3), 3,31 (1H, dd, $J = 9,5, 9,5$ Hz, H-4), 3,55 (1H, ddd, $J = 9,5, 5,5, 2,5$ Hz, H-5), 3,83 (1H, dd, $J = 12,0, 2,0$ Hz, H_a-6), 3,83 (1H, dd, $J = 12,0, 5,5$ Hz, H_b-6), và tín hiệu của 1 nhóm methoxy tại δ_H 3,42 (3H, s, OCH₃).

Phổ ¹³C NMR (Hình PL 192) và phổ DEPT (Hình PL 193) xuất hiện tín hiệu 7 carbon trong đó gồm 5 carbon methine, 1 carbon methyl và 1 carbon methoxy, tín hiệu của gốc đường xuất hiện tại δ_C 101,2 (C-1), 71,8 (C-2), 73,5 (C-3), 73,5 (C-4), 75,1 (C-5), 62,7 (C-6) và nhóm methoxy tại δ_C 55,6 (OCH₃).

Từ thông tin các phổ và tài liệu tham khảo [155] kết luận hợp chất **AH14** là methyl α -D-glucopyranoside với công thức phân tử C₇H₁₄O₆, cấu trúc như hình 4.51.

4.4. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của loài *A. hiepiana*

Bảng 4.27. Giá trị % tế bào sống sót khi thử cao chiết MeOH loài *A. hiepiana*

Ký hiệu mẫu	Nồng độ mẫu (µg/mL)	Tế bào sống sót (%) Dòng tế bào		Kết luận
		Hep-G2	RD	
DMSO		100,0±0,0	100,0±0,0	
Chứng (+)	5	0,0 ± 0,0	1,3 ± 0,1	Dương tính
AH	40	99,4 ± 0,9	96,5 ± 0,7	Âm tính với 2 dòng tế bào

Chứng (+): Ellipticine

Dịch chiết MeOH của lá loài *A. hiepiana* không có hoạt tính gây độc tế bào trên cả hai dòng tế bào ung thư HepG2 và RD. Tiến hành thử gây độc tế bào trên các

dòng ung thư HepG2, LU-1, RD và HeLa đối với các hợp chất saponin phân lập từ lá cây *A. hiepiana* cho thấy chỉ có hợp chất **AH1** có biểu hiện hoạt tính gây độc tế bào đối với dòng HeLa tại nồng độ thử nghiệm với giá trị IC_{50} là 13,19 μ M.

Bảng 4.28. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư của một số hợp chất

TT	Ký hiệu mẫu	Nồng độ đầu (μ g/mL)	Dòng tế bào/Giá trị CS (%)			
			HepG2	LU-1	RD	HeLa
	DMSO	-	100	100	100	
	Chứng (+)	5	1,25\pm0,3	1,87\pm0,2	0	
1	AH1	10	53,65 \pm 0,27	61,30 \pm 1,18		45,85\pm1,71
2	AH2	10	99,45 \pm 0,43	99,53 \pm 0,27		99,63 \pm 0,24
3	AH3	10	98,22 \pm 1,10	97,96 \pm 1,38		99,57 \pm 0,16
4	AH4	10	99,71 \pm 0,16	98,32 \pm 0,76		98,90 \pm 0,61
5	AH15	5	98,75 \pm 0,68	99,69 \pm 0,3	96,28 \pm 2,30	

Bảng 4.29. Giá trị IC_{50} của mẫu có hoạt tính

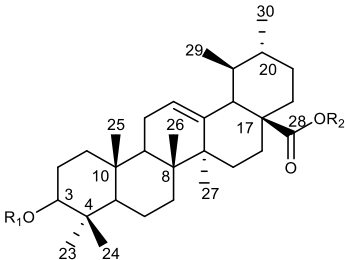
TT	KH mẫu	Giá trị IC_{50} (μ M)/Dòng tế bào HeLa
	Đối chứng (+)	0,85
1	AH1	13,19

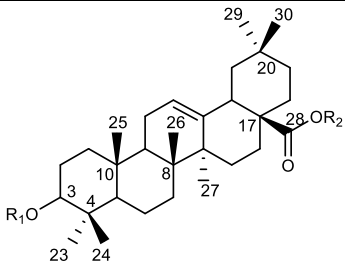
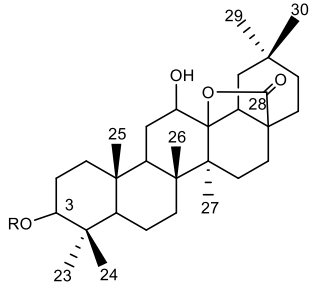
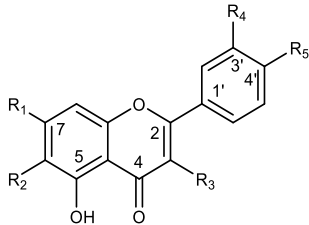
Chứng (+): Ellipticine

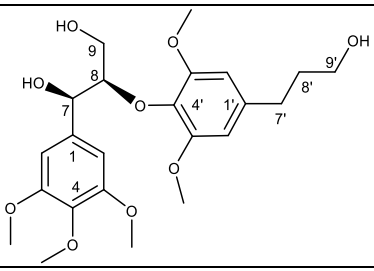
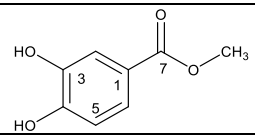
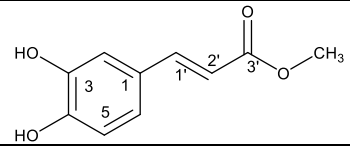
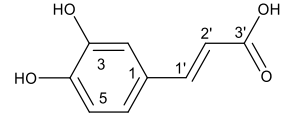
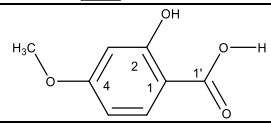
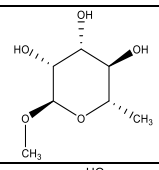
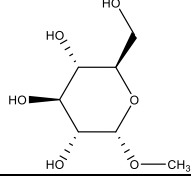
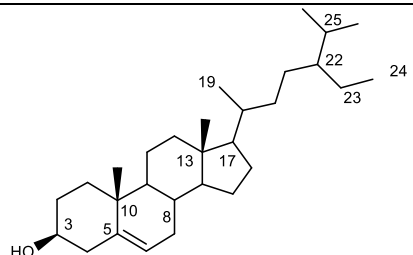
4.5. Tổng hợp các kết quả nghiên cứu

Từ lá hai loài *A. dasyphylla* và *A. hiepinana* đã phân lập được **35** hợp chất, chủ yếu thuộc các lớp chất triterpenoid, flavonoid, lignan, phenolic và sterol.

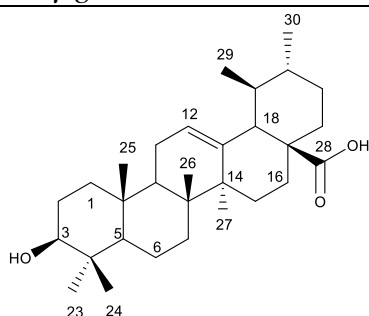
Bảng 4.30. Tổng hợp kết quả phân lập các hợp chất từ hai loài nghiên cứu

Ký hiệu	Tên hợp chất	Cấu trúc
Các hợp chất triterpene		
AD1=AH17	Acid ursolic	 <p>AD1: R₁= H, R₂= H AD2: R₁= Glc (1\rightarrow3) Ara, R₂= H AD3: R₁= Glc (1\rightarrow3) Ara, R₂= Glc AD4b: R₁= Ara, R₂= H AD5b: R₁= H, R₂= Glc AD6b: R₁= [Xyl (1\rightarrow2), Glc (1\rightarrow3)] Ara, R₂= Glc</p>
AD2	3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl ursolic acid	
AD3=AH16	Matesaponin 1	
AD4b	3- <i>O</i> - α -L-arabinopyranosyl ursolic acid	
AD5b	Ursolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	
AD6b	Araliasaponin VIII	
AD4a	3- <i>O</i> - α -L-arabinopyranosyl oleanolic acid	

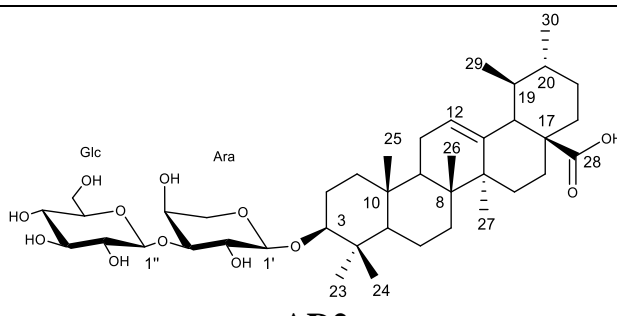
AD5a	Oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	
AD6a	Elatoside F	
AD7	Elatoside E	
AD8	Acutside A	
AH1	3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- <i>O</i> - α -L-arabinopyranosyl olean-12-en-28-oic acid	
AH2	Araliasaponin IV	AD4a: R ₁ = Ara, R ₂ = H AD5a: R ₁ = H, R ₂ = Glc AD6a: R ₁ = [Xyl (1 \rightarrow 2), Glc (1 \rightarrow 3)] Ara, R ₂ = Glc AD7: R ₁ = [Xyl (1 \rightarrow 2), Glc (1 \rightarrow 3)] Ara, R ₂ = H AD8: R ₁ = Glc (1 \rightarrow 2) Glc, R ₂ = H AH1: R ₁ = Glc (1 \rightarrow 3) Ara, R ₂ = Glc AH2: R ₁ = [(Xyl (1 \rightarrow 2)), (Glc (1 \rightarrow 3))] Glc, R ₂ = Glc AH3: R ₁ = [Glc (1 \rightarrow 6) Glc (1 \rightarrow 3), Xyl (1 \rightarrow 2)] Glc, R ₂ = Glc AH4: R ₁ = [Xyl (1 \rightarrow 2), Glc-(1 \rightarrow 6) Glc (1 \rightarrow 3)] Ara, R ₂ = Glc
AH3	Congmujingnoside B	
AH4 (Hợp chất mới)	3- <i>O</i> -([\mathbeta]-D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]-[\mathbeta]-D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 6)-\mathbeta-D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]-\mathalpha-L-arabinopyranosyl) oleanolic acid 28- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl ester	
AD9 (Lần đầu phân lập từ chi <i>Aralia</i>)	Oleanderolide	
AD10 (Hợp chất mới)	3- <i>O</i> -(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl) 12 α -hydroxyolean-28o,13-olide	
Các hợp chất flavonoid		
AD11=AH18	Kaempferol	
AD12 (Lần đầu phân lập từ chi <i>Aralia</i>)	Hispidulin	
AD13 (Lần đầu phân lập từ chi <i>Aralia</i>)	Eupafolin	
AD14=AH20	Kaempferol-7- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranoside	
AD15=AH15	Kaempferitrin	
AD16=AH19 (Lần đầu phân lập từ chi <i>Aralia</i>)	Kaempferol 3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-7- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranoside	
AH5	Quercetin	
AH6 (Lần đầu phân lập từ chi <i>Aralia</i>)	Apigenin 7- <i>O</i> - β -glucoside	
AH7	Quercetin-3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-7- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranoside	
AD11: R ₁ = OH, R ₂ = H, R ₃ = OH, R ₄ = H, R ₅ = OH AD12: R ₁ = OH, R ₂ = OCH ₃ , R ₃ = H, R ₄ = H, R ₅ = OH AD13: R ₁ = OH, R ₂ = OCH ₃ , R ₃ = H, R ₄ = OH, R ₅ = OH AD14: R ₁ = O-Rha, R ₂ = H, R ₃ = OH, R ₄ = H, R ₅ = OH AD15: R ₁ = O-Rha, R ₂ = H, R ₃ = O-Rha, R ₄ = H, R ₅ = OH AD16: R ₁ = O-Rha, R ₂ = H, R ₃ = O-Glc, R ₄ = H, R ₅ = OH AH5: R ₁ = OH, R ₂ = H, R ₃ = OH, R ₄ = OH, R ₅ = OH AH6: R ₁ = O-Glc, R ₂ = H, R ₃ = H, R ₄ = H, R ₅ = OH		

AH8 (Lần đầu phân lập từ chi <i>Aralia</i>)	Rutin	AH7: R ₁ = O-Rha, R ₂ = H, R ₃ = O-Glc, R ₄ = OH, R ₅ = OH AH8: R ₁ = O-Rha, R ₂ = H, R ₃ = O-Glc (6→1)Rha, R ₄ = OH, R ₅ = OH
Hợp chất lignan		
AD17 (<i>Hợp chất mới</i>)	4- <i>O</i> -Methyl burseneolignan	
Hợp chất vòng thơm		
AH9	Methyl 3,4-dihydroxybenzoate	
AH10	Methyl caffeate	
AH11	Acid caffeic	
AH12	2-Hydroxy-4-methoxybenzoic acid	
Hợp chất đường		
AH13 (Lần đầu phân lập từ chi <i>Aralia</i>)	Methyl α -L-rhamnopyranoside	
AH14 (Lần đầu phân lập từ chi <i>Aralia</i>)	Methyl α -D-glucopyranoside	
Hợp chất steroid		
AD18=AH21	β -sistosterol	

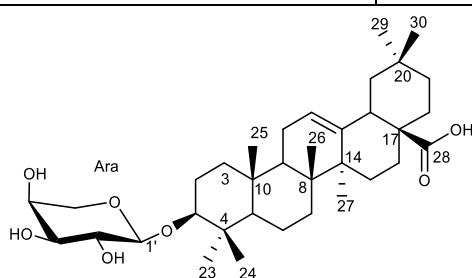
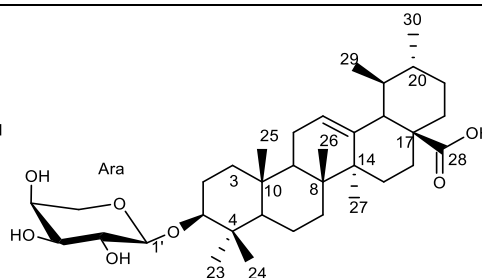
Cao chiết MeOH từ lá loài *A. dasyphylla* cho thấy có hoạt tính gây độc tế bào trên hai dòng tế bào ung thư HepG2 và RD với giá trị IC_{50} lần lượt là 7,81 và 9,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Các cao chiết phân đoạn *n*-hexane, chloroform và nước cũng thể hiện hoạt tính gây độc tế bào trên hai dòng ung thư HepG2 và RD với giá trị IC_{50} trong khoảng 32-37 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

**AD1**

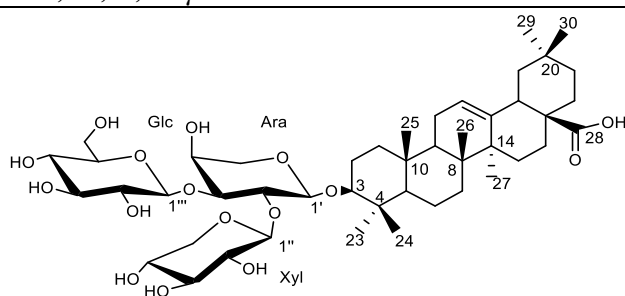
Thể hiện hoạt tính gây độc trên dòng tế bào LU-1 với giá trị IC_{50} là 7,04 μM .

**AD2**

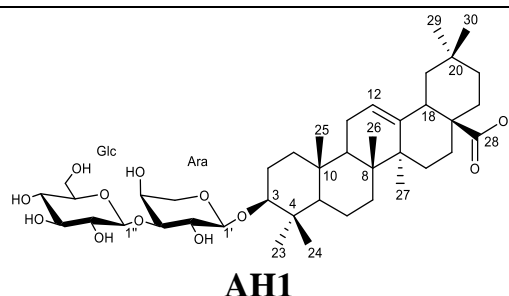
Thể hiện hoạt tính gây độc trên cả 2 dòng tế bào HepG2 và LU-1 với giá trị IC_{50} là 5,36, 2,85 μM . Đây là hợp chất có giá trị năng lượng tự do liên kết âm đứng thứ hai (-11,54 kcal/mol) so với chất chuẩn 5RE.

**AD4a****AD4b**

Thể hiện hoạt tính gây độc trên cả 2 dòng tế bào HepG2 và LU-1 với giá trị IC_{50} là 7,21, 4,56 μM .

**AD7**

Thể hiện hoạt tính gây độc trên cả 2 dòng tế bào HepG2 và LU-1 với giá trị IC_{50} là 3,24, 2,55 μM . Đây là hợp chất có giá trị năng lượng tự do liên kết âm nhất (-11,61 kcal/mol) so với chất chuẩn 5RE.

**AH1**

Thể hiện hoạt tính gây độc trên cả 2 dòng tế bào HeLa với giá trị IC_{50} là 13,19 μM .

Hình 4.52. Tổng hợp các kết quả hoạt tính sinh học

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

1. KẾT LUẬN

Đây là công bố đầu tiên ở Việt Nam cũng như trên thế giới về thành phần hóa học và hoạt tính gây độc tế bào của lá loài *A. dasphylla* Miq. phân bố tại huyện Lạc Dương, tỉnh Lâm Đồng.

Đây là công bố đầu tiên ở Việt Nam cũng như trên thế giới về thành phần hóa học và hoạt tính gây độc tế bào của lá loài *A. hiepiana* J. Wen & Lowry.

Từ lá hai loài nghiên cứu đã phân lập, định danh được **35** hợp chất và đánh giá hoạt tính gây độc tế bào, cụ thể là:

1.1. Thành phần hóa học

➤ Từ lá loài *A. dasphylla* đã phân lập và nhận danh được 21 hợp chất. Trong đó, có 02 hợp chất mới và 19 hợp chất đã biết:

- 02 hợp chất mới là: 3-*O*-(β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)- α -L-arabinopyranosyl) 12 α -hydroxyoleanolic-28,13-olide (**AD10**), 4-*O*-Methyl burseneolignan (**AD17**).

- 13 hợp chất đã biết bao gồm: acid ursolic (**AD1**), 3- *O*- β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 3)-*O*- α -L-arabinopyranosyl ursanolic acid (**AD2**), matesaponin 1 (**AD3**), elatoside E (**AD7**), acutoside A (**AD8**), oleanderolide (**AD9**), kaempferol (**AD11**), hispidulin (**AD12**), eupafolin (**AD13**), kaempferol-7-*O*- α -L-rhamnopyranoside (**AD14**), kaempferitrin (**AD15**), kaempferol 3-*O*- β -D-glucopyranosyl-7-*O*- α -L-rhamnopyranoside (**AD16**), β -sistosterol (**AD18**).

- 06 hợp chất ở dạng hỗn hợp gồm elatoside F (**AD6a**) và araliasaponin VIII (**AD6b**), 3-*O*- α -L-arabinopyranosyl oleanolic acid (**AD4a**) và 3-*O*- α -L-arabinopyranosyl ursolic acid (**AD4b**), oleanolic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester (**AD5a**) và ursolic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester (**AD5b**).

➤ Từ lá loài *A. hiepiana* nghiên cứu đã phân lập được 21 hợp chất, trong đó bao gồm 1 hợp chất mới và 20 chất đã biết:

- 01 hợp chất mới là 3-*O*-([β -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]-[β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]- α -L-arabinopyranosyl) oleanolic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester (**AH4**).

- 20 hợp chất đã biết là: 3-*O*- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-*O*- α -L-arabinopyranosylolean-12-en-28-oic acid (**AH1**), araliasaponin IV (**AH2**), congmujingnoside B (**AH3**), quercetin (**AH5**), apigenin 7-*O*- β -glucoside (**AH6**),

quercetin-3-*O*- β -D-glucopyranosyl-7-*O*- α -L-rhamnopyranoside (**AH7**), rutin (**AH8**), methyl 3,4-dihydroxybenzoate (**AH9**), methyl caffeate (**AH10**), acid caffeic (**AH11**), 2-Hydroxy-4-methoxybenzoic acid (**AH12**), methyl α -L-rhamnopyranoside (**AH13**), methyl α -D-glucopyranoside (**AH14**), kaempferitrin (**AH15**), matesaponin 1 (**AH16**), acid ursolic (**AH17**), kaempferol (**AH18**), kaempferol 3-*O*- β -D-glucopyranosyl-7-*O*- α -L-rhamnopyranoside (**AH19**), kaempferol-7-*O*- α -L-rhamnopyranoside (**AH20**), β -sistosterol (**AH21**).

1.2. Hoạt tính sinh học

+ Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào *in vitro*

Cao chiết MeOH từ lá *A. dasyphylla* cho thấy có hoạt tính gây độc tế bào trên hai dòng tế bào ung thư HepG2 và RD với giá trị IC₅₀ lần lượt là 7,81 và 9,1 μ g/mL.

Thử hoạt tính sinh học của một số các hợp chất chọn lọc, cho thấy ba hợp chất **AD2**, **AD4** và **AD7** biểu hiện hoạt tính gây độc với cả 2 dòng tế bào HepG2 và LU-1 với giá trị IC₅₀ lần lượt là **AD2** (5,36, 2,85 μ M), **AD4** (7,21, 4,56 μ M), **AD7** (3,24, 2,55 μ M) và hợp chất **AD1** biểu hiện hoạt tính gây độc với dòng tế bào LU-1 với giá trị IC₅₀ là 7,04 μ M. Hợp chất **AH1** biểu hiện hoạt tính gây độc với dòng tế bào HeLa với giá trị IC₅₀ là 13,19 μ M.

+ Kết quả đánh giá hoạt tính sinh học *in silico*

Kết quả docking cho thấy có 6 hợp chất có năng lượng tự do liên kết thấp hơn chất chuẩn dương bao gồm: **AD2**, **AD3**, **AD4a**, **AD4b**, **AD5a**, **AD7**, trong số đó hai hợp chất **AD2** và **AD7** là hai hợp chất có năng lượng tự do liên kết âm nhất so với chất chuẩn **5RE**. Hợp chất **AD5a** là hợp chất liên kết với acid amin hoàn toàn tương tự với chất chuẩn **5RE**. Đồng thời, các hợp chất **AD1**, **AD4a**, **AD4b**, **AD5a** và **AD5b** đều đáp ứng 2 tiêu chí hoặc nhiều hơn 2 tiêu chí của quy tắc Lipinski 5 và có các thuộc tính ADMET tốt. Do vậy, thông qua kết quả đánh giá *in silico* có thể góp phần giải thích cơ chế hoạt tính gây độc tế bào đã được đánh giá thông qua thử nghiệm *in vitro* của các hợp chất như **AD2**, **AD7**, **AD4**, **AH1**.

2. KIẾN NGHỊ

- Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của các loài khác thuộc chi *Aralia* tại Việt Nam.

- Tiếp tục nghiên cứu sâu hơn về hoạt tính gây độc tế bào trên cơ chế ức chế vận chuyển glucose *in vitro* trên protein GLUT1.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. **Nguyen Thi Thu Hien**, Nguyen Huu Huong Duyen, Nguyen Thi Dieu Thuan, Tran Thi Ngoc Hanh, Pham Van Huyen, Hoang Thi Ngoc Anh, Nguyen Xuan Ha, Pham Ngoc Khanh, Nguyen Manh Cuong, Nguyen Huu Toan Phan, *In vitro* and *in silico* cytotoxic activities of triterpenoids from the leaves of *Aralia dasyphylla* Miq. and the assessment of their ADMET properties, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **2022**, **SCI**, **Q2**.

2. **Nguyen Thi Thu Hien**, Nguyen Thi Dieu Thuan, Pham Van Huyen, Truong Thi Anh Hong, Nguyen Huu Toan Phan. Flavonoids from the leaves of *Aralia dasyphylla* Miq. (Araliaceae), *Vietnam Journal of Chemistry* 56(6), **2018**, 695-699.

3. Nguyen Thi Dieu Thuan, **Nguyen Thi Thu Hien**, Tran Minh Hao, Pham Van Huyen, Nguyen Huu Toan Phan. Flavonoids from the leaves of *Aralia hiepihana*, *Vietnam Journal of Science and Technology* 56 (4A), **2018**, 259-265.

4. **Nguyen Thi Thu Hien**, Nguyen Huu Huong Duyen, Nguyen Thi Dieu Thuan, Tran Thi Ngoc Hanh, Pham Van Huyen, Nguyen Huu Toan Phan, Triterpenoid saponins from the leaves of *Aralia hiepihana*, *Vietnam Journal of Science and Technology* 58(6A), **2020**, 135-141.

5. **Nguyễn Thị Thu Hiền**, Nguyễn Hữu Hương Duyên, Nguyễn Thị Diệu Thuần, Phạm Văn Huyền, Trần Thị Ngọc Hạnh, Trần Minh Hảo, Lê Thị Thanh Trân, Định lượng đồng thời kaempferol và kaempferitrin trong lá cây *Aralia hiepihana* J.Wen & Lowry bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học, Tập 26, Số 4A, **2021**, 57-61.

6. Nguyễn Ngọc Thùy Trang, Nguyễn Hữu Toàn Phan, **Nguyễn Thị Thu Hiền**, Nguyễn Minh Hiệp, Nghiên cứu chiết xuất, phân lập axit ursolic từ lá cây *Aralia hiepihana* và khảo sát điều kiện đóng gói vào hệ tiểu phân nano lipid, Tạp chí Khoa học Trường đại học sư phạm Tp. Hồ Chí Minh, Tập 18, Số 12, **2021**, 2255-2266.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. N. V. Đạt, T. T. P. Anh, *Đặc điểm hình thái các chi trong họ Ngũ gia bì (Araliaceae Juss.) ở Việt Nam*, Báo cáo Hội nghị khoa học toàn quốc về sinh thái và tài nguyên sinh vật lần thứ 6, Nhà xuất bản Khoa học tự nhiên và Công nghệ, 2015, 69-75.
2. N. T. Bân, *Danh lục các loài thực vật Việt Nam*, Nhà xuất bản Nông nghiệp, 2003, Tập II, 1068-1071.
3. P. H. Hộ, *Cây cỏ Việt Nam*, Quyển II, Nhà xuất bản Trẻ, 2003, 489-525.
4. L. Đ. Mỡi, C. V. Minh, T. V. Sung, P. Q. Long, P. V. Kiêm, T. H. Thái, T. M. Hợi, N. K. Bân, L. M. Hương *Báo cáo khoa học về sinh thái và tài nguyên sinh vật, Họ Nhân sâm (Araliaceae Juss.) - Nguồn hoạt chất sinh học đa dạng và đầy triển vọng ở Việt Nam*, Nhà xuất bản Nông nghiệp, 2013, 1152-1158.
5. P. H. Yen, N. T. Cuc, P. T. T. Huong, N. X. Nhiem, N. T. Hoai, H. D. Viet, B. H. Tai, N. V. Tuyen, C. V. Minh, P. V. Kiem, *Araliachinoside A: A new triterpene glycoside from Aralia chinensis leaves*, Nat. Prod. Commun., 2020, 15 (9), 1-6.
6. Z. Q. Ma, Y. Zhang, C. K. Cai, Q. Li, J. Ni, *Two new triterpenoid saponins from the leaves of Aralia elata*, J. Asian Nat. Prod. Res., 2013, 15 (8), 849-854.
7. W. Zhang, N. Zhu, M. Hu, S. Yu, Z. Sun, H. Wu, P. Li, J. Yang, G. Ma, X. Xu, *Congmujingnosides B-G, triterpene saponins from the stem of Aralia chinensis and their protective effects against H2O2-induced myocardial cell injury*, Nat. Prod. Res., 2019, 33 (4), 500-505.
8. K. Xiao, Y. Yi, Z. Wang, Y. Li, H. Lin, *Studies on the chemical constituents of Aralia dasphylla Miq.*, Tianran Chanwu Yanjiu Yu Kaifa, 1999, 11, 14-18.
9. M. Xi, C. Hai, H. Tang, A. Wen, H. Chen, R. Liu, X. Liang, M. Chen, *Antioxidant and antiglycation properties of triterpenoid saponins from Aralia taibaiensis traditionally used for treating diabetes mellitus*, Redox. Rep., 2010, 15 (1), 20-28.
10. C. S. Seo, G. Li, C. H. Kim, C. S. Lee, Y. Jahng, H. W. Chang, J. K. Son, *Cytotoxic and DNA topoisomerases I and II inhibitory constituents from the roots of Aralia cordata*, Arch. Pharm. Res., 2007, 30 (11), 1404-1409.
11. J. S. Kim, S. H. Shim, S. Chae, S. J. Han, S. S. Kang, K. H. Son, H. W. Chang, H. P. Kim, K. Bae, *Saponins and other constituents from the leaves of Aralia elata*, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 2005, 53 (6), 696-700.
12. M. Hu, K. Ogawa, Y. Sashida, P. G. Xiao, *Triterpenoid glucuronide saponins from root bark of Aralia armata*, Phytochemistry, 1995, 39 (1), 179-184.
13. S. J. Song, N. Nakamura, C. M. Ma, M. Hattori, S. X. Xu, *Five saponins from the root bark of Aralia elata*, Phytochemistry, 2001, 56 (5), 491-497.
14. S. Sakai, M. Katsumata, Y. Satoh, M. Nagasao, M. Miyakoshi, Y. Ida, J. Shoji, *Oleanolic acid saponins from root bark of Aralia elata*, Phytochemistry, 1994, 35 (5), 1319-1324.
15. H. Miao, Y. Sun, Y. Yuan, H. Zhao, J. Wu, W. Zhang, L. Zhou, *Herbicidal and cytotoxic constituents from Aralia armata (Wall.) Seem*, Chem. Biodivers., 2016, 13 (4), 437-444.

16. P. H. Yen, N. T. H. Chuong, G. T. K. Lien, N. T. Cuc, N. X. Nhiem, N. T. V. Thanh, B. H. Tai, Y. Seo, W. Namkung, S. Park, *Oleanane-type triterpene saponins from Aralia armata leaves and their cytotoxic activity*, Nat. Prod. Res., 2020, 1-8.
17. S. J. Song, N. Nakamura, C. M. Ma, M. Hattori, S. X. Xu, *Four new saponins from the root bark of Aralia elata*, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 2000, 48 (6), 838-842.
18. P. H. Yen, N. T. Cuc, P. T. T. Huong, N. X. Nhiem, N. T. H. Chuong, G. T. K. Lien, B. H. Tai, N. V. Tuyen, C. V. Minh, P. V. Kiem, *Araliaarmoside: A new triterpene glycoside isolated from the leaves of Aralia armata*, Nat. Prod. Commun., 2020, 15 (9), 1-5.
19. X. Zeng, Y. Zhou, Z. Fang, *Chemical constituents of Aralia decaisneana Hance*, Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 1994, 19, 550-551.
20. L. Bi, X. Tian, F. Dou, L. Hong, H. Tang, S. Wang, *New antioxidant and antiglycation active triterpenoid saponins from the root bark of Aralia taibaiensis*, Fitoterapia, 2012, 83 (1), 234-340.
21. T. Miyase, N. Sutoh, D. M. Zhang, A. Ueno, *Araliasaponins XII-XVIII, triterpene saponins from the roots of Aralia chinensis*, Phytochemistry, 1996, 42 (4), 1123-1130.
22. Y. Satoh, S. Sakai, M. Katsumata, M. Nagasao, M. Miyakoshi, Y. Ida, J. Shoji, *Oleanolic acid saponins from root bark of Aralia elata*, Phytochemistry, 1994, 36 (1), 147-152.
23. M. L. Zou, S. L. Mao, S. M. Sang, Z. H. Xia, A. N. Lao, *Two new triterpenoid saponins from Aralia subcapitata*, Nat. Prod. Lett., 2001, 15 (3), 157-161.
24. Y. Zhang, Y. Peng, L. Li, L. Zhao, Y. Hu, C. Hu, S. Song, *Studies on cytotoxic triterpene saponins from the leaves of Aralia elata*, Food Chem., 2013, 138 (1), 208-213.
25. H. X. Kuang, Z. B. Wang, Q. H. Wang, B. Y. Yang, H. B. Xiao, Y. Okada, T. Okuyama, *Triterpene glucosides from the leaves of Aralia elata and their cytotoxic activities*, Chem. Biodivers., 2013, 10 (4), 703-710.
26. T. Miyase, K. Shiokawa, D. M. Zhanc, A. Ueno, *Araliasaponins I-XI, triterpene saponins from the roots of Aralia decaisneana*, Phytochemistry, 1996, 41 (5), 1411-1418.
27. Y. Li, H. Cheng, R. Yue, M. Duan, M. Liu, *New neolignan glycoside from the root of Aralia echinocaulis Hand. -Mazz*, Nat. Prod. Res., 2017, 31 (9), 1047-1051.
28. F. Zhapu, L. Jiangling, Z. Xianyi, *Studies on the chemical constituents from root bark of Aralia armata (Wall.) Seem.*, Acta Bot. Sin., 1995, 37 (1), 74-80.
29. W. J. Sun, D. K. Zhang, Z. F. Sha, H. L. Zhang, X. L. Zhang, *Studies on the saponins from the root bark of Aralia chinensis L.*, Acta Pharm. Sin., 1991, 26 (3), 197-202.
30. S. S. Yu, D. Q. Yu, X. T. Liang, *Triterpenoid saponins from the roots of Aralia spinifolia*, J. Nat. Prod., 1994, 57 (7), 978-982.
31. M. Yoshikawa, E. Harada, H. Matsuda, T. Murakami, J. Yamahara, N. Murakami, *Elatosides A and B, potent inhibitors of ethanol absorption in rats from the bark of Aralia elata Seem: The structure-activity relationships of oleanolic acid oligoglycosides*, Chem. Pharm. Bull., 1993, 41 (11), 2069-2071.

32. H. Tang, Y. Yi, Z. Wang, Y. Jiang, Y. Li, *Oleanolic acid saponins from the root bark of Aralia taibaiensis*, Acta Pharm. Sin., 1997, 32, 685-690.
33. W. Q. Hong, Z. Jian, X. Ma, Y. X. Yan, Y. B. You, X. Y. Gang, K. H. Xue, *New triterpenoid saponin from the leaves of Aralia elata*, Chin. J. Nat. Med., 2011, 9 (1), 17-21.
34. N. X. Nhiem, H. Y. Lim, P. V. Kiem, C. V. Minh, V. K. Thu, B. H. Tai, T. H. Quang, S. B. Song, Y. H. Kim, *Oleanane-type triterpene saponins from the bark of Aralia elata and their NF-kappaB inhibition and PPAR activation signal pathway*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21 (20), 6143-6147.
35. D. T. Trang, N. X. Nhiem, D. T. Ha, T. T. Thu, H. L. T. Anh, P. H. Yen, P. T. T. Tho, C. V. Minh, P. V. Kiem, *Oleanane saponins from the leaves of Aralia armata (Wall.) Seem*, Tạp chí Dược liệu, 2015, 1, 12-17.
36. I. S. Lee, W. Jin, X. Zhang, T. M. Hung, K. S. Song, Y. H. Seong, K. Bae, *Cytotoxic and COX-2 inhibitory constituents from the aerial parts of Aralia cordata*, Arch. Pharm. Res., 2006, 29 (7), 548-555.
37. H. F. Tang, Y. H. Yi, Z. Z. Wang, W. J. Hu, Y. Q. Li, *Studies on the triterpenoid saponins of the root bark of Aralia taibaiensis*, Acta Pharm. Sin., 1996, 31 (7), 517-523.
38. X. Xu, Y. Zhang, J. Yang, Z. Zhu, *Triterpenoids from the root bark of Aralia subcapitata*, Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 1998, 23 (12), 733-734.
39. Z. Tian, G. Lin, R. X. Zheng, F. Huang, M. S. Yang, P. G. Xiao, *Anti-hepatoma activity and mechanism of ursolic acid and its derivatives isolated from Aralia decaisneana*, World J. Gastroenterol, 2006, 12 (6), 874-879.
40. J. R. Hanson, A. F. White, *Diterpenes of spikenard root (Aralia racemosa)*, Phytochemistry, 1970, 9, 1359-1361.
41. C. T. Yang, S. Hou, K. Tian, Q. F. Hu, X. Z. Huang, Z. Y. Jiang, *New ent-pimarane diterpenes from the roots of Aralia dumetorum*, Helv. Chim. Acta, 2016, 99 (3), 220-224.
42. H. A. Jung, E. J. Lee, J. S. Kim, S. S. Kang, J. H. Lee, B. S. Min, J. S. Choi, *Cholinesterase and BACE1 inhibitory diterpenoids from Aralia cordata*, Arch. Pharm. Res., 2009, 32 (10), 1399-1408.
43. N. H. Dang, X. Zhang, M. Zheng, K. H. Son, H. W. Chang, H. P. Kim, K. Bae, S. S. Kang, *Inhibitory constituents against cyclooxygenases from Aralia cordata Thunb.*, Arch. Pharm. Res., 2005, 28 (1), 28-33.
44. J. A. Clement, M. J. Flood, R. M. Bleich, T. J. Willis, R. M. Kelly, J. D. Schmitt, *Diterpenoids and acetylenic lipids from Aralia racemosa*, Biochem. Syst. Ecol., 2013, 51, 4-7.
45. J. E. Lee, S. J. Sim, W. Jeong, C. W. Choi, N. Kim, Y. Park, M. J. Kim, D. Lee, S. S. Hong, *Diterpenoids and phenolic analogues from the roots of Aralia continentalis*, J. Asian Nat. Prod. Res., 2021, 23 (4), 371-378.
46. J. G. Kim, J. W. Lee, T. P. L. Le, J. S. Han, H. Kwon, D. Lee, J. T. Hong, Y. Kim, M. K. Lee, B. Y. Hwang, *Diterpenoids and diacetylenes from the roots of Aralia cordata with inhibitory effects on nitric oxide production*, J. Nat. Prod., 2021, 84 (2), 230-238.
47. H. A. Jung, Y. S. Cho, S. H. Oh, S. Lee, B. S. Min, K. H. Moon, J. S. Choi, *Kinetics and molecular docking studies of pimarane-type diterpenes as protein tyrosine phosphatase (PTP1B) inhibitors from Aralia continentalis roots*, Arch. Pharm. Res., 2013, 36 (8), 957-965.

48. S. I. Jeong, B. S. Kim, K. S. Keum, K. H. Lee, S. Y. Kang, B. I. Park, Y. R. Lee, Y. O. You, *Kaurenoic acid from Aralia continentalis inhibits biofilm formation of Streptococcus mutans*, Evid. Based Complementary Altern. Med., 2013, 2013 (1), 1-9.
49. Y. H. Li, H. R. Li, C. T. Yang, K. Tian, C. Yang, J. X. Sun, W. Wang, X. Z. Huang, *Three new diterpenoids from Aralia dumetorum*, J. Asian Nat. Prod. Res., 2019, 21 (4), 308-315.
50. M. Lischewski, V. Viet Nam, H. V. Phiet, J. Schmidt, G. Adam, *Natural products from the vietnamese plants. 11. Constituents from the barks of Aralia chinensis (Araliaceae)*, Pharmazie, 1984, 39, 276-277.
51. G. Wang, C. Shao, J. Xu, *Studies on the chemical constituents of the roots of Aralia continentalis Kitag*, Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 1989, 14, 422-424.
52. Z. Jia, R. Xiao, Z. Xiao, *Chemical components from the root of spinystem aralia (Aralia echinocaulis)*, Zhong Cao Yao, 1990, 21, 434-438.
53. G. Rao, H. Sun, Q. Liu, *Chemical constituents of Aralia fargesii*, Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 1996, 21, 510-511.
54. S. N. Hooper, R. F. Chandler, *Herbal remedies of the maritime Indians: Phytosterols and triterpenes of 67 plants*, J. Ethnopharmacol., 1984, 10, 181-194.
55. W. Wrobel Sterminska, H. Tomczyk, *Aralia racemosa L.-morphological and phytochemical investigations*, Herba Pol., 1975, 21, 247-252.
56. Z. Wang, H. Zheng, Z. Su, C. Li, *Chemical analysis of main medicinal species of genus Aralia*, Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 1994, 19, 6-8.
57. I. S. Lee, W. Y. Jin, X. Zhang, T. M. Hung, K. S. Song, Seong, Y.H., K. H. Bae, *Cytotoxic and COX-2 inhibitory constituents from the aerialparts of Aralia cordata*, Arch. Pharmacol. Res., 2006, 29 (7), 548-555.
58. J. J. Hsiao, H. C. Chiang, *Lignans from the wood of Aralia bipinnata*, Phytochemistry, 1995, 39 (4), 899-902.
59. J. Lutomski, T. C. Luan, T. T. Hoa, *Polyacetylenes in the Araliaceae family Part IV-The antibacterial and antifungal activities of two main polyacetylenes from Panax vietnamensis Ha et Grushv. and Polyscias fruticosa (L.) Harms.*, Herba Pol., 1992, 38 (3), 137-140.
60. W. L. Cheng, T. Y. Lin, Y. H. Tseng, F. H. Chu, P. J. Chueh, Y. H. Kuo, S. Y. Wang, *Inhibitory effect of human breast cancer cell proliferation via p21-mediated G1 cell cycle arrest by araliadiol isolated from Aralia cordata Thunb*, Planta. Med., 2011, 77 (2), 164-168.
61. H. Li, T. O'Neill, D. Webster, J. A. Johnson, C. A. Gray, *Anti-mycobacterial diynes from the Canadian medicinal plant Aralia nudicaulis*, J. Ethnopharmacol., 2012, 140 (1), 141-144.
62. M. Y. Jiang, C. T. Yang, X. Pu, G. Fu, W. Wang, Y. Li, L. Feng, H. R. Niu, J. L. Tan, X. Z. Huang, *Polyacetylenes from the roots of Aralia dumetorum*, Rec. Nat. Prod., 2019, 13 (5), 424-428.
63. G. Liu, Y. Sheng, M. Zhang, D. Sun, *A polysaccharide from the leaves of Aralia elata induces apoptosis in U-2 OS cells via mitochondrial-dependent pathway*, Int. J. Biol. Macromol., 2016, 93 (Part A), 418-425.
64. J. Zhang, S. Lu, H. Wang, Q. Zheng, *Protective role of Aralia elata polysaccharide on mercury(II)-induced cardiovascular oxidative injury in rats*, Int. J. Biol. Macromol., 2013, 59 (2013), 301-304.

65. Y. G. Xia, R. J. Zhu, Y. Shen, J. Liang, H. X. Kuang, *A high methyl ester pectin polysaccharide from the root bark of Aralia elata: Structural identification and biological activity*, Int. J. Biol. Macromol., 2020, 159, 1206-1217.
66. Y. G. Xia, T. L. Wang, S. M. Yu, J. Liang, H. X. Kuang, *Structural characteristics and hepatoprotective potential of Aralia elata root bark polysaccharides and their effects on SCFAs produced by intestinal flora metabolism*, Carbohydr. Polym., 2019, 207 (2019), 256-265.
67. Y. F. Wang, H. H. Hou, J. Jin, J. H. Cao, X. J. Li, *Microwave-assisted polysaccharide extraction of Aralia chinensis L root and composition determination of monosaccharide*, Bull. Bot. Res., 2015, 35, 779-785.
68. Y. Shen, J. Liang, Y. L. Guo, Y. Li, H. X. Kuang, Y. G. Xia, *Ultrafiltration isolation, structures and anti-tumor potentials of two arabinose- and galactose-rich pectins from leaves of Aralia elata*, Carbohydr. Polym., 2021, 255, 1-42.
69. T. O. Kwon, S. I. Jeong, J. W. Kwon, Y. C. Kim, S. Il Jang, *Continentalic acid from Aralia continentalis induces growth inhibition and apoptosis in HepG2 cells*, Arch. Pharm. Res., 2008, 31 (9), 1172-1178.
70. H. L. Oh, H. Lim, Y. H. Cho, H. C. Koh, H. Kim, Y. Lim, C. H. Lee, *HY251, a novel cell cycle inhibitor isolated from Aralia continentalis, induces G1 phase arrest via p53-dependent pathway in HeLa cells*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, 19 (3), 959-961.
71. H. L. Oh, D. K. Lee, H. Lim, C. H. Lee, *HY253, a novel decahydrofluorene analog, from Aralia continentalis, induces cell cycle arrest at the G1 phase and cytochrome c-mediated apoptosis in human lung cancer A549 cells*, J. Ethnopharmacol., 2010, 129 (1), 135-139.
72. H. L. Oh, C. H. Lee, *HY251, a novel decahydrocyclopenta[a]indene analog, from Aralia continentalis induces apoptosis via down-regulation of AR expression in human prostate cancer LNCaP cells*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21 (5), 1347-1349.
73. H. L. Oh, H. Lim, Y. Park, Y. Lim, H. C. Koh, Y. H. Cho, C. H. Lee, *HY253, a novel compound isolated from Aralia continentalis, induces apoptosis via cytochrome c-mediated intrinsic pathway in HeLa cells*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, 19 (3), 797-799.
74. N. X. Nhiem, H. Y. Lim, P. V. Kiem, C. V. Minh, V. K. Thu, B. H. Tai, T. H. Quang, S. B. Song, Y. H. Kim, *Oleanane-type triterpene saponins from the bark of Aralia elata and their NF- κ B inhibition and PPAR activation signal pathway*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21 (20), 6143-6147.
75. O. H. Kang, H. S. Chae, J. G. Choi, Y. C. Oh, Y. S. Lee, J. H. Kim, M. J. Seung, H. J. Jang, K. H. Bae, J. H. Lee, D. W. Shin, D. Y. Kwon, *Ent-pimara-8(14), 15-dien-19-oic acid isolated from the roots of Aralia cordata inhibits induction of inflammatory mediators by blocking NF-kappaB activation and mitogen-activated protein kinase pathways*, Eur. J. Pharmacol., 2008, 601 (1-3), 179-185.
76. J. H. Cho, J. Y. Lee, S. S. Sim, W. K. Whang, C. J. Kim, *Inhibitory effects of diterpene acids from root of Aralia cordata on IgE-mediated asthma in guinea pigs*, Pulm. Pharmacol., 2010, 23 (3), 190-199.

77. R. J. Choi, E. M. Shin, H. A. Jung, J. S. Choi, Y. S. Kim, *Inhibitory effects of kaurenoic acid from Aralia continentalis on LPS-induced inflammatory response in RAW264.7 macrophages*, *Phytomedicine*, 2011, 18 (8-9), 677-682.
78. J. H. Lyu, G. S. Lee, K. H. Kim, H. W. Kim, S. I. Cho, S. I. Jeong, H. J. Kim, Y. S. Ju, H. K. Kim, R. T. Sadikot, J. W. Christman, S. R. Oh, H. Lee, K. S. Ahn, M. Joo, *Ent-kaur-16-en-19-oic acid, isolated from the roots of Aralia continentalis, induces activation of Nrf2*, *J. Ethnopharmacol.*, 2011, 137 (3), 1442-1449.
79. B. H. Han, Y. N. Han, K. A. Han, M. H. Park, E. O. Lee, *Studies on the anti-inflammatory activity of Aralia continentalis*, *Arch. Pharmacol Res.*, 1983, 6 (1), 17-23.
80. Y. G. Suh, Y. H. Kim, M. H. Park, Y. H. Choi, H. K. Lee, J. Y. Moon, K. H. Min, D. Y. Shin, J. K. Jung, O. H. Park, R. O. Jeon, H. S. Park, S. A. Kang, *Pimarane cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitor and its structure-activity relationship*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11 (4), 559-562.
81. Y. G. Suh, K. O. Lee, S. H. Moon, S. Y. Seo, Y. S. Lee, S. H. Kim, S. M. Paek, Y. H. Kim, Y. S. Lee, J. M. Jeong, S. J. Lee, S. G. Kim, *Synthesis and anti-inflammatory effects of novel pimarane diterpenoid analogs*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14 (13), 3487-3490.
82. T. Lam, T. Ling, C. Chowdhury, T. H. Chao, F. R. Bahjat, G. K. Lloyd, L. L. Moldawer, M. A. Palladino, E. A. Theodorakis, *Synthesis of a novel family of diterpenes and their evaluation as anti-inflammatory agents*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, 13 (19), 3217-3221.
83. Z. A. Bhat, S. H. Ansari, H. M. Mukhtar, T. Naved, J. I. Siddiqui, N. A. Khan, *Effect of Aralia cachemirica Decne root extracts on blood glucose level in normal and glucose loaded rats*, *Pharmazie*, 2005, 60 (9), 712-713.
84. Y. Weng, L. Yu, J. Cui, Y. R. Zhu, C. Guo, G. Wei, J. L. Duan, Y. Yin, Y. Guan, Y. H. Wang, Z. F. Yang, M. M. Xi, A. D. Wen, *Antihyperglycemic, hypolipidemic and antioxidant activities of total saponins extracted from Aralia taibaiensis in experimental type 2 diabetic rats*, *J. Ethnopharmacol.*, 2014, 152 (3), 553-560.
85. F. Dou, M. Xi, J. Wang, X. Tian, L. Hong, H. Tang, A. Wen, *alpha-Glucosidase and alpha-amylase inhibitory activities of saponins from traditional Chinese medicines in the treatment of diabetes mellitus*, *Pharmazie*, 2013, 68 (4), 300-304.
86. K. A. Hwang, Y. J. Hwang, G. R. Kim, J. S. Choe, *Extracts from Aralia elata (Miq) Seem alleviate hepatosteatosis via improving hepatic insulin sensitivity*, *BMC Complement Altern. Med.*, 2015, 15 (1), 1-9.
87. M. Yoshikawa, H. Matsuda, E. Harada, T. Murakami, N. Wariishi, J. Yamahara, N. Murakami, *Elatoside E, a new hypoglycemic principle from the root cortex of Aralia elata Seem.: Structure-related hypoglycemic activity of oleanolic acid glycosides*, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 1994, 42 (6), 1354-1356.
88. M. Yoshikawa, S. Yoshizumi, T. Ueno, H. Matsuda, T. Murakami, J. Yamahara, N. Murakami, *Medicinal foodstuffs. I. Hypoglycemic constituents from a garnish foodstuff "taranome," the young shoot of Aralia elata SEEM.:*

- elatosides G, H, I, J, and K*, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 1995, 43 (11), 1878-1882.
89. Y. Li, T. Zhang, J. Cui, N. Jia, Y. Wu, M. Xi, A. Wen, *Chikusetsu saponin IVa regulates glucose uptake and fatty acid oxidation: Implications in antihyperglycemic and hypolipidemic effects*, J. Pharm. Pharmacol., 2015, 67 (7), 997-1007.
 90. J. C. Liu, X. C. Meng, Y. Y. Jiang, L. L. Yu, *Determination of total saponin content of Aralia elata (Miq.) Seem and evaluation of its antiinflammation and analgesic effects*, Biot. Resour., 2017, 39, 130-134.
 91. H. J. Park, M. S. Hong, J. S. Lee, K. H. Leem, C. J. Kim, J. W. Kim, S. Lim, *Effects of Aralia continentalis on hyperalgesia with peripheral inflammation*, Phytother Res., 2005, 19 (6), 511-513.
 92. Y. K. Guo, J. Su, *Optimization extraction process of saponine of Aralia echinocaulis Hand.-Mazz by orthogonal design and anti-inflammatory and analgesic effects of experiment*, Chin. Med. Pharm., 2012, 2, 30-32.
 93. G. D. Chen, D. J. Wen, *Study on the anti-inflammatory and analgesic effect of Aralia echinocaulis foot bark*, Lishizhen Med. Mater. Medica Res., 2008, (19), 997-998.
 94. J. Yang, T. Peng, Y. J. Yu, *Anti-inflammatory and analgesic effects of total organic acids from roots of Aralia cordata Thunb.*, Chin. Tradit. Pat. Med., 2016, 38, 2117-2121.
 95. T. D. Kim, J. Y. Lee, B. J. Cho, T. W. Park, C. J. Kim, *The analgesic and anti-inflammatory effects of 7-oxosandaracopimaric acid isolated from the roots of Aralia cordata*, Arch. Pharm. Res., 2010, 33 (4), 509-514.
 96. C. Sun, Y. L. Zhang, B. F. Hou, *Triterpene saponins from Aralia taibaiensis*, Chin. Tradit. Herb. Drugs, 2019, 50, 1285-1290.
 97. M. Wang, Y. Tian, Y. Y. Du, G. B. Sun, X. D. Xu, H. Jiang, H. B. Xu, X. B. Meng, J. Y. Zhang, S. L. Ding, M. D. Zhang, M. H. Yang, X. B. Sun, *Protective effects of Araloside C against myocardial ischaemia/reperfusion injury: Potential involvement of heat shock protein 90*, J. Cell. Mol. Med., 2017, 21 (9), 1870-1880.
 98. L. Y. Wang, H. B. Xiao, M. H. Wang, *Empirical study on anti-acute hepatic injury of Aralia elata Seem leaf total saponin*, Inf. Tradit. Chin. Med., 2009, 26, 29-30.
 99. B. S. Kwon, J. M. Kim, S. K. Park, J. Y. Kang, J. E. Kang, C. J. Lee, S. H. Park, S. B. Park, S. K. Yoo, U. Lee, D. O. Kim, H. J. Heo, *Chronic alcohol exposure induced neuroapoptosis: Diminishing effect of ethyl acetate fraction from Aralia elata*, Oxid. Med. Cell. Longev., 2019, 2019, 7849876.
 100. W. Wang, G. D. Yao, X. Y. Shang, Y. Y. Zhang, X. Y. Song, T. Hayashi, Y. Zhang, S. J. Song, *Eclalbasaponin I causes mitophagy to repress oxidative stress-induced apoptosis via activation of p38 and ERK in SH-SY5Y cells*, Free Radic. Res., 2019, 53 (6), 655-668.
 101. M. P. Ren, H. Li, Z. Zhang, Y. Liu, M. H. Liu, J. B. Wu, *Protective effects of Aralia saponins on rats liver fibrosis*, Pharmacol. Clin. Chin. Mater. Med., 2013, 29, 59-61.
 102. W. J. Hu, M. J. Xiong, *Liver-protective effect of total saponins from root bark of Aralia taibaiensis on mice*, J. Branch Campus First Mil. Med. Univ., 2000, 23, 21-23.

103. Y. Xu, J. Liu, Y. Zeng, S. Jin, W. Liu, Z. Li, X. Qin, Y. Bai, *Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicity and quality control of medicinal genus Aralia: A review*, J. Ethnopharmacol., 2022, 284, 114671.
104. K. A. Hwang, Y. J. Hwang, J. Song, *Cholesterol-lowering effect of Aralia elata (Miq.) Seem via the activation of SREBP-2 and the LDL receptor*, J. Chin. Med. Assoc., 2017, 80 (10), 630-635.
105. Y. Y. Che, J. Y. Zhang, Y. Q. Zhang, T. Zhang, H. L. Sun, *Research of the lipid metabolic effects of the bud of Aralia chinensis in steatosis hepatocyte L-02*, J. Liaoning Univ. Tradit. Chin. Med., 2016, 18, 43-45.
106. S. I. Jeong, W. S. Han, Y. H. Yun, K. J. Kim, *Continentalic acid from Aralia continentalis shows activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, Phytother Res., 2006, 20 (6), 511-514.
107. S. I. Jeong, B. S. Kim, K. S. Keum, K. H. Lee, S. Y. Kang, B. I. Park, Y. R. Lee, Y. O. You, *Kaurenoic acid from Aralia continentalis inhibits biofilm formation of Streptococcus mutans*, Evid. Based Complementary Altern. Med., 2013, 2013 (1), 160592.
108. D. H. Li, X. R. Zhu, L. Wang, Z. Y. Wang, N. N. Zhao, J. H. Gong, *Study on ultrasonic coupled vacuum technology extraction of saponins from Aralia elata and its antioxidant and antibacterial activities*, Sci. Technol. Food Ind., 2019, 40, 24-33.
109. Y. H. Yi, J. Q. Gu, K. Xiao, Z. Z. Wang, H. W. Lin, *Studies on triterpenoids and their glycosides from Aralia dasycphylla Miq*, Acta Pharm. Sin., 1997, 32 (10), 769-772.
110. K. Xiao, Y. H. Yi, Z. Z. Wang, H. F. Tang, Y. Q. Li, H. W. Lin, *A cytotoxic triterpene saponin from the root bark of Aralia dasycphylla*, J. Nat. Prod., 1999, 62, 1030-1032.
111. J. Wen, P. Lowry, *Aralia hiepiana J. Wen & Lowry, a new species of Araliaceae from Vietnam*, Adansonia III, 2002, 24 (2), 213-216.
112. P. Skehan, R. Storeng, D. Scudiero, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J. T. Warren, H. Bokesch, S. Kenney, M. R. Boyd, *New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening*, J. Natl. Cancer Inst., 1990, 82 (13), 1107-1112.
113. K. Likhitwitayawuid, C. K. Angerhofer, G. A. Cordell, J. M. Pezzuto, N. Ruangrungsi, *Cytotoxic and antimalarial bisbenzylisoquinoline alkaloids from Stephania erecta*, J. Nat. Prod., 1993, 56 (1), 30-38.
114. J. P. Hughes, S. Rees, S. B. Kalindjian, K. L. Philpott, *Principles of early drug discovery*, Br. J. Pharmacol, 2011, 162 (6), 1239-49.
115. S. Pragallapati, R. Manyam, *Glucose transporter 1 in health and disease*, J. Oral Maxillofac. Pathol., 2019, 23 (3), 443-449.
116. S. Rastogi, S. Banerjee, S. Chellappan, G. R. Simon, *Glut-1 antibodies induce growth arrest and apoptosis in human cancer cell lines*, Cancer Lett., 2007, 257 (2), 244-51.
117. Y. Noguchi, A. Saito, Y. Miyagi, S. Yamanaka, D. Marat, C. Doi, T. Yoshikawa, A. Tsuburaya, T. Ito, S. Satoh, *Suppression of facilitative glucose transporter 1 mRNA can suppress tumor growth*, Cancer Lett., 2000, 154 (2), 175-82.

118. X. Li, H. S. Luo, S. C. Paul, T. Tang, G. J. Yuan, *Downregulation of the expression of GLUT1 plays a role in apoptosis induced by sodium butyrate in HT-29 cell line*, *Int. J. Mol. Sci.*, 2006, 7 (2), 59-70.
119. A. Jongejan, C. Graaf, N. P. Vermeulen, R. Leurs, I. J. Esch, *The role and application of in silico docking in chemical genomics research*, *Methods Mol. Biol.*, 2005, 310, 63-91.
120. K. Kapoor, J. S. Finer-Moore, B. P. Pedersen, L. Caboni, A. Waight, R. C. Hillig, P. Bringmann, I. Heisler, T. Müller, H. Siebeneicher, R. M. Stroud, *Mechanism of inhibition of human glucose transporter GLUT1 is conserved between cytochalasin B and phenylalanine amides*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2016, 113 (17), 4711-4716.
121. M. Abd El Razeq, *A new flavan from the aerial part of Erigeron annuus*, *Chin. Pharm. J.*, 2006, 58 (2), 95-104.
122. M. Haddad, A. C. Lelamer, L. M. Y. Banuls, P. Vasquez, M. Carraz, A. Vaisberg, D. Castillo, M. Sauvain, R. Rojas, R. Kiss, *In vitro growth inhibitory effects of 13,28-epoxyoleanane triterpene saponins in cancer cells*, *Phytochem. Lett.*, 2013, 6 (1), 128-134.
123. I. Trabelsi, S. Ben Slima, R. Ben Salah, M. Bouaziz, N. Ktari, *Structure analysis and antioxidant activity of a novel polysaccharide from Katan seeds*, *Biomed Res. Int.*, 2021, 2021, 1-13.
124. S. Werner, N. Simic, W. Robert, S. Robert, O. Kunert, *Complete assignments of 1H and 13C NMR resonances of oleanolic acid, 18a-oleanolic acid, ursolic acid and their 11-oxo derivatives*, *Magn. Reson. Chem.*, 2003, 41, 636-638.
125. T. Nakanishi, K. Tanaka, H. Murata, M. Somekawa, A. Inada, *Phytochemical studies of seeds of medicinal plants. III. Ursolic acid and oleanolic acid glycosides from seeds of Patrinia scabiosaefolia Fischer*, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 1993, 41 (1), 183-186.
126. G. Gosmann, E. P. Schenkel, O. Seligmann, *A new saponin from Mate, Ilex paraguariensis*, *J. Nat. Prod.*, 1989, 52 (6), 1367-1370.
127. T. Miyase, K. I. Shiokawa, D. M. Zhang, A. Ueno, *Araliasaponins I-XI, Triterpene saponins from the roots of Aralia decaisneana*, *Phytochemistry*, 1996, 41, 1411-1418.
128. I. I. Dovgii, V. I. Grishkovets, V. V. Kachala, A. S. Shashkov, *Triterpene glycosides from Cussonia paniculata. I. Isolation and structure determination of glycosides A, B1, B2, C, D, G2, H1, and H2 from leaves of Cussonia paniculata*, *Chem. Nat. Compd.*, 2005, 41 (2), 200-204.
129. M. Yin, X. Wang, M. Wang, Y. Chen, Y. Dong, Y. Zhao, X. Feng, *A new triterpenoid saponin and other saponins from Salicornia europaea*, *Chem. Nat. Compd.*, 2012, 48 (2), 258-261.
130. C. X. Zhang, W. J. Ma, D. L. Liu, X. J. Jia, Y. M. Zhao, *Biotransformation of ursolic acid by Alternaria longipes AS3.2875*, *Nat. Prod. Res.*, 2018, 32 (5), 536-543.
131. X. Wen, H. Sun, J. Liu, K. Cheng, P. Zhang, L. Zhang, J. Hao, L. Zhang, P. Ni, S. E. Zographos, D. D. Leonidas, K. M. Alexacou, T. Gimisis, J. M. Hayes, N. G. Oikonomakos, *Naturally occurring pentacyclic triterpenes as inhibitors of glycogen phosphorylase: Synthesis, structure–activity relationships, and X-ray crystallographic studies*, *J. Med. Chem.*, 2008, 51 (12), 3540-3554.

132. T. Nagao, R. Tanaka, Y. Iwase, H. Hanazono, H. Okabe, *Studies on the constituents of Luffa acutangula ROXB. I. Structures of Acutosides A-G, oleanane-type triterpene saponins Isolated from the herb*, Chem. Pharm. Bull., 1991, 39 (3), 599-606.
133. L. Fu, S. Zhang, N. Li, J. Wang, M. Zhao, J. Sakai, T. Hasegawa, T. Mitsui, T. Kataoka, S. Oka, M. Kiuchi, K. Hirose, M. Ando, *Three new triterpenes from Nerium oleander and biological activity of the isolated compounds*, J. Nat. Prod., 2005, 68 (2), 198-206.
134. L. Gao, L. Zhang, N. Li, J. Y. Liu, P. L. Cai, S. L. Yang, *New triterpenoid saponins from Patrinia scabiosaefolia*, Carbohydr. Res., 2011, 346 (18), 2881-2885.
135. S. D. Osei, M. Chama, M. I. Addae, R. Waibel, *Hispidulin and other constituents of Scoparia dulcis Linn*, J. Sci. Technol. (Ghana), 2009, 29 (2), 7-15.
136. S. Y. Shim, J. R. Park, D. S. Byun, *6-Methoxyluteolin from Chrysanthemum zawadskii var. latilobum suppresses histamine release and calcium influx via down-regulation of FcεRI α chain expression*, J. Microbiol Biotechnol., 2012, 22 (5), 622-627.
137. C. Y. Chen, S. L. Hsieh, M. M. Hsieh, S. F. Hsieh, T. J. Hsieh, *Substituent chemical shift of rhamnosides from the stems of Cinnamomum osmophleum*, Chin. Pharm. J., 2004, 56 (3), 141-146.
138. S. Urgaonkar, J. T. Shaw, *Synthesis of Kaempferitrin*, J. Org. Chem., 2007, 72 (12), 4582-4585.
139. N. T. Mai, N. T. Cúc, P. H. Yên, B. H. Tài, *Các hợp chất phenolic glycoside phân lập từ cây đại cà dược (Brugmansia suaveolens)*, Tạp chí Hóa học, 2016, 54 (5), 635-639.
140. A. Jutiviboonsuk, H. Zhang, G. T. Tan, C. Ma, N. V. Hung, N. M. Cuong, N. Bunyapraphatsara, D. D. Soejarto, H. H. S. Fong, *Bioactive constituents from roots of Bursera tonkinensis*, Phytochemistry, 2005, 66 (23), 2745-2751.
141. A. C. Herrera Braga, S. Zacchino, H. Badano, M. G. Sierra, E. A. Rúveda, *¹³C NMR spectral and conformational analysis of 8-O-4' neolignans*, Phytochemistry, 1984, 23 (9), 2025-2028.
142. N. Hao, L. Han, Y. Li, J. Li, X. Tian, D. Kong, X. Tian, *New 8-O-4' neolignans and their antibacterial activity from the whole plants of Clematis lasiandra*, ACS Omega, 2020, 5 (31), 19661-19666.
143. Y. N. Yang, B. Han, P. F. Yang, Z. M. Feng, J. S. Jiang, P. C. Zhang, *A concise approach for determining the relative configuration of H-7 and H-8 in 8,4'-oxyneolignans by ¹H NMR spectroscopy*, Org. Chem. Front., 2019, 6 (7), 886-891.
144. M. S. Bin Sayeed, S. M. R. Karim, T. Sharmin, M. M. Morshed, *Critical analysis on characterization, systemic effect, and therapeutic potential of beta-sitosterol: A plant-derived orphan phytosterol*, Medicines (Basel), 2016, 3 (4), 29.
145. T. Miyase, K. I. Shiokawa, D. M. Zhang, A. Ueno, *Araliasaponins I-XI, triterpene saponins from the roots of Aralia decaisneana*, Phytochemistry, 1996, 41 (5), 1411-1418.
146. Z. Güvenalp, L. O. Demirezer, *Flavonol glycosides from Asperula arvensis L.*, Turk J. Chem., 2005, 29 (2), 163-169.

147. M. Gulluce, F. Orhan, D. Yanmis, T. Arasoglu, Z. Guvenalp, L. O. Demirezer, *Isolation of a flavonoid, apigenin 7-O-glucoside, from Mentha longifolia (L.) Hudson subspecies longifolia and its genotoxic potency*, Toxicol. Ind. Health, 2015, 31 (9), 831-840.
148. H. Kim, B. G. Kim, J. H. Ahn, *Regioselective synthesis of flavonoid bisglycosides using Escherichia coli harboring two glycosyltransferases*, Appl. Microbiol. Biotechnol., 2013, 97 (12), 5275–5282.
149. C. Shen, Y. S. Chang, L. K. Hott, *Nuclear magnetic resonance studies of 5,7-dihydroxyflavonoids*, Phytochemistry, 1993, 34 (3), 843-845.
150. N. Sharma, A. Sharma, B. Singh, J. Singh, S. Kaur, R. Bhardwaj, G. Bhatia, M. Landi, *Isolation of phytochemicals from Bauhinia variegata L. bark and their in vitro antioxidant and cytotoxic potential*, Antioxidants (Basel), 2019, 8 (10), 492.
151. C. Balachandran, V. Duraipandiyan, N. A. Al-Dhabi, K. Balakrishna, N. P. Kalia, V. S. Rajput, I. A. Khan, S. Ignacimuthu, *Antimicrobial and antimycobacterial activities of methyl caffeate isolated from Solanum torvum Swartz. fruit*, Indian J. Microbiol., 2012, 52 (4), 676-681.
152. S. W. Chang, K. H. Kim, I. K. Lee, S. U. Choi, S. Y. Ryu, K. R. Lee, *Phytochemical constituents of Bistorta manshuriensis*, Nat. Prod. Sci., 2009, 15, 234-240.
153. K. N. Scott, *Carbon-13 nuclear magnetic resonance of biologically important aromatic acids. I. Chemical shifts of benzoic acid and derivatives*, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94 (24), 8564-8568.
154. A. De Bruyn, M. Anteunis, *¹H-N.M.R. study of L-rhamnose, methyl alpha-L-rhamnopyranoside, and 4-O-beta-D-galactopyranosyl-L-rhamnose in deuterium oxide*, Carbohydr. Res., 1976, 47 (1), 158-163.
155. S. Reem, R. Abraham, S. Morris, *Combined ¹H, ¹³C and ¹¹B NMR and mass spectral assignments of boronate complexes of D-(+)-glucose, D-(+)-mannose, methyl- α -D-glucopyranoside, methyl- β -D-galactopyranoside and methyl- α -D-mannopyranoside*, Magn. Reson. Chem., 2003, 41 (12), 1015-1020.