

BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



BÙI HẢI NINH

**NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH ỨC CHẾ NO
CỦA BA LOÀI *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium
bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. &
L.M.Perry Ở VIỆT NAM**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ HÓA HỌC

Hà Nội – 2024

BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

Bùi Hải Ninh

**NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH
ỨC CHẾ NO CỦA BA LOÀI *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. &
L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và
Syzygium attopuense (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry Ở VIỆT NAM**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ HOÁ HỮU CƠ

Mã số: 9.44.01.14

Xác nhận của Học viện
Khoa học và Công nghệ



Nguyễn Thị Trung

Người hướng dẫn 1
(Ký, ghi rõ họ tên)


GS. TS. Nguyễn Văn Tuyền

Người hướng dẫn 2
(Ký, ghi rõ họ tên)


PGS. TS. Phan Văn Kiệm

Hà Nội - 2024

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan luận án: “Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO của ba loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry ở Việt Nam” là công trình nghiên cứu của chính mình dưới sự hướng dẫn khoa học của GS.TS. Nguyễn Văn Tuyền và PGS.TS. Phan Văn Kiệm. Các kết quả nghiên cứu của tôi được công bố chung với các tác giả khác đã được sự nhất trí của đồng tác giả khi đưa vào luận án. Các số liệu, kết quả được trình bày trong luận án là hoàn toàn trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ một công trình nào khác ngoài các công trình công bố của tác giả. Luận án được hoàn thành trong thời gian tôi làm nghiên cứu sinh tại Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Hà Nội, ngày 20 tháng 02 năm 2024

Tác giả luận án
(Ký và ghi rõ họ tên)



Bùi Hải Ninh

LỜI CẢM ƠN

Luận án này được hoàn thành tại Viện Hóa sinh biển - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, với sự hỗ trợ kinh phí của đề tài "Nhóm nghiên cứu xuất sắc" của Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Trong quá trình nghiên cứu, tác giả đã nhận được nhiều sự giúp đỡ quý báu của các thầy cô, các nhà khoa học, đồng nghiệp, bạn bè và gia đình.

Tôi xin bày tỏ lời cảm ơn sâu sắc và kính trọng nhất tới GS. TS. Nguyễn Văn Tuyền và PGS. TS. Phan Văn Kiệm - những người Thầy đã tận tâm hướng dẫn chỉ dạy cho tôi về mặt chuyên môn và tạo mọi điều kiện thuận lợi nhất cho tôi trong suốt thời gian thực hiện luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn lãnh đạo và các cán bộ phòng Nghiên cứu cấu trúc - Viện Hóa Sinh biển đã luôn hỗ trợ tôi trong quá trình làm thực nghiệm cũng như đóng góp quý báu, giúp đỡ tôi trong quá trình hoàn thiện luận án. Đồng thời cảm ơn tới ban lãnh đạo, ban quản lý học viên Viện Hóa học đã giúp đỡ tôi về mặt hành chính trong suốt quá trình học tập.

Tôi xin trân trọng cảm ơn ban lãnh đạo Học viện Khoa học và Công nghệ đã hỗ trợ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám Hiệu, Khoa Dược học và các bạn đồng nghiệp Trường Đại học Y Dược Hải Phòng đã tạo điều kiện thuận lợi, hỗ trợ, động viên tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn, Phòng Thử nghiệm sinh học - Viện Công nghệ sinh học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã giúp đỡ tôi trong việc thử hoạt tính.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc nhất tới toàn thể gia đình, bạn bè và những người thân đã luôn luôn quan tâm, động viên và khích lệ tôi trong suốt quá trình hoàn thành luận án.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày 20 tháng 02 năm 2024

Tác giả luận án
(Ký và ghi rõ họ tên)



Bùi Hải Ninh

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	I
LỜI CẢM ƠN	II
MỤC LỤC.....	III
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT.....	V
DANH MỤC BẢNG.....	VII
DANH MỤC HÌNH	IX
MỞ ĐẦU.....	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Giới thiệu về chi <i>Syzygium</i>	3
1.1.1. Thực vật học chi <i>Syzygium</i>	3
1.1.2. Tình hình nghiên cứu về thành phần hóa học chi <i>Syzygium</i>	3
1.1.3. Tình hình nghiên cứu về hoạt tính sinh học chi <i>Syzygium</i>	9
1.1.4. Tình hình nghiên cứu về chi <i>Syzygium</i> ở Việt Nam.....	11
1.2. Giới thiệu về loài <i>S. cerasiforme</i>, <i>S. bullockii</i> và <i>S. attopuense</i>	13
1.2.1. Loài <i>S. cerasiforme</i>	13
1.2.2. Loài <i>S. bullockii</i>	14
1.2.3. Loài <i>S. attopuense</i>	14
1.3. Giới thiệu về hoạt tính kháng viêm	15
1.3.1. Sơ lược về viêm	15
1.3.2. Các thuốc kháng viêm.....	19
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	21
2.1. Đối tượng nghiên cứu	21
2.1.1. Loài <i>S. cerasiforme</i>	21
2.1.2. Loài <i>S. bullockii</i>	21
2.1.3. Loài <i>S. attopuense</i>	21
2.2. Phương pháp nghiên cứu	22
2.2.1. Phương pháp phân lập các hợp chất.....	22
2.2.2. Phương pháp xác định cấu trúc hóa học các hợp chất	22
2.2.3. Phương pháp đánh giá hoạt tính ức chế sự sản sinh NO.....	24
CHƯƠNG 3. THỰC NGHIỆM VÀ KẾT QUẢ	27

3.1. Phân lập các hợp chất.....	27
3.1.1. Phân lập các hợp chất từ loài <i>S. cerasiforme</i>	27
3.1.2. Phân lập các hợp chất từ loài <i>S. bullockii</i>	30
3.1.3. Phân lập các hợp chất từ loài <i>S. attopuense</i>	33
3.2. Thông số vật lý và dữ kiện phổ của các hợp chất phân lập được.....	36
3.2.1. Loài <i>S. cerasiforme</i>	36
3.2.2. Loài <i>S. bullockii</i>	39
3.2.3. Loài <i>S. attopuense</i>	42
3.3. Kết quả thử hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của các hợp chất phân lập được .	44
3.3.1. Hoạt tính ức chế NO của các hợp chất phân lập từ loài <i>S. cerasiforme</i>	44
3.3.2. Hoạt tính ức chế NO của các hợp chất phân lập từ loài <i>S. bullockii</i>	45
3.3.3. Hoạt tính ức chế NO của các hợp chất phân lập từ loài <i>S. attopuense</i>	45
CHƯƠNG 4. THẢO LUẬN KẾT QUẢ.....	46
4.1. Thành phần hóa học và hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của loài <i>S. cerasiforme</i>.....	46
4.1.1. Xác định cấu trúc hóa học các hợp chất phân lập từ loài <i>S. cerasiforme</i>	46
4.1.2. Hoạt tính ức chế NO của các hợp chất phân lập từ loài <i>S. cerasiforme</i>	78
4.2. Thành phần hóa học và hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của loài <i>S. bullockii</i> ..	79
4.2.1. Xác định cấu trúc hóa học các hợp chất phân lập từ loài <i>S. bullockii</i>	79
4.2.2. Hoạt tính ức chế NO của các hợp chất phân lập từ loài <i>S. bullockii</i>	110
4.3. Thành phần hóa học và hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của loài <i>S. attopuense</i>.....	110
4.3.1. Xác định cấu trúc hóa học các hợp chất phân lập từ loài <i>S. attopuense</i>	110
4.3.2. Hoạt tính ức chế NO của các hợp chất phân lập từ loài <i>S. attopuense</i>	133
KẾT LUẬN	135
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ.....	138
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	139

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Kí hiệu	Tiếng Anh	Diễn giải
^{13}C -NMR	Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon 13
^1H -NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton
CD	Circular Dichroism Spectroscopy	Phổ lưỡng sắc tròn
COSY	Correlation Spectroscopy	Phổ COSY
COX	Cyclooxygenase	Enzym xúc tác cho sự chuyển đổi acid arachidonic thành prostaglandin
COX-1,	Cyclooxygenase-1	
COX-2	Cyclooxygenase -2	
CTPT	-	Công thức phân tử
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer Spectroscopy	Phổ DEPT
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's Medium	Môi trường nuôi cấy tế bào
DMSO	Dimethylsulfoxide	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$
DPPH	1,1- diphenyl-2-picrylhydrazyl	1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl
EtOAc	Ethyl acetate	-
FBS	Fetal Bovine Serum	Huyết thanh thai bò
GC-MS	Gas Chromatography- Mass Spectroscopy	Sắc ký khí – Khối phổ
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Connectivity Spectroscopy	Phổ tương tác dị hạt nhân qua nhiều liên kết
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
HR-ESI-MS	High Resolution Electrospray Ionization Mass Spectrometry	Phổ khối lượng phân giải cao phun mù điện tử
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Coherence Spectroscopy	Phổ tương tác dị hạt nhân qua 1 liên kết
IC ₅₀	Inhibitory concentration at 50%	Nồng độ ức chế 50% đối tượng thử nghiệm

Kí hiệu	Tiếng Anh	Diễn giải
IR	Infrared spectroscopy	Phổ hồng ngoại
L-NMMA	N ^G monomethyl-L-arginine Acetate	
LOX	Lipoxygenase	Enzym oxy hóa chất béo
LPS	Lipopolysaccharide	Lipopolysaccharide
M	-	Khối lượng phân tử
MeOH	Methanol	Metanol
Me ₂ CO	Dimethyl ketone	Acetone
MeCOEt	Ethyl methyl ketone	Ethyl methyl xeton
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	Nồng độ ức chế tối thiểu
MTT	3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5- diphenyltetrazolium bromide	3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5- diphenyltetrazolium bromide
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy	Phổ NOESY
NO	Nitric oxide	Nitơ monoxit
iNOS	Inducible nitric oxide synthase	enzyme tổng hợp nitơ monoxit
OD	Optical Density	Mật độ quang
PrOH	Propanol	-
RAW264.7	Macrophage cell line	Dòng tế bào đại thực bào
TLC	Thin layer chromatography	Sắc ký lớp mỏng
TMS	Tetramethylsilane	(CH ₃) ₄ Si
VAST	Vietnam Academy of Science and Technology	Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1. Kết quả thử hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của các hợp chất SL1-SL20	44
Bảng 3.2. Kết quả thử hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của các hợp chất SP1-SP17	45
Bảng 3.3. Kết quả thử hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của các hợp chất SA1-SA17	45
Bảng 4.1. Số liệu phổ NMR của hợp chất SL1	47
Bảng 4.2. Số liệu phổ NMR của hợp chất SL2	50
Bảng 4.3. Số liệu phổ NMR của hợp chất SL3 và hợp chất tham khảo	56
Bảng 4.4. Số liệu phổ NMR của hợp chất SL4, SL5 và hợp chất tham khảo	57
Bảng 4.5. Số liệu phổ NMR của hợp chất SL6 và hợp chất tham khảo	59
Bảng 4.6. Số liệu phổ NMR của hợp chất SL7, SL8 và hợp chất tham khảo	61
Bảng 4.7. Số liệu phổ NMR của hợp chất SL9 và hợp chất tham khảo	63
Bảng 4.8. Số liệu phổ NMR của hợp chất SL10 và hợp chất tham khảo endoperoxide 7a	64
Bảng 4.9. Số liệu phổ NMR của hợp chất SL11 và hợp chất tham khảo	66
Bảng 4.10. Số liệu phổ NMR của hợp chất SL12 và hợp chất tham khảo	67
Bảng 4.11. Số liệu phổ NMR của hợp chất SL13 và hợp chất tham khảo	68
Bảng 4.12. Số liệu phổ NMR của hợp chất SL14 và hợp chất tham khảo	69
Bảng 4.13. Số liệu phổ NMR của hợp chất SL15 và hợp chất tham khảo	71
Bảng 4.14. Số liệu phổ NMR của hợp chất SL16 và hợp chất tham khảo	72
Bảng 4.15. Số liệu phổ NMR của hợp chất SL17 và hợp chất tham khảo	73
Bảng 4.16. Số liệu phổ NMR của hợp chất SL18, SL19 và hợp chất tham khảo	75
Bảng 4.17. Số liệu phổ NMR của hợp chất SL20	77
Bảng 4.18. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP1	80
Bảng 4.19. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP2	86
Bảng 4.20. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP3	91
Bảng 4.21. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP4 và hợp chất tham khảo	94
Bảng 4.22. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP5 và hợp chất tham khảo	96
Bảng 4.23. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP6	97
Bảng 4.24. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP7 và hợp chất tham khảo	99
Bảng 4.25. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP8, SP9 và hợp chất tham khảo	100
Bảng 4.26. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP10 và hợp chất tham khảo	101
Bảng 4.27. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP11 và hợp chất tham khảo	103
Bảng 4.28. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP12, SP13 và hợp chất tham khảo	104
Bảng 4.29. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP14 và hợp chất tham khảo	106
Bảng 4.30. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP15, SP16 và các hợp chất tham khảo	107
Bảng 4.31. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP17 và hợp chất tham khảo	108

Bảng 4.32. Số liệu phổ NMR của hợp chất SA1	111
Bảng 4.33. Số liệu phổ NMR của hợp chất SA2, SA3	117
Bảng 4.34. Số liệu phổ NMR của hợp chất SA4	120
Bảng 4.35. Số liệu phổ NMR của hợp chất SA5, SA6 và hợp chất tham khảo	122
Bảng 4.36. Số liệu phổ NMR của hợp chất SA7, SA8 và hợp chất tham khảo	123
Bảng 4.37. Số liệu phổ NMR của hợp chất SA9 và hợp chất tham khảo	125
Bảng 4.38. Số liệu phổ NMR của hợp chất SA10	127
Bảng 4.39. Số liệu phổ NMR của hợp chất SA11, SA12 và hợp chất tham khảo ..	127
Bảng 4.40. Số liệu phổ NMR của hợp chất SA13, SA14 và các hợp chất tham khảo	129
Bảng 4.41. Số liệu phổ NMR của hợp chất SA15, SA16 và hợp chất tham khảo ..	131
Bảng 4.42. Số liệu phổ NMR của hợp chất SA17 và hợp chất tham khảo	132

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Cấu trúc hóa học của các hợp chất flavonoid	5
Hình 1.2. Cấu trúc hóa học của các hợp chất flavonoid glycoside	6
Hình 1.3. Cấu trúc hóa học của các hợp chất chromone glycoside	7
Hình 1.4. Cấu trúc hóa học của các hợp chất terpenoid và dẫn xuất glycoside	7
Hình 1.5. Cấu trúc hóa học của các hợp chất steroid và steroid glycoside	8
Hình 1.6. Cấu trúc hóa học của các hợp chất phenolic	8
Hình 1.7. Cấu trúc hóa học của các hợp chất dẫn xuất của acylphloroglucinol	8
Hình 2.1. Hình ảnh mẫu lá <i>S. cerasiforme</i>	21
Hình 2.2. Hình ảnh mẫu loài <i>S. bullockii</i>	21
Hình 2.3. Hình ảnh mẫu <i>S. attopeuense</i>	22
Hình 3.1. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ loài <i>S. cerasiforme</i>	29
Hình 3.2. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ loài <i>S. bullockii</i>	32
Hình 3.3. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ loài <i>S. attopeuense</i>	35
Hình 4.1. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất SL1 và hợp chất tham khảo	46
Hình 4.2. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL1	47
Hình 4.3. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL1	47
Hình 4.4. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL1	48
Hình 4.5. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL1	48
Hình 4.6. Phổ HSQC của hợp chất SL1	49
Hình 4.7. Phổ HMBC của hợp chất SL1	49
Hình 4.8. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC và COSY chính của hợp chất SL2	50
Hình 4.9. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL2	51
Hình 4.10. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL2	51
Hình 4.11. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL2	52
Hình 4.12. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL2	53
Hình 4.13. Phổ HSQC của hợp chất SL2	53
Hình 4.14. Phổ HMBC của hợp chất SL2	54
Hình 4.15. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất SL2	54
Hình 4.16. Phổ CD của hợp chất SL2	55
Hình 4.17. Cấu trúc hóa học của hợp chất SL3	55
Hình 4.18. Cấu trúc hóa học của hợp chất SL4 và SL5	57
Hình 4.19. Cấu trúc hóa học của hợp chất SL6	59
Hình 4.20. Cấu trúc hóa học của hợp chất SL7	60
Hình 4.21. Cấu trúc hóa học của hợp chất SL8	62
Hình 4.22. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC và COSY của hợp chất SL9	62
Hình 4.23. Cấu trúc hóa học của SL10 và chất tham khảo endoperoxide 7a	64

Hình 4.24. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất SL11	65
Hình 4.25. Cấu trúc hóa học của hợp chất SL12	66
Hình 4.26. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất SL13	67
Hình 4.27. Cấu trúc hóa học của hợp chất SL14	69
Hình 4.28. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất SL15	70
Hình 4.29. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất SL16	71
Hình 4.30. Cấu trúc hóa học của hợp chất SL17	73
Hình 4.31. Cấu trúc hóa học của hợp chất SL18	74
Hình 4.32. Cấu trúc hóa học của hợp chất SL19	76
Hình 4.33. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất SL20	76
Hình 4.34. Cấu trúc hoá học của các hợp chất SL1-SL20	78
Hình 4.35. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất SP1	79
Hình 4.36. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SP1	79
Hình 4.37. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP1	81
Hình 4.38. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP1	81
Hình 4.39. Phổ HSQC của hợp chất SP1	82
Hình 4.40. Phổ HMBC của hợp chất SP1	83
Hình 4.41. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất SP1	83
Hình 4.42. Phổ NOESY và các tương tác chính của hợp chất SP1	84
Hình 4.43. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất SP2	85
Hình 4.44. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SP2	86
Hình 4.45. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP2	87
Hình 4.46. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP2	87
Hình 4.47. Phổ HSQC của hợp chất SP2	88
Hình 4.48. Phổ HMBC của hợp chất SP2	88
Hình 4.49. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất SP2	89
Hình 4.50. Phổ NOESY và các tương tác chính của hợp chất SP2	90
Hình 4.51. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất SP3	91
Hình 4.52. Các tương tác NOESY chính của hợp chất SP3	93
Hình 4.53. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất SP4	93
Hình 4.54. Cấu trúc hóa học của hợp chất SP5	95
Hình 4.55. Cấu trúc hóa học của hợp chất SP6	97
Hình 4.56. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất SP7	98
Hình 4.57. Cấu trúc hóa học của hợp chất SP8, SP9	99
Hình 4.58. Cấu trúc hóa học của hợp chất SP10	101
Hình 4.59. Cấu trúc hóa học của hợp chất SP11, SP12, SP13	102
Hình 4.60. Cấu trúc hóa học của hợp chất SP14	105

Hình 4.61. Cấu trúc hóa học của hợp chất SP15, SP16	107
Hình 4.62. Cấu trúc hóa học của hợp chất SP17	108
Hình 4.63. Cấu trúc hóa học của hợp chất SP1-SP17	109
Hình 4.64. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất SA1, SA5 và SA6	111
Hình 4.65. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SA1	111
Hình 4.66. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA1	112
Hình 4.67. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA1	113
Hình 4.68. Phổ HSQC của hợp chất SA1	113
Hình 4.69. Phổ HMBC của hợp chất SA1	114
Hình 4.70. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất SA1	114
Hình 4.71. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất SA2, SA3	115
Hình 4.72. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SA2	115
Hình 4.73. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA2	116
Hình 4.74. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA2	116
Hình 4.75. Phổ HSQC của hợp chất SA2	118
Hình 4.76. Phổ HMBC của hợp chất SA2	118
Hình 4.77. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất SA2	119
Hình 4.78. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất SA4	120
Hình 4.79. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất SA7	123
Hình 4.80. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất SA8	124
Hình 4.81. Cấu trúc hóa học của hợp chất SA9, SA10, SA11 và SA12	125
Hình 4.82. Cấu trúc hóa học của hợp chất SA13, SA14	128
Hình 4.83. Cấu trúc hóa học của hợp chất SA15, SA16	130
Hình 4.84. Cấu trúc của hợp chất SA17	132
Hình 4.85. Cấu trúc của các hợp chất SA1-SA17	134

MỞ ĐẦU

Ngày nay, mặc dù y học hiện đại phát triển mạnh mẽ song y học cổ truyền vẫn có vai trò quan trọng, là phương thức chữa bệnh được nhiều người tìm đến. Nghiên cứu tìm kiếm các chất có hoạt tính sinh học đã và đang nhận được sự quan tâm của nhiều nhà khoa học trên thế giới. Trong những năm gần đây, rất nhiều công trình nghiên cứu về cây thuốc của hệ thực vật Việt Nam đã được thực hiện và có những đóng góp quan trọng vào việc chăm sóc và bảo vệ sức khỏe cộng đồng.

Chi *Syzygium* thuộc họ Sim (Myrtaceae) được biết đến là một chi thực vật có hoa. Chi này bao gồm trên một nghìn loài, trải rộng từ Châu Phi, Madagascar, Đông Nam Á, và Thái Bình Dương. Chi này có độ đa dạng sinh học cao, có những loài còn chưa được mô tả về mặt phân loại thực vật. Hầu hết các loài là cây thường xanh và cây bụi. Một số loài được trồng làm cảnh với tán lá bóng đẹp, hấp dẫn. Một số ít loài cho quả ăn được. Loài quan trọng nhất về kinh tế là cây đinh hương *Syzygium aromaticum*, trong đó nụ hoa chưa nở là một loại gia vị quan trọng. Một số loài *Syzygium* ăn được được trồng ở khắp các vùng nhiệt đới trên toàn thế giới.

Các loài thuộc chi *Syzygium* đã được nhiều nhà khoa học trên thế giới tập trung nghiên cứu. Đặc biệt, các nhà khoa học chủ yếu tập trung vào loài *Syzygium aromaticum*. Các nghiên cứu về thành phần hóa học của loài này đã chỉ ra sự có mặt của các phenolic, terpenoid, flavonoid, sterol v.v... Các hợp chất này thể hiện hoạt tính chống oxy hóa, kháng nấm, kháng khuẩn và tăng cường miễn dịch mạnh. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học về chi này ở Việt Nam. Mặt khác, trong chương trình sàng lọc tìm kiếm các hoạt chất kháng viêm từ thực vật Việt Nam, dịch chiết methanol của ba loài *S. cerasiforme*, *S. bullockii*, *S. attopuense* đều thể hiện hoạt tính ức chế sản sinh NO khá cao với giá trị ức chế trong khoảng 73%-78% ở nồng độ 100 µg/mL. Vì vậy, chúng tôi đề xuất đề tài “Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO của ba loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry ở Việt Nam”. Đây là một đề tài nghiên cứu có hệ thống để tạo ra cơ sở dữ liệu khoa học về các hợp chất và tác dụng sinh học từ một số loài thuộc chi *Syzygium*. Kết quả nghiên cứu còn đóng góp vào kho tàng hóa hợp chất thiên nhiên Việt Nam, một lĩnh vực vẫn còn mới mẻ và đầy tiềm năng ở nước ta.

Mục tiêu của luận án:

- Nghiên cứu để làm rõ thành phần hóa học chủ yếu của ba loài: *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry thu hái ở Việt Nam.
- Đánh giá được hoạt tính ức chế sản sinh NO đối với tế bào RAW264.7 được kích thích bởi LPS trên mô hình *in vitro* của các hợp chất phân lập được.

Nội dung luận án bao gồm:

1. Phân lập các hợp chất chính từ ba loài *Syzygium cerasiforme*, *Syzygium bullockii* và *Syzygium attopuense*.
2. Xác định cấu trúc hóa học của các hợp chất đã phân lập được.
3. Đánh giá hoạt tính ức chế sự sản sinh NO trên mô hình *in vitro* của các hợp chất phân lập được.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Giới thiệu về chi *Syzygium*

1.1.1. Thực vật học chi *Syzygium*

Chi *Syzygium* (Trâm) thuộc họ Myrtaceae (Sim, Đào Kim nương hay Hương Đào), bộ Myrtales (Đào Kim nương), lớp Magnoliopsida (Hai lá mầm), ngành Magnoliophyta (Mộc lan).

Phần lớn các loài *Syzygium* là cây thân gỗ và cây bụi thường xanh. Một vài loài được trồng làm cây cảnh vì chúng có tán lá đẹp và một số loài được trồng để lấy quả ăn ở dạng quả tươi hay làm mứt hoặc thạch, trong đó loài quan trọng nhất là đinh hương (*Syzygium aromaticum*) với các chồi hoa chưa nở là một loại đồ gia vị quan trọng.

Trên thế giới, theo thống kê của trang World Flora Online, chi *Syzygium* có tới 1217 loài. Ở Việt Nam, theo Nguyễn Tiến Bân và cộng sự [1], chi *Syzygium* có 70 loài, trong đó ba loài Trâm khế *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry.; Trâm bullock *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và Rù rì lá lớn *Syzygium attopeuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry phân bố nhiều ở các tỉnh miền Bắc và miền Trung nước ta nhất là ở Vĩnh Phúc, Quảng Bình, Quảng Trị, Thừa Thiên Huế.

1.1.2. Tình hình nghiên cứu về thành phần hóa học chi *Syzygium*

Hiện nay, đã có rất nhiều công trình nghiên cứu của các nhà khoa học trên thế giới về thành phần hoá học và hoạt tính sinh học của các loài thuộc chi *Syzygium* nhất là các loài *S. aqueum*, *S. aromaticum*, *S. cumini*, *S. guineense* và *S. samarangense*. Kết quả cho thấy các loài thuộc chi *Syzygium* rất giàu các chất chuyển hóa thứ cấp bao gồm flavonoid, terpenoid, lignan, alkyl phloroglucinol, tanin, và dẫn chất chromone [2]. Chính những thành phần này đã tạo nên các hoạt tính sinh học như hoạt tính kháng viêm, kháng nấm, kháng vi khuẩn, chống oxy hóa, chống bệnh tiểu đường, gây độc tế bào [3], kháng HIV, chống tiêu chảy, chống giun sán và kháng virus [4]. Với số lượng loài *Syzygium* khá lớn (trên 1000 loài) thì đây chính là một kho tàng thiên nhiên phong phú được nhiều nhà khoa học trên thế giới quan tâm.

* Các hợp chất flavonoid và dẫn xuất glycoside (Hình 1.1, Hình 1.2)

Flavonoid là một trong những nhóm chất phân bố rộng nhất trong tự nhiên, có mặt không những ở thực vật bậc cao mà còn ở một số thực vật bậc thấp và các loài tảo. Nhóm hợp chất này và dẫn chất glycoside của chúng cũng được phân lập

nhieu nhất trong các loài thuộc chi *Syzygium*. Trong đó các hợp chất phân lập chủ yếu từ các loài *S. samarangense*, *S. guineense*, *S. aqueum*, *S. aromaticum* và *S. cumini*.

Các hợp chất flavonoid bao gồm phloretin (1), myrigalone-G (2), myrigalone B (3) [5], 2',4'-dihydroxy-6'-methoxy-3'-methyldihydrochalcone (4), 2'-hydroxy-4',6'-dimethoxy-3'-methyldihydrochalcone (5), 2',4'-dihydroxy-6'-methoxy-3',5'-dimethyldihydrochalcone (6), stercurensin (7), 2'-hydroxy-4',6'-dimethoxy-3'-methylchalcone (8), [6, 7], 2',4'-dihydroxy-6'-methoxy-3',5'-dimethylchalcone (9)[8], 2',4'-dihydroxy-3',5'-dimethyl-6'-methoxychalcone (10), 2',4'-dihydroxy-6'-methoxychalcone hay cardamonin (11) [9], pinocembrin (12), (-)-strobopinin (13), 8-methylpinocembrin (14), demethoxymatteucinol (15), 7-hydroxy-5-methoxy-6,8-dimethylflavanone (16) [10, 11], 7,8,3',4'-tetrahydroxy-3,5-dimethoxyflavone (17) [12], 7-hydroxy-3,5-methoxy-6,8-dimethylflavone (18), quercetin (19)[10, 13], kaempferol (20) [14], gallocatechin (21), myricetin (22) [9], (-)-epigallocatechin (23), (-)-epigallocatechin 3-*O*-gallate (24), samarangenin A (25), samarangenin B (26), prodelphinidin B-2 3''-*O*-gallate (27), prodelphinidin B-2 3,3''-di-*O*-gallate (28) [15].

Dẫn xuất glycoside của flavonoid có thể kể đến là myricetin-3-*O*-rhamnoside (29) [5, 12], europetin-3-rhamnoside (30) [5], mearnsitrin (31) [16], quercitrin (32), hyperin (33), reynoutrin (34), guaijaverin (35) [10], tamarixetin 3-*O*- β -D-glucopyranoside (36), ombutin 3-*O*- β -D-glucopyranoside (37) [13], kaempferol 3-*O*- β -D-glucuronopyranoside (38), myricetin 3-*O*- β -D-glucuronopyranoside (39), mearnsetin 3-*O*-(4''-*O*-acetyl)- α -L-rhamnopyranoside (40), myricetin 3-*O*-(4''-*O*-acetyl)- α -L-rhamnopyranoside (41), 4'-methoxymyricetin 3-*O*- α -L-rhamnopyranoside (42), myricetin 4''-*O*-acetyl-2''-*O*-gallate (43) [14] myricetin-3-*O*-glucoside (44), myricetin-3-*O*- β -D-(6''-galloyl) galactoside (45) [9].

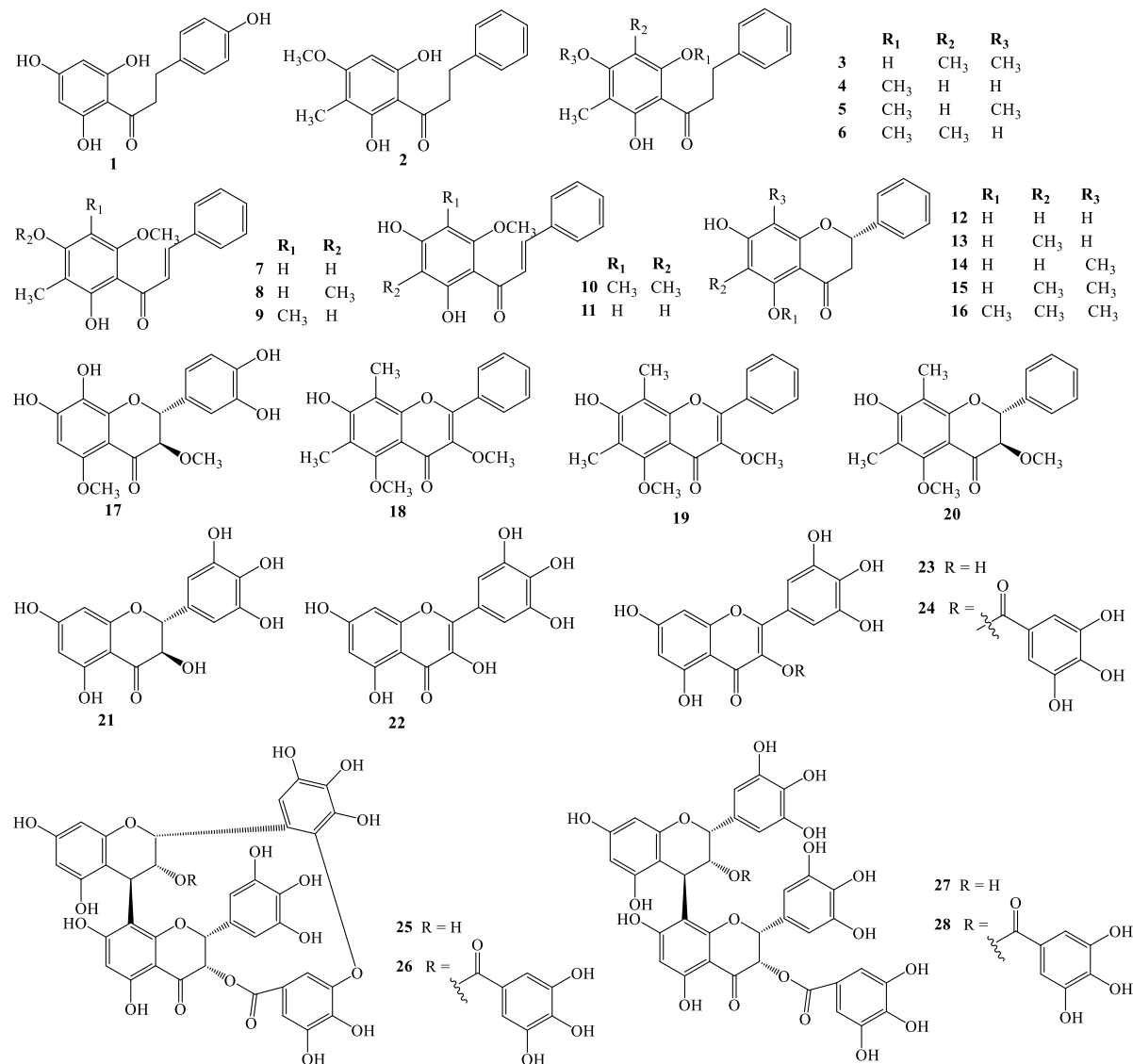
* Các hợp chất Chromone glycoside (Hình 1.3)

Từ loài đinh hương (*S. aromaticum*), Ruy và cộng sự [17] đã phân lập được các hợp chất chromone glycoside biflorin (46), isobiflorin (47), 6-*C*- β -D-(6'-*O*-galloyl) glucosylnoreugenin (48), và 8-*C*- β -D-(6'-*O*-galloyl) glucosylnoreugenin (49).

* Các hợp chất terpenoid (Hình 1.4)

Nhóm chất này cũng chiếm số lượng khá lớn chỉ sau flavonoid trong các hợp chất phân lập được từ chi *Syzygium* nói chung và một số loài phổ biến đã được nêu trên. Từ loài *S. samarangense* phân lập được các hợp chất syamarin A-E (53-54) [18], lupenyl stearate (55), lupeol (56) [19], botulin (57), betulinic acid (58) [6, 20]. Từ loài *S. aromaticum* phân lập được oleanolic acid (59), arjunolic acid (60),

corosolic acid (**61**), asiatic acid (**62**), maslinic acid (**63**) [21]; limonin (**69**) [13]; caryolane-1,9 β -diol (**70**), clovane-2,9 β -diol (**71**), α -humulene (**72**), humulene epoxide II (**73**), β -caryophyllene (**74**), β -caryophyllene oxide (**75**) [17]. Từ loài *S. guineense* thu được các hợp chất 2-hydroxyloleanolic acid (**65**), 2-hydroxylursolic acid (**66**), terminolic acid (**67**), 6-hydroxyasiatic acid (**68**), arjunolic acid 28-*O*- β -glucopyranosyl ester (**76**), asiatic acid 28-*O*- β -glucopyranosyl ester (**77**) [4, 22] và từ loài *S. cumini* thu được hợp chất olean-12-en-3-ol-3 β -acetate **64** [23].

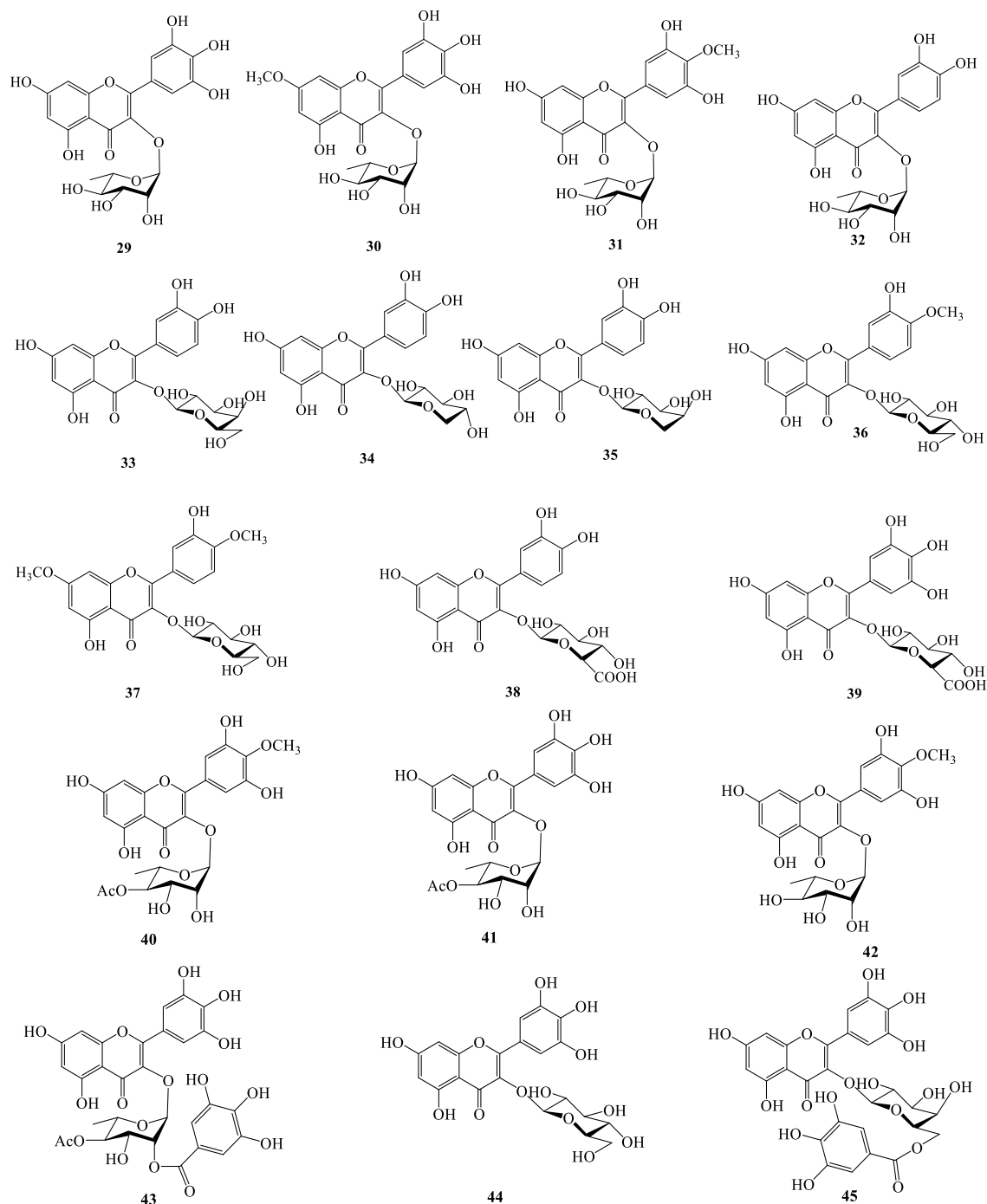


Hình 1.1. Cấu trúc hóa học của các hợp chất flavonoid

* Các hợp chất steroid (Hình 1.5)

Một số hợp chất steroid phân lập từ loài *S. samarangense* [19] bao gồm cycloartenyl stearate (**78**), β -sitosteryl stearate (**79**), 24-methylenecycloartenyl

stearate (**80**), sitosterol (**81**) stigmasterol (**82**) và từ loài *S. aromaticum* phân lập được β -sitosterol-3-*O*- β -D-glucoside (**83**) [17].

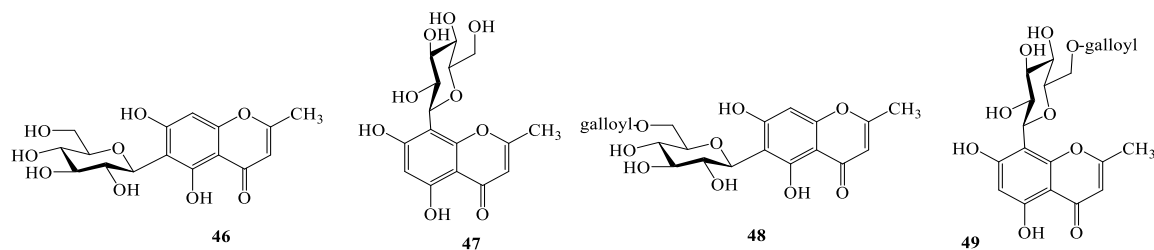


Hình 1.2. Cấu trúc hóa học của các hợp chất flavonoid glycoside

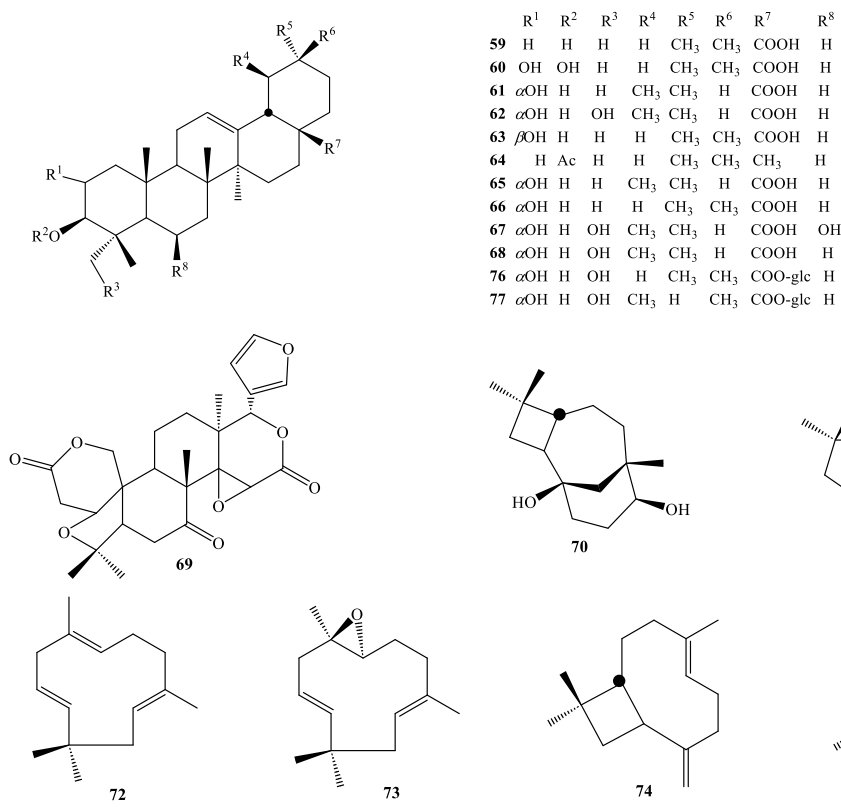
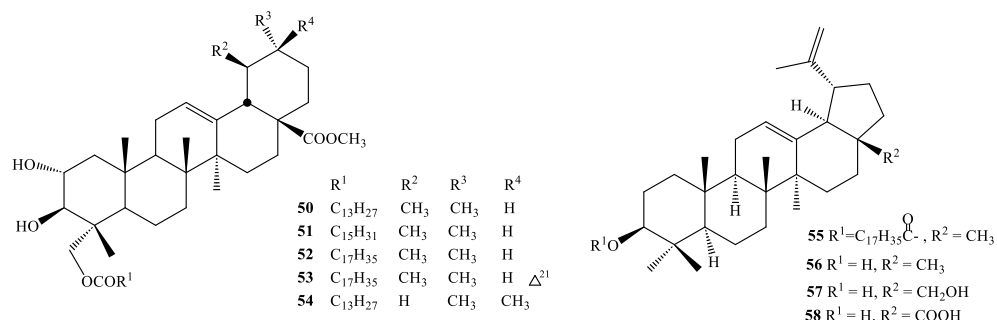
* Các hợp chất tanin

Các hợp chất tanin bao gồm 3,3',4'-tri-*O*-methylellagic acid (**84**) [17], ellagic acid (**85**) [10, 24], ellagitannin-3-*O*-methylellagic acid 3'-*O*- β -D-glucopyranoside (**86**) [20], ellagic acid 4-*O*- α -L-2''-acetylrrhamnopyranoside (**87**), 3-*O*-methylellagic acid 3'-*O*- α -L-rhamnopyranoside (**88**) [10, 24], gallotannins

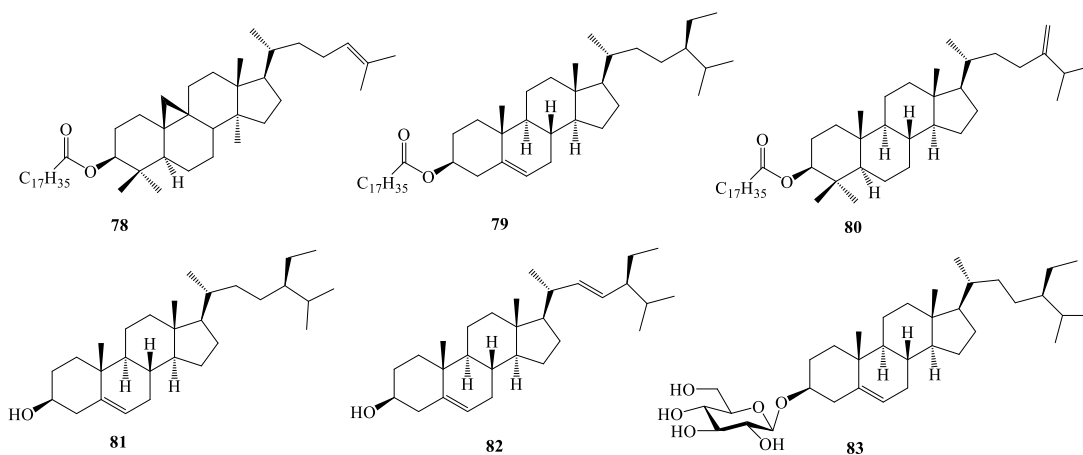
1,2,3,6-tetra-*O*-galloyl- β -D-glucoside (**89**), 1,2,3,4,6-penta-*O*-galloyl- β -D-glucoside (**90**), casuarictin (**91**), casuarinin (**92**) [9].



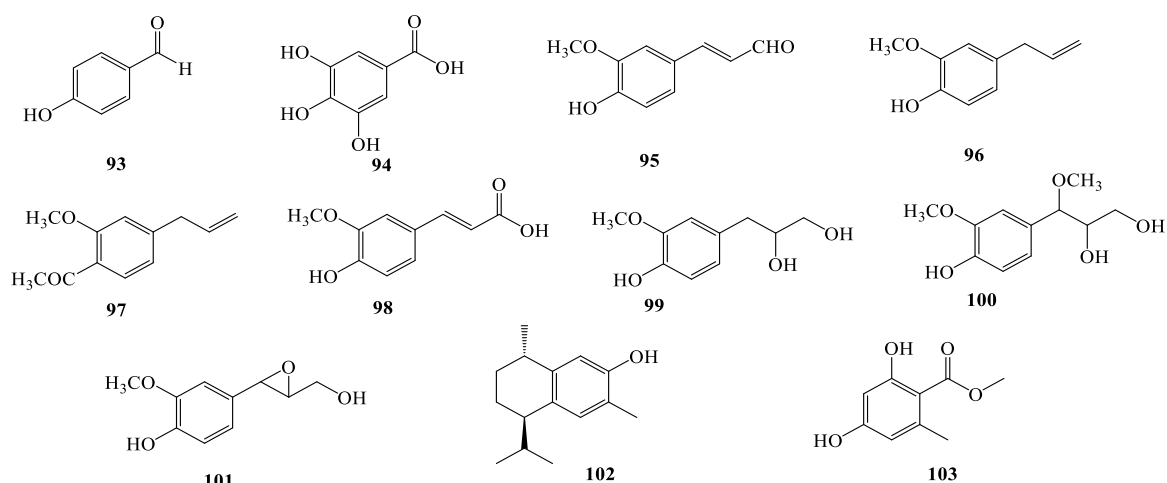
Hình 1.3. Cấu trúc hóa học của các hợp chất chromone glycoside



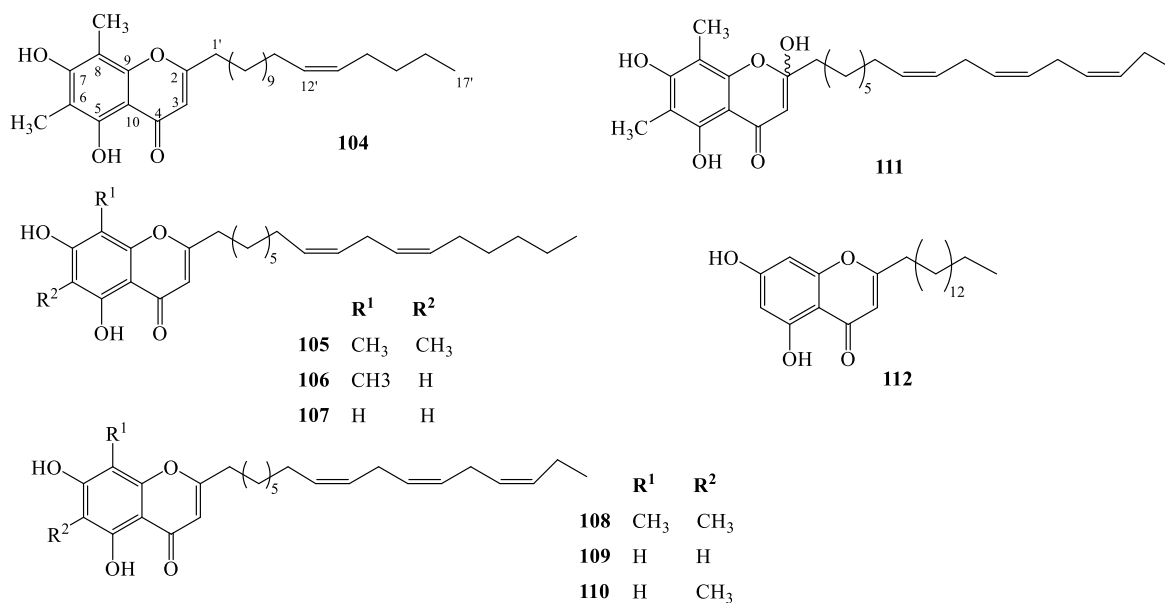
Hình 1.4. Cấu trúc hóa học của các hợp chất terpenoid và dẫn xuất glycoside



Hình 1.5. Cấu trúc hóa học của các hợp chất steroid và steroid glycoside



Hình 1.6. Cấu trúc hóa học của các hợp chất phenolic



Hình 1.7. Cấu trúc hóa học của các hợp chất dẫn xuất của acylphloroglucinol

* *Các hợp chất phenolic (Hình 1.6)*

Từ loài *S. aromaticum* đã phân lập được ferulic aldehyde (**95**), eugenol (**96**), eugenyl acetate (**97**), *trans*-coniferylaldehyde (**98**), 3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl) propane-1,2-diol (**99**), 1-*O*-methylguaiacylglycerol (**100**), epoxiconiferyl alcohol (**101**) [17]. Từ loài *S. cumini* [25] đã phân lập được 7-hydroxycalamenene (**102**), methyl- β -orsellinate (**103**). Từ loài *S. aqueum* đã phân lập được 4-hydroxybenzaldehyde (**93**) [5] và từ loài *S. cumini* phân lập được gallic acid (**94**) [24].

* *Dẫn chất của acylphloroglucinol (Hình 1.7)*

Năm 2018, Yanga [26] đã phân lập được 9 hợp chất là dẫn xuất của acylphloroglucinol: Samarone A-D (**104-106, 108**) và jambone B (**107**), jambone E (**109**), jambone F (**110**), jambone B (**111**) và 2-pentadecyl-5,7-didihydroxymone (**112**) từ lá của loài *S. samarangense*.

1.1.3. Tình hình nghiên cứu về hoạt tính sinh học chi *Syzygium*

Các nghiên cứu cho thấy một số loài thuộc chi *Syzygium* đã thể hiện hoạt tính chống oxy hóa, kháng khuẩn, gây độc tế bào ung thư, chống đái tháo đường, và hoạt tính kháng viêm đáng chú ý.

1.1.3.1. Hoạt tính chống oxy hóa

Dịch chiết methanol từ lá của loài *S. aqueum* thể hiện hoạt tính chống oxy hóa thông qua khả năng thu dọn gốc tự do ABTS [27]. Dịch chiết nước từ quả của loài này trong môi trường acid pH 4,2 có hoạt tính chống oxy hóa mạnh với giá trị IC_{50} nhỏ hơn 50 $\mu\text{g} / \text{mL}$ [28].

Dịch chiết methanol của loài *S. samarangense* thể hiện hoạt tính chống oxy hóa ở mức trung bình với cả 2 thử nghiệm DPPH và FRAP [10]. Trong khi đó, dịch chiết methanol của rễ cây này có khả năng chống oxy hóa tốt hơn [29].

Dịch chiết methanol và nước từ lá loài *S. aromaticum* cũng thể hiện hoạt tính chống oxy hóa trên mô hình thử nghiệm khả năng thu dọn gốc tự do DPPH [30]. Dịch chiết ethanol từ nụ hoa của loài này có khả năng ức chế quá trình oxy hóa tốt nhất với giá trị EC_{50} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) tương tự như chất chuẩn, acid ascorbic [31].

Dịch chiết ethanol lá của loài *S. cumini* thể hiện hoạt tính chống oxy hóa với giá trị $IC_{50} = 9,85 \mu\text{g}/\text{mL}$ [32]. Dịch chiết methanol từ lá của loài này cũng có hoạt tính chống oxy hóa khá tốt khi so sánh với BTH và acid ascorbic là các chất đối chứng. Dịch chiết methanol từ hạt thể hiện hoạt tính chống oxy hóa khá tốt, theo đó hàm lượng các hợp chất tannin là yếu tố quyết định đến hoạt tính chống oxy hóa của dịch chiết methanol này [33].

Dịch chiết methanol từ lá của loài *S. guineense* không thể hiện hoạt tính chống oxy hóa [34] thông qua hoạt động thu dọn gốc tự do DPPH, tuy nhiên tinh dầu lá của loài này lại có hoạt tính chống oxy hóa cao [35].

Các hợp chất 2',4'-dihydroxy-3',5'-dimethyl-6'-methoxychalcone [10], 7,8,3',4'-tetrahydroxy-3,5-dimethoxyflavon [12], gallocatechin, myricetin, europetin-3-rhamnoside, 1,2,3,4,6-penta-*O*-galloyl- β -D-glucose, casuarictin, casuarinin [9], 2',4'-dihydroxy-6'-methoxychalcone, pinocembrin [10, 11] có hoạt tính chống oxy hóa thông qua thử nghiệm thu dọn gốc tự do DPPH.

1.1.3.2. Hoạt tính chống ung thư

Dịch chiết methanol từ lá của *S. aqueum* thể hiện độc tính thấp trên dòng tế bào ung thư vú người (MDA-MB-231) với giá trị $IC_{50} > 100 \mu\text{g/mL}$ [36].

Dịch chiết methanol từ thân của loài *S. samarangense* gây độc tính mạnh trên dòng tế bào ung thư ruột kết của người SW-480 được đánh giá bằng phương pháp so màu MTT [10]. Hợp chất flavopiridol phân lập từ loài *S. cumini* được thử nghiệm độc tính trên các dòng tế bào ung thư MCF7, A2780, PC-3 và H460 cho thấy khả năng gây độc mạnh nhất trên dòng tế bào A2780 với giá trị $IC_{50} = 49 \mu\text{g/ml}$ và yếu nhất trên dòng tế bào H460 [37].

Hợp chất 2',4'-dihydroxy-6'-methoxy-3',5'-dimethylchalcone [6-8] có khả năng ức chế sự gia tăng số lượng dòng tế bào ung thư vú (MCF-7).

1.1.3.3. Hoạt tính kháng khuẩn

Dịch chiết ether dầu hoả, ethyl acetate và methanol từ quả của loài *S. samarangense* đều có khả năng chống lại vi khuẩn Gram (+) và Gram (-). Tuy nhiên, dịch chiết methanol có hoạt tính chống vi khuẩn cao hơn các dịch chiết còn lại [38]. Dịch chiết methanol từ lá của loài này có khả năng ức chế mạnh hơn đối với sự phát triển của vi khuẩn *B. cereus* và *S. enterica* hơn cả kháng sinh chloramphenicol [39] và dịch chiết ethanol từ lá của loài này thể hiện khả năng kháng khuẩn cao hơn dịch chiết methanol [40]. Dịch chiết ethyl acetate từ rễ của loài *S. samarangense* thể hiện khả năng ức chế mạnh trên các vi khuẩn *P. aeruginosa* còn dịch chiết nước và methanol từ rễ loài này lại ức chế hiệu quả trên vi khuẩn *S. typhi* [29].

Tinh dầu *S. aromaticum* có tác dụng ức chế cao vi khuẩn và nấm như *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *Aspergillus flavus* và *Penicillium* khi so sánh đối chứng dương là kháng sinh ciprofloxacin và ketoconazole [30]. Ngoài ra, dịch chiết ethanol và methanol của loài *S. aromaticum* thể hiện hoạt tính kháng khuẩn cao chống lại vi khuẩn *S. aureus* và *P. aeruginosa* [41].

1.1.3.4. Hoạt tính trị bệnh tiểu đường

Dịch chiết nước từ rễ loài *S. samarangense* thể hiện hoạt tính chống đái tháo đường thông qua hoạt động ức chế alpha-amylase tốt hơn so với dịch chiết methanol và ethyl acetate [29].

Dịch chiết methanol từ hạt *S. cumini* cũng thể hiện hoạt tính chống đái tháo đường đáng kể [42].

Dịch chiết methanol từ lá của *S. guineense* thể hiện khả năng ức chế hiệu quả enzym α -amylase ($IC_{50} = 6,15 \mu\text{g/mL}$) đối với hoạt động chống đái tháo đường [34].

Các hợp chất phân lập từ lá của loài *S. aqueum* [5] bao gồm phloretin, myrigalone-G, myrigalone B, europetin-3-rhamnoside đều có khả năng chống đái tháo đường hiệu quả.

1.1.3.5 Hoạt tính kháng viêm

Dịch chiết methanol từ lá của *S. aqueum* thể hiện hoạt tính kháng viêm tốt thông qua khả năng ức chế enzyme lipoxygenase (LOX) và khả năng ức chế COX-1 và COX-2. Dịch chiết này thể hiện khả năng ức chế COX-2 và LOX mạnh hơn diclofenac và ức chế COX-1 mạnh hơn celecoxib [43]. Dịch chiết ethyl acetate, methanol và nước từ rễ của loài *S. samarangense*, thể hiện hoạt tính kháng viêm tốt thông qua thử nghiệm biến tính albumin. Dịch chiết methanol có tỷ lệ phần trăm biến tính albumin cao nhất sau đó đến dịch chiết nước và ethyl acetate [29].

1.1.4. Tình hình nghiên cứu về chi *Syzygium* ở Việt Nam

Ở Việt Nam chi *Syzygium* có các loài sau được sử dụng trong y học cổ truyền: *S. aromaticum* (L). Merr.et Perry (đinh hương), *S. cuminii* (L.) Skeels (trâm mốc); *S. jambolanum* (Lamk.) DC, *S. jambos* (L.) Alston, *S. polyanthum* (Wight) Walp. (sắn thuyền), *S. resinosum* (Gagnep.) Merr.et Perry, *S. bullockii* (Hance) Merr. & L.M. Perry (Trâm Bullock), *S. cerasiforme* (Blume) Merr. & L. M. Perry (Myrtaceae) (trâm khế), *S. myrsinifolium* (Hance) Merr. & L. M. Perry (Myrtaceae) (trâm mùi), *S. samarangense* (Blume) Merr. & L.M.Perry (cây roi) [44].

Loài *S. cumini* (trâm mốc hay trâm vối) được sử dụng rộng rãi trong y học dân gian để chữa bệnh tiểu đường. Loại thảo dược này cũng có khả năng điều trị rối loạn tiêu hóa bao gồm đầy hơi, co thắt ruột, các vấn đề về dạ dày, tiêu chảy nặng và kiết lỵ. Ngoài ra, trâm mốc cũng hỗ trợ giảm nhẹ các vấn đề về phổi như viêm phế quản và hen. Một số người sử dụng cây trâm như thuốc kích thích và thuốc bổ. Khi kết hợp với các loại thảo mộc khác, hạt trâm sẽ có khả năng điều trị táo bón, các bệnh về tuyến tụy, các vấn đề về dạ dày, rối loạn thần kinh, trầm cảm và kiệt sức. Trâm mốc đôi khi được dùng trực tiếp qua đường miệng và cổ họng để giảm đau do

viêm sung. Trâm vối cũng được áp dụng trực tiếp cho da để chữa loét da, viêm da. Chiết xuất hạt trâm vối và vỏ có thể làm giảm lượng đường trong máu [44].

Loài *S. aromaticum* (đinh hương) có vị cay ngọt, mùi thơm, làm ấm bụng, sát trùng. Nước sắc nụ đinh hương có tác dụng diệt một số loại vi khuẩn đường ruột thuộc chi *Shigella*. Tinh dầu của nó cũng có tác dụng diệt khuẩn mạnh đối với nhiều loại vi khuẩn. Từ lâu, người ta đã biết dùng đinh hương để làm thơm hơi thở. Trong y học Đông phương, đinh hương đã được sử dụng từ lâu ở Trung Quốc làm chất kích thích thơm. Công dụng phổ biến của nó là dùng chế bột cary. Nó thuộc loại gia vị rất quý, kích thích tiêu hoá. Đinh hương được dùng làm thuốc chữa đau bụng, nấc cụt, kích thích tiêu hoá (sắc uống hoặc mài với các vị thuốc khác). Dùng ngoài để xoa bóp và nắn bóp gãy xương. Cũng dùng chữa phong thấp, đau xương, nhức mỏi, lạnh tay chân. Chữa phong thấp, đau xương, nhức mỏi, lạnh tay chân với đơn thuốc gồm: đinh hương 20g, long não 12g, cồn 90° 250ml, ngâm 7 ngày đêm, lọc bỏ bã, khi dùng lấy bông chấm thuốc, nắn bóp nơi đau nhức, mỗi ngày 1-2 lần [45].

Loài *S. polyanthum* (sắn thuyền hay sắn vỏ) được người dân sử dụng lá non để ăn gỏi và lá có thể giã nát đắp chữa vết thương chảy mủ dai dẳng, vết mổ nhiễm khuẩn, vết bỏng, gãy xương hở. Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp - Hải Phòng đã dùng lá sắn thuyền chữa có kết quả những vết thương nhiễm khuẩn, làm cho vết thương chóng khô và lên da non, đặc biệt là không bị sẹo lồi. Trạm nghiên cứu dược liệu Thái Bình đã bào chế thuốc mỡ sắn thuyền để bôi ngoài chàm có kết quả tốt. Thuốc gồm sắn thuyền 10g, nghệ rằm 6g, trầu không 2g, phèn phi 2g, vazelin đánh nhuyễn thành thuốc mỡ. Để chữa kiết lỵ mãn tính, lấy vỏ sắn thuyền khô 12g, thân rễ cây seo gà 30g, cám gạo nếp rang cho thật vàng thơm 30g, sắc với 400ml nước còn 100ml, uống làm 2 lần trong ngày. Vỏ sắn thuyền sấy khô, tán bột cho uống mỗi lần 2g với nước cơm lại chữa tiêu chảy ở trẻ em [44].

Loài *S. jambos* (cây roi) có vị ngọt, chát, tính bình. Vỏ rễ có tác dụng lương huyết, tiêu thũng, sát trùng. Các hợp chất chiết từ lá cây có tác dụng với nhiều loại vi khuẩn gây bệnh, đặc biệt là các loại liên cầu khuẩn, vi khuẩn bạch hầu và vi khuẩn phế cầu. Như vậy lá roi có tác dụng chống lại vi khuẩn sinh mủ và vi khuẩn gây ra bệnh về đường hô hấp [45].

Rễ của loài *S. bullockii* (trâm bullock) được người dân sử dụng để chữa ho lao, thổ huyết, đau răng, viêm gan, ỉa chảy, phong thấp [45]. Cho đến nay, chỉ có tác giả TH Khánh và cộng sự nghiên cứu về thành phần tinh dầu từ lá của loài trâm bullock (*S. bullockii*) và lá trâm quả trắng (*S. tsoogii*) bằng GC-MS [46]. Trong tinh dầu lá trâm bullock có sesquiterpene hydrocarbon (60,67%), sesquiterpenes có chứa

oxy (9,40%), monoterpene có chứa oxy (6,27%), monoterpene hydrocarbon (0,41%) và các thành phần chưa xác định tên chiếm (15,72%). Trong đó phần chính của tinh dầu là *E*-caryophyllene (49,65%), spathulenol (4,29%), caryophyllene oxide (4,14%), bicyclogermacrene (3,35%), 2-tridecanone (3,25%), α -humulene (2,78%), 9-*epi*-(*E*)-caryophyllene (1,03%) và aromadendrene (1,01%). Lá loài trám quả trắng (*S. tsoongii*) đã xác định được 46 hợp chất chiếm 99,71% tổng lượng tinh dầu. Thành phần chính là sesquiterpene hydrocarbon (71,51%), monoterpene hydrocarbon (18,25%), sesquiterpenes có chứa oxy (9,58%), monoterpene có chứa oxy (0,37%). Các hợp chất chính bao gồm *E*-caryophyllene (23,40%), bicyclogermacrene (21,23%), (*Z*)- β -ocimene (10,61%), α -humulene (6,33%), (*E*)- β -ocimene (4,99%), δ -cadinene (2,77%), (*E,E*)- α -farnesene (3,59%), germacrene D (2,52%), α -amorphene (2,34%), α -cadinol (2,31%) và *cis*- β -elemene (2,15%).

Như vậy, chi *Syzygium* là một chi đa dạng về loài và có nhiều hoạt tính sinh học thú vị. Tuy nhiên, ở Việt Nam việc nghiên cứu thành phần hóa học cũng như hoạt tính sinh học về các loài thuộc chi này còn rất hạn chế.

1.2. Giới thiệu về loài *S. cerasiforme*, *S. bullockii* và *S. attopeuense*

Hiện nay, chưa có nghiên cứu nào trên thế giới cũng như ở Việt Nam về thành phần hoá học và hoạt tính sinh học của của ba loài *S. cerasiforme*, *S. bullockii* và *S. attopeuense*. Chỉ có nhóm tác giả TH Khanh [46] nghiên cứu thành phần phần trăm các chất có trong tinh dầu từ lá của loài *S. bullockii* và tác giả LT Huong [47] nghiên cứu thành phần phần trăm các chất từ tinh dầu lá của loài *S. attopeuense* và hoạt tính kháng khuẩn của chúng.

1.2.1. Loài *S. cerasiforme*

Loài *S. cerasiforme* (trâm khế) có chiều cao cây lên tới 20m. Cành mảnh, nhón, vỏ nhẵn hoặc bong vảy, màu xám trắng hoặc nâu sẫm. Lá có cuống dài 4–8 mm; phiến lá 5,3–11,2 x 2,4–4,7 cm, hình elip, hình thuôn dài hoặc hình trứng; gân giữa nổi rõ ở mặt trên, gân phụ có từ 16–20 đôi. Cụm hoa 2–10 cm, cả tán cùng và ở nách trên, với một số nhánh từ gốc; cuống dài đến 20 mm; lá bắc 1,2 x 0,7 mm, hình tam giác. Hoa màu trắng, trắng lục hoặc vàng nhạt, hai hoa bên ngoài của một bộ ba, cuống 1 mm, đài hoa 5,4–8,4 mm, hình phễu. Cuống giả 2 mm. Lá đài 4, 1,4–2,1 mm, hình thuôn, đôi khi có hình lông chim, bền chắc. Cánh hoa dài 4,4–5,7 mm, hình trứng hoặc hình trứng thuôn dài, có hơn 100 chấm tuyến trên mỗi cánh hoa. Nhị ngoài dài 10–15 mm; bao phấn 0,7 mm, hình trứng thuôn dài. Quả hình trứng thuôn, dài 1–1,3 cm, đường kính 1 cm [45, 48].

Phân bố và sinh thái: Cây mọc ở rừng nguyên sinh hoặc thứ sinh, ven đường, thảo nguyên, bờ sông, đồi núi đá vôi, ở độ cao lên đến 850 m. Phân bố rộng ở các nước Trung Quốc, Thái Lan, Campuchia, Lào, Việt Nam, Malaysia, Philipin. Ở Việt Nam, loài *S. cerasiforme* phân bố của yếu ở các tỉnh Thanh Hóa, Quảng Bình, Quảng Trị, Thừa Thiên Huế, Vĩnh Phúc. Cây mọc tự nhiên trên đụn cát ven biển, chịu được khô hạn. Rễ của loài này được người dân sử dụng để chữa ho lao, thổ huyết, đau răng, viêm gan, ỉa chảy, phong thấp [45, 48].

1.2.2. Loài *S. bullockii*

Loài *S. bullockii* (trâm bullock) là cây bụi cao đến 5 m, cành con có màu trắng xám khi khô, hơi dẹt, lá có cuống rất ngắn đến gần như không cuống; phiến lá hình elip đến hình trứng thuôn dài, có kích thước $5-10 \times 2,5-5,5$ cm, lá có lông, mặt ngoài hơi nhật khi khô, phía trên có màu nâu sẫm và bóng khi khô, các gân phụ nhiều và ở góc. Cụm hoa ở đầu, có hình chùy, cụm có nhiều hoa và phân nhánh, cuống hoa nhỏ hơn 1 cm. Đài hoa hình nón ngược có các thùy hình gợn sóng. Cánh hoa màu trắng, phân cánh rõ ràng. Quả màu đỏ đến đen, hình elip có kích thước 10×8 mm [48].

Phân bố và sinh thái: Cây sinh trưởng và phát triển trong thảm thực vật mở, trên đất sét hoặc đất cát. Loài này chủ yếu mọc ở Trung Quốc, Lào và Việt Nam. Ở nước ta, cây này đã được ghi nhận ở các tỉnh Bắc Giang, Đồng Nai, Quảng Bình, Quảng Trị, Quảng Nam. Quả có thể ăn được.

1.2.3. Loài *S. attopuense*

Loài *S. attopuense* (rù rì lá lớn) là cây bụi hay cây gỗ cao 3-8 m, đường kính tới 45 cm, thân nhẵn. Cành cây tạo thành góc, đường kính cỡ 2,0-2,5 mm, mảnh, bề mặt nhẵn, trắng, tương phản với màu lá. Lá mọc vòng (thường ở cuối cành) hoặc đối phụ, màu nâu nhạt, kích thước $5-11,5 \times 1-2$ cm, dài gấp 5-8 lần chiều rộng, thường hình mũi mác, đôi khi hình elip thuôn dài, đáy đậm, đỉnh nhọn hoặc tròn không có độ nhọn rõ rệt; gân giữa trên trũng, dưới nhô; gân phụ 15-20 mỗi bên, khoảng cách hẹp hoặc rộng, cách nhau 2-4 mm, dốc lên 35 độ so với gân giữa; gân phụ thứ ba mờ nhạt, hình lưới; cận biên bên trong 1 mm từ mép lá, thẳng; cuống lá dài 5 mm, bằng 1/10-1/15 chiều dài phiến lá, đường kính 1-1,5 mm, mảnh, màu nâu sẫm, không tương phản với màu phiến lá. Cụm hoa ở phần cuối hoặc nách trên cành lá gần cuối cành, dài 7-17 cm, xếp thành chùy, phân nhánh bậc 3, xòe rộng, hoa nhiều, 45 đến 153; trục dài 8-15 cm; lá bắc và lá bắc liên tục, hình tam giác. Hoa nhỏ, không cuống, cụm hoa kín rộng không phân, không có sợi, kích thước $2-3 \times 1-1,5$ mm, hình nón; đài hoa 4, tự do, $0,3 \times 1$ mm, hình bán nguyệt;

cánh hoa 4, liền nhau, 2×2 mm, hình cầu; nhị ngoài dài 1,5 mm, bao phấn song song, tuyến liên kết dễ thấy. Quả hình cầu lõm, kích thước 0,6 x 0,75 cm, bề mặt nhẵn [48].

Phân bố và sinh thái: Cây mọc ở rừng thứ sinh hoặc nguyên sinh, ven sông trên địa hình đá từ 300-1500m, phân bố chủ yếu ở Thái Lan, Lào và Việt Nam. Ở Việt Nam cây được phát hiện ở các tỉnh Gia Lai, Lâm Đồng, Ninh Thuận, Quảng Trị v.v... Quả có thể ăn được, rễ được ngâm rượu để sử dụng như thuốc.

1.3. Giới thiệu về hoạt tính kháng viêm

1.3.1. Sơ lược về viêm

1.3.1.1. Giới thiệu về quá trình viêm

Viêm là một phản ứng phức tạp của hệ thống miễn dịch trong cơ thể đối với chất gây kích ứng. Chất gây kích ứng có thể là mầm bệnh, tế bào bị tổn thương và các hợp chất độc hại. Phản ứng viêm một mặt nói lên tác động phá hoại, gây tổn thương của nhân tố bệnh lý, nhưng mặt khác cũng nói lên sức đề kháng chống đỡ của cơ thể nhằm tiêu diệt nguyên nhân gây bệnh, hạn chế tổn thương, phục hồi các chức năng cơ thể bị rối loạn. Phản ứng viêm được đặc trưng nhất với các bệnh nhiễm trùng do vi sinh vật (nhiễm trùng do vi khuẩn đặc biệt là ấu trùng). Sự nhận biết ban đầu về bệnh nhiễm trùng là các đại thực bào và tế bào mast cư trú trong mô, dẫn đến việc sản xuất nhiều chất trung gian gây viêm, bao gồm chemokine, cytokine, các amin hoạt tính...[49]. Khi có phản ứng viêm diễn ra, tùy theo tình trạng viêm cấp hay mạn tính mà biểu hiện mức độ nặng hay nhẹ. Tình trạng viêm cấp tính sẽ gây ra năm triệu chứng điển hình, đó là: đỏ, nhiệt, sưng tấy, đau và mất chức năng cơ quan. Khác với viêm cấp tính, các triệu chứng viêm mạn tính có thể khó phát hiện hơn các triệu chứng viêm cấp tính. Các dấu hiệu của viêm mạn tính có thể bao gồm: đau bụng, đau tức ngực, mệt mỏi, đau hoặc cứng khớp, xuất hiện các vết loét ở miệng hoặc phát ban trên da. Các tác nhân gây ra tình trạng viêm có thể đến từ nội sinh hoặc ngoại sinh. Tác nhân gây viêm ngoại sinh bao gồm các yếu tố cơ học (chấn thương, áp lực, ma sát, dị vật), vật lý (nhiệt, tia phóng xạ, bức xạ), hoá học (hoá chất gây kích ứng, chất độc, thuốc), sinh học (sự kết hợp kháng nguyên – kháng thể), vi sinh vật (vi khuẩn, virus, một số loại nấm, các vi sinh vật đơn bào), ký sinh trùng và côn trùng. Tác nhân gây viêm nội sinh bao gồm sản phẩm chuyển hoá (ure máu tăng gây viêm màng phổi, màng tim hay acid uric máu tăng gây viêm khớp), hoại tử kín gây viêm vô trùng, phản ứng tự miễn (bệnh thấp khớp, viêm cầu thận), viêm xung quanh tổ chức ung thư [49].

Có nhiều cách phân loại viêm bao gồm phân loại theo nguyên nhân (viêm nhiễm khuẩn và viêm vô khuẩn), theo vị trí (viêm nông, viêm sâu), theo dịch rỉ viêm (viêm thanh dịch, viêm tơ huyết, viêm mủ). Tuy nhiên, cách phân loại phổ biến nhất là phân loại theo diễn biến quá trình viêm, bao gồm: viêm cấp tính và viêm mạn tính. Viêm cấp là tình trạng viêm có thời gian diễn biến ngắn, kéo dài từ vài phút đến vài ngày và có đặc điểm tiết dịch chứa nhiều protein huyết tương cũng như nhiều bạch cầu đa nhân trung tính. Trong viêm cấp có đáp ứng tức thời và sớm với tổn thương thông qua quá trình huy động bạch cầu tới vị trí tổn thương giúp làm sạch vi khuẩn và các tác nhân gây viêm khác, đồng thời làm tiêu hủy các mô hoại tử do viêm gây ra. Tuy nhiên, chính bạch cầu lại có thể kéo dài viêm và cảm ứng sự tổn thương mô do giải phóng các enzym, chất trung gian hóa học và các gốc oxy có độc tính gây sưng, nóng và đỏ. Viêm mạn là tình trạng viêm có diễn biến từ vài ngày đến vài tháng hoặc kéo dài theo năm.

1.3.1.2. Những biến đổi chủ yếu trong viêm

Tại ổ viêm, sẽ xảy ra biến đổi chủ yếu là rối loạn tuần hoàn, rối loạn chuyển hóa, tổn thương mô và tăng sinh tế bào. Trên thực tế, các quá trình trên đan xen và liên quan chặt chẽ với nhau.

Rối loạn tuần hoàn tại ổ viêm: Những rối loạn này thường diễn ra sớm, dễ thấy nhất, xảy ra ngay khi yếu tố gây viêm tác động lên cơ thể. Bốn hiện tượng xảy ra trong khi có rối loạn tuần hoàn đó là rối loạn vận mạch, tạo dịch rỉ viêm, bạch cầu xuyên mạch, hiện tượng thực bào [50]. Ngay khi yếu tố gây viêm tác động, tại vị trí viêm lần lượt có các hiện tượng co mạch, sung huyết động mạch, sung huyết tĩnh mạch và tụ máu. Đây là những biểu hiện chính của rối loạn vận mạch. Đặc biệt, hiện tượng ứ máu có vai trò cô lập ổ viêm, khiến yếu tố gây bệnh không thể lan rộng, đồng thời tăng cường quá trình sửa chữa [51].

Rối loạn chuyển hóa: Do rối loạn chuyển hóa và tổn thương mô đã thúc đẩy việc tạo ra các chất trung gian gây viêm như histamin, serotonin, acetylcholin; các kinin huyết tương; leucotrien, sản phẩm chuyển hóa của acid arachidonic; các cytokin Interleukin-1, -6, -8 (IL-1, IL-6, IL-8), từ đại thực bào và tế bào nội mô hoạt hóa. Ngoài ra, trong dịch rỉ viêm còn có thể xuất hiện các acid nhân và các enzym.

Tổn thương mô: Để bạch cầu tới được ổ viêm còn cần có vai trò của đại thực bào. Dưới tác dụng của yếu tố gây viêm, đại thực bào được hoạt hóa, tiết ra TNF, IL-1 và IL-6 làm cho nguyên bào xơ và tế bào nội mô cũng tiết ra TNF, IL-1, IL-8, monocyte chemoattractant protein (MCP) dẫn đến việc kéo đại thực bào, bạch cầu trung tính tới những mạch quanh ổ viêm [52]. Sau khi bạch cầu tới được ổ viêm,

bạch cầu sẽ bắt giữ và tiêu hóa yếu tố gây viêm – đây là hiện tượng bạch cầu thực bào. Lysosom tiêu diệt yếu tố gây viêm bằng các enzym như hydrolase acid. Bên cạnh đó, quá trình oxy hóa các chất gây viêm nhờ enzym oxydase cũng giúp tiêu diệt các vi sinh vật ngoại bào, enzym NO-synthetase giúp tiêu diệt các vi khuẩn nội bào. Ngoài ra, khi quá trình oxy hóa tại ổ viêm tăng sẽ tăng nhu cầu oxy, nhưng sự sung huyết động mạch chưa đáp ứng kịp dẫn đến sung huyết tĩnh mạch, từ đó kéo theo hàng loạt những rối loạn chuyển hóa của glucid, lipid và protid.

Tăng sinh tế bào để chữa lành vết thương: Hiện tượng viêm kết thúc bằng quá trình tái tạo mô xơ và các mạch máu. Đây là cơ sở hình thành mô sẹo thay thế cho nhu mô tổn thương, làm lành vết thương [52].

1.3.1.3 Ảnh hưởng của phản ứng viêm đối với cơ thể

Viêm là một cơ chế bảo vệ quan trọng của cơ thể. Thông thường, trong các phản ứng viêm cấp tính, các phản ứng và tương tác tế bào-phân tử sẽ giúp giảm thiểu hậu quả tổn thương hoặc nhiễm trùng xảy ra. Quá trình này góp phần phục hồi cân bằng nội môi của mô và giải quyết tình trạng viêm cấp tính. Tuy nhiên, tình trạng viêm cấp tính không thể kiểm soát được có thể trở thành mạn tính và lâu dần dẫn đến tổn thương mô cùng một loạt bệnh như: bệnh tim mạch, xơ vữa động mạch, tiểu đường type 2, viêm khớp dạng thấp và ung thư [52]. Để ngăn chặn sự tiến triển của viêm cấp tính thành mạn tính, phản ứng viêm cần được ngăn chặn để tránh tổn thương thêm mô ở các cơ quan bao gồm: tim (xơ vữa động mạch), gan (viêm gan), thận (viêm cầu thận, bệnh thận cấp và mạn tính), phổi (xơ phổi, xơ nang, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính COPD, hen suyễn), ruột (viêm ruột), não (viêm não), tuyến tụy và hệ thống sinh sản. Viêm là một phản ứng giúp bảo vệ cơ thể con người. Tuy nhiên, đây cũng là một nguyên nhân chính gây ra sự tiến triển quá mức các bệnh lý nội tạng. Cytokine là một trong những nguyên nhân có thể gây ra sự rối loạn điều hòa trong viêm. Vì vậy, tác động vào cytokine cũng là một trong những biện pháp hiệu quả để phòng ngừa và điều trị các bệnh viêm nhiễm.

1.3.1.4 Vai trò của interleukin-6 (IL-6), Tumor Necrosis Factors- α (TNF- α), nitơ monoxit (NO) và cyclooxygenase -2 (COX-2) trong hiện tượng viêm

* Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin-6 (IL-6) là một chất trung gian tiền viêm được sản xuất bởi một số tế bào như tế bào khối u, tế bào mỡ, nguyên bào sợi, đại thực bào, tế bào gan và tế bào nội mô. Chúng sử dụng gp130 như là một thụ thể truyền tín hiệu [53, 54]. IL-6 có tác dụng toàn thân đối với tình trạng viêm, phản ứng miễn dịch [54]. Nó được tạo ra tại vị trí viêm do nhiễm trùng hoặc tổn thương mô. IL-6 cảm ứng sản xuất các

protein giai đoạn cấp tính như protein phản ứng C, amyloid A trong huyết thanh, fibrinogen và hepcidin trong gan [55]. IL-6 cũng đóng một vai trò quan trọng trong phản ứng miễn dịch do tạo ra sự biệt hóa của các tế bào B đã hoạt hóa thành các tế bào sản xuất kháng thể (Ab) và kéo dài thời gian sống sót của các tế bào nguyên bào. Đồng thời, IL-6 thúc đẩy sự phát triển của các tế bào Th17 và tế bào T cũng như ức chế sự biệt hóa của tế bào điều hòa T (Treg) [56]. Khi tình trạng viêm cấp tính bắt đầu xảy ra, IL-6 sẽ làm trung gian cho các phản ứng trong giai đoạn này. Sau khi kết thúc viêm cấp tính, nếu IL-6 vẫn hoạt động như một cytokine tiền viêm thì tình trạng viêm cấp tính chuyển thành viêm mãn tính. Trong tình trạng viêm mãn tính, IL-6 hỗ trợ quá trình tích tụ tế bào đơn nhân tại vị trí tổn thương, thông qua việc tiết MCP-1 liên tục và tăng sinh mạch. Điều này có thể làm tăng nồng độ IL-6 trong huyết thanh và tạo cơ sở cho bước khuếch đại của quá trình tăng sinh viêm mãn tính. Trong các bệnh tự miễn, IL-6 không chỉ duy trì tình trạng viêm mà còn điều chỉnh các phản ứng miễn dịch.

* Yếu tố nhân TNF- α

TNF- α là một yếu tố nhân đóng một vai trò quan trọng trong miễn dịch, quá trình viêm và kiểm soát chu kỳ tế bào (tăng sinh, biệt hóa và apoptosis) [57]. Một số loại tế bào có thể sản xuất TNF- α , bao gồm đại thực bào đã hoạt hóa, tế bào đuôi gai, bạch cầu đơn nhân, tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK), tế bào CD4⁺ T, tế bào T CD8⁺, tiểu thần kinh đệm (microglia) và tế bào hình sao [54, 57]. Về mặt chức năng, nó được biết là có khả năng kích hoạt một loạt các phân tử gây viêm khác nhau, bao gồm các cytokine và chemokine khác. TNF- α tồn tại ở dạng hòa tan và xuyên màng. TNF- α xuyên màng (tmTNF- α) là dạng tiền chất được tổng hợp ban đầu và được xử lý bởi enzyme chuyển TNF- α (TACE) để được giải phóng dưới dạng TNF- α hòa tan (sTNF- α) [58, 59]. Do sự tham gia của TNF- α trong cơ chế bệnh sinh của các bệnh tự miễn, các chất ức chế TNF- α đã được phát triển và ứng dụng thành công trong điều trị lâm sàng các bệnh tự miễn như bệnh Crohn [60]. Thuốc điều trị hoạt động như chất đối kháng bằng cách ngăn chặn sự tương tác của TNF- α với TNFR1/2 hoặc trong một số trường hợp là chất chủ vận bằng cách kích thích tín hiệu ngược, gây ra quá trình apoptosis của các tế bào miễn dịch sản xuất TNF- α [61, 62].

* Nitơ monoxit (NO)

Trong tế bào của loài động vật có vú, nitơ monoxit (NO) được tạo ra với số lượng lớn bởi enzyme tổng hợp nitric oxit (iNOS). NO chịu trách nhiệm với sự giãn mạch máu và tăng huyết áp biểu hiện trong sốc nhiễm khuẩn và quá trình viêm [63]. Quá trình sản sinh NO là một trong các phản ứng tự bảo vệ của cơ thể tuy nhiên sự

sản sinh quá mức lượng NO lại là nguyên nhân dẫn đến sự tổn thương của các tế bào và mô, thúc đẩy quá trình viêm và gây ra các bệnh viêm cấp và mãn tính. Do vậy mức độ sản sinh NO có thể phản ánh mức độ gây viêm và được coi là một trong những yếu tố chỉ thị cho quá trình viêm xảy ra. Các hợp chất ức chế sự sản sinh NO có thể được coi là các tác nhân chống viêm.

*** Cyclooxygenase -2 (COX-2)**

Các enzyme cyclooxygenase (COX) có vai trò xúc tác cho quá trình chuyển acid arachidonic thành PGH₂ là chất cơ bản cho việc tạo thành các prostaglandin dưới xúc tác của enzyme tổng hợp prostaglandin và thromboxane. Prostaglandin có vai trò vô cùng quan trọng trong vô số các quá trình sinh học liên quan đến quá trình điều chỉnh chức năng miễn dịch, sự phát triển thận, sinh học sinh sản, và khả năng bảo vệ đường tiêu hóa. Có hai dạng của COX liên quan với nhau được gọi là COX-1 và COX-2. COX-1, dạng chủ yếu của enzyme, có mặt ở khắp cơ thể và cung cấp một số chức năng cân bằng nội môi, chẳng hạn như duy trì niêm mạc dạ dày bình thường, ảnh hưởng đến lưu lượng máu trong thận và hỗ trợ quá trình đông máu thông qua quá trình kết tập tiểu cầu. Ngược lại, COX-2, dạng cảm ứng, được biểu hiện trong đáp ứng với tình trạng viêm và các yếu tố kích thích sinh lý và tăng trưởng khác và tham gia vào quá trình sản xuất các prostaglandin vốn là trung gian gây đau và đáp ứng quá trình viêm. Bình thường nồng độ COX-2 trong tế bào rất thấp. Tuy nhiên trong các mô viêm, nồng độ COX-2 có thể tăng cao gấp 80 lần. Do đó việc sản xuất các PG cũng tăng, khi các PG tăng làm tăng tính thấm thành mạch, gây sốt và kích thích thần kinh cảm giác làm tăng cảm giác đau, đặc biệt các PGE₂ gây phù nề, đỏ.

1.3.2. Các thuốc kháng viêm

Các chất hay thuốc kháng viêm không đảo ngược được quá trình viêm mà chỉ giới hạn hoặc làm chậm quá trình viêm bằng cách ức chế việc sản xuất các chất trung gian gây viêm. Các thuốc kháng viêm hiện nay được chia làm hai loại: Loại steroid và loại không steroid. Trên thị trường hiện nay chủ yếu là các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs-Nonsteroidal anti-inflammatory drugs), đa số là các thuốc tổng hợp và có tác dụng hầu hết trên các loại viêm không phân biệt nguyên nhân. Cơ chế hoạt động của các thuốc này là kìm hãm hoạt động của các enzyme cyclooxygenase COX-1 và COX-2, làm giảm tổng hợp các prostaglandin (PG-yếu tố trung gian quan trọng nhất gây nên phản ứng viêm) [64]. Sự ức chế tổng hợp các PG của thuốc một mặt là yếu tố quyết định tác dụng kháng viêm của thuốc nhưng lại có tác dụng bất lợi ở đường tiêu hóa và thận khi sử dụng thuốc kéo dài. Hiện

nay, các thuốc ức chế chọn lọc COX-2 được xem là ít tác dụng phụ trên dạ dày. Tuy nhiên, đối với các thuốc này, không có thuốc nào hoàn toàn ức chế COX-2 mà không tác động trên COX-1 [65]. Do đó, bên cạnh các thuốc tổng hợp thì xu hướng tìm kiếm các thuốc kháng viêm có nguồn gốc từ thiên nhiên đang được đẩy mạnh bởi những tác dụng ưu việt của nó như: tác dụng nhanh, an toàn và ít gây ra các phản ứng phụ.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Loài *S. cerasiforme*

Mẫu lá cây *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry (Trâm khế, synonym: *Syzygium lineatum* (DC.) Merr. & L.M.Perry) được thu hái ở Vĩnh Phúc, Việt Nam vào tháng 4 năm 2022 và được xác định tên khoa học bởi TS. Nguyễn Thế Cường, Viện Sinh thái và Tài nguyên sinh vật, VAST. Mẫu tiêu bản (NCCT-P101) được lưu tại Viện Hóa sinh biển, VAST, Việt Nam.



Hình 2.1. Hình ảnh mẫu lá *S. cerasiforme*

2.1.2. Loài *S. bullockii*

Mẫu lá và cành cây *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry (Trâm bullock, synonym: *Syzygium finetii* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry) được thu hái ở Vĩnh Linh, Quảng Trị, Việt Nam vào tháng 7 năm 2022 và được giám định bởi TS. Lê Tuấn Anh, Viện Nghiên cứu khoa học Miền Trung, VAST. Mẫu tiêu bản (NCCT-P100) được lưu tại Viện Hóa sinh biển, VAST, Việt Nam.



Hình 2.2. Hình ảnh mẫu loài *S. bullockii*

2.1.3. Loài *S. attopuense*

Mẫu lá và cành cây *Syzygium attopeuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry (Rù rì lá lớn, synonym: *Eugenia attopeuensis* Gagnep.) được thu hái ở Vĩnh Linh, Quảng Trị, Việt Nam vào tháng 9 năm 2022 và được giám định bởi TS. Lê Tuấn Anh, Viện Nghiên cứu khoa học Miền Trung, VAST. Mẫu tiêu bản (NCCT-P158) được lưu tại Viện Hóa sinh biển, VAST, Việt Nam.



Hình 2.3. Hình ảnh mẫu *S. attopeuense*

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp phân lập các hợp chất

2.2.1.1. Sắc ký lớp mỏng (TLC)

Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên bản mỏng tráng sẵn DC-Alufoilen 60 F254 (Merck 1,05715), RP18 F254S (Merck). Chất sau khi tiến hành sắc ký được phát hiện bằng đèn tử ngoại ở hai bước sóng 254 nm và 365 nm hoặc dùng thuốc thử là dung dịch H_2SO_4 10% được phun đều lên bản mỏng, sấy khô rồi hơi nóng từ từ đến khi hiện màu.

2.2.1.2. Sắc ký cột (CC)

Sắc ký cột được tiến hành với pha tĩnh là các chất hấp phụ pha thuận Silica gel và pha đảo RP-18. Silica gel có kích cỡ hạt là 0,040-0,063 mm (240-430 mesh). Pha đảo RP-18 (150 μm , Fuji Silysia Chemical Ltd.). Nhựa trao đổi ion Diaion HP-20 (Mitsubishi Chem. Ind. Co., Ltd.).

2.2.1.3. Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC)

Sắc ký lỏng hiệu năng cao bán điều chế (HPLC) được thực hiện trên máy AGILENT 1100, phòng Nghiên cứu cấu trúc, Viện Hóa sinh biển, VAST. Cột sử dụng J'sphere ODS-H80 kích thước 250 mm $\times$ 20 mm ID. Mẫu bơm tự động, tốc độ dòng 3ml/phút. Chất được phát hiện bằng kỹ thuật quang phổ tử ngoại (DAD), sử dụng 4 bước sóng 205, 230, 254 và 280 nm. Dung môi sử dụng chính acetonitrile, methanol và nước.

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

Cấu trúc hóa học của các hợp chất phân lập được xác định bằng cách sử dụng các phép xác định thông số vật lý và các phương pháp phổ hiện đại kết hợp với phân tích sự tương thích với các dữ liệu trong tài liệu tham khảo tra cứu được. Các phương pháp phổ hiện đại bao gồm:

2.2.2.1. Phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-MS

Phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS được đo trên máy AGILENT 6530 Accurate Mass QTOF LC/MS của Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.2.2.2. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR

Phổ NMR đo trên máy Bruker 600 MHz và Bruker AM500 FT-NMR của Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Chất nội chuẩn là TMS (Tetramethyl Silan). Các kỹ thuật phổ cộng hưởng từ hạt nhân được sử dụng bao gồm: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân một chiều: ^1H -NMR, ^{13}C NMR; phổ cộng hưởng từ hạt nhân hai chiều: HSQC, HMBC, COSY và NOESY. Dung môi đo là CD_3OD , CDCl_3 và $\text{DMSO}-d_6$. Việc lựa chọn dung môi đo phụ thuộc vào bản chất của từng mẫu chất dựa trên nguyên tắc: dung môi phải hòa tan hoàn toàn mẫu đo và không che khuất các tín hiệu phân tích.

2.2.2.3. Phổ lưỡng sắc tròn (CD)

Phổ CD được đo trên máy ChirascanTM CD spectrometer (Applied Photophysics Ltd., Surrey, UK) tại Viện Hóa sinh biển, VAST. Phổ CD được dùng để xác định cấu hình tuyệt đối của các hợp chất quang hoạt.

2.2.2.4. Phổ hồng ngoại (IR) và UV:

Phổ IR đo trên máy Spectrum Two FT-IR spectrometer tại Viện Hóa học, VAST. Phổ UV đo trên máy JASCO V-630 spectrophotometer tại Viện Hóa sinh biển, VAST.

2.2.2.5. Độ quay cực $[\alpha]_D$:

Độ quay cực được đo trên máy JASCO P-2000 Polarimeter của Viện Hóa sinh biển, VAST.

2.2.2.6. Đo điểm nóng chảy

Điểm nóng chảy được đo trên máy Kofler micro-hotstage của Viện Hoá sinh biển, VAST.

2.2.2.7. Phương pháp xác định đường

Nguyên tắc: Trước hết các hợp chất được tiến hành thủy phân cắt đứt mạch đường thành các đường đơn trong môi trường acid. Sau khi thủy phân, phần đường tách ra được tinh chế bằng sắc ký sau đó tiến hành đo độ quay cực rồi so sánh với

độ quay cực riêng tương ứng của chất chuẩn. Từ đó xác định được cấu hình D/L của đường. Các bước tiến hành như sau:

Các hợp chất **SL2**, **SP1-SP4**, **SA1-SA5**. Cân mỗi mẫu 3,5 mg hòa tan trong 0,5 ml dung dịch HCl 2M (HCl trong dioxane/nước tỉ lệ 1/1, v/v) và gia nhiệt ở 60°C trong 1,5 giờ. Sau đó để nguội dung dịch, rồi tiến hành đuổi loại dung môi bằng khí nitơ. Căn thu được đem hòa tan trong 1 ml nước và chiết với ethylacetate (3 lần, mỗi lần 1ml), thu lấy lớp nước. Lớp nước sau đó được trung hòa bằng bạc carbonat rồi loại bỏ phần kết tủa và để khô. Đường đơn được xác định bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng và so sánh với mẫu chuẩn, sử dụng hệ dung môi MeCOEt/isoPrOH/Me₂CO/H₂O (20/10/7/6, v/v/v/v) thu được vết sắc ký của đường glucose (mỗi vết sau khi xử lý thu hồi được khoảng 0,9 mg, R_f 0,42) [66]. Sau đó tiến hành đo độ quay cực của các mẫu đường glucose tinh khiết thu được giá trị + 48,0 (c 0,08, H₂O), đây là tín hiệu tương ứng với góc quay cực của đường D-glucose chuẩn. Vì vậy, có thể kết luận phần đường trong các hợp chất **SL2**, **SP1-SP4**, **SA1-SA5** là đường D-glucose.

2.2.3. Phương pháp đánh giá hoạt tính ức chế sự sản sinh NO

Phương pháp đánh giá hoạt tính ức chế sự sản sinh NO được thực hiện tại Phòng thử nghiệm sinh học, Viện Công nghệ sinh học, VAST.

Nguyên tắc: Hoạt tính kháng viêm được đánh giá thông qua tác dụng ức chế của các hợp chất phân lập được đối với sự sản sinh NO trong những tế bào RAW264.7 được kích thích với LPS [67, 68]. Nồng độ NO trong môi trường thực nghiệm được xác định thông qua phản ứng Griess. Phản ứng dựa trên sự tạo phức màu của NO trong thí nghiệm ở dạng nitrite với thuốc thử Griess (sulfanilamide và *n*-1-naphthylethylenediamine dihydrochloride trong môi trường acid). Sử dụng thiết bị đo sự thay đổi mật độ quang tại bước sóng 540nm. Hoạt tính kháng viêm được tiến hành sau khi kiểm tra độc tính đối với tế bào bằng phương pháp so màu MTT [69, 70].

Các bước tiến hành đánh giá khả năng ức chế sự sản sinh NO của các hợp chất phân lập được bao gồm:

Bước 1: Chuẩn bị

Các tế bào RAW264.7 được cung cấp từ Đại học Perugia, Ý và được nuôi trong DMEM chứa 10% FBS, 2 mM L-glutamine, 10 mM HEPES và 1 mM natri pyruvate. Các tế bào được cấy chuyển vào đĩa 96 giếng (2 × 10⁵ tế bào/giếng) và ủ ở 37°C trong môi trường ẩm (5% CO₂ và 95% không khí). Sau 24 giờ ủ, môi trường nuôi cấy được thay thế bằng DMEM không có FBS và ủ liên tục trong 3 giờ.

Bước 2: Kiểm tra độc tính của các chất thử đối với tế bào RAW264.7 theo phương pháp so màu MTT.

Các mẫu thử được pha trong DMSO và pha loãng bằng môi trường nuôi cấy tế bào đến nồng độ phù hợp. Chất thử (10 μ l) được đưa vào các giếng của khay 96 giếng để có nồng độ tương tự nồng độ của thí nghiệm NO. Sau đó, điều chỉnh để có mật độ tế bào phù hợp, hút 190 μ l tế bào vào các giếng của khay 96 giếng đã có chất thử. Trên cùng một đĩa thử, bố trí một số giếng để làm đối chứng không có mẫu thử, chỉ có dung môi pha mẫu là DMSO 1%.

Đĩa nuôi cấy vào trong tủ ấm CO₂ ở điều kiện 37°C, 5% CO₂ nuôi trong 24h. Sau 24 giờ, dung dịch 10 μ l MTT (nồng độ cuối cùng là 5mg/ml) được cho vào mỗi giếng. Sau 24 giờ, loại bỏ môi trường, tinh thể formazan được hòa tan bằng 50 μ l (DMSO) 100% và đo giá trị độ hấp thụ (OD) bằng máy quang phổ (540 nm).

Phần trăm tế bào sống sót sẽ được tính theo công thức:

$$\% \text{ sống sót} = \frac{\text{OD (chất thử)} - \text{OD (đối chứng trắng)}}{\text{OD (DMSO)} - \text{OD (đối chứng trắng)}} \times 100\%$$

Bước 3: Đánh giá khả năng ức chế sản sinh NO

Các tế bào được chuyển vào trong đĩa 96 giếng (2×10^5 tế bào/giếng) và được ủ ở 37°C trong môi trường ẩm (5% CO₂ và 95% không khí). Sau 24 giờ ủ, môi trường nuôi cấy được thay thế bằng DMEM không có FBS và ủ liên tục trong 3 giờ. Tế bào sau đó được ủ mẫu nghiên cứu ở các nồng độ khác nhau trong 2h trước khi được kích thích sản sinh yếu tố NO bằng LPS (10 μ g/mL) trong 24h. Một số giếng không được ủ mẫu mà chỉ sử dụng dung dịch pha mẫu được coi là đối chứng âm. Trong khi đối chứng dương được sử dụng là N^G-Methyl-L-arginine acetate (L-NMMA) (Sigma) và các chất thử được thực hiện ở các nồng độ 100; 20; 4 và 0,8 μ g/mL.

Nitrite (NO₂⁻), được xem là chỉ thị cho việc tạo NO, sẽ được xác định nhờ bộ Griess Reagent System (Promega Cooperation, WI, USA). Cụ thể là, 100 μ L môi trường nuôi tế bào (ủ mẫu) được chuyển sang đĩa 96 mới và được thêm vào 100 μ L Griess reagent: 50 μ L of 1% (w/v) sulfanilamide trong 5% (v/v) phosphoric acid và 50 μ L 0.1% (w/v) N-1-naphthylethylenediamine dihydrochloride pha trong nước. Hỗn hợp này được ủ tiếp ở nhiệt độ phòng trong 10 phút và hàm lượng nitrite sẽ được đo bằng máy microplate reader ở bước sóng 540 nm. Môi trường DMEM không FBS được sử dụng như giếng trắng (blank). Hàm lượng nitrite của từng mẫu thí nghiệm được xác định nhờ vào đường cong hàm lượng chuẩn NaNO₂ và được so sánh % với mẫu chứng âm (LPS).

Khả năng ức chế sản sinh NO của mẫu được xác định nhờ công thức :

$$\%ức chế = \frac{\text{hàm lượng NO (mâu)}}{\text{hàm lượng NO (LPS)}} \times 100\%$$

Bước 4: Phương pháp xử lý số liệu.

Các thí nghiệm đánh giá ảnh hưởng của các hợp chất phân lập được đến sự sản sinh NO trong tế bào RAW264.7 kích thích bởi LPS được lặp lại 3 lần để đảm bảo tính chính xác. Giá trị IC₅₀ (nồng độ ức chế 50% sự hình thành NO) sẽ được xác định nhờ vào phần mềm máy tính TableCurve 2Dv4.

CHƯƠNG 3. THỰC NGHIỆM VÀ KẾT QUẢ

3.1. Phân lập các hợp chất

3.1.1. Phân lập các hợp chất từ loài *S. cerasiforme*

Mẫu lá tươi loài *S. cerasiforme* (34,0 kg) được sấy khô và tán thành bột thu được 9,0 kg bột khô. Bột khô được siêu âm với methanol (3 lần $\times$ 20 lít) trong 10 giờ thu được dịch chiết methanol. Dịch chiết này được cất loại dung môi ở áp suất thấp thu được 430 g cặn MeOH. Cặn chiết MeOH được hòa tan với nước và sau đó được chiết phân lớp bằng các dung môi *n*-hexane, diclormethane và ethyl acetate. Các dịch chiết này được cất quay để loại bỏ dung môi thu được các thành phần cặn tương ứng SLH (130 g), SLD (75 g), SLE (90 g) và lớp nước.

Sau khi kiểm tra bằng TLC, cặn SLD (75 g) được phân tách trên sắc ký cột silica gel, rửa giải gradient bằng hệ dung môi có độ phân cực tăng dần *n*-hexane/ethyl acetate (20/1, 10/1, 2/1, 1/1, v/v) thu được bốn phân đoạn, SLD1-SLD4 tương ứng. Phân đoạn SLD3 (15,2 g) tiếp tục được sắc ký trên cột silica gel rửa giải bằng dichloromethane/methanol/nước (5/1/0,1) thu được sáu phân đoạn, SLD3A- SLD3F. Phân đoạn SLD3A (246 mg) được tinh chế trên cột HPLC điều chế, rửa giải bằng acetonitril 65 % trong nước, thu được hợp chất **SL13** (16,7 mg, t_R = 30,4 phút) và **SL5** (9,5 mg, t_R = 47,9 phút). Phân đoạn SLD3C (321 mg) được phân lập trên HPLC bằng cách sử dụng ACN 65% thu được các hợp chất **SL10** (43,8 mg, t_R = 30,8 phút), **SL4** (48,8 mg t_R = 38,9 phút), và **SL1** (14,7 mg, t_R = 43,7 phút). Phân đoạn SLD3D (1,2 g) được sắc ký trên cột pha đảo RP-18 với hệ dung môi MeOH/H₂O (4/1, v/v) thu được hợp chất **SL8** (35,0 mg). Phân đoạn SLD3E được phân lập bằng cột silica gel với hệ dung môi rửa giải *n*-hexane/ethyl acetate (7/1, v/v) thu được hợp chất **SL16** (14,8 mg). Phân đoạn SLD3F cũng được phân lập trên cột silica gel với hệ dung môi rửa giải tương tự SLD3E (H/E: 7/1, v/v) thu được hợp chất **SL15** (8,7 mg) và hợp chất **SL14** (15,6 mg).

Phần cặn SLE (89,0 g) được phân tách trên cột silica gel, rửa giải gradient với hệ dung môi có độ phân cực tăng dần CH₂Cl₂/MeOH (100/0, 50/1, 10/1, 1/1) thu được bốn phân đoạn, SLE1- SLE4, tương ứng. Phân đoạn SLE2 được phân đoạn trên cột silica gel với hệ dung môi chạy cột CH₂Cl₂/MeOH (30/1) thu được 4 phân đoạn nhỏ SLE2A- SLE2D. Phân đoạn SLE2A (167 mg) được tinh chế trên cột HPLC bằng cách sử dụng dung môi ACN 35% trong nước thu được các hợp chất **SL3** (30,2 mg, t_R = 38,6 phút) và **SL2** (8,9 mg, t_R = 41,3 phút). Phân đoạn SLE2C (128 mg) được phân lập trên cột HPLC điều chế sử dụng dung môi ACN 27% thu được hợp chất **SL18** (52,3 mg, t_R = 35,6 phút) và **SL7** (5,3 mg, t_R = 40,3 phút).

Phân đoạn SLE2D (156 mg) được tách trên cột HPLC bằng cách sử dụng ACN 25% thu được hợp chất **SL9** (6,2 mg, $t_R = 31,7$ phút).

Phần cặn nước được sắc ký trên cột Diaion HP-20 rửa giải bằng methanol/nước (gradient) với tỷ lệ % methanol lần lượt là 25%, 50%, 75% và 100 % thu được 4 phân đoạn là SLW1 (29,0 g), SLW2 (42,0 g) và SLW3 (18,0 g) và SLW4 (21,0 g). Phân đoạn SLW2 (42,0 g) được phân lập trên cột silica gel, rửa giải bằng hệ dung môi dichloromethane/methanol (20/1, 5/1, 1/1 và 0/1, v/v, mỗi lần 2,5 lít) thu được bốn phân đoạn nhỏ hơn, SLW2A- SLW2D. Phân đoạn SLW2A (154 mg) được phân tách trên cột HPLC bằng cách sử dụng dung môi ACN 22% trong nước thu được hợp chất **SL17** (16,6 mg, $t_R = 37,7$ phút) và **SL12** (23,9 mg, $t_R = 40,2$ phút). Phân đoạn SLW2C (135 mg) được phân tách trên cột HPLC với dung môi ACN 30% trong nước thu được hợp chất **SL20** (13,6 mg, $t_R = 36,2$ phút) và **SL11** (9,9 mg, $t_R = 43,4$ phút). Phân đoạn SLW2D (176 mg) được điều chế trên cột HPLC với dung môi ACN 16% trong nước thu được hợp chất **SL6** (10,0 mg, $t_R = 25,2$ phút) và hợp chất **SL19** (9,5 mg, $t_R = 27,7$ phút).

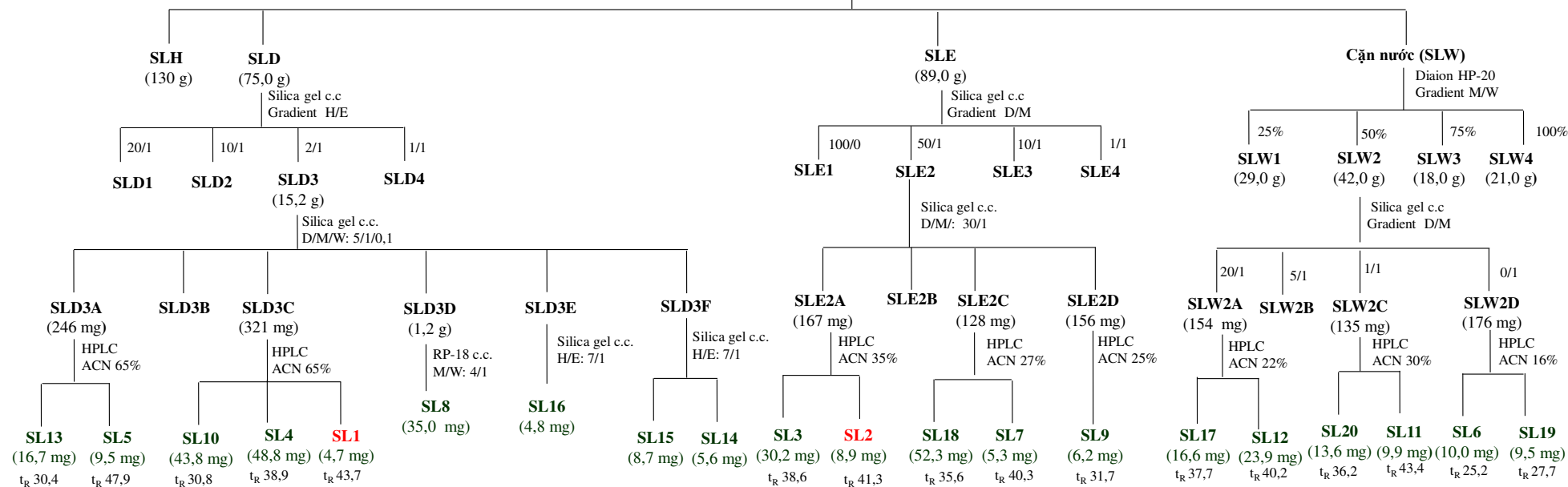
***Syzygium cerasiforme* (SL)** (9 kg cành lá khô, nghiền nhỏ)

ACN : Acetonitrile E : Ethyl acetate
 D : Dichloromethane H : *n*-Hexane
 c.c : column chromatography M : Methanol
 HPLC : J'sphere ODS-H80, 250 x 20,0 mm I.D, 3ml/min. W : Nước

*Chiết với methanol (3 lần × 20 L, 10h),
 sau đó cất loại bỏ dung môi*

Cặn chiết methanol (430,0 g)

*Bổ sung nước và chiết phân lớp lần lượt với H, D, E
 Sau đó cất quay thu hồi dung môi*



Hình 3.1. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ loài *S. cerasiforme*

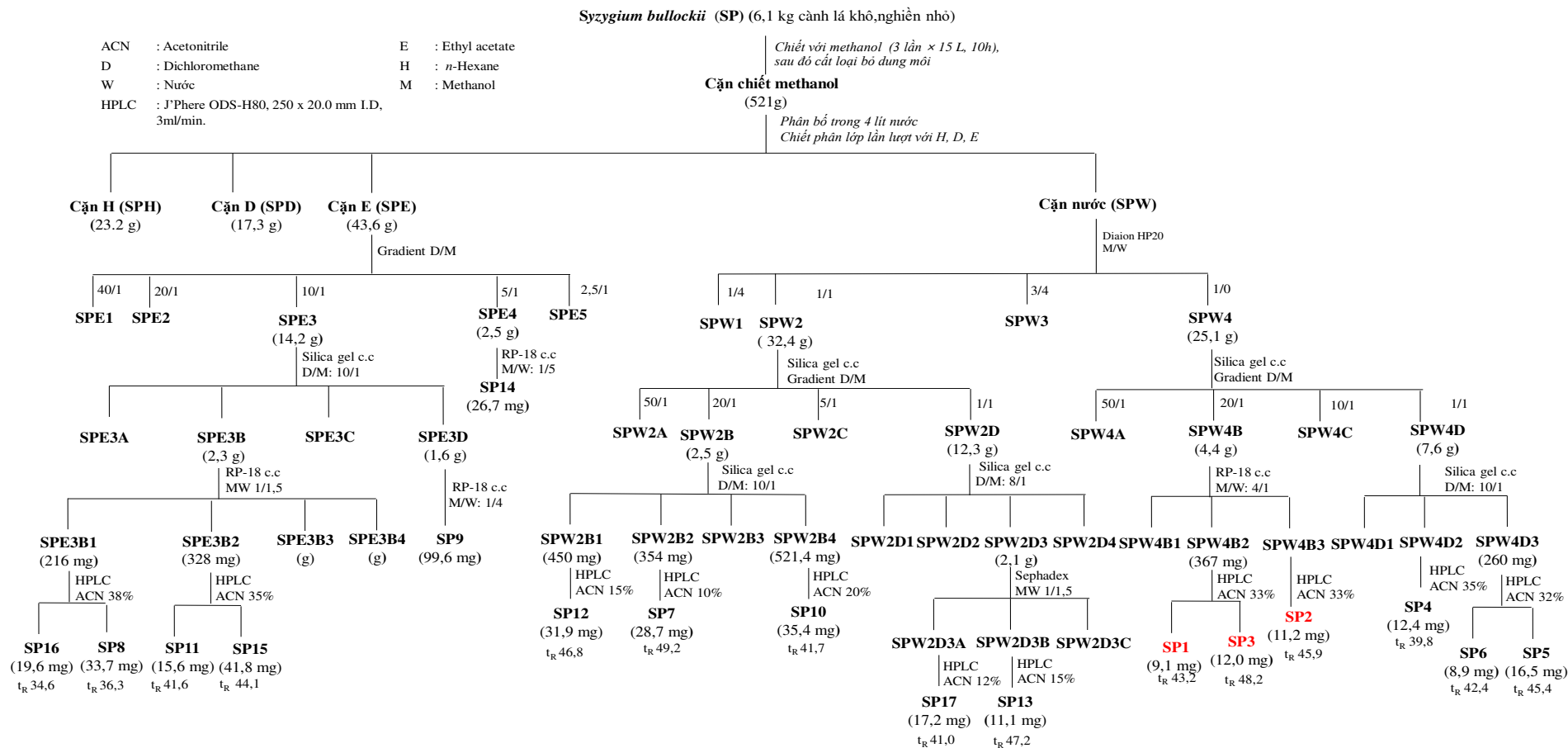
3.1.2. Phân lập các hợp chất từ loài *S. bullockii*

Mẫu cành, lá của loài *S. bullockii* được phơi khô và nghiền thành dạng bột (6,1 kg) được chiết xuất bằng siêu âm với methanol (3 lần x 15 lít) trong 1 giờ, sau đó cất loại dung môi thu được cạn chiết methanol (521 g). Cặn chiết này được hòa tan trong H₂O và chiết phân đoạn lần lượt với *n*-hexane, dichloromethane và ethyl acetate rồi tiến hành cô quay ở áp suất giảm thu được các cặn tương ứng, SPH (23,2 g), SPD (17,3 g), SPE (43,6 g) và lớp nước (SPW).

Phần cặn SPE (43,6 g) được sắc ký trên cột silica gel rửa giải gradient bằng hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH (40/1, 20/1, 10/1, 5/1 và 2,5/1, v/v, mỗi lần 1,3 lít) thu được năm phân đoạn tương ứng SPE1-SPE5. Phân đoạn SPE3 (14,2 g) được phân lập trên cột silica gel rửa giải bằng hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH (10/1, v/v) thu được bốn phân đoạn nhỏ hơn, SPE3A-SPE3D. Phân đoạn SPE3B (2,3 g) tiếp tục được phân lập trên cột pha đảo R-18, rửa giải bằng MeOH/H₂O (1/1,5, v/v) thu được bốn phân đoạn, SPE3B1-SPE3B4. Phân đoạn SPE3B1 (216 mg) được phân tách trên cột HPLC sử dụng dung môi ACN 38% trong nước thu được các hợp chất **SP16** (19,6 mg, *t_R* = 34,6 phút) và **SP8** (33,7 mg, *t_R* = 36,2 phút). Phân đoạn SPE3B2 (328 mg) cũng được phân tách trên cột HPLC với dung môi ACN 35% trong nước thu được hai hợp chất **SP11** (15,6 mg, *t_R* = 41,6 phút) và **SP15** (41,8 mg, *t_R* = 44,1 phút). Phân đoạn SPE3D (1,6 g) được phân lập trên cột sắc ký pha đảo RP-18 rửa giải bằng MeOH/H₂O (1/4, v/v) thu được hợp chất **SP9** (99,6 mg). Phân đoạn SPE4 (2,5 g) được phân lập trên cột pha đảo RP-18 rửa giải bằng hệ dung môi MeOH/H₂O (1/5, v/v) thu được hợp chất **SP14** (26,7 mg).

Phần cặn nước SPW được rửa giải trên cột Diaion (HP-20) bằng MeOH/H₂O với tỷ lệ tăng dần của dung môi MeOH (1/4, 1/1, 3/4 và 1/0, v/v, mỗi lần 3 lít) thu được bốn phân đoạn tương ứng là SPW1-SPW4. Phân đoạn SPW2 (32,4 g) được phân lập trên cột silica gel rửa giải gradient bằng hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH (50/1, 20/1, 5/1, 1/1, v/v; mỗi lần 1,0 lít) thu được bốn phân đoạn, SPW2A-SPW2D. Phân đoạn SPW2B (2,5g) được phân lập trên cột silica gel rửa giải bằng CH₂Cl₂/MeOH (10/1, v/v) thu được bốn phân đoạn nhỏ hơn, SPW2B1-SPW2B4. Phân đoạn SPW2B1 (450 mg) được tinh chế trên cột HPLC điều chế, dung môi ACN 15% trong nước thu được hợp chất **SP12** (31,9 mg, *t_R* = 46,8 phút). Phân đoạn SPW2B2 (354 mg) được tinh chế trên HPLC (ACN 10%) thu được hợp chất **SP7** (28,7 mg, *t_R* = 49,2 phút). Phân đoạn SPW2B4 (521,4 mg) được tinh chế trên HPLC (ACN 20%) thu được hợp chất **SP10** (35,4 mg, *t_R* = 41,7 phút). Phân đoạn SPW2D (12,3 g) được sắc ký trên cột silica gel rửa giải bằng hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH (8/1, v/v)

thu được bốn phân đoạn nhỏ, SPW2D1-SPW2D4. Phân đoạn SPW2D3 (2,1 g) được phân tách trên cột sephadex, rửa giải bằng hệ dung môi MeOH/H₂O (1/1,5, v/v) thu được ba phân đoạn nhỏ hơn, SPW2D3A-SPW2D3C. Phân đoạn nhỏ SPW2D3A được tinh chế trên cột HPLC sử dụng dung môi ACN 12% trong nước thu được hợp chất **SP17** (17,2 mg, t_R = 41,0 phút), còn phân đoạn nhỏ SPW2D3B được tinh chế trên cột HPLC với ACN 15% trong nước thu được hợp chất **SP13** (11,1 mg, t_R = 47,2 phút). Phân đoạn SPW4 (25,1 g) được sắc ký trên cột silica gel rửa giải gradient bằng hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH (50/1, 20/1, 10/1, 5/1; mỗi lần 1,0 lít) thu được bốn phần, SPW4A-SPW4D. Phần SPW4B (4,4 g) được phân lập trên cột pha đảo RP-18, rửa giải bằng hệ dung môi MeOH/H₂O (4/1, v/v) thu được ba phân đoạn SPW4B1-SPW4B3. Phân đoạn SPW4B2 (367 mg) được điều chế trên cột HPLC điều chế với dung môi ACN 33% trong nước thu được hai hợp chất **SP1** (9,1 mg, t_R = 43,2 phút) và **SP3** (12,0 mg, t_R = 48,2 phút). Phân đoạn SPW4B3 được phân tách trên cột HPLC với dung môi ACN 33% trong nước thu được hợp chất **SP2** (11,2 mg, t_R = 45,9 phút). Phần SPW4D (7,6 g) được sắc ký trên cột silica gel rửa giải bằng hệ CH₂Cl₂/MeOH (10/1, v/v) thu được ba phân đoạn, SPW4D1-SPW4D3. Hợp chất **SP4** (12,4 mg) thu được khi tinh chế phân đoạn SPW4D2 trên cột HPLC sử dụng dung môi ACN 35% trong nước với t_R = 39,8 phút. Phân đoạn SPW4D3 (260 mg) được phân tách trên HPLC (ACN 32%) thu được hợp chất **SP6** (8,9 mg, t_R = 42,4 phút) và **SP5** (16,5 mg, t_R = 45,4 phút).



Hình 3.2. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ loài *S. bullockii*

3.1.3. Phân lập các hợp chất từ loài *S. attopeuense*

Mẫu lá và cành tươi loài *S. attopeuense* đem sấy khô thu được 6,8 kg, sau đó được nghiền và siêu âm với methanol (3 lần $\times$ 10 lít) trong 4 giờ. Dịch chiết methanol này đem cất loại bỏ dung môi ở áp suất thấp thu được 550 gam cặn MeOH. Cặn chiết MeOH được hòa tan vào nước và chiết phân lớp bằng các dung môi *n*-hexane, dichloromethane, ethyl acetate. Các dịch chiết sau khi cất quay dưới áp suất giảm thu được các cặn tương ứng SAH, SAD, SAE và cặn lớp nước (SAW).

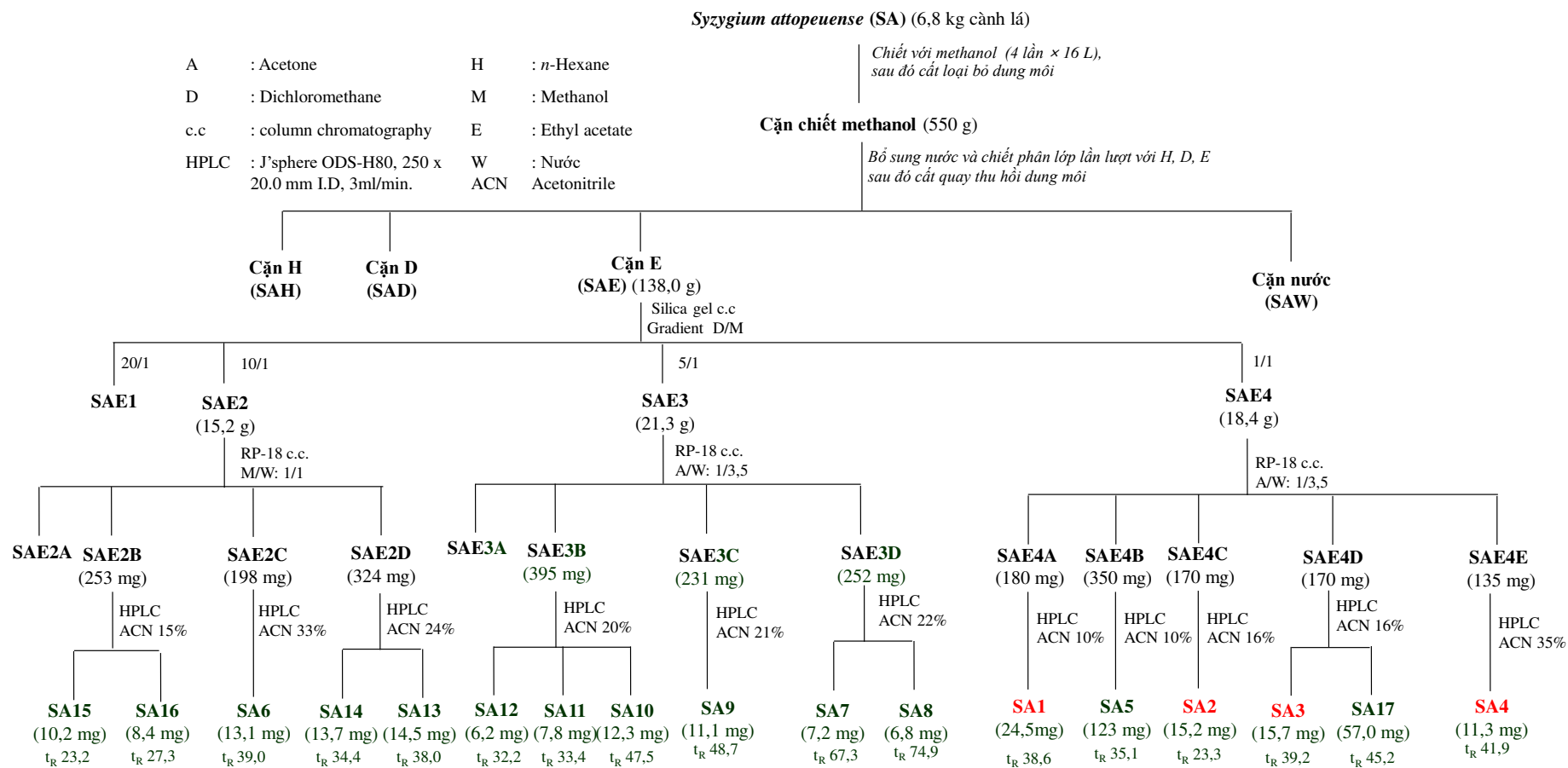
Cặn ethyl acetate SAE (138,0 g) được tiến hành phân tách trên cột silica gel, rửa giải gradient với hệ dung môi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20/1, 10/1, 5/1 và 1/1, v/v) thu được 4 phân đoạn SAE1-SAE4.

Phân đoạn SAE2 (15,2 g) được đưa lên cột sắc ký pha đảo RP-18 hệ dung môi rửa giải $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1, v/v) thu được 4 phân đoạn SAE2A-SAE2D. Phân đoạn SAE2B (253 mg) tiếp tục được tinh chế trên cột HPLC điều chế sử dụng dung môi ACN 15% trong nước thu được hợp chất **SA15** (10,2 mg, $t_R = 23,2$ phút) và **SA16** (8,4 mg, $t_R = 27,3$ phút). Phân đoạn SAE2C (198 mg) được tinh sạch trên cột HPLC với dung môi ACN 33% thu được hợp chất tinh khiết **SA6** (13,1 mg, $t_R = 39,0$ phút). Phân đoạn SAE2D (324 mg) cũng được phân tách trên cột HPLC sử dụng dung môi ACN 24% thu được hai hợp chất **SA14** (13,7 mg, $t_R = 34,4$ phút) và **SA13** (14,5 mg, $t_R = 38,0$ phút).

Phân đoạn SAE3 (21,3 g) được phân tách trên cột pha đảo RP-18 với hệ dung môi rửa giải acetone/ H_2O (1/3,5, v/v) thu được 4 phân đoạn nhỏ hơn, SAE3A-SAE3D. Tiếp theo, tiến hành phân tách phân đoạn SAE3B (395 mg) trên cột HPLC sử dụng dung môi ACN 20% thu được hợp chất **SA12** (6,2 mg, $t_R = 32,2$ phút), **SA11** (7,8 mg, $t_R = 33,4$ phút) và **SA10** (12,3 mg, $t_R = 47,5$ phút). Phân đoạn SAE3C (231 mg) được điều chế bằng cột HPLC với dung môi ACN 21% trong nước thu được hợp chất **SA9** (11,1 mg, $t_R = 48,7$ phút). Còn phân đoạn SAE3D (252 mg) được phân tách trên cột HPLC sử dụng dung môi ACN 22% trong nước thu được hợp chất **SA7** (7,2 mg, $t_R = 67,3$ phút) và **SA8** (6,8 mg, $t_R = 74,9$ phút).

Phân đoạn SAE4 (18,4 g) được phân lập trên cột sắc ký pha đảo RP-18, rửa giải với hệ dung môi acetone/ H_2O (1/3,5, v/v) thu được 5 phân đoạn nhỏ SAE4A-SAE4E. Phân đoạn SAE4A (180 mg) được phân tách trên cột HPLC sử dụng dung môi ACN 10% trong nước thu được hợp chất **SA1** (24,5 mg, $t_R = 23,9$ phút). Phân đoạn SAE4B (350 mg) cũng được phân tách trên cột HPLC với dung môi ACN 10% trong nước thu được chất **SA5** (123 mg, $t_R = 35,1$ phút). Phân đoạn SAE4C (170 mg) được tinh chế trên cột HPLC với ACN 16% trong nước thu được hợp chất **SA2** (15,2

mg, $t_R = 23,3$ phút). Phân đoạn SAE4 (170 mg) được tinh chế trên cột HPLC sử dụng dung môi ACN 16% trong nước thu được hợp chất **SA3** (15,7 mg, $t_R = 39,2$ phút) và **SA17** (57,0 mg, $t_R = 45,2$ phút). Phân đoạn SAE4E (135 mg) được tinh chế trên cột HPLC sử dụng dung môi ACN 35% trong nước thu được hợp chất **SA4** (11,3 mg, $t_R = 41,9$ phút).



Hình 3.3. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ loài S. attopeuense

3.2. Thông số vật lý và dữ kiện phổ của các hợp chất phân lập được

3.2.1. Loài *S. cerasiforme*

3.2.1.1. Hợp chất **SL1**: 5,7-Dihydroxy-2-isopropyl-6,8-dimethyl-4H-chromen-4-one (hợp chất mới).

Chất có dạng tinh thể hình kim màu vàng nhạt, nhiệt độ nóng chảy: 178-179 °C. Phổ UV (MeOH): $\lambda_{\max}$ 262, 300 nm. Phổ IR (KBr): $\nu_{\max}$ 3424 (píc rộng), 2970, 1660, 1624, 1566, 1248, 1142 cm^{-1} . Phổ (+)-HR-ESI-MS m/z : 249,1123 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4]^+$: 249,1121 ($\Delta = + 2,8$ ppm). Phổ (-)-HR-ESI-MS m/z : 247,0975 $[\text{M}-\text{H}]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4]^-$: 247,0976 ($\Delta = - 0,4$ ppm). Công thức phân tử (CTPT): $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$. M = 248. Số liệu phổ ^1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.1.

3.2.1.2. Hợp chất **SL2**: 5,7-Dihydroxyflavanone 7-O- β -D-(6''-galloyl glucopyranoside) (hợp chất mới)

Chất có dạng tinh thể hình kim màu vàng nhạt, nhiệt độ nóng chảy: 223-225 °C. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: -37,8 (c 0,1, MeOH). Phổ UV (MeOH): $\lambda_{\max}$ 280 nm. Phổ IR (KBr): $\nu_{\max}$ 3376 (píc rộng), 1639, 1075 cm^{-1} . Phổ CD (MeOH) θ (λ nm): -7,1 (290), + 1,25 (314) mdeg. Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 571,1443 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_{13}]^+$: 571,1446 ($\Delta = + 0,5$ ppm); m/z 593,1292 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_{13}\text{Na}]^+$: 593,1266 ($\Delta = - 4,4$ ppm). Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 569,1301 $[\text{M}-\text{H}]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{O}_{13}]^-$: 569,1301 ($\Delta = -1,0$ ppm); m/z 605,1068 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_{13}\text{Cl}]^-$: 605,1067 ($\Delta = - 0,1$ ppm). CTPT: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_{13}$. M = 570. Số liệu phổ ^1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.2.

3.2.1.3. Hợp chất **SL3**: Pinocembrin-7-O- β -D-glucopyranoside

Chất rắn màu trắng. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: -35 (c = 0,01, MeOH). Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 419,1340 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_9]^+$: 419,1337 ($\Delta = - 0,7$ ppm). CTPT: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_9$. M = 418. Số liệu phổ ^1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.3.

3.2.1.4. Hợp chất **SL4**: Strobopinin

Chất rắn không màu. Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 271,0964 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_4]^+$: 271,0965 ($\Delta = + 0,3$ ppm). Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 305,0575 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Cl}]^-$: 305,0586 ($\Delta = + 3,6$ ppm). Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 269,0819 $[\text{M}-\text{H}]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_4]^-$: 269,0819 ($\Delta = 0$ ppm). CTPT: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$. M = 270. Số liệu phổ ^1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.4.

3.2.1.5. Hợp chất **SL5**: *Demethoxymatteucinol*

Chất có dạng tinh thể hình kim màu vàng nhạt. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: -45,7 ($c = 0,1$, MeOH). Nhiệt nóng chảy 202-210 °C. UV: $\lambda_{\max}$ 210, 295, 360 nm. Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 285,1125 $[M+H]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{17}H_{17}O_4]^+$: 285,1121 ($\Delta = -1,4$ ppm). Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 569,1301 $[M-H]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{17}H_{15}O_4]^-$: 569,1301 ($\Delta = 0$ ppm). CTPT: $C_{17}H_{16}O_4$. $M = 284$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.4.

3.2.1.6. Hợp chất **SL6**: *(2S)-Hydroxynaringenin-7-O- β -D-glucopyranoside*

Chất dạng bột vô định hình màu vàng nhạt. Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 451,1232 $[M+H]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{21}H_{23}O_{11}]^+$: 451,1235 ($\Delta = -0,7$ ppm); m/z : 473,1074 $[M+Na]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{21}H_{22}O_{11}Na]^+$: 473,1054 ($\Delta = -4,2$ ppm). Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 449,1088 $[M-H]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{21}H_{21}O_{11}]^-$: 449,1089 ($\Delta = -0,2$ ppm). CTPT: $C_{21}H_{22}O_{11}$. $M = 450$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.5.

3.2.1.7. Hợp chất **SL7**: *Afzelin*

Chất dạng bột màu vàng. Nhiệt nóng chảy 170-175 °C. Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 433,1131 $[M+H]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{21}H_{21}O_{10}]^+$: 433,1129 ($\Delta = -0,4$ ppm). CTPT: $C_{21}H_{20}O_{10}$. $M = 432$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.6.

3.2.1.8. Hợp chất **SL8**: *Quercetin*

Chất dạng bột tinh thể màu vàng. Nhiệt nóng chảy 310-315 °C. Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 303,0500 $[M+H]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{15}H_{11}O_7]^+$: 303,0499 ($\Delta = -0,3$ ppm). Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 301,0356 $[M-H]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{15}H_9O_7]^-$: 301,0354 ($\Delta = -0,7$ ppm). CTPT: $C_{15}H_{10}O_7$. $M = 302$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.6.

3.2.1.9. Hợp chất **SL9**: *Kaplanin*

Chất dạng tinh thể hình kim màu vàng. Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 431,1338 $[M+H]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{22}H_{23}O_9]^+$: 431,1337 ($\Delta = -0,2$ ppm). CTPT: $C_{22}H_{22}O_9$. $M = 430$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.7.

3.2.1.10. Hợp chất **SL10**: *Endoperoxide G3*

Chất dạng dạng dầu không màu. Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 267,1241 $[M-H]^-$. Tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{14}H_{19}O_5]^-$: 267,1237 ($\Delta = +1,5$ ppm). CTPT: $C_{14}H_{20}O_5$. $M = 268$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.8.

3.2.1.11. Hợp chất **SL11**: *Grasshopper ketone*

Chất dạng bột vô định hình. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: -62,7 ($c = 0,8$, MeOH). Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 225,1485 $[M+H]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{13}H_{21}O_3]^+$: 225,1485 ($\Delta = 0$ ppm); m/z 247,1302 $[M+Na]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{13}H_{20}O_3Na]^+$: 247,1305 ($\Delta = +1,2$ ppm). CTPT: $C_{13}H_{20}O_3$. $M = 224$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.9.

3.2.1.12. Hợp chất **SL12**: *Vomifoliol*

Chất rắn màu trắng. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: +218 ($c = 0,1$ MeOH). Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 225,1484 $[M+H]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{13}H_{21}O_3]^+$: 225,1485 ($\Delta = +0,4$ ppm); m/z 247,1307 $[M+Na]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{13}H_{20}O_3Na]^+$: 247,1305 ($\Delta = -0,8$ ppm). CTPT: $C_{13}H_{20}O_3$. $M = 224$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.10.

3.2.1.13. Hợp chất **SL13**: *Litseagermacrane*

Chất dạng keo không màu. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: +10,7 ($c = 0,1$, $CHCl_3$). Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 237,1849 $[M+H]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{15}H_{25}O_2]^+$: 237,1849 ($\Delta = -0$ ppm); m/z 259,1671 $[M+Na]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{15}H_{24}O_2Na]^+$: 259,1669 ($\Delta = -0,7$ ppm). CTPT: $C_{15}H_{24}O_2$. $M = 236$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.11.

3.2.1.14. Hợp chất **SL14**: *Betulonic acid*

Chất có dạng tinh thể không màu. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: +43,6 ($c = 0,1$, MeOH). Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 455,3521 $[M+H]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{30}H_{47}O_3]^+$: 455,3520 ($\Delta = -0,2$ ppm); m/z 472,3768 $[M+NH_4]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{30}H_{50}O_3N]^+$: 472,3785 ($\Delta = +3,6$ ppm). CTPT: $C_{30}H_{46}O_3$. $M = 454$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.12.

3.2.1.15. Hợp chất **SL15**: *3-Epibetulinic acid*

Chất có dạng tinh thể không màu. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: +41,7 ($c = 0,1$, MeOH). CTPT: $C_{30}H_{48}O_3$. $M = 456$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.13.

3.2.1.16. Hợp chất **SL16**: *7 α -Methoxy-stigmast-5-en-3 β -ol* (*Schleicheol 2*)

Chất có dạng tinh thể hình kim. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: -45,0 ($c = 0,1$, MeOH). CTPT: $C_{30}H_{52}O_2$. $M = 444$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.14.

3.2.1.17. Hợp chất **SL17**: *(7S,8R)-Dihydrodehydrodiconiferyl alcohol*

Chất có dạng tinh thể không màu. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: -18,4 ($c = 0,1$, MeOH). Phổ ECD (MeOH) $\theta_{(\lambda, nm)}$ mdeg: +0,78₍₂₄₃₎, +0,43₍₂₉₁₎. Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 361,1659 $[M+H]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{20}H_{25}O_6]^+$: 361,1646 ($\Delta = -3,6$ ppm); m/z 383,1465 $[M+Na]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{20}H_{24}O_6Na]^+$: 383,1465 ($\Delta = 0$ ppm); m/z 378,1918 $[M+NH_4]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{20}H_{28}O_6N]^+$: 378,1911 ($\Delta = 1,8$ ppm). Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 359,1502 $[M-H]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{20}H_{23}O_6]^-$: 359,1500 ($\Delta = -0,6$ ppm). CTPT: $C_{20}H_{24}O_6$. $M = 360$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.15.

3.2.1.18. Hợp chất **SL18**: Benzyl-6'-O-galloyl- β -D-glucopyranoside

Chất dạng bột vô định hình màu trắng. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: -24,8 ($c = 0,1$, MeOH). Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 421,1140 $[M-H]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{20}H_{21}O_{10}]^-$: 421,1140 ($\Delta = 0$ ppm); m/z 457,0894 $[M+Cl]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{20}H_{22}O_{10}Cl]^-$: 457,0907 ($\Delta = -2,8$ ppm). CTPT: $C_{20}H_{22}O_{10}$. $M = 422$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.16.

3.2.1.19. Hợp chất **SL19**: 3-Methoxy-4-hydroxyphenol 1-O- β -D-(6'-O-galloyl)-glucopyranoside

Chất dạng bột vô định hình màu trắng. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: -29,3 ($c = 0,1$, MeOH). Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 453,1029 $[M-H]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{20}H_{21}O_{12}]^-$: 453,1028 ($\Delta = +0,2$ ppm). CTPT: $C_{20}H_{22}O_{12}$. $M = 454$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.16.

3.2.1.20. Hợp chất **SL20**: Secoisolariciresinol

Chất dạng bột vô định hình. Phổ ECD không cho hiệu ứng Cotton. Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 363,1803 $[M+H]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{20}H_{27}O_6]^+$: 363,1802 ($\Delta = -0,3$ ppm); m/z 380,2066 $[M+NH_4]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $C_{20}H_{30}O_6N$: 380,2068 ($\Delta = +0,5$ ppm). Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 361,1657 $[M-H]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $C_{20}H_{25}O_6$: 361,1657 ($\Delta = 0$ ppm); m/z 397,1412 $[M+Cl]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{20}H_{26}O_6Cl]^-$: 397,1423 ($\Delta = -2,8$ ppm). CTPT: $C_{20}H_{26}O_6$. $M = 362$. Số liệu phổ 1H NMR (500 MHz) và ^{13}C NMR (125 MHz): xem Bảng 4.17.

3.2.2. Loài *S.bullockii*

3.2.2.1. Hợp chất **SP1**: Syzybulloside A (2 α ,3 β ,6 α -trihydroxyurs-12,20(30)-dien-28-oic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester) (hợp chất mới)

Chất dạng bột không màu, nhiệt độ nóng chảy: 221-223 °C. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: +27,6 ($c = 0,05$, MeOH). IR (KBr): ν_{max} (cm⁻¹) 3404, 2927, 1734, 1646, 1070.

Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 683,3563 $[M + Cl]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{36}H_{56}O_{10}Cl]^-$: 683,3567 ($\Delta = + 0,6$ ppm). CTPT: $C_{36}H_{56}O_{10}$. $M = 648$. Số liệu phổ 1H NMR (500 MHz) và ^{13}C NMR (125 MHz): Bảng 4.18.

3.2.2.2. Hợp chất **SP2**: *Syzybulloside B (2 α ,3 β ,6 α -trihydroxyurs-12-en-28-oic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester) (hợp chất mới)*

Chất dạng bột không màu, nhiệt độ nóng chảy: 217-219 °C. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: +28,3 ($c = 0,05$, MeOH). Phổ IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) 3416, 2924, 1733, 1658, 1069. Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 685,3726 $[M + Cl]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{36}H_{58}O_{10}Cl]^-$: 685,3714 ($\Delta = - 1,7$ ppm). CTPT: $C_{36}H_{58}O_{10}$. $M = 650$. Số liệu phổ 1H NMR (500 MHz) và ^{13}C NMR (125 MHz): xem Bảng 4.19.

3.2.2.3. Hợp chất **SP3**: *Syzybulloside C (2 α ,3 β ,6 α -trihydroxylup-20(29)-en-28-oic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester) (hợp chất mới)*

Chất dạng bột không màu, nhiệt độ nóng chảy: 218-220 °C. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: +7,5 ($c = 0,05$, MeOH). Phổ IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) 3395, 2931, 1734, 1645, 1070. Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 685,3716 $[M + Cl]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{36}H_{58}O_{10}Cl]^-$: 685,3714 ($\Delta = - 0,3$ ppm). CTPT: $C_{36}H_{58}O_{10}$. $M = 650$. Số liệu phổ 1H NMR (500 MHz) và ^{13}C NMR (125 MHz): xem Bảng 4.20.

3.2.3.2. Hợp chất **SP4**: *Syzygiumursanolide D (2 α ,3 β ,6 β ,23-tetrahydroxyurs-12,20(30)-dien-28-oic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester)*

Chất dạng bột không màu. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: +23,4 ($c = 0,05$, MeOH). Phổ IR (KBr): ν_{max} 3412, 1732, 1732, 1646, 1071 cm^{-1} . Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 699,3511 $[M + Cl]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{36}H_{56}O_{11}Cl]^-$: 699,3517 ($\Delta = + 0,8$ ppm). CTPT: $C_{36}H_{56}O_{11}$. $M = 664$. Số liệu phổ 1H NMR (500 MHz) và ^{13}C NMR (125 MHz): xem Bảng 4.21.

3.2.2.5. Hợp chất **SP5**: *Chebuloaside II*

Chất dạng bột vô định hình không màu. CTPT: $C_{36}H_{58}O_{11}$. $M = 666$. Số liệu phổ 1H NMR (500 MHz) và ^{13}C NMR (125 MHz): xem Bảng 4.22.

3.2.2.6. Hợp chất **SP6**: *2 α ,3 β ,6 β ,23-Tetrahydroxyurs-12-en-28-oic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester*

Chất dạng bột màu trắng. CTPT: $C_{36}H_{58}O_{11}$. $M = 666$. Số liệu phổ 1H NMR (500 MHz) và ^{13}C NMR (125 MHz): xem Bảng 4.23.

3.2.2.7. Hợp chất **SP7**: *Amarusine A*

Chất dạng bột vô định hình màu trắng. CTPT: $C_{17}H_{20}O_{10}$. $M = 384$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.24.

3.2.2.8. Hợp chất **SP8**: *Bergenin*

Chất có dạng tinh thể không màu. CTPT: $C_{14}H_{16}O_9$. $M = 328$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.25.

3.2.2.9. Hợp chất **SP9**: *11-O-Galloylbergenin*

Chất có dạng tinh thể hình kim. CTPT: $C_{21}H_{20}O_{13}$. $M = 480$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.25.

3.2.2.10. Hợp chất **SP10**: *Icariside B2*

Chất có dạng tinh thể hình kim không màu. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: $-101,4$ ($c = 1,0$, MeOH). Nhiệt độ nóng chảy: $171-175$ °C. CTPT: $C_{19}H_{30}O_8$. $M = 386$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.26.

3.2.2.11. Hợp chất **SP11**: *Megastigman-7-ene-3 β ,5 α ,6 α ,9-tetraol*.

Chất dạng bột vô định hình.. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: $-24,6$ ($c = 1,0$, MeOH). CTPT: $C_{13}H_{24}O_4$. $M = 244$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.27.

3.2.2.12. Hợp chất **SP12**: *Actinidioionoside*

Chất dạng bột vô định hình màu trắng. CTPT: $C_{19}H_{34}O_9$. $M = 406$. Số liệu phổ 1H NMR (500 MHz) và ^{13}C NMR (125 MHz): xem Bảng 4.28.

3.2.2.13. Hợp chất **SP13**: *Actinidioionoside 6'-O-gallate*

Chất dạng bột vô định hình. CTPT: $C_{26}H_{38}O_{13}$. $M = 558$. Số liệu phổ 1H NMR (500 MHz) và ^{13}C NMR (125 MHz): xem Bảng 4.28.

3.2.2.14. Hợp chất **SP14**: *Phloridzoid*

Chất dạng bột. CTPT: $C_{21}H_{24}O_{10}$. $M = 436$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.29.

3.2.2.15. Hợp chất **SP15**: *(+)-Catechin*

Chất có dạng tinh thể hình kim màu trắng. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: $+18,2$ ($c = 1,0$, MeOH). Nhiệt độ nóng chảy: $90-95$ °C CTPT: $C_{15}H_{14}O_6$. $M = 290$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.30.

3.2.2.16. Hợp chất **SP16**: *(+)-Gallocatechin*

Chất dạng bột vô định hình màu trắng. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: $+16,3$ ($c = 1,0$, MeOH). Nhiệt độ nóng chảy: $188-192$ °C. CTPT: $C_{15}H_{14}O_7$. $M = 306$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.30.

3.2.2.17. Hợp chất **SP17**: *Methyl gallate*

Chất có dạng tinh thể hình kim màu trắng. Nhiệt độ nóng chảy: 155-157 °C
CTPT: $C_8H_8O_5$. $M = 184$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz):
xem Bảng 4.31.

3.2.3. Loài *S. attpopeuense*

3.2.3.1. Hợp chất **SA1**: Syzyceroside A (1-[(Z)-styryl]-resorcin-2-carboxylic acid 5-O- β -D-glucopyranoside) (hợp chất mới)

Chất dạng bột vô định hình không màu. Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 419,1337 $[M+H]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{21}H_{23}O_9]^+$: 419,1337 ($\Delta = 0$ ppm); m/z 441,1158 $[M+Na]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{21}H_{22}O_9Na]^+$: 441,1156 ($\Delta = -0,5$ ppm). CTPT: $C_{21}H_{22}O_9$. $M = 418$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.32.

3.2.3.2. Hợp chất **SA2**: Syzyceroside B (muối natri của 6''-galloylglucopyranosylpinosylvic acid) (hợp chất mới).

Chất dạng bột vô định hình màu trắng. Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 615,1091 $[M+Na]^+$ (tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{28}H_{25}Na_2O_{13}]^+$: 615,1085, $\Delta = +0,5$ ppm). CTPT: $C_{28}H_{25}O_{13}Na$. $M = 592$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.33.

3.2.3.3. Hợp chất **SA3**: Syzyceroside C (6''-O-galloylglucopyranosylpinosylvic acid) (hợp chất mới).

Chất dạng bột vô định hình màu trắng ngà. Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 571,1462 $[M+H]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $C_{28}H_{27}O_{13}$: 571,1446 ($\Delta = +0,7$ ppm); m/z 593,1271 $[M+Na]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{28}H_{26}O_{13}Na]^+$: 593,1266 ($\Delta = -0,8$ ppm). Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 569,1304 $[M-H]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{28}H_{25}O_{13}]^-$: 569,1301 ($\Delta = -0,5$ ppm). CTPT: $C_{28}H_{26}O_{13}$. $M = 570$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.33.

3.2.3.4. Hợp chất **SA4**: Syzyceroside D (4'-O-[β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-glucopyranosyl]oxy-2'-hydroxy-6'-methoxydihydrochalcone) (hợp chất mới).

Chất dạng bột vô định hình không màu. Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 595,1995 $[M-H]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{28}H_{35}O_{14}]^-$: 595,2032; m/z 631,1778 $[M+Cl]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{28}H_{36}O_{14}Cl]^-$: 631,1799. Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 614,2438 $[M+NH_4]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{28}H_{40}O_{14}N]^+$: 614,2435. CTPT: $C_{28}H_{36}O_{14}$. $M = 596$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.34.

3.2.3.5. Hợp chất **SA5**: Gaylussacin (pinosylvic acid 5-O- β -D-glucopyranoside)-

Chất dạng bột vô định hình màu trắng ngà. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: -96,7 ($c = 0,8$, MeOH). Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 419,1337 $[M+H]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức: $[C_{21}H_{23}O_9]^+$: 419,1337 ($\Delta = 0$ ppm). CTPT: $C_{21}H_{22}O_9$. $M = 418$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.35.

3.2.3.6. Hợp chất SA6: Pinosilvin 3-O- β -D-glucopyranoside.

Chất dạng bột vô định hình màu vàng nhạt. Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 373,1294 $[M-H]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{20}H_{21}O_7]^-$: 373,1293 ($\Delta = -0,2$ ppm); m/z 409,1060 $[M+Cl]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{20}H_{22}O_7Cl]^-$: 409,1060 ($\Delta = 0$ ppm). CTPT: $C_{20}H_{22}O_7$. $M = 374$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.35.

3.2.3.7. Hợp chất SA7: Myricetin-3-O-(2''-O-galloyl)- α -L-rhamnopyranoside

Chất dạng bột vô định hình màu vàng nhạt. CTPT: $C_{28}H_{24}O_{16}$. $M = 616$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.36.

3.2.3.8. Hợp chất SA8: Myricetin-3-O-(3''-O-galloyl)- α -L-rhamnopyranoside

Chất dạng bột vô định hình màu vàng nhạt. CTPT: $C_{28}H_{24}O_{16}$. $M = 616$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.36.

3.2.3.9. Hợp chất SA9: Myricetin 3-O-(2''-O-galloyl)- α -arabinopyranoside.

Chất dạng bột vô định hình màu vàng nhạt. Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 603,0971 $[M+H]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức: $[C_{27}H_{23}O_{16}]^+$: 603,0981 ($\Delta = +1,6$ ppm). Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 601,0837 $[M-H]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{27}H_{21}O_{16}]^-$: 601,0835 ($\Delta = -0,3$ ppm). CTPT: $C_{27}H_{22}O_{16}$. $M = 602$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.37.

3.2.3.10. Hợp chất SA10: Myricetin-3-O- α -L-rhamnopyranoside

Chất dạng bột vô định hình màu vàng nhạt. CTPT: $C_{21}H_{20}O_{12}$. $M = 464$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.38.

3.2.3.11. Hợp chất SA11: Myricetin-3-O- β -D-glucopyranoside

Chất dạng bột vô định hình màu vàng nhạt. CTPT: $C_{21}H_{20}O_{13}$. $M = 480$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.39.

3.2.3.12. Hợp chất SA12: Myricetin-3-O- β -D-galactopyranoside

Chất dạng bột vô định hình màu vàng nhạt. CTPT: $C_{21}H_{20}O_{13}$. $M = 480$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.39.

3.2.3.13. Hợp chất SA13: Quercetin-3-O- α -rhamnopyranoside (Quercitrin)

Chất dạng bột vô định hình màu vàng. CTPT: $C_{21}H_{20}O_{11}$. $M = 448$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.40.

3.2.3.14. Hợp chất SA14: Quercetin 3-O- α -L-arabinopyranoside (Guaijaverin)

Chất dạng bột vô định hình màu vàng. CTPT: $C_{20}H_{18}O_{11}$. $M = 434$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.40.

3.2.3.15. Hợp chất **SA15**: (+)-Gallocatechin

Chất dạng bột màu trắng. Độ quay cực riêng $[\alpha]_D^{25}$: +16,3 ($c = 1,0$, MeOH). Nhiệt độ nóng chảy: 188-192 °C CTPT: $C_{15}H_{14}O_7$. $M = 306$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.41.

3.2.3.16. Hợp chất **SA16**: (-)-Epigallocatechin

Chất dạng bột vô định hình màu trắng. CTPT: $C_{15}H_{14}O_7$. $M = 306$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.41.

3.2.3.17. Hợp chất **SA17**: Ellagic acid 3,3',4'-tri-O-methyl ether 4-O- β -D-glucopyranoside.

Chất dạng tinh thể màu trắng. Phổ (+)-HR-ESI-MS: m/z 507,1134 $[M+H]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $C_{23}H_{23}O_{13}$: 507,1133 ($\Delta = -0,2$ ppm); m/z 524,1395 $[M+NH_4]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{23}H_{26}O_{13}N]^+$: 524,1399 ($\Delta = +0,7$ ppm); m/z 529,0972 $[M+Na]^+$, tính toán lý thuyết cho công thức $C_{23}H_{22}O_{13}Na$: 529,0953 ($\Delta = -3,6$ ppm). Phổ (-)-HR-ESI-MS: m/z 541,0753 $[M+Cl]^-$, tính toán lý thuyết cho công thức $C_{23}H_{22}O_{13}Cl$: 541,0754 ($\Delta = +0,2$ ppm). CTPT: $C_{23}H_{22}O_{13}$. $M = 506$. Số liệu phổ 1H NMR (600 MHz) và ^{13}C NMR (150 MHz): xem Bảng 4.42.

3.3. Kết quả thử hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của các hợp chất phân lập được

Hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của các hợp chất phân lập được trên dòng tế bào RAW264.7 được kích thích với LPS được thực hiện theo phương pháp mô tả trong mục 2.2.3. Nồng độ NO trong môi trường thực nghiệm được xác định thông qua phản ứng Griess.

3.3.1. Hoạt tính ức chế NO của các hợp chất phân lập từ loài *S. cerasiforme*

Kết quả thử hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của các hợp chất phân lập được từ loài *S. cerasiforme* thể hiện ở Bảng 3.1:

Bảng 3.1. Kết quả thử hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của các hợp chất **SL1-SL20**

Hợp chất	% tế bào sống sót [#]	IC ₅₀ (μ M)	Hợp chất	% tế bào sống sót [#]	IC ₅₀ (μ M)
SL1	100,00	12,28 $\pm$ 1,15	SL11	98,27	51,72 $\pm$ 2,85
SL2	99,25	8,52 $\pm$ 1,62	SL12	98,67	45,28 $\pm$ 2,18
SL3	97,09	7,68 $\pm$ 0,87	SL13	99,12	33,38 $\pm$ 0,78
SL4	99,56	42,27 $\pm$ 1,29	SL14	98,13	51,09 $\pm$ 2,13
SL5	99,11	45,13 $\pm$ 2,16	SL15	97,66	54,17 $\pm$ 2,34
SL6	99,25	9,67 $\pm$ 0,57	SL16	96,03	39,54 $\pm$ 1,32

SL7	99,24	86,52 ± 2,98	SL17	95,77	6,98 ± 0,57
SL8	99,12	53,71 ± 1,23	SL18	95,11	33,17 ± 0,78
SL9	98,26	45,12 ± 0,98	SL19	95,23	25,51 ± 1,02
SL10	98,67	6,69 ± 0,34	SL20	98,12	58,12 ± 2,34
L-NMMA^a	90,83	32,5 ± 1,00			

^aĐối chứng dương, # ở nồng độ 100 µM

3.3.2. Hoạt tính ức chế NO của các hợp chất phân lập từ loài *S. bullockii*

Kết quả thử hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của các hợp chất phân lập được từ loài *S. bullockii* thể hiện ở Bảng 3.2:

Bảng 3.2. Kết quả thử hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của các hợp chất SP1-SP17

Hợp chất	% tế bào sống sót [#]	IC ₅₀ (µM)	Hợp chất	% tế bào sống sót [#]	IC ₅₀ (µM)
SP1	94,32	11,58 ± 0,71	SP10	95,78	1,42 ± 0,19
SP2	94,85	13,61 ± 2,55	SP11	91,25	58,08 ± 2,38
SP3	96,04	6,93 ± 0,41	SP12	94,85	13,70 ± 1,25
SP4	97,85	7,09 ± 0,62	SP13	97,58	8,59 ± 0,68
SP5	98,86	7,20 ± 0,51	SP14	94,46	5,71 ± 0,61
SP6	97,41	7,91 ± 0,95	SP15	98,98	6,47 ± 0,69
SP7	81,57	1,89 ± 0,29	SP16	94,15	4,23 ± 0,66
SP8	92,39	9,06 ± 0,55	SP17	94,32	11,30 ± 0,14
SP9	97,43	11,95 ± 0,82	L-NMMA^a	86,76	33,8 ± 2,6

^a đối chứng dương, # ở nồng độ 100 µM

3.3.3. Hoạt tính ức chế NO của các hợp chất phân lập từ loài *S. attopeuense*

Kết quả thử hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của các hợp chất phân lập được từ loài *S. attopeuense* thể hiện ở Bảng 3.3:

Bảng 3.3. Kết quả thử hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của các hợp chất SA1-SA17

Hợp chất	% tế bào sống sót #	IC ₅₀ (µM)	Hợp chất	% tế bào sống sót #	IC ₅₀ (µM)
SA1	94,21	18,37 ± 1,38	SA10	97,01	95,14 ± 3,67
SA2	89,68	31,23 ± 2,18	SA11	99,12	> 100
SA3	88,38	35,12 ± 2,53	SA12	97,22	> 100
SA4	93,67	>100	SA13	95,71	98,46 ± 3,51
SA5	87,17	34,89 ± 2,13	SA14	99,26	> 100
SA6	77,22	28,24 ± 1,79	SA15	97,72	78,35 ± 1,66
SA7	94,59	88,55 ± 1,78	SA16	97,72	76,39 ± 2,41
SA8	98,21	89,85 ± 2,08	SA17	98,32	> 100
SA9	99,72	> 100	Dexamethasone*	97,88	15,37 ± 1,42

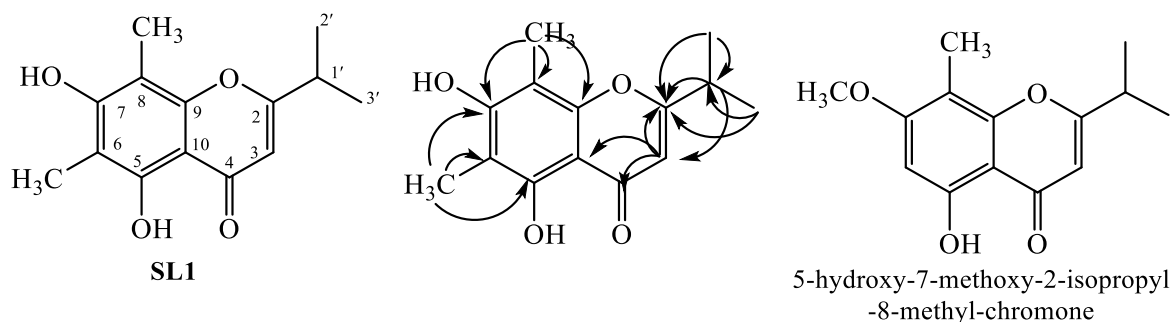
* Đối chứng dương, # nồng độ chất thử xác định ở 100 µM

CHƯƠNG 4. THẢO LUẬN KẾT QUẢ

4.1. Thành phần hóa học và hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của loài *S. cerasiforme*

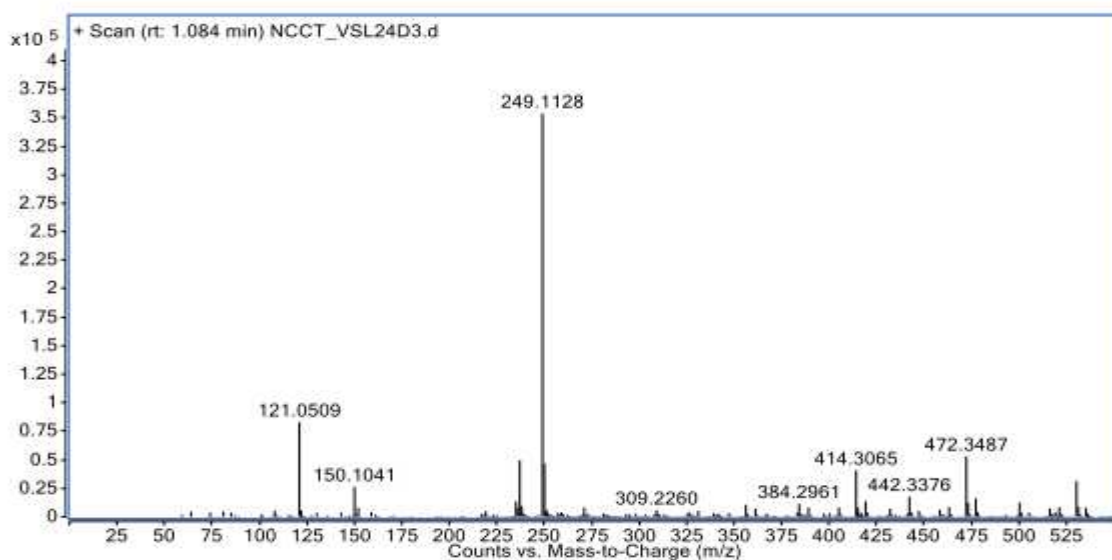
4.1.1. Xác định cấu trúc hóa học các hợp chất phân lập từ loài *S. cerasiforme*

4.1.1.1. Hợp chất **SL1**: 5,7-Dihydroxy-2-isopropyl-6,8-dimethyl-4H-chromen-4-one (hợp chất mới)

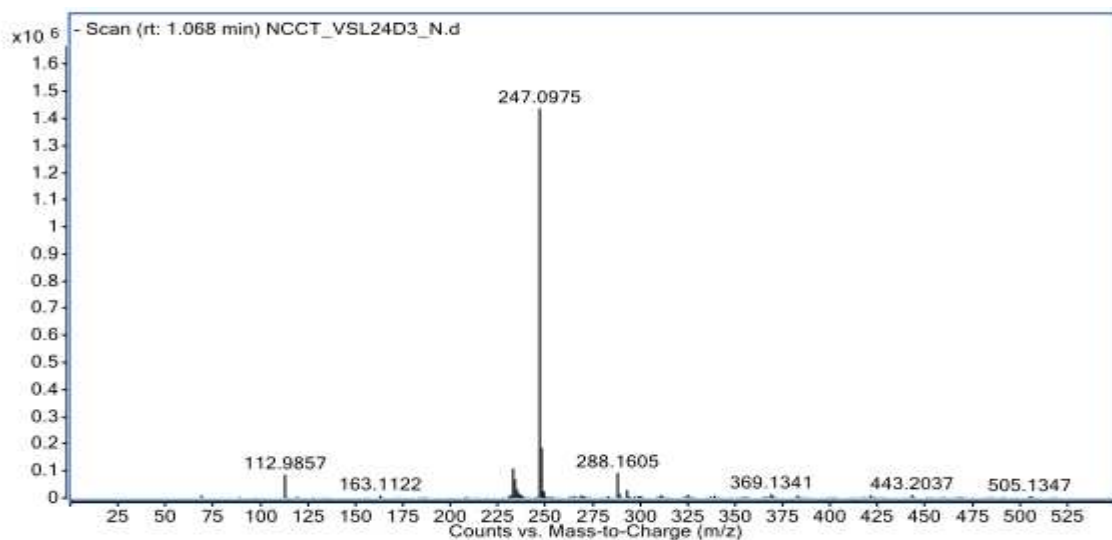


Hình 4.1. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **SL1** và hợp chất tham khảo

Hợp chất **SL1** thu được dưới dạng tinh thể hình kim màu vàng nhạt. Trên phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-MS của hợp chất **SL1** xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 249,1128 $[M+H]^+$ (phổ ion dương) và m/z 247,0975 $[M-H]^-$ (phổ ion âm), kết hợp với dữ kiện phổ ^{13}C NMR và HSQC cho phép xác định công thức phân tử $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Phổ ^{13}C NMR và HSQC cho thấy có tín hiệu cộng hưởng của 14 nguyên tử carbon trong đó có 4 nhóm methyl (tại δ_{C} 20,5 x 2, 8,0, và 7,8), 2 nhóm methine (δ_{C} 34,6 và 105,8) và 8 carbon bậc 4 (1 nhóm carbonyl, δ_{C} 184,8), 6 carbon vòng thơm (δ_{C} 161,6, 157,7, 154,9, 108,5, 105,0, và 103,2) và 1 carbon olefin tại δ_{C} 176,4. Trên phổ HSQC, tín hiệu proton của các nhóm methyl tại δ_{H} 1,36 (6H, H-2' và H-3'), 2,11 (6-CH₃) và 2,24 (8-CH₃) tương tác với carbon tương ứng tại δ_{C} 20,5, 7,8 và 8,0. Hai proton methine tại δ_{H} 6,07 (H-3) và δ_{H} 2,96 (H-1') có tương tác HSQC với carbon tương ứng là δ_{C} 105,8 và 34,6. Hai nhóm methyl xuất hiện dưới dạng tín hiệu đôi tại δ_{H} 1,36 (6H, d, $J = 6,6$ Hz) cùng với tín hiệu nhóm methine (δ_{H} 2,96, sept.) cho thấy sự có mặt của nhóm isopropyl [71]. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SL1** (Bảng 4.1) cho thấy có sự tương đồng với dữ liệu của hợp chất 5-hydroxy-7-methoxy-2-isopropyl-8-methylchromone. Do đó, có thể dự đoán hợp chất **SL1** có khung chromen-4-one [71].



Hình 4.2. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất **SL1**

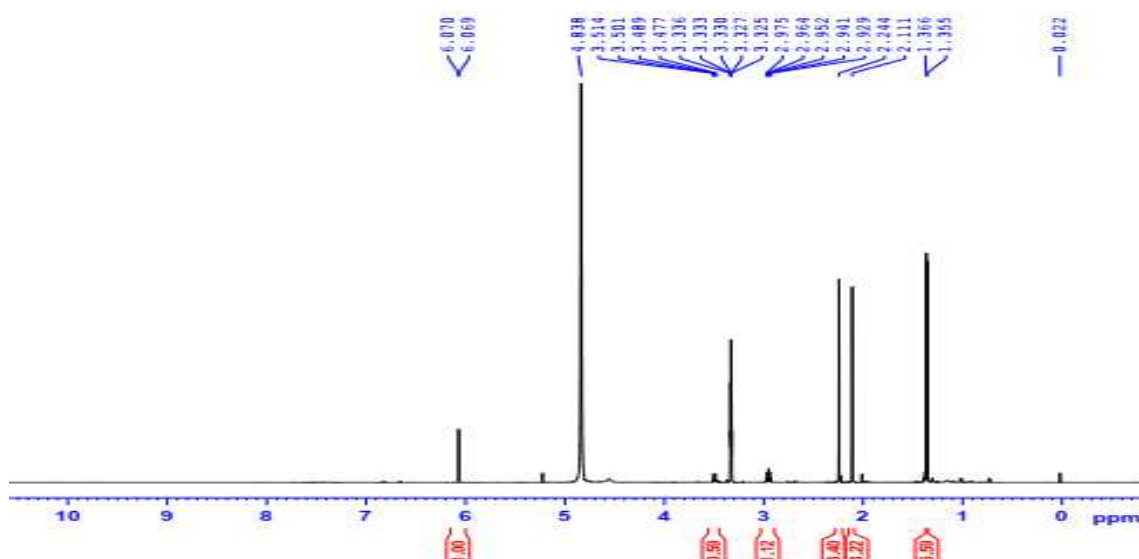


Hình 4.3. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất **SL1**

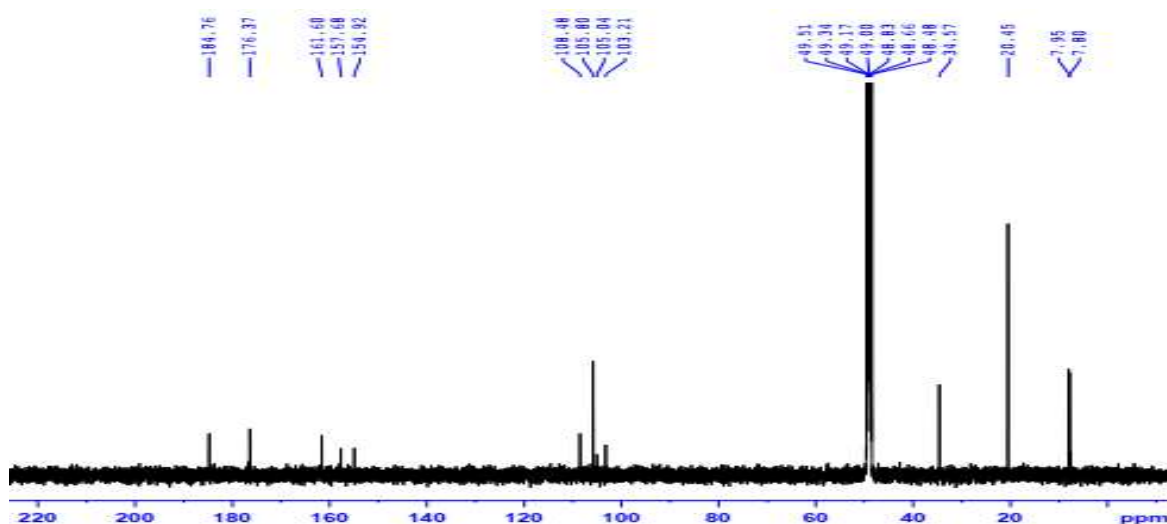
Bảng 4.1. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SL1**

C	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)	C	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
2	176,4	-	9	154,9	-
3	105,8	6,07 (s)	10	105,0	-
4	184,8	-	1'	34,6	2,96 (sept, 6,6)
5	157,7	-	2'	20,5	1,36 (d, 6,6)
6	108,5	-	3'	20,5	1,36 (d, 6,6)
7	161,6	-	6-CH ₃	7,8	2,11 (s)
8	103,2	-	8-CH ₃	8,0	2,24 (s)

^aĐo trong CD₃OD, ^b150MHz, ^c600MHz.

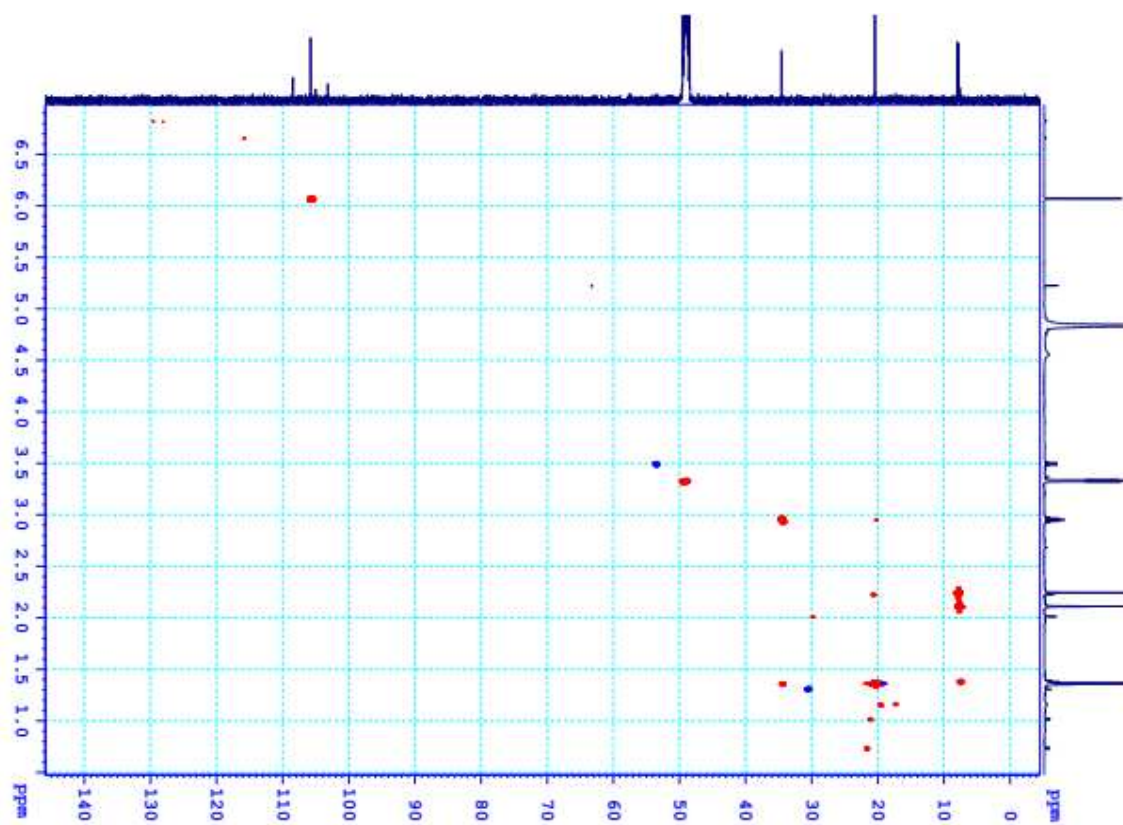


Hình 4.4. Phổ ^1H NMR của hợp chất **SL1**

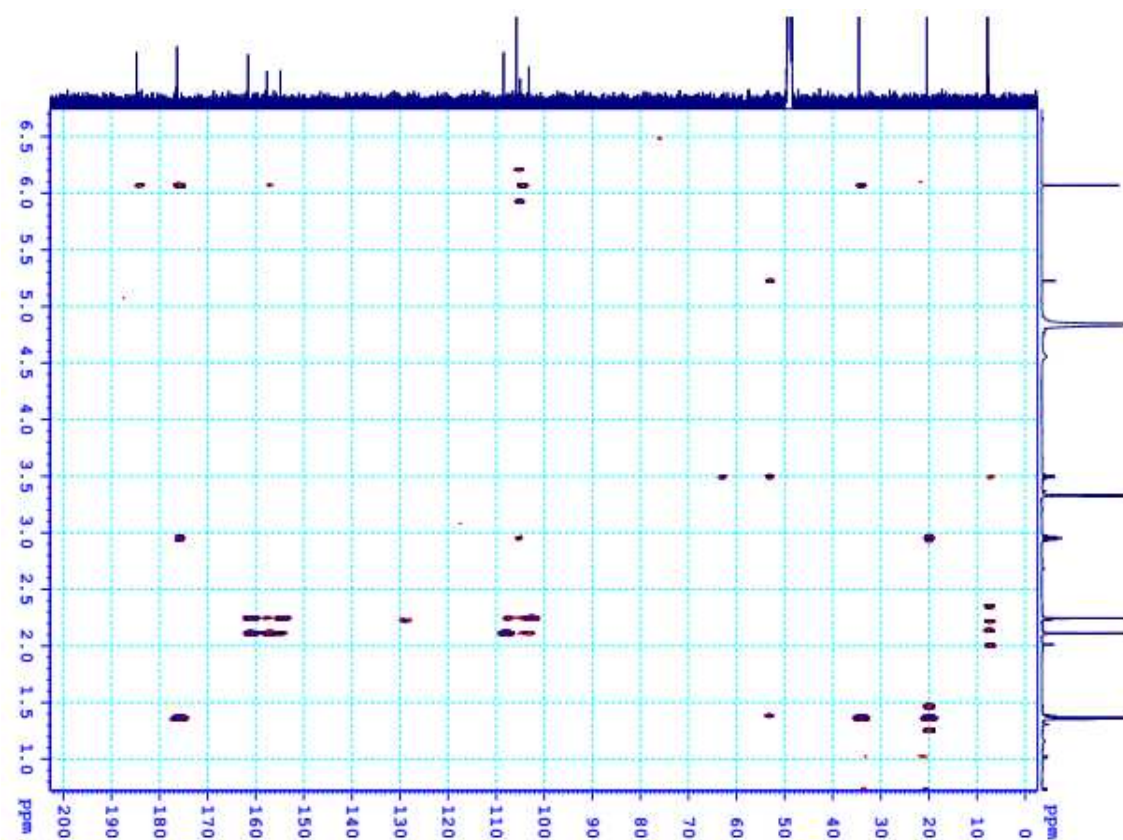


Hình 4.5. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất **SL1**

Phần nhánh isopropyl được xác định liên kết với C-2 thông qua phân tích dữ liệu phổ HMBC, với sự xuất hiện tương tác giữa proton H-2' và H-3' (δ_{H} 1,36) với C-2 (δ_{C} 176,4)/C-1' (δ_{C} 34,6), giữa H-1' (δ_{H} 2,96) với C-2 và C-3 (δ_{C} 105,8), và giữa H-3 (δ_{H} 6,07) với C-4 (δ_{C} 184,8)/C-2/C-1'. Hai nhóm methyl được xác định gắn với carbon C-6, C-8 và hai nhóm hydroxyl gắn vào C-5 và C-7 bằng các tín hiệu tương tác HMBC giữa các proton 6-CH₃ (δ_{H} 2,11) với C-5 (δ_{C} 157,7)/C-6 (δ_{C} 108,5)/C-7 (δ_{C} 161,6) và giữa proton của 8-CH₃ (δ_{H} 2,24) với C-7/C-8 (δ_{C} 103,2)/C-9 (δ_{C} 154,9). Từ những phân tích dữ liệu phổ ở trên, hợp chất **SL1** được xác định là 5,7-dihydroxy-2-isopropyl-6,8-dimethyl-4H chromen-4-one. Đây là một hợp chất mới.

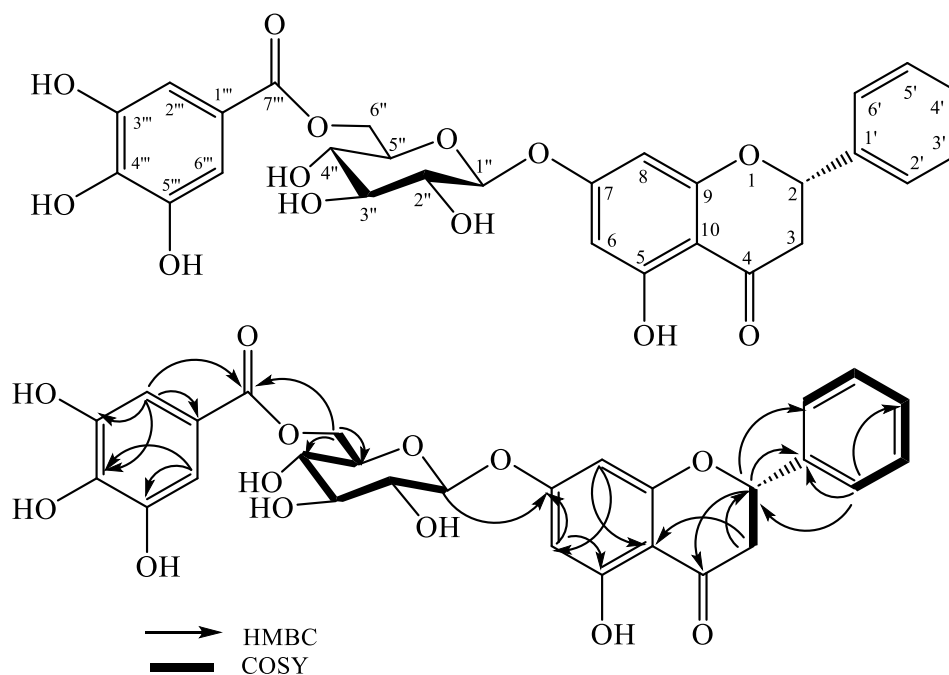


Hình 4.6. Phổ HSQC của hợp chất *SL1*



Hình 4.7. Phổ HMBC của hợp chất *SL1*

4.1.1.2. Hợp chất **SL2**: 5,7-Dihydroxyflavanone 7-O- β -D-(6''-O-galloyl glucopyranoside) (hợp chất mới)



Hình 4.8. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC và COSY chính của hợp chất **SL2**

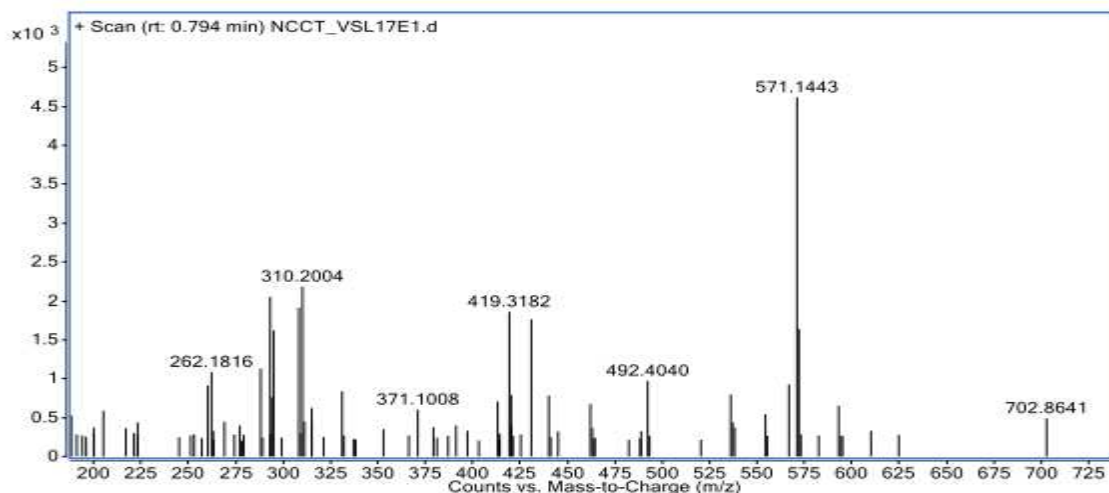
Bảng 4.2. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SL2**

C	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)	C	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
2	78,5	5,63 (dd, 11,4, 3,0)	Glucosyl		
3	42,0	2,83 (dd, 16,8, 3,0) 3,32 (dd, 16,8, 11,4)	1''	99,2	5,09 (d, 7,8)
4	197,0*	-	2''	72,9	3,28 (dd, 9,0, 7,8)
5	162,6	-	3''	76,0	3,33 (t, 9,0)
6	96,5	6,15 (d, 1,8)	4''	69,2	3,35 (t, 9,0)
7	165,1	-	5''	73,7	3,77 (m)
8	95,1	6,20 (d, 1,8)	6''	62,9	4,23 (dd, 12,0, 6,0) 4,42 (dd, 12,0, 1,8)
9	162,6	-	Galloyl		
10	103,4	-	1'''	119,0	-
1'	138,7	-	2''', 6'''	108,6	6,94 (s)
2', 6'	128,6	7,50 (d, 8,4)	3''', 5'''	145,5	-
3', 5'	126,7	7,42 (t, 8,4)	4'''	138,4	-
4'	126,6	7,37 (t, 8,4)	7'''	165,8	-

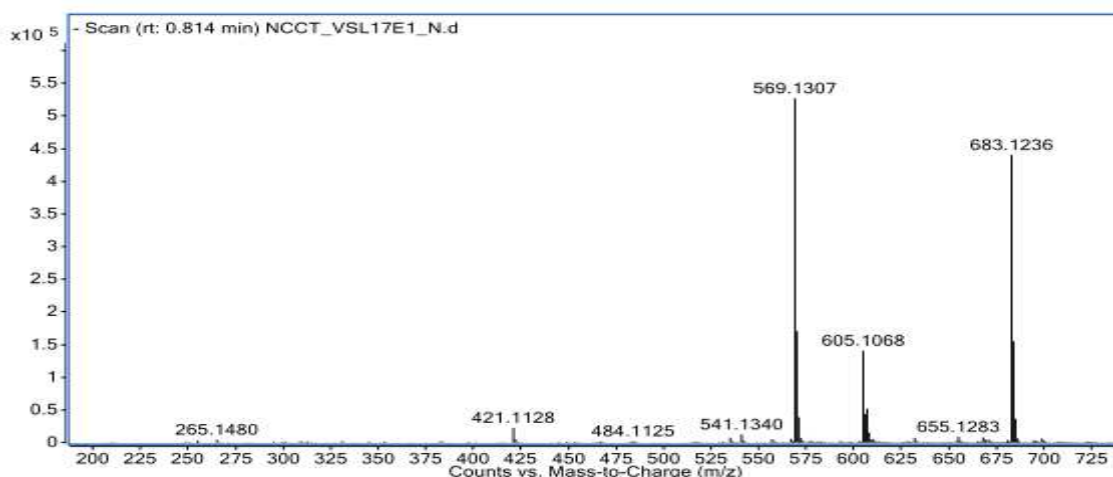
^aĐo trong DMSO- d_6 , ^b150MHz, ^c600MHz * xác định thông qua phổ HMBC

Hợp chất **SL2** thu được cũng ở dạng tinh thể hình kim, màu vàng nhạt. Công thức phân tử của hợp chất **SL2** là $C_{28}H_{26}O_{13}$ được xác định bằng phổ khối phân giải

cao HR-ESI-MS dựa trên sự xuất hiện của pic ion giả phân tử tại m/z 571,1443 $[M+H]^+$ và m/z 569,1307 $[M-H]^-$.



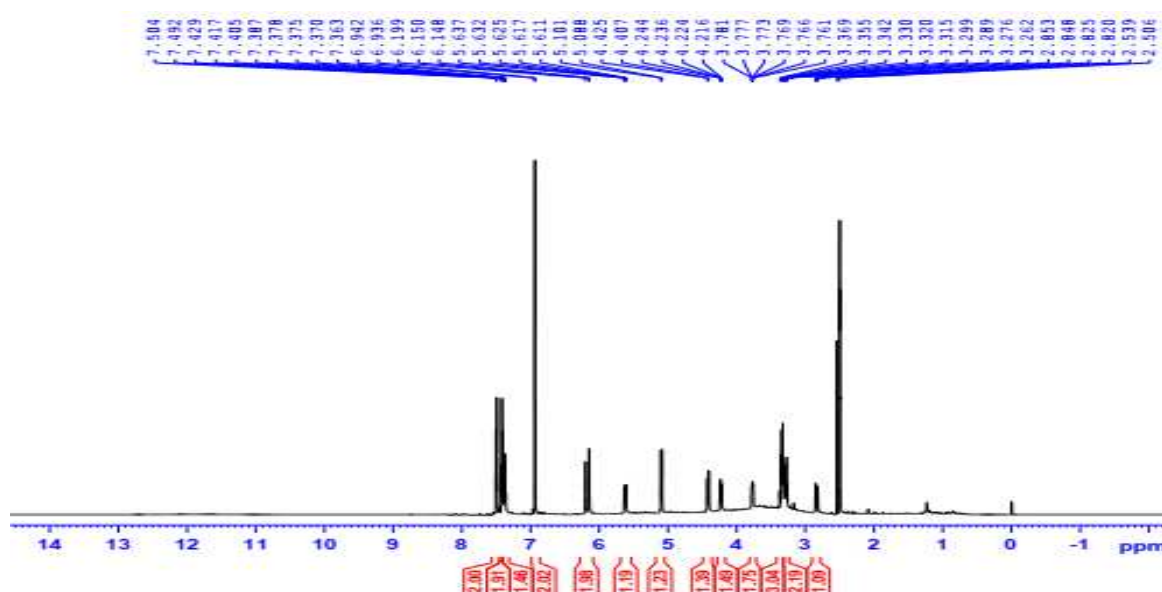
Hình 4.9. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất **SL2**



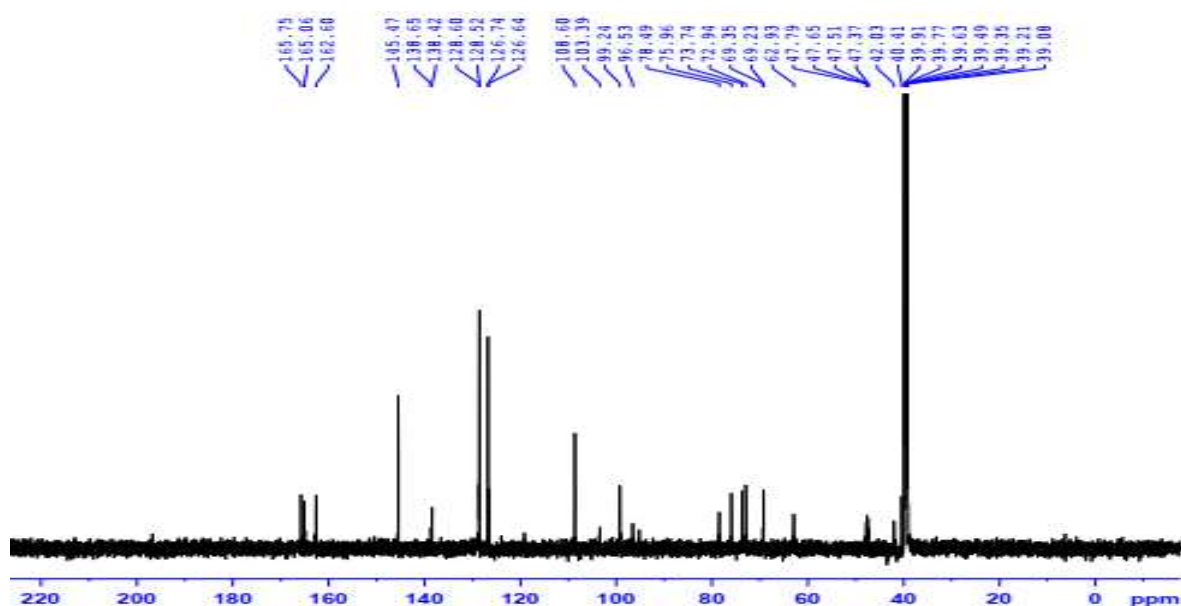
Hình 4.10. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất **SL2**

Phổ ^1H NMR của **SL2** cho thấy sự xuất hiện tín hiệu của một vòng benzene thế mono [δ_{H} 7,50 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,42 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (1H, t, $J = 8,4$ Hz)], hai tín hiệu doublet tại δ_{H} 6,15 và 6,20 (mỗi tín hiệu 1H, d, $J_{\text{meta}} = 1,8$ Hz) tương ứng với H-6 và H-8, một tín hiệu proton của nhóm methine có nối với nguyên tử oxy có dạng doublet doublet tại δ_{H} 5,63 (dd, $J = 11,4, 3,0$ Hz, H-2), và hai proton của nhóm methylene lai hoá sp^3 tại δ_{H} 2,83 (dd, $J = 16,8, 3,0$ Hz, $H_{\text{eq-3}}$) và 3,32 (dd, $J = 16,8, 11,4$ Hz, $H_{\text{ax-3}}$). Ngoài ra còn có các tín hiệu của một phân tử đường glucose và một vòng benzene thế 4 vị trí có tính đối xứng trục bậc hai (nhánh galloyl). Proton anomer được nhận biết tại δ_{H} 5,09 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, H-1''), hai proton vòng thơm của nhánh galloyl tại δ_{H} 6,94 (2H, s). Trên phổ ^{13}C NMR và

HSQC của **SL2** xuất hiện tín hiệu của 28 carbon, bao gồm 15 carbon của flavanone aglycon, 6 carbon của đường glucose và 7 carbon của nhánh galloyl. Nhóm carbonyl (C=O) tại δ_C 197,0 và nhóm cacboxylate tại δ_C 165,8 tương ứng với C-4 của flavanone aglycone và C-7''' của phần galloyl. Dữ liệu phổ NMR của **SL2** (Bảng 4.2) gần giống với dữ liệu của hợp chất pinocembrin-7-*O*- β -D-glucopyranoside (**SL3**) chỉ khác là hợp chất **SL2** có thêm nhóm galloyl. Do đó, có thể dự đoán hợp chất **SL2** có cùng khung aglycone với hợp chất **SL3** [72]. Phần aglycone có dạng khung của một flavanone được xác định bởi các tín hiệu tương tác trên phổ HMBC giữa H-2 (δ_H 5,63) với C-3 (δ_C 42,0)/C-4 (δ_C 197,0)/C-1' (δ_C 138,7)/C-2' (δ_C 128,6), giữa H-3 (δ_H 2,83/3,32) với C-4/C-10 (δ_C 103,4), giữa H-6 (δ_H 6,15) với C-7 (δ_C 165,1)/C-5 (δ_C 162,6)/C-8 (δ_C 95,1)/C-10 (δ_C 103,4), và giữa H-8 (δ_H 6,20) với C-6 (δ_C 96,5)/C-10. Hằng số tương tác lớn ($J_{2,3} = 11,4$ Hz) giữa H-2 và H_{ax}-3 cho thấy H-2 phải chiếm vị trí *axial*, tức là vòng B liên kết với C-2 theo hướng *equatorial* [73, 74]. Trong tự nhiên phần lớn các flavanone có nhóm phenyl liên kết với C-2 định hướng *α /equatorial* [75], do đó cấu hình tuyệt đối của trung tâm lập thể C-2 được dự đoán là 2*S*. Điều này được khẳng định chính xác nhờ phân tích phổ CD. Phổ CD của **SL2** xuất hiện hiệu ứng Cotton âm tại 290 nm (-7,10 mdeg) và dương tại 314 nm (+1,25 mdeg) đã một lần nữa khẳng định cấu hình 2*S* [76]. Phân tử đường glucose liên kết với C-7 được xác định bởi tương tác HMBC giữa proton anomer H-1'' (δ_H 5,09) với C-7 (δ_C 165,1).

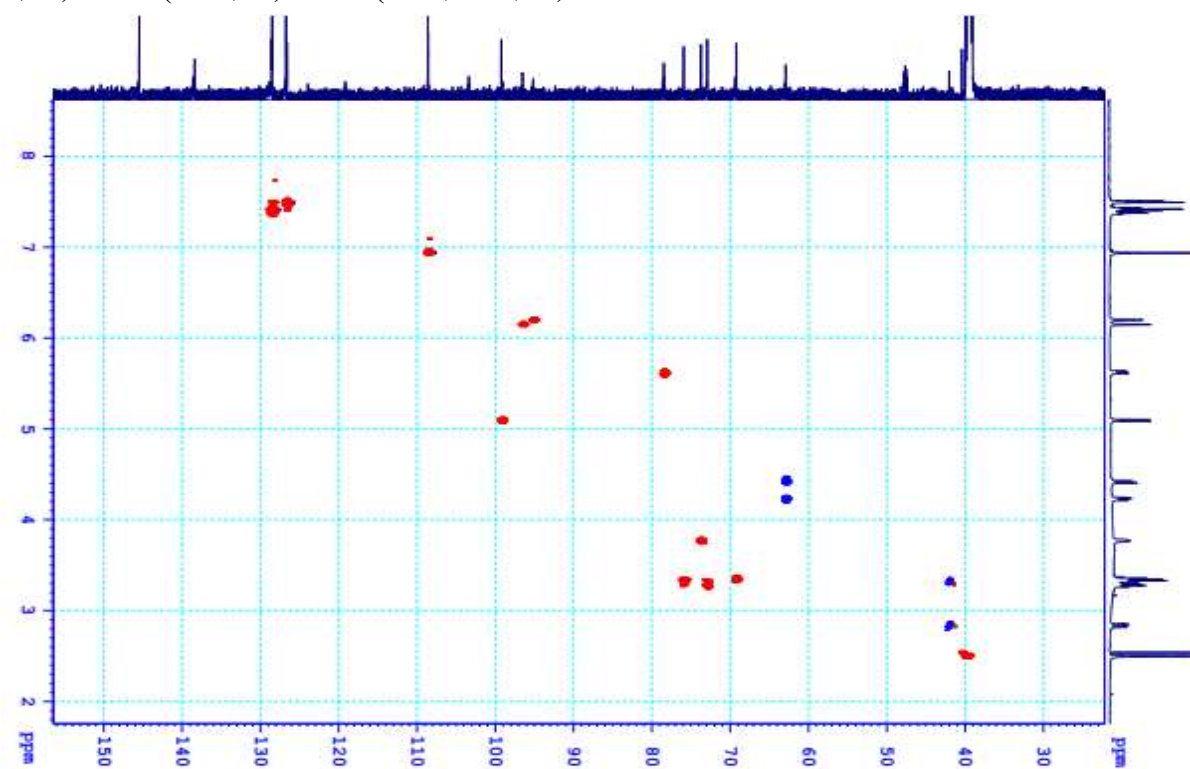


Hình 4.11. Phổ 1H NMR của hợp chất **SL2**

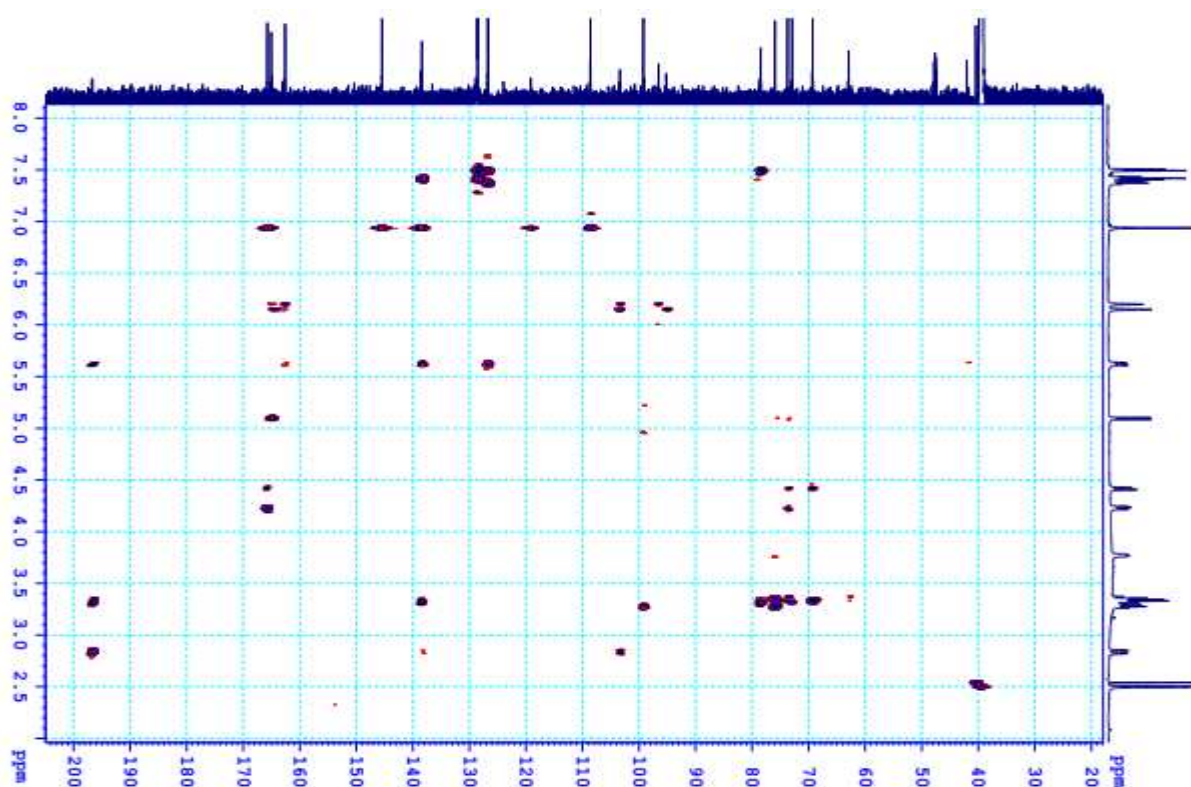


Hình 4.12. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL2

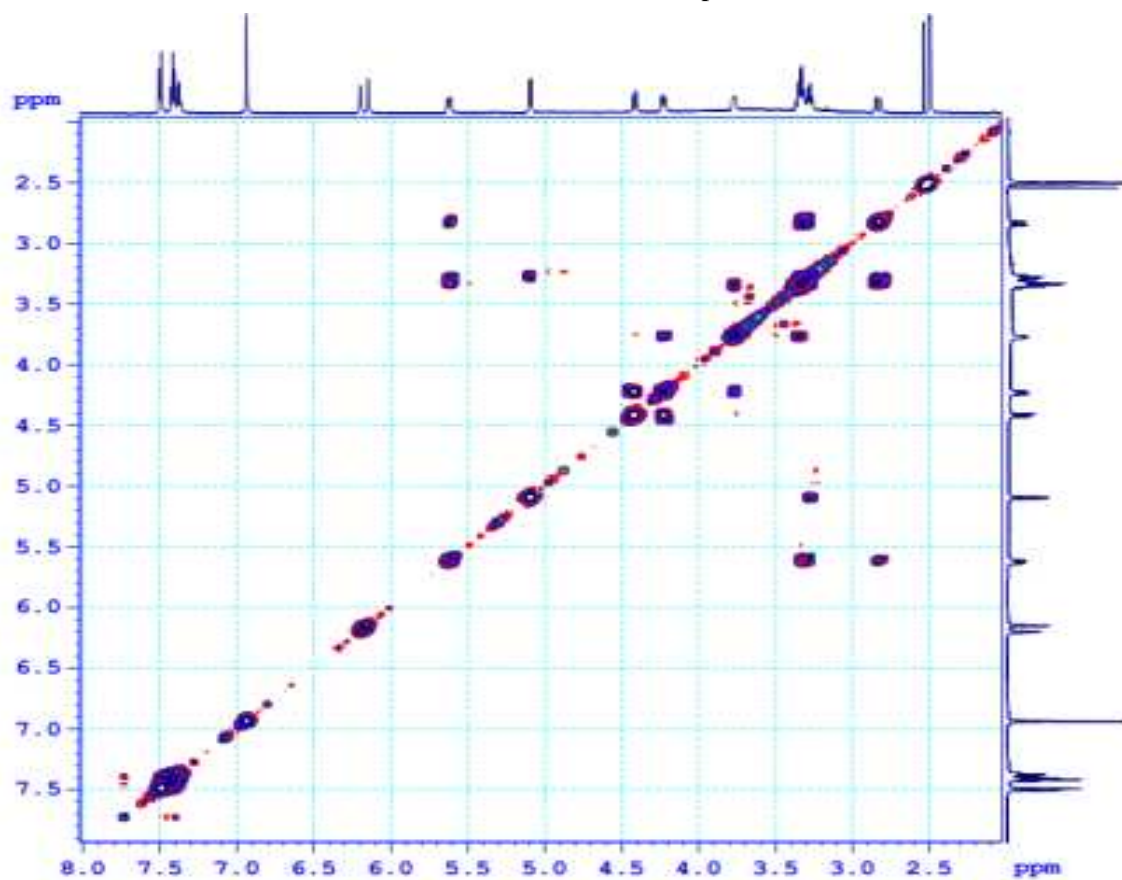
Nhánh galloyl gắn với C-6" (δ_C 62,9) của đường glucose được xác định bởi tương tác HMBC giữa H-6" (δ_H 4,42/4,23) với C-7''' (δ_C 165,8). Việc gán các giá trị phổ NMR của hợp chất **SL2** được thực hiện một cách chính xác nhờ phân tích phổ 1H - 1H COSY. Trên phổ 1H - 1H COSY cho thấy tương tác của các proton gắn với hai cacbon cạnh nhau ($^3J_{HH}$) như H-1" (δ_H 5,09)/H-2" (δ_H 3,28)/H-3" (δ_H 3,33)/H-4" (δ_H 3,25)/H-5" (δ_H 3,77)/H-6" (δ_H 4,42/4,23).



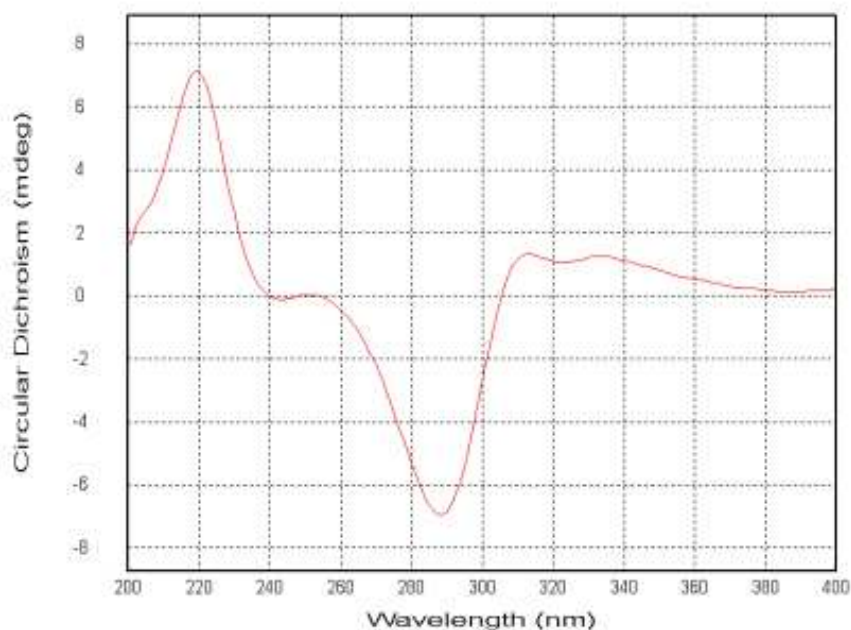
Hình 4.13. Phổ HSQC của hợp chất SL2



Hình 4.14. Phổ HMBC của hợp chất SL2



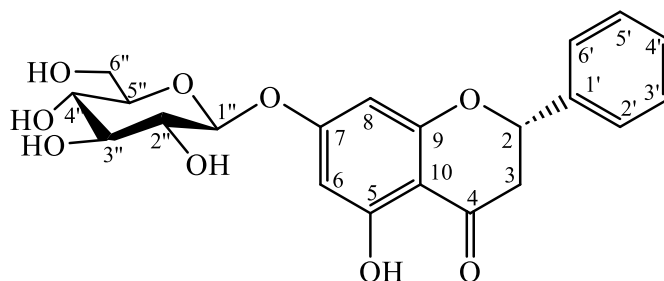
Hình 4.15. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất SL2



Hình 4.16. Phổ CD của hợp chất **SL2**

Những phân tích nêu trên cho thấy nhánh đường glucose đã bị thế tại C-6'' [77]. Chính liên kết ester tại đây đã làm cho hai proton H₂-6'' cũng như cacbon C-6'' đã cộng hưởng về phía trường thấp hơn (độ dịch chuyển hóa học cao hơn). Liên kết glycoside giữa đường glucose với C-7 có dạng β được xác định dựa vào hằng số tương tác lớn ($J_{1'',2''} = 7,8$ Hz) của proton anomer tại δ_H 5,09. Thêm vào đó, sự có mặt của đường D-glucose trong hợp chất **SL2** cũng được xác định bằng cách thủy phân acid [66], sản phẩm thủy phân sau khi điều chế bằng sắc ký lớp mỏng được đem đo góc quay cực cho thấy có giá trị dương (xem mục 2.2.2.7). Do đó, hợp chất **SL2** được xác định là 5,7-dihydroxyflavanone 7-*O*- β -D-(6''-*O*-galloyl glucopyranoside). Đây là hợp chất mới.

4.1.1.3. Hợp chất **SL3**: Pinocembrin-7-*O*- β -D-glucopyranoside



Hình 4.17. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SL3**

Hợp chất **SL3** thu được dưới dạng chất rắn, màu trắng. Công thức phân tử của hợp chất **SL3** là C₂₁H₂₂O₉ được xác định bằng phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS dựa trên sự xuất hiện của píc ion giả phân tử tại m/z 419,1340 [M+H]⁺.

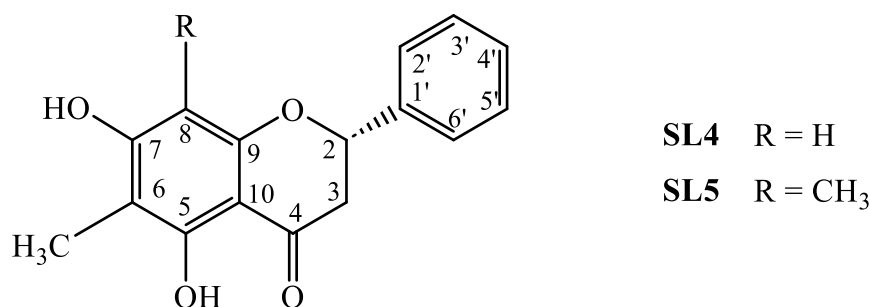
Bảng 4.3. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SL3** và hợp chất tham khảo

C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J =$ Hz)	C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J =$ Hz)
2	79,3	78,6	5,65 (dd, 12,0, 3,0)	1'	138,3	138,4	-
3	43,2	42,2	2,85 (dd, 17,4, 3,0) 3,32 (dd, 17,4, 12,0)	2', 6'	126,0	128,6	7,53 (d, 8,4)
4	196,5	196,7	-	3',5'	129,6	126,7	7,42 (t, 8,4)
5	162,9	162,9	-	4'	128,6	128,6	7,39 (t, 8,4)
6	97,0	96,6	6,15 (d, 2,4)	1''	101,0	99,6	4,98 (d, 7,2)
7	165,6	165,3	-	2''		73,0	3,23 (dd, 9,0, 7,2)
8	95,8	95,5	6,20 (d, 2,4)	3''		77,1	3,28 (t, 9,0)
9	162,8	162,5	-	4''		69,5	3,15 (t, 9,0)
10	105,0	103,3	-	5''		76,3	3,39 (m)
				6''	61,1	60,6	3,66 (dd, 12,0, 5,4) 3,45 (dd, 12,0, 1,8)

^aĐo trong DMSO-*d*₆, ^b150MHz, ^c600MHz, $\delta_C^{\#}$ số liệu của hợp chất pinocembrin-7-*O*- β -D-glucopyranoside đo trong hỗn hợp CDCl₃ và CD₃OD [72].

Phổ ¹H NMR của **SL3** cũng cho thấy sự xuất hiện tín hiệu của một vòng benzene thế mono [δ_H 7,53 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, H-2', H-6'), 7,42 (2H, t, $J = 8,4$ Hz, H-3', H-5'), 7,39 (1H, t, $J = 8,4$ Hz, H-4')], hai tín hiệu doublet tại δ_H 6,15 và 6,20 tương ứng với 2 proton của nhóm methine thuộc vòng thơm thứ 2 (H-6 và H-8), một tín hiệu proton của nhóm methine liên kết với oxy dạng doublet doublet tại δ_H 5,65 (dd, $J = 11,4$ Hz, 3,0 Hz, H-2) và hai proton lai hóa sp^3 của nhóm methylene tại δ_H 2,85 (dd, $J = 17,4$, 3,0 Hz, H_{eq}-3) và 3,32 (dd, $J = 17,4$, 12,0 Hz, H_{ax}-3). Tương tự **SL2**, tín hiệu của đường được xác định bởi một proton anomer tại δ_H 4,98 (1H, d, $J = 7,2$ Hz). Hằng số tương tác lớn $J = 7,2$ Hz khẳng định liên kết β của đường glucose. Hơn nữa trên phổ ¹³C NMR của **SL3** cũng xuất hiện tín hiệu của 21 carbon, bao gồm 15 carbon đặt trung của flavanone aglycone, 6 carbon của đường hexose và 1 nhóm carbonyl (C=O) tại δ_C 196,7. Cũng giống như hợp chất **SL2**, hằng số tương tác $J_{2,3}$ lớn (12,0 Hz) giữa proton H-2 (δ_H 5,65) và H_{ax}-3 (δ_H 3,32) cho thấy H-2 định hướng *axial*. Từ dữ liệu NMR của **SL3** (Bảng 4.3) kết hợp so sánh với dữ liệu của hợp chất đã biết pinocembrin-7-*O*- β -D-glucopyranoside (phân lập từ loài cây *Echiochilon fruticosum* năm 2004) [72] cho thấy sự phù hợp. Vì vậy hợp chất **SL3** được xác định là pinocembrin-7-*O*- β -D-glucopyranoside.

4.1.1.4. Hợp chất **SL4**: Strobopinin



Hình 4.18. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SL4** và **SL5**

Hợp chất **SL4** thu được dưới dạng chất rắn. Công thức phân tử của hợp chất **SL4** là C₁₆H₁₄O₄ được xác định bằng phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS dựa trên sự xuất hiện của píc ion giả phân tử tại m/z 271,0964 [M+H]⁺, 269,0819 [M-H]⁻ và 305,0575 [M+Cl]⁻.

Bảng 4.4. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SL4**, **SL5** và hợp chất tham khảo

C	Hợp chất SL4			Hợp chất SL5		
	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{a,d}$ (độ bội, J Hz)	δ_C^*	$\delta_C^{b,c}$	$\delta_H^{b,d}$ (độ bội, J Hz)
2	78,4	80,4	5,41 (dd, 13,8, 3,6)	77,96	78,7	5,40 (dd, 13,2, 3,0)
3	42,3	44,3	3,06 (dd, 17,4, 13,8) 2,76 (dd, 17,4, 3,6)	42,26	43,4	3,03 (dd, 16,8, 13,2) 2,86 (dd, 16,8, 3,6)
4	196,0	197,4	-	196,33	196,3	-
5	161,0	162,6	-	158,57	159,3	-
6	103,6	105,5	-	103,53	103,1	-
7	164,7	166,2	-	162,58	160,9	-
8	94,4	95,3	6,00 (s)	102,72	102,9	-
9	160,3	162,2	-	157,22	157,7	-
10	101,7	103,1	-	101,80	102,1	-
1'	139,0	140,6	-	139,23	139,0	-
2', 6'	126,6	127,3	7,50 (d, 8,0)	126,23	125,9	7,43 (t, 7,2)
3', 5'	128,6	129,8	7,42 (t, 8,0)	128,34	128,8	7,47
4'	128,6	129,6	7,37 (t, 8,0)	128,62	128,6	7,25
6-CH ₃	6,9	7,0	1,97 (s)	8,30	7,6	2,07 (s)
8-CH ₃	-	-	-	7,65	6,9	2,07 (s)

^ađo trong CD₃OD, ^bđo trong CDCl₃ ^c150MHz, ^d600MHz, $\delta_C^{\#}$ số liệu của hợp chất (±)-strobopinin đo trong DMSO-d₆ [78], δ_C^* số liệu của hợp chất demethoxymatteucinol đo trong CDCl₃ [79].

Phổ ¹H NMR của **SL4** cho thấy sự xuất hiện của các tín hiệu vòng thơm thế mono tại δ_H 7,50 (2H, d, J = 8,0 Hz, H-2', H-6'), 7,42 (2H, t, J = 8,0 Hz, H-3', H-5'), 7,37 (1H, t, J = 8,0 Hz, H-4') (vòng B), một tín hiệu singlet của proton ở vòng thơm thứ 2 tại δ_H 6,0 (H-8) (vòng A), một tín hiệu proton của nhóm methine liên kết với

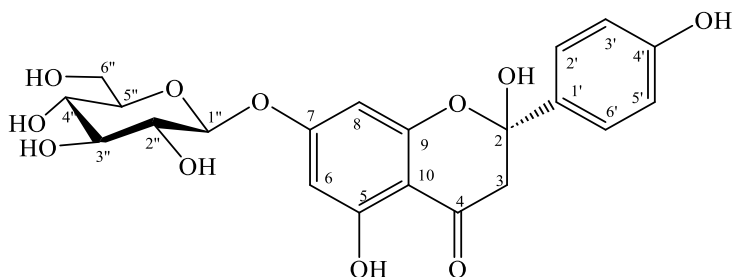
oxy dạng doublet doublet tại δ_H 5,65 (dd, $J = 11,4, 3,0$ Hz, H-2) và hai proton lai hóa sp^3 của nhóm methylene tại δ_H 2,85 (dd, $J = 17,4, 3,0$ Hz, H_{eq} -3) và 3,32 (dd, $J = 17,4, 12,0$ Hz, H_{ax} -3) (vòng C). Trên phổ ^{13}C NMR xuất hiện tín hiệu của nhóm C=O tại δ_C 197,4, do đó hợp chất **SL4** có khung flavanone giống như **SL3**. Tuy nhiên, trên phổ NMR của hợp chất **SL4** không thấy xuất hiện tín hiệu của đường như **SL3**, thay vào đó là sự xuất hiện thêm một tín hiệu singlet tại δ_H 1,97/ δ_C 7,0 đặc trưng của nhóm methyl gắn vào vòng thơm. Từ dữ liệu phổ 1H và ^{13}C NMR (Bảng 4.4) của hợp chất **SL4** kết hợp so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất strobopinin [78] cho thấy có sự tương đồng. Do đó có thể khẳng định cấu trúc của hợp chất **SL4** phân lập được chính là hợp chất strobopinin, hợp chất đã được phân lập từ loài *S. samarangense* năm 2004 [11].

3.1.1.5. Hợp chất **SL5**: Demethoxymatteucinol

Hợp chất **SL5** thu được dưới dạng tinh thể hình kim, màu vàng nhạt. Công thức phân tử của hợp chất **SL5** là $C_{17}H_{16}O_4$ được xác định bằng phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS dựa trên sự xuất hiện của píc ion giả phân tử tại m/z 285,1125 $[M+H]^+$, m/z 283,0977 $[M-H]^-$. Trên phổ 1H NMR của **SL5** tương tự **SL4** cũng xuất hiện tín hiệu bộ 5 proton của vòng thơm thể mono tại δ_H 7,47 (2H), 7,43 (2H), 7,25 (1H), tín hiệu doublet doublet của nhóm methine liên kết với oxy tại δ_H 5,41 (dd, $J = 13,8, 3,6$ Hz) và 2 tín hiệu của 2 proton germinal tại δ_H 3,03 (1H, dd, $J = 16,8, 13,2$ Hz) và 2,86 (1H, dd, $J = 16,8, 3,6$ Hz). Bên cạnh đó là sự xuất hiện của 2 tín hiệu đơn của nhóm methyl tại δ_H 2,07 ($3H \times 2$, s). Trên phổ ^{13}C NMR của hợp chất **SL5** chỉ rõ tín hiệu của 15 carbon đặc trưng cho khung flavanone với 1 tín hiệu carbon ở vùng trường rất thấp đặc trưng cho nhóm carbonyl tại δ_C 196,3 và 1 tín hiệu của carbon lai hóa sp^3 liên kết với oxy tại δ_C 78,7; 1 carbon nhóm methylene tại δ_C 43,4 và hai carbon nhóm methyl ở trường cao δ_C 7,6 và 6,9. Khi so sánh phổ ^{13}C NMR của **SL5** (Bảng 4.4) với phổ của hợp chất demethoxymatteucinol đã được báo cáo trong [79] cho thấy sự tương đồng về giá trị. Hơn nữa tín hiệu phổ 1H NMR cũng tương đối giống nhau về độ dịch chuyển hóa học cũng như hằng số tương tác J . Từ kết quả phân tích phổ và so sánh với tài liệu tham khảo [79], hợp chất **SL5** được xác định là demethoxymatteucinol.

4.1.1.6. Hợp chất **SL6**: 2-Hydroxynaringenin-7-O- β -D-glucopyranoside

Hợp chất **SL6** thu được dạng bột vô định hình màu vàng nhạt. Công thức phân tử của hợp chất **SL6** $C_{21}H_{22}O_{11}$ được xác định bằng phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS dựa trên sự xuất hiện của píc ion giả phân tử tại m/z 451,1232 $[M+H]^+$, m/z 449,1088 $[M-H]^-$, m/z 473,1074 $[M+Na]^+$.



Hình 4.19. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SL6**

Bảng 4.5. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SL6** và hợp chất tham khảo

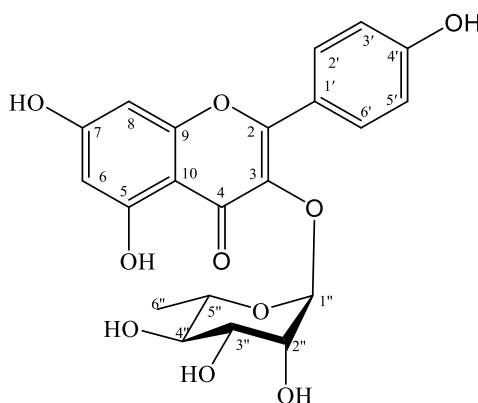
C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
2	107,6	107,6	-
3	42,2	42,1	3,10 (s)
4	196,8	196,6	-
5	174,6	174,6	-
6	93,5	93,4	5,92 (d, 1,2)
7	172,2	172,6	-
8	98,1	98,0	6,04 (d, 1,2)
9	158,1	158,3	-
10	103,5	103,3	-
1'	125,7	125,6	-
2', 6'	132,5	132,5	7,01 (d, 7,8)
3', 5'	115,8	115,8	6,58 (t, 7,8)
4'	157,3	157,2	-
1''	101,8	101,7	4,84 (d, 7,8)
2''	74,1	74,0	3,56 (dd, 7,8, 9,0)
3''	77,4	77,3	3,48 (t, 9,0)
4''	71,2	71,2	3,47 (t, 9,0)
5''	78,4	78,3	3,70 (m)
6''	62,1	62,3	3,88 (d, 11,4), 3,55 (d, 11,4)

^ađo trong CD_3OD ^b150MHz, ^c600MHz, $\delta_C^{\#}$ số liệu của hợp chất 2-hydroxyaringenin 7-O- β glucoside đo trong CD_3OD [80].

Trên phổ 1H NMR của **SL6** xuất hiện tín hiệu đặc trưng của vòng thơm thế 2 nhóm thế có tính đối xứng tại δ_H 7,01 (2H, d, $J = 7,8$ Hz) và 6,58 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), tín hiệu singlet của 2 proton methylene lai hoá sp^3 tại δ_H 3,10 (2H, s), hai tín hiệu tại δ_H 5,92 (d, $J = 1,2$ Hz) và 6,04 (d, $J = 1,2$ Hz) được cho là của 2 proton (H-6 và H-8) ở vị trí meta so với nhau do hằng số tương tác nhỏ $J_{meta} = 1,2$ Hz, tín hiệu tại δ_H 4,84 là của proton anomer xác định sự có mặt của đơn vị đường. Khác với 3 hợp chất flavanone **SL3-SL5**, hợp chất **SL6** không còn xuất hiện tín hiệu proton của nhóm methine tại C-2 và trên phổ ^{13}C NMR tín hiệu của carbon này xuất hiện ở trường δ_C

107,6, thấp hơn hẳn so với khoảng δ_C 77,6 – 80,4 ppm chứng tỏ C-2 là carbon bậc 4 và đã gắn thêm 1 nhóm hydroxyl. Trên phổ carbon của **SL6** xuất hiện tín hiệu đặc trưng của nhóm carbonyl tại vùng trường rất thấp δ_C 196,6, tín hiệu của carbon anomer tại δ_C 101,7 ppm và các tín hiệu của phần đường glucose trong khoảng δ_C 62,3-78,3 ppm. Từ dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SL6** (Bảng 4.5) kết hợp với so sánh dữ liệu phổ của hợp chất 2-hydroxynaringenin-7-O- β -D-glucoside [81] cho thấy có sự trùng khớp. Vì vậy, có thể kết luận hợp chất **SL6** là 2-hydroxynaringenin-7-O- β -D-glucoside, hợp chất này cũng đã được phân lập từ rễ và cành loài *Berchemia formosana* năm 1995 [81] và từ quả của loài *Chaenomeles sinensis* [80].

4.1.1.7. Hợp chất **SL7**: Afzenlin



Hình 4.20. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SL7**

Hợp chất **SL7** thu được dạng bột màu vàng. Công thức phân tử của hợp chất **SL7** $C_{21}H_{20}O_{10}$ được xác định bằng phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS với sự xuất hiện của pic ion giả phân tử tại m/z 433,1131 $[M+H]^+$. Trên phổ 1H NMR của hợp chất **SL7** cho thấy sự có mặt các tín hiệu đặc trưng của vòng thơm thế đối xứng 2 nhóm thế giống **SL6** tại δ_H 7,78 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,95 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 2 tín hiệu doublet khác tại δ_H 6,22 (1H, d, $J = 1,8$ Hz) và 6,39 (1H, d, $J = 1,2$ Hz) của vòng thơm thế meta khác và 1 tín hiệu của proton anomer tại δ_H 5,40 (d, $J = 1,2$ Hz). Trên phổ ^{13}C NMR của **SL7** có sự xuất hiện của 15 tín hiệu đặc trưng cho 15 carbon của khung flavonol gồm 1 carbon carbonyl $C=O$ tại δ_C 179,6 (C-4), 2 carbon lai hoá sp^2 liên kết oxy tại δ_C 159,2 (C-2), 136,2 (C-3). Trên phổ NMR của hợp chất **SL7** tín hiệu của đường rhamnoside đặc trưng bởi nhóm methyl tại δ_C/δ_H 17,6/0,95 (3H, t, $J = 6,0$ Hz) và bộ 5 nhóm methine liên kết với hydroxy tại δ_C/δ_H 122,7/5,4 (anomer), 72,0/4,24, 72,2/3,35, 73,2/3,35, 71,9/3,72. Vị trí nhóm thế đường trên khung flavonol được xác định là ở vị trí C-3 do độ dịch chuyển hóa học trường cao hơn δ_C 136,2 (C-3) so với δ_C 161,6 (C-5), 166,2 (C-7), 161,6 (C-1'). Định hướng liên kết của phần đường này là α -rhamnoside do hằng số tương tác của proton anomer nhỏ ($J = 1,2$

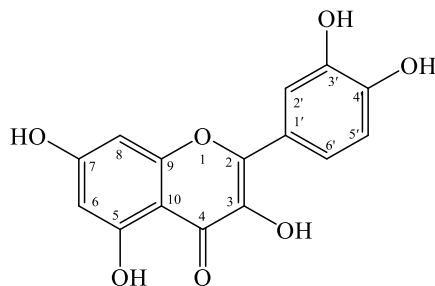
Hz). Dữ liệu phổ của hợp chất **SL7** (Bảng 4.6) hoàn toàn phù hợp dữ liệu phổ của hợp chất kaempferol 3-*O*-rhamnoside [82]. Vì vậy, hợp chất **SL7** được xác định là kaempferol 3-*O*-rhamnoside (hay còn gọi là afzelin [83]). Hợp chất này cũng đã được phân lập từ cây Giao (*Euphorbia tircucalli* L.) ở Việt Nam [84].

Bảng 4.6. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SL7**, **SL8** và hợp chất tham khảo

C	Hợp chất SL7			Hợp chất SL8		
	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{a,d}$ (độ bội, $J =$ Hz)	δ_C^*	$\delta_C^{b,c}$	$\delta_H^{b,d}$ (độ bội, $J =$ Hz)
2	159,5	159,2	-	146,8	146,9	-
3	135,1	136,2	-	135,6	135,8	-
4	178,6	179,6	-	175,7	175,9	-
5	163,1	161,6	-	160,6	160,8	-
6	100,4	100,0	6,22 (d, 1,8)	98,1	98,3	6,18 (d, 1,8)
7	166,4	166,2	-	163,8	164,1	-
8	95,2	94,8	6,39 (d, 1,2)	93,3	93,5	6,40 (d, 1,8)
9	158,9	158,6	-	156,1	156,3	-
10	105,0	105,9	-	103,0	103,1	-
1'	123,0	122,7	-	121,9	122,1	-
2'	132,3	131,9	7,78 (d, 8,4)	115,1	115,2	7,67 (d, 1,8)
3'	116,0	116,5	6,95 (d, 8,4)	145,0	145,2	-
4'	161,5	161,6	-	147,6	147,8	-
5'	116,0	116,5	6,95 (d, 8,4)	115,5	115,7	6,88 (d, 8,4)
6'	132,3	131,9	7,78 (d, 8,4)	119,9	120,1	7,54 (dd, 8,4, 1,8)
1''	104,5	103,5	5,40 (d, 1,2)	-	-	-
2''	72,2	72,0	4,24 (dd, 2,4, 1,2)	-	-	-
3''	72,0	72,2	3,35 (dd, 7,8, 2,4)	-	-	-
4''	73,3	73,2	3,35 (t, 7,8)	-	-	-
5''	71,9	71,9	3,72 (m)	-	-	-
6''	17,6	17,6	0,95 (t, 6,0)	-	-	-

^ađo trong CD_3OD , ^bđo trong $DMSO-d_6$, ^c150MHz, ^d600MHz, $\delta_C^{\#}$ số liệu của hợp chất kaempferol 3-*O*-rhamnoside đo trong CD_3OD [82], δ_C^* số liệu của hợp chất quercetin đo trong $DMSO-d_6$ [85].

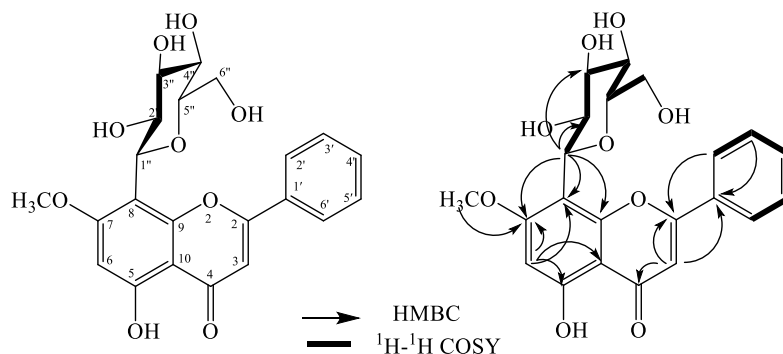
4.1.1.8. Hợp chất **SL8**: Quercetin



Hình 4.21. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SL8**

Hợp chất **SL8** phân lập được có dạng bột tinh thể màu vàng, công thức phân tử là $C_{15}H_{10}O_7$ được xác định bằng khối phổ phân giải cao HR-ESI-MS với píc ion giả phân tử tại m/z 303,0500 $[M+H]^+$, m/z 301,0356 $[M-H]^-$. Phổ 1H NMR của **SL8** xuất hiện tín hiệu đặc trưng của 5 proton vòng thơm từ δ_H 6,18-7,67. Trong đó, tín hiệu của 2 proton tại δ_H 6,18 (1H, d, $J_{meta} = 1,8$ Hz, H-6), 6,40 (1H, d, $J_{meta} = 1,8$ Hz, H-8) vòng thơm A thể 2 nhóm thể giống với hợp chất **SL7**; 3 tín hiệu tại δ_H 7,67 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,88 (1H, d, $J_{ortho} = 8,4$ Hz), 7,54 (1H, dd, $J = 1,8, 8,4$ Hz) của 1 vòng thơm khác (vòng B); 1 tín hiệu proton hydroxyl xuất hiện tại δ_H 12,48 được cho là gắn với C-5 và 1 tín hiệu yếu, rộng tại δ_H 9,34 là của 3 nhóm hydroxyl C-7, C-3', C-4' [86, 87]. Trên phổ ^{13}C NMR xuất hiện 15 tín hiệu đặc trưng của flavonol giống như hợp chất **SL7** với 1 tín hiệu của nhóm carbonyl tại δ_C 175,9, 2 tín hiệu của carbon bậc 4 lai hoá sp^2 liên kết với oxy tại δ_C 146,9 và 135,8. Trên phổ NMR của hợp chất **SL8** không quan sát thấy tín hiệu của đường như hợp chất **SL7**, vì vậy hợp chất **SL8** thuộc nhóm hợp chất flavonol không thể glycoside. Dữ liệu phổ của **SL8** (Bảng 4.6) được so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất quercetin [85] cho thấy sự tương đồng. Vì vậy, có thể kết luận hợp chất **SL8** chính là quercetin.

4.1.1.9. Hợp chất **SL9**: Kaplanin



Hình 4.22. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC và COSY của hợp chất **SL9**

Hợp chất **SL9** thu được ở dạng tinh thể hình kim màu vàng, công thức phân tử của nó là $C_{22}H_{22}O_9$ được xác định bằng khối phổ phân giải cao HR-ESI-MS với mảnh ion giả phân tử tại m/z 431,1338 $[M+H]^+$. Trên phổ 1H NMR của hợp chất **SL9** xuất

hiện tín hiệu của một vòng thơm thế mono tại δ_H 8,19 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,56 (2H, d, $J = 7,8$ Hz) và 7,64 (1H, t, $J = 7,8$ Hz) (vòng B), một tín hiệu đơn tại δ_H 6,56 (1H, s) của proton vòng thơm thế 5 nhóm thế (vòng A), tín hiệu của proton nhóm methoxy tại δ_H 3,89 (3H, s), một proton olefin tại δ_H 7,02 (1H, s, H-3) và proton anomer tại δ_H 4,75 (d, $J = 9,6$ Hz). Trên phổ ^{13}C NMR và HSQC cho thấy các tín hiệu đặc trưng của đường glucose với bộ tín hiệu trong khoảng δ_C (61,3- 82,0)/ δ_H (3,27-4,75) và tín hiệu của proton anomer tại δ_H 4,75 tương ứng với carbon tại δ_C 73,2 cho thấy hợp chất **SL9** này là dẫn chất C-monosaccharide. Điều này được giải thích là do độ dịch chuyển hóa học của tín hiệu trên phổ carbon của **SL9** nằm ở phía trường cao δ_C 73,2, khác so với hợp chất **SL6** thế O-glycoside có độ dịch chuyển hóa học nằm ở vùng trường thấp δ_C 101,7. Hằng số tương tác lớn $J_{1'',2''} = 9,6$ Hz của proton anomer δ_H 4,75 chứng tỏ liên kết của đường là dạng β . Vị trí thế của phần tử đường này được xác định là gắn với C-8 dựa vào tương tác trên phổ HMBC giữa H-1'' (δ_H 4,75) với C-8 (δ_C 105,9)/C-7 (δ_C 163,9)/C-9 (δ_C 155,4) và giữa H-2'' (δ_H 3,86) với C-8.

Bảng 4.7. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SL9** và hợp chất tham khảo

C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)	C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
2	165,0	163,7	-	1'	132,3	131,0	-
3	105,5	104,8	7,02 (s)	2'	127,9	127,0	8,19 (d, 7,8)
4	183,6	182,6	-	3'	129,9	129,1	7,56 (d, 7,8)
5	163,2	161,4	-	4'	132,8	132,2	-
6	95,3	95,3	6,56 (s)	5'	129,9	129,1	7,56 (d, 7,8)
7	165,2	163,9	-	6'	127,9	127,0	8,19 (d, 7,8)
8	105,9	105,9	-	1''	72,0	73,2	4,75 (d, 9,6)
9	156,8	155,4	-	2''	74,5,	70,9	3,86 (dd, 9,6, 9,0)
10	106,5	104,8	-	3''	80,3	78,7	3,27 (t, 9,0)
OCH ₃	56,9	56,7	3,89 (s)	4''	72,5	70,6	3,42 (t, 9,0)
5-OH	-	-	13,2 (s)	5''	82,5	82,0	3,26 (m)
				6''	62,9	61,3	3,57 (dd, 12,0, 6,0) 3,79 (dd, 12,0, 1,8)

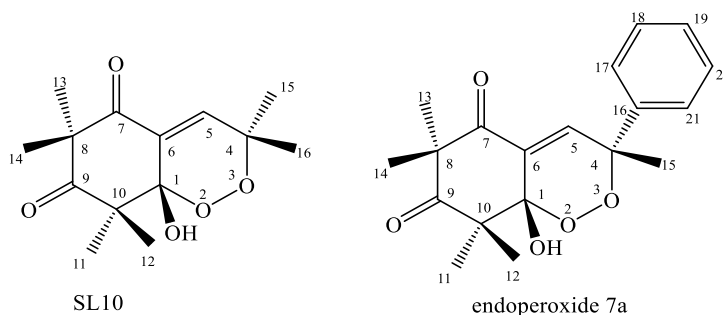
^ađo trong DMSO-*d*₆, ^b150MHz, ^c600MHz, $\delta_C^{\#}$ số liệu của hợp chất kaplanin đo trong (CD₃)₂CO [88].

Nhóm methoxy được xác định là thế tại C-7 do xuất hiện tương tác trên phổ HMBC giữa proton của methoxy δ_H 3,89 (3H, s) với C-7 (δ_C 163,9), còn nhóm hydroxy vì vậy được cho là thế tại vị trí C-5. Điều này được khẳng định nhờ tương tác trên phổ HMBC giữa proton H-6 (δ_H 6,56) với C-5 (δ_C 161,4)/ C-7 (δ_C 163,9)/ C-8(δ_C 105,9)/ C-10(δ_C 104,8). Trên phổ ^1H - ^1H COSY cho thấy tương tác giữa các proton

cạnh nhau như H-1'' (δ_H 4,75)/H-2'' (δ_H 3,86)/H-3'' (δ_H 3,27)/H-4'' (δ_H 3,42)/H-5'' (δ_H 3,26)/H-6'' (δ_H 3,57/3,79) của phần đường glucose và H-2', H-6' (δ_H 8,19)/H-3', H5' (δ_H 7,56)/H-4' (δ_H 7,64) của vòng B trong phần flavonone aglycone. Dữ liệu phổ của hợp chất **SL9** (Bảng 4.7) được so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất kaplanin [88] cho thấy sự phù hợp. Vì vậy, có thể kết luận hợp chất **SL9** chính là kaplanin.

4.1.1.10. Hợp chất **SL10**: Endoperoxide G3

Hợp chất **SL10** thu được ở dạng dầu không màu, công thức phân tử là $C_{14}H_{20}O_5$ được xác định bằng phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS dựa vào mảnh ion giả phân tử m/z 267,1241 $[M-H]^-$.



Hình 4.23. Cấu trúc hóa học của **SL10** và chất tham khảo endoperoxide 7a

Bảng 4.8. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SL10** và hợp chất tham khảo endoperoxide 7a

C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)	C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	97,5	97,8	-	12	15,0	15,8	1,28 (s)
4	82,3	80,0	-	13	24,3	24,7	1,38 (s)
5	141,6	144,4	7,21 (s)	14	26,7	27,0	1,49 (s)
6	132,4	133,1	-	15	26,2	24,2	1,33 (s)
7	198,6	200,0	-	16	141,4	23,5	1,35 (s)
8	55,0	55,7	-	17, 21	128,1	-	-
9	210,7	212,9	-	18, 20	128,6	-	-
10	51,9	53,2	-	19	125,6	-	-
11	20,6	21,7	1,05 (s)				

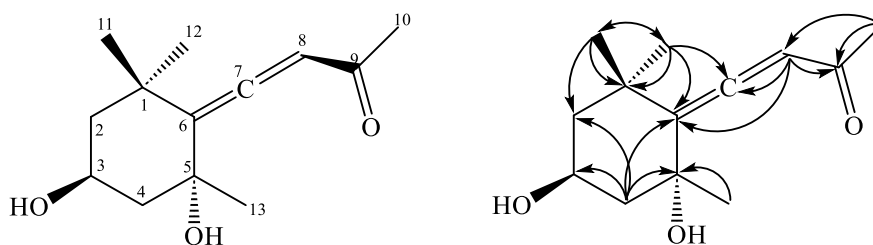
^ađo trong CD_3OD , ^b150MHz, ^c600MHz, [#] δ_C số liệu của hợp chất endoperoxide 7a đo trong $CDCl_3$ [89].

Trên phổ 1H NMR của **SL10** xuất hiện 6 tín hiệu singlet tại vùng trường cao trong khoảng δ_H 1,05-1,49 ppm là của các proton nhóm methyl, một tín hiệu singlet của proton nhóm olefin xuất hiện tại δ_H 7,21 (s). Trên phổ ^{13}C NMR cũng cho thấy 2 tín hiệu ở vùng trường rất thấp δ_C 212,9 và 200,0 là của 2 nhóm carbonyl, 2 tín hiệu của carbon olefin ($C=C$) tại δ_C 131,1 và 144,4; 2 carbon lai hóa sp^3 liên kết với oxy tại δ_C 80,0 và 97,8; 6 carbon nhóm methyl tại vùng trường cao (δ_C 15,8-27,0). Khi so sánh dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SL10** với dữ liệu phổ NMR của hợp chất tổng

hợp endoperoxide **7a** [89] cho thấy có sự tương đồng ở 1 phần cấu trúc. Điểm khác biệt ở đây là hợp chất endoperoxide **7a** có 1 nhóm phenyl [δ_C 125,6, 128,1 (2C), 128,6 (2C), 141,4] và 1 nhóm methyl δ_C 26,2 gắn với C-4 thay vì 2 nhóm methyl như trong hợp chất **SL10**, Từ kết quả phổ NMR của **SL10** và so sánh với hợp chất endoperoxide **7a** [89] có thể xác định cấu trúc hóa học của hợp chất **SL10** là endoperoxide G3 [90]. Theo tra cứu của chúng tôi, đây là lần đầu tiên số liệu phổ NMR của hợp chất endoperoxide G3 được công bố.

4.1.1.11. Hợp chất **SL11**: Grasshopper ketone

Hợp chất **SL11** thu được dạng bột vô định hình, công thức phân tử $C_{13}H_{20}O_3$ được xác định bằng phương pháp phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-MS dựa vào pic ion giả phân tử m/z 225,1485 $[M+H]^+$ và m/z 247,1302 $[M+Na]^+$.



Hình 4.24. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **SL11**

Trên phổ 1H NMR xuất hiện 4 tín hiệu singlet tại vùng trường cao δ_H 1,17 (3H, s), 1,40 (2 $\times$ 3H, s), 2,21 (3H, s). Trong đó nhóm methyl tại δ_H 2,21 liên kết với nhóm hút điện tử làm giảm mật độ che chắn nên cộng hưởng từ dịch về phía trường thấp hơn so với 3 nhóm còn lại. Tín hiệu singlet của proton xuất hiện tại vùng trường thấp δ_H 5,85 (s) là của proton nhóm methine olefin. Trên phổ HSQC và ^{13}C NMR xuất hiện tín hiệu của 5 carbon bậc 4 tại δ_C 200,8 (C=O), δ_C 211,5, 120,0 (carbon olefin), δ_C 72,4 (carbon liên kết oxy) và δ_C 37,0; 2 nhóm methylene (CH_2) tại δ_C 49,9 và 49,7; 4 nhóm methyl (CH_3) tại δ_C 26,5, 29,3, 30,8, 32,3 và 1 nhóm methine tại δ_C 101,1 (Bảng 4.9). Trên phổ HMBC xuất hiện tương tác giữa δ_H 2,21 (H-10) với δ_C 101,1 (C-8)/ 200,8 (C-9) đã xác định nhóm methyl liên kết với C=O (C-9), tương tác giữa H-12 (δ_H 1,40)/H-11 (δ_H 1,17) với C-1 (δ_C 37,0)/ C-6 (δ_C 120,0)/ C-2 (δ_C 49,9) xác định 2 nhóm methyl cùng gắn trên 1 carbon (C-1) và tương tác giữa H-13 (δ_H 1,40) với C-5 (δ_C 72,4)/ C-4 (δ_C 49,7)/ C-6 (δ_C 120,0) xác định nhóm methyl gắn với carbon bị oxy hóa (C-5). Tương tác giữa H-8 (δ_H 5,85) với C-7 (δ_C 211,5)/ C-9 (δ_C 200,8)/ C-6 (δ_C 120,0)/ C-5 (δ_C 72,4)/ C-1 (δ_C 37,0)/ C-11 (δ_C 29,3)/ C-10 (δ_C 26,5), giữa H-3 (δ_H 4,24) với C-2 (δ_C 49,9)/ C-4 (δ_C 49,7)/ C-1/C-5 đã xác định vị trí liên kết của carbon olefin C-6/C-7 và 2 nhóm hydroxyl tại C-3 và C-5. Dữ liệu phổ NMR

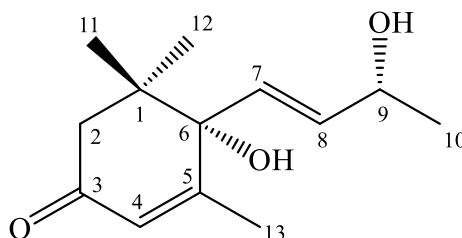
của **SL11** được so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất grasshopper ketone [91] cho thấy sự trùng khớp. Vì vậy, hợp chất **SL11** được xác định là grasshopper ketone.

Bảng 4.9. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SL11** và hợp chất tham khảo

C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	37,0	37,0	-
2	49,9	49,9	1,95 (ddd, 12,6, 4,2, 2,4) 1,42 (dd, 12,6, 11,4)
3	64,4	64,4	4,24 (m)
4	49,7	49,7	2,22 (ddd, 12,0, 4,2, 1,8) 1,36 (dd, 12,0, 11,4)
5	72,4	72,4	-
6	119,9	120,0	-
7	211,5	211,5	-
8	101,1	101,1	5,85 (s)
9	200,9	200,8	-
10	26,5	26,5	2,21 (s)
11	29,3	29,3	1,17 (s)
12	32,3	32,3	1,40 (s)
13	30,8	30,8	1,40 (s)

^ađo trong CD_3OD ^b150MHz, ^c600MHz, $\delta_C^{\#}$ số liệu của hợp chất grasshopper ketone đo trong CD_3OD [91].

4.1.1.12. Hợp chất **SL12**: Vomifoliol



Hình 4.25. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SL12**

Hợp chất **SL12** thu được ở dạng bột màu trắng, công thức phân tử là $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$ được xác định bằng phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-MS dựa vào píc ion giả phân tử m/z 225,1484 $[\text{M}+\text{H}]^+$ và m/z 247,1307 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Trên phổ ^1H NMR xuất hiện tín hiệu của proton 2 nhóm methyl germinal tại δ_H 1,03 (3H, s, H-11) và 1,06 (3H, s, H-12), 2 nhóm methyl khác tại δ_H 1,26/1,27, 1,94/1,93, các proton olefin tại δ_H 5,82 (1H, t, $J = 4,8, 2,4$ Hz, H-7), 5,81 (1H, t, $J = 4,2, 2,4$ Hz, H-8), 5,89 (1H, s). Trên phổ ^{13}C NMR xuất hiện tín hiệu của nhóm carbonyl tại δ_C 199,9 (C-3); 4 carbon của nhóm methyl tại δ_C 18,20, 22,10, 22,46, 23,12; 4 nhóm methine tại δ_C 128,7, 135,57, 125,7, 166,1 cho thấy trong hợp chất có chứa 2 liên kết đôi. Bên cạnh đó cũng xuất hiện tín hiệu của carbon lai hóa sp^3 liên kết oxy tại δ_C 78,59 và 67,3. Nổi

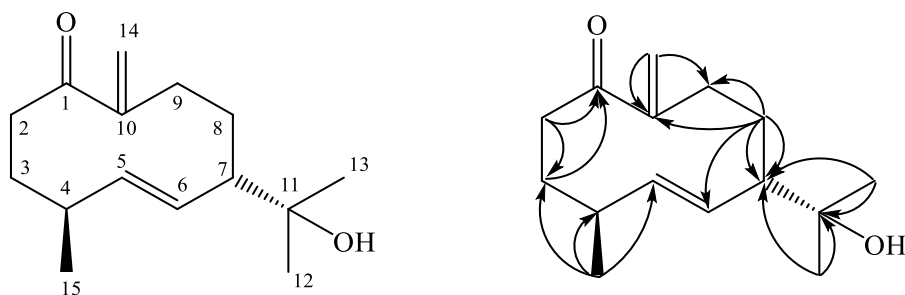
đôi C-7/C-8 có cấu hình *trans* do hằng số tương tác $^3J_{\text{HH}} = 16,0$ Hz. Độ quay cực dương của hợp chất **SL12** ($[\alpha]_D^{25} : +218$) phù hợp với giá trị tương ứng của (+)-vomifoliol ($[\alpha]_D^{25} : +197,8$) [92]. Từ những phân tích phổ NMR, phổ khối lượng và các thông số vật lý nêu trên của hợp chất **SL12** kết hợp so sánh dữ liệu tương ứng của hợp chất (+)-vomifoliol [91] có thể kết luận hợp chất **SL12** chính là (+)-vomifoliol (Bảng 4.10).

Bảng 4.10. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SL12** và hợp chất tham khảo

C	$\delta_{\text{C}}^{\#}$	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,b}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,c}}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	42,4	41,1	-
2	50,7	49,4	2,51 (16,8)
			2,19 (16,8)
3	201,2	199,9	-
4	127,1	125,7	5,89 (s)
5	167,4	166,1	-
6	79,9	78,6	-
7	129,9	128,7	5,82 (16,0)
8	136,9	135,57	5,81 (t, 16,0, 6,5)
9	68,6	67,3	4,34 (m)
10	23,4	22,1	1,26 (d, 6,0)
11	23,8	22,46	1,03 (s)
12	24,5	23,12	1,06 (s)
13	19,6	18,2	1,93 (s)

^ađo trong CD_3OD ^b150MHz, ^c600MHz, [#] δ_{C} số liệu của hợp chất vomifoliol đo trong CD_3OD [91].

4.1.1.13. Hợp chất **SL13**: Litseagermacrane



Hình 4.26. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **SL13**

Hợp chất **SL13** thu được ở dạng keo không màu, công thức phân tử là $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$ được xác định bằng phổ khối lượng phân giải cao dựa HR-ESI-MS vào píc ion giả phân tử m/z 237,1849 $[\text{M}+\text{H}]^+$ và m/z 259,1671 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Cấu trúc của hợp chất **SL13** được xác định bằng phổ ^1H , ^{13}C NMR, HSQC, HMBC. Phổ HSQC đã xác định các carbon liên kết trực tiếp với hydro (Bảng 4.11).

Bảng 4.11. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SL13** và hợp chất tham khảo

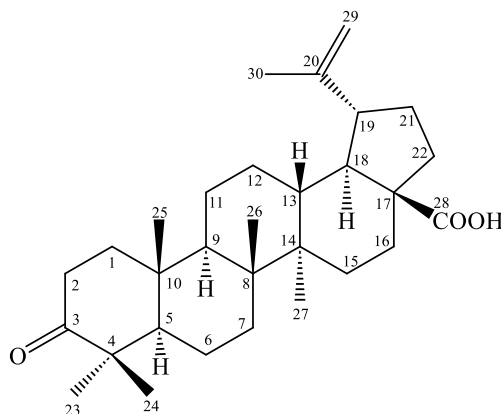
C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	206,1	206,1	-
2	37,7	37,7	2,86 (ddd, 15,6, 15,6, 2,4) 2,30 (ddd, 15,6, 6,0, 2,4)
3	37,2	37,2	1,80 (m) 2,04 (ddd, 15,6, 15,6, 1,2)
4	41,0	40,9	2,1 (m)
5	142,9	142,8	4,99 (dd, 15,6, 6,0)
6	130,3	130,4	5,04 (dd, 15,6, 6,0)
7	56,9	56,9	1,93
8	32,8	32,8	1,34 (ddd, 15,6, 15,6, 2,4)/2,18 (m)
9	28,9	28,9	2,55 (dd 13,2, 13,0) 2,26 (m)
10	155,4	155,4	-
11	71,7	71,7	-
12	27,1	26,8	1,13 (s)
13	26,8	27,2	1,09 (s)
14	119,7	119,7	5,49 (s) 5,64 (s)
15	20,6	20,6	0,98 (d, 6,0)

^ađo trong CDCl_3 , ^b150MHz, ^c600MHz, [#] δ_C số liệu của hợp chất listeagermacran đo trong CDCl_3 [93].

Trên phổ ^1H NMR xuất hiện 2 tín hiệu singlet của nhóm methyl tại δ_H 1,13 (3H, s), 1,09 (3H, s), 1 tín hiệu doublet của nhóm methyl δ_H 0,98 (3H, d, $J = 6,0$ Hz) liên kết với carbon chứa 1 hydro; 4 tín hiệu của proton olefin tại δ_H 5,49 (s)/5,64 (s), 4,99 (m), 5,04 (m); tín hiệu của 4 nhóm methylene tại δ_H (2,86/2,30), (2,04/1,80), (2,18/ 1,34), (2,55/2,26). Trên phổ ^{13}C NMR xuất hiện tín hiệu tại δ_C 206,1 là của nhóm carbonyl, 3 nhóm methyl tại δ_C 26,8, 27,2, 20,6, 4 carbon olefin tại 119,7, 155,4, 142,8 và 130,4, 1 carbon bị oxy hóa tại δ_C 71,7. Trên phổ HMBC xuất hiện tương tác giữa H-2 (δ_H 2,86, 2,30) với C-1 (206 δ_C ,1)/C-3 (δ_C 37,2), H-14 (δ_H 5,49, 5,64) với C-1/C-10 (δ_C 155,4)/ C-9 (δ_C 28,9), xác định vị trí nhóm methylene olefin liên kết với C-10 và nhóm carbonyl ở C-1. Ngoài ra còn có tương tác HMBC giữa H-8 (δ_H 1,34, 2,18) với C-9 (δ_C 28,9)/C-10 (δ_C 155,4)/ C-7 (δ_C 56,9)/ C-6 (130,4). Các tương tác HMBC này đã gợi ý cấu trúc vòng 10 cạnh của hợp chất **SL13**. Vị trí của các nhóm thế cũng được xác định bằng phổ tương tác HMBC giữa H-13 (δ_H 1,09)/H-12 (δ_H 1,13) với C-11 (δ_C 71,7)/C-7 (δ_C 56,9) cho thấy 2 nhóm methyl gắn trực tiếp với C-11 tạo thành nhóm 1- hydroxyl-methylethyl và nhóm này liên kết với C-7 của

vòng. Nhóm methyl (CH_3 -15) được xác định gắn với C-4 do tương tác HMBC giữa H-15 (δ_{H} 0,98) với C-4 (δ_{C} 40,9)/C-5 (δ_{C} 142,8)/C-3 (δ_{C} 37,2). Các dữ liệu phổ của **SL13** được so sánh với dữ liệu phổ tương ứng của hợp chất listeagermacrane cho thấy sự phù hợp[93]. Vì vậy, hợp chất **SL13** được xác định là listeagermacrane, một hợp chất đã được phân lập từ loài *Litsea vericillata* năm 2003.

4.1.1.14. Hợp chất **SL14**: Betulonic acid



Hình 4.27. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SL14**

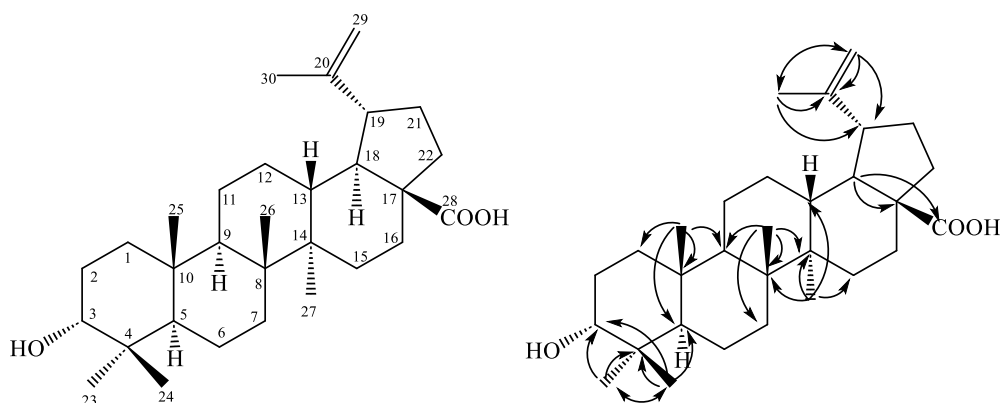
Bảng 4.12. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SL14** và hợp chất tham khảo

C	$\delta_{\text{C}}^{\#}$	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,b}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,c}}$ (độ bội, $J =$ Hz)	C	$\delta_{\text{C}}^{\#}$	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,b}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,c}}$ (độ bội, $J =$ Hz)
1	39,5	39,6	1,22 (m), 1,52 (m)	16	32,0	32,1	1,41 (m), 2,28 (m)
2	34,0	34,0	2,38 (m), 2,50 (m)	17	56,3	56,3	-
3	218,0	218,2	-	18	49,1	49,2	1,63 (dd, 11,4)
4	47,2	47,3	-	19	46,8	46,9	3,00 (m)
5	54,9	55,0	-	20	150,2	150,4	-
6	19,5	19,7	1,36 (m), 1,38 (m)	21	29,6	29,7	1,18 (m), 1,53 (m)
7	33,5	33,7	1,34 (m), 1,44 (m)	22	36,8	36,9	1,47 (m), 1,96 (m)
8	40,6	40,7	-	23	26,5	26,7	1,07 (s)
9	49,8	49,9	1,40 (m)	24	20,9	21,0	0,98 (s)
10	36,8	37,0	-	25	15,8	16,0	1,02 (s)
11	21,3	21,4	1,25 (m), 1,40 (m)	26	15,7	15,8	0,93 (s)
12	25,4	25,5	1,70 (m), 1,90 (m)	27	14,5	14,6	0,99 (s)
13	38,4	38,4	2,24 (ddd, 12,6, 12,6, 3,0)	28	181,7	179,5	-
14	42,4	42,5	-	29	109,6	109,7	4,61 (s), 4,74 (s)
15	30,5	30,6	1,39 (m), 1,98 (m)	30	19,2	19,4	1,69 (s)

^a đo trong CDCl_3 , ^b 150MHz, ^c 600MHz, $\delta_{\text{C}}^{\#}$ số liệu của hợp chất betulonic acid đo trong CDCl_3 [94].

Hợp chất **SL14** thu được dạng tinh thể không màu, công thức hóa học là $C_{30}H_{46}O_3$ được xác định bằng phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS dựa vào píc ion giả phân tử m/z 455,3521 $[M+H]^+$, m/z 472,3768 $[M+NH_4]^+$ và m/z 477,3398 $[M+Na]^+$. Trên phổ 1H NMR của **SL14** xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của một triterpene thuộc nhóm lupane, bao gồm: 6 nhóm methyl với các tín hiệu singlet tại δ_H 0,93, 0,98, 0,99, 1,02, 1,07 và 1,69; 2 tín hiệu singlet của các proton olefin tại δ_H 4,61 và 4,74 được gán cho H_2-29 của hợp chất lup-20,29-en [94, 95]. Phổ ^{13}C NMR cũng cho tín hiệu của 30 carbon đặc trưng của hợp chất lupane. Liên kết đôi C-20/C-29 được xác định tại δ_C 150,4 và 109,7, nhóm carboxyl xác định tại δ_C 179,5 và carbon ketone tại δ_C 218,2 (C-3). Các dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SL14** (Bảng 4.12) được so sánh với dữ liệu phổ NMR của hợp chất betulonic acid [94] cho thấy sự phù hợp. Do đó có thể kết luận hợp chất **SL14** chính là betulonic acid, hợp chất đã được phân lập từ loài *Viburnum awabuki* [96].

4.1.1.15. Hợp chất **SL15**: 3-Epi-betulonic acid



Hình 4.28. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **SL15**

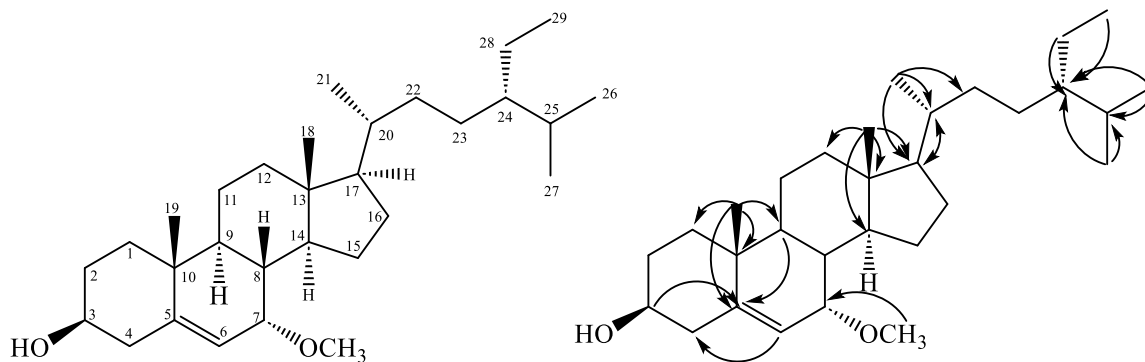
Hợp chất **SL15** thu được ở dạng tinh thể, không màu. Phổ 1H và ^{13}C NMR của **SL15** cũng giống với dữ liệu phổ tương ứng của hợp chất **SL14** ngoại trừ carbon ketone trong hợp chất **SL14** được thay thế bằng carbon carbinol δ_C 76,3 (C-3) (Bảng 4.13). Điều này được khẳng định bằng phổ HSQC và HMBC. Trên phổ HMBC xuất hiện tương tác giữa H_3-23 và H_3-24 và C-3 (δ_C 76,3)/C-4 (δ_C 37,5)/C-5 (δ_C 49,1) (Hình 4.28). Hơn nữa, độ dịch chuyển hoá học của C-3 về phía trường cao hơn (δ_C 76,3) và hằng số tương tác nhỏ ($J = 2,4-3,0$ Hz) đã xác định định hướng $\alpha/axial$ của nhóm hydroxy tại C-3 (hay định hướng H-3 là $\beta/equatorial$). Định hướng liên kết này khác với định hướng $\beta-OH$ tại carbon C-3 có độ dịch chuyển hoá học về phía trường thấp hơn $\delta \sim 79.0$ ppm) [97]. Từ dữ liệu phổ của hợp chất **SL15** kết hợp so sánh với dữ liệu phổ tương ứng của hợp chất 3-*epi*-betulonic acid [97] có thể kết luận hợp chất **SL15** chính là 3-*epi*-betulonic acid.

Bảng 4.13. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SL15** và hợp chất tham khảo

C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J =$ Hz)	C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J =$ Hz)
1	34,0	33,3	1,21 (m), 1,39 (m)	16	32,8	32,3	1,40 (m), 2,27 (m)
2	23,2	25,4	1,53 (m), 1,05 (dd, 13,2, 3,5)	17	56,6	56,4	-
3	75,5	76,3	3,39 (dd, 3,0, 2,4)	18	47,7	47,3	1,61 (dd, 11,4, 11,4)
4	39,0	37,5	-	19	49,7	47,0	3,00 (m)
5	49,3	49,1	1,20 (m)	20	151,2	150,6	-
6	18,6	18,3	1,35 (m), 1,39 (m)	21	29,9	29,7	1,18 (m), 1,53 (m)
7	34,8	34,2	1,33 (m), 1,44 (m)	22	35,7	37,1	1,47 (m), 1,96 (m)
8	41,3	40,9	-	23	29,2	28,2	0,93 (s)
9	50,7	50,3	1,40 (m)	24	22,5	22,1	0,82 (s)
10	37,7	37,4	-	25	16,4	15,9	0,84 (s)
11	21,0	20,7	1,24 (m), 1,39 (m)	26	16,4	16,1	0,94 (s)
12	26,1	25,5	1,70 (m), 1,93 (m)	27	14,9	14,8	0,99 (s)
13	38,5	38,4	2,20 (ddd, 12,6, 12,6, 3,0)	28	178,7	181,0	-
14	42,9	42,5	-	29	109,8	109,6	4,61 (s), 4,74 (s)
15	31,2	30,6	1,39 (m), 1,98 (m)	30	19,4	19,4	1,69 (s)

^ađo trong $CDCl_3$, ^b150MHz, ^c600MHz, $\delta_C^{\#}$ của hợp chất 3-epibetulinic acid đo trong C_5D_5N [97].

4.1.1.16. Hợp chất **SL16**: 7 α -Methoxy-stigmast-5-en-3 β -ol (Schleicheol 2)



Hình 4.29. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **SL16**

Hợp chất **SL16** thu được dạng tinh thể hình kim. Trên phổ 1H NMR xuất hiện 6 tín hiệu đặc trưng của nhóm methyl từ 0,66-0,99 trong đó 2 tín hiệu singlet tại δ_H 0,66 (3H, s) và 0,99 (3H, s) là đặc trưng của nhóm methyl liên kết với carbon bậc 4, 3 tín hiệu kép của nhóm methyl tại δ_H 0,93, 0,82, 0,84 (mỗi tín hiệu của 3H, d, $J = 6,0$ Hz) liên kết với carbon bậc 3, và 1 tín hiệu triplet của nhóm methyl tại δ_H 0,85 (3H, t, $J = 6,0$ Hz) liên kết với carbon bậc 2.

Bảng 4.14. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SL16** và hợp chất tham khảo

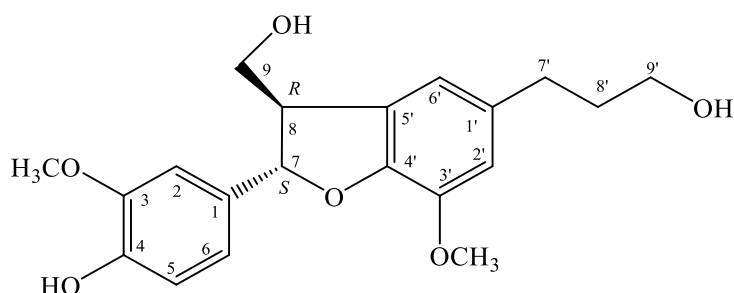
C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)	C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	36,7	36,8	1,16, 1,82	16	28,3	28,3	1,25 (m), 1,89 (m)
2	31,5	31,5	1,52, 1,83	17	55,7	55,7	1,18
3	71,4	71,4	3,62 (m)	18	11,5	11,5	0,66 (s)
4	42,3	42,3	2,92 (dd, 12,6, 10,8) 2,35(ddd, 12,6, 4,8, 2,4)	19	18,3	18,3	0,99 (s)
5	146,1	146,1	-	20	36,2	36,2	1,36 (m)
6	120,8	120,8	5,73 (dd, 5,4, 1,8)	21	18,8	18,8	0,93 (d, 6,0)
7	73,9	73,9	3,30 (br s)	22	33,9	34,0	1,03, 1,33
8	37,2	37,2	1,49 (m)	23	26,0	26,1	1,27, 1,88
9	42,7	42,8	1,32	24	45,8	45,9	0,92
10	37,4	37,5	-	25	29,1	29,2	1,67 (m)
11	20,8	20,8	1,45, 1,50	26	19,0	19,0	0,82 (d, 6,0)
12	39,0	39,1	1,28 (m), 1,96 (ddd, 12,0, 6,6, 3,0)	27	19,8	19,8	0,84 (d, 6,0)
13	42,1	42,1	-	28	23,1	23,1	1,22 (m), 1,31 (m)
14	49,1	49,1	1,50	29	12,0	12,0	0,85 (t, 6,0)
15	24,3	24,3	1,08, 1,62	OCH ₃	56,8	56,3	3,36 (s)

^ađo trong CDCl₃, ^b150MHz, ^c600MHz, $\delta_C^{\#}$ số liệu của hợp chất schleicheols 2 đo trong CDCl₃ [98].

Ngoài ra, trên phổ proton còn xuất hiện tín hiệu của một nhóm methoxy tại δ_H 3,36 (3H, s), một proton nhóm olefin tại δ_H 5,73 (1H, dd, $J = 5,4, 1,8 \text{ Hz}$), một nhóm methine carbinol tại δ_H 3,62 (1H, m). Trên phổ ¹³C NMR cũng thấy xuất hiện tín hiệu của 30 carbon bao gồm tín hiệu của 2 carbon liên kết đôi tại δ_C 146,1 và 120,8, 2 carbon liên kết với oxy tại δ_C 71,4 và 73,9 và một tín hiệu của nhóm methoxy tại δ_C 56,3. Dữ liệu phổ proton, carbon và HSQC (Bảng 4.14) đã gợi ý **SL16** là hợp chất sterol [98]. Vị trí của nhóm methoxy liên kết với carbon C-7 được xác định bằng tương tác trên phổ HMBC giữa proton của nhóm methoxy δ_H 3,36 với C-7 (δ_C 73,9). Proton H_{ax}-4 xuất hiện dưới dạng tín hiệu doublet doublet tại 2,92 ($J = 12,6, 10,8 \text{ Hz}$) xác định hằng số tương tác giữa H-3 và H_{ax}-4 $J_{H-3/H-4ax} = 10,8 \text{ Hz}$ chứng tỏ H-3 định hướng $\alpha/axial$. Proton H-7 xuất hiện dưới dạng tín hiệu broad singlet tại δ_H 3,30 cho thấy proton này định hướng $\beta/equatorial$ và do đó nhóm methoxy định hướng α . Dữ liệu phổ NMR của **SL16** được so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất 7 α -methoxy-

stigmast-5-en-3 β -ol (hay schleicheols 2) [98] cho thấy sự phù hợp. Vì vậy, có thể kết luận hợp chất **SL16** chính là 7 α -methoxy-stigmast-5-en-3 β -ol.

4.1.1.17. Hợp chất **SL17**: (7*S*,8*R*)-Dihydrodehydrodiconiferyl alcohol



Hình 4.30. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SL17**

Hợp chất **SL17** thu được dạng tinh thể không màu, công thức phân tử là $C_{20}H_{24}O_6$ được xác định bằng phương pháp phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS với các pic ion giả phân tử m/z 361,1659 $[M+H]^+$, m/z 378,1918 $[M+NH_4]^+$, m/z 383,1465 $[M+Na]^+$, m/z 359,1502 $[M-H]^-$, m/z 395,1267 $[M+Cl]^-$.

Bảng 4.15. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SL17** và hợp chất tham khảo

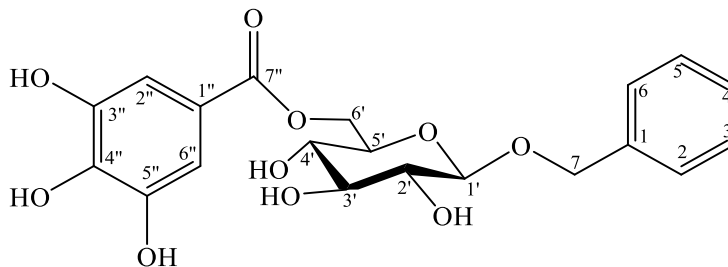
C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J =$ Hz)	C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J =$ Hz)
1	134,8	134,8	-	1'	136,9	136,9	-
2	110,4	110,6	6,97 (d, 1,8)	2'	114,0	114,2	6,75 (s)
3	149,1	149,1	-	3'	145,2	145,2	-
4	147,5	147,6	-	4'	147,5	147,5	-
5	116,1	116,1	6,78 (d, 8,4)	5'	129,8	129,9	-
6	119,7	119,7	6,85 (dd, 8,4, 1,8)	6'	117,9	117,9	6,75 (s)
7	89,0	89,0	5,51 (d, 6,0)	7'	32,9	32,9	2,65 (2H, t, 7,0)
8	55,5	55,4	3,49 (m)	8'	35,8	35,8	1,84 (2H, m)
9	65,0	65,0	3,85 (dd 11,4, 5,0) 3,77 (dd, 11,4, 5,0)	9'	62,2	62,2	3,59 (2H, t, 7,0)
3-OCH ₃	56,4	56,4	3,83 (3H, s)	3'-OCH ₃	56,8	56,8	3,87 (3H, s)

^ađo trong CD_3OD ^b150MHz, ^c600MHz, $\delta_C^{\#}$ số liệu của hợp chất (7*S*,8*R*)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol đo trong CD_3OD [99].

Phổ 1H NMR của hợp chất **SL17** xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của hệ proton vòng thơm thể kiểu ABX [δ_H 6,78 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H-5), 6,85 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, H-6), 6,97 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, H-2)] và 1 tín hiệu singlet tại δ_H 6,75 (2H, s, H-2', H-6') của vòng benzene thế 4 nhóm ở vị trí 1', 3', 4', 5' [99]. Ngoài ra, trên phổ proton còn xuất hiện tín hiệu của 2 nhóm methoxy tại δ_H 3,83 và 3,87 (mỗi tín hiệu của 3H, s), 2 nhóm methylene liên kết với oxy tại δ_H 3,77/3,85 và δ_H 3,59 (2H, t, $J = 6,0$ Hz). Phổ ^{13}C NMR và HSQC của hợp chất **SL17** cũng cho thấy tín hiệu của

20 carbon bao gồm 12 carbon của 2 vòng thơm trong khoảng δ_C 110,6-149,1, 2 nhóm methoxy tại δ_C 56,4 và 56,8, 1 nhánh propanol ở vùng trường cao tại δ_C 32,9, 35,8 và 62,2, và 1 nhóm methylene liên kết oxy tại δ_C 65,0. Những dữ liệu phổ này gợi ý cấu trúc của hợp chất **SL17** là một neolignan. Bên cạnh đó hằng số tương tác lớn $J_{7,8} = 6,0$ Hz xác định vị trí giữa 2 proton H-7 và H-8 là *trans*. Phổ ECD của **SL17** có hiệu ứng Cotton dương (+0,78 mdeg) tại 243nm và (+0,43 mdeg) tại 291 nm phù hợp hiệu ứng Cotton dương tại 242 nm và 293 nm của hợp chất (7*S*,8*R*)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol 9'-*O*- β -glucoside [100] nhưng ngược hiệu ứng Cotton âm tại 242 nm và 294 nm của hợp chất (7*R*, 8*S*)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol trong [101] đã khẳng định cấu hình (7*S*,8*R*) của **SL17**. Từ dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SL17** kết hợp so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất dihydrodehydrodiconiferyl alcohol [99] có thể kết luận hợp chất **SL17** chính là (7*S*,8*R*)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol, hợp chất đã được phân lập từ loài *Viburnum awabuki* năm 1996 [102].

4.1.1.18. Hợp chất **SL18**: Benzyl-6'-*O*-galloyl- β -D-glucopyraniside



Hình 4.31. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SL18**

Hợp chất **SL18** thu được có dạng bột vô định hình màu trắng, công thức phân tử $C_{20}H_{22}O_{10}$ được xác định bằng phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS dựa vào píc ion giả phân tử m/z 421,1140 $[M-H]^-$ và m/z 457,0894 $[M+Cl]^-$. Trên phổ 1H NMR của hợp chất **SL18** xuất hiện tín hiệu cộng hưởng của 1 vòng benzen thế mono tại δ_H 7,35 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,23 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), một vòng thơm của nhánh galloyl tại δ_H 7,14 (2H, s), và một proton anomer của đơn vị đường glucose tại δ_H 4,36 (d, $J = 7,2$ Hz), 2 tín hiệu oxy methylene tại δ_H 4,62/4,81 và δ_H 4,45/4,57. Trên phổ ^{13}C NMR cũng cho thấy các tín hiệu đặc trưng của vòng thơm δ_C 128,7-138,6, của đường glucose δ_C 64,8-77,9 với carbon anomer δ_C 103,0, tín hiệu nhóm carbonyl tại δ_C 168,3. Sự dịch chuyển về phía trường thấp trên phổ ^{13}C NMR của C-6' (δ_C 64,8) của phần đường glucose và C-7 (δ_C 71,8) đã gợi ý nhánh galloyl liên kết với C-6' của phần đường và phần đường liên kết với C-7 bằng liên kết ether

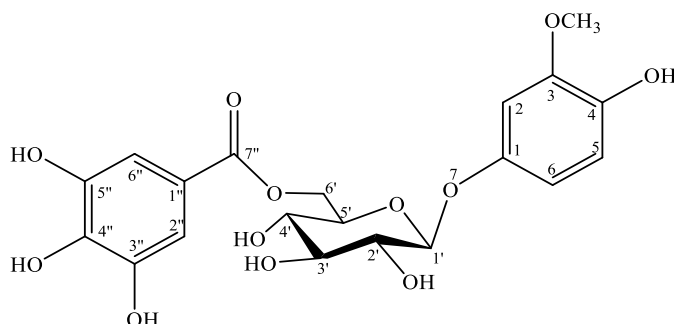
[103]. Hằng số tương tác lớn $J = 7,2$ Hz của proton anomer tại δ_H 4,36 đã xác định liên kết của đường glucose là dạng liên kết β . Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SL18** được so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất benzyl-6'-*O*-galloyl- β -D-glucopyranoside [103] cho thấy sự tương đồng. Do đó, có thể kết luận hợp chất **SL18** chính là benzyl-6'-*O*-galloyl- β -D-glucopyranoside.

Bảng 4.16. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SL18**, **SL19** và hợp chất tham khảo

C	Hợp chất SL18			Hợp chất SL19		
	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)	δ_C^*	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	138,9	138,6	-	151,9	152,7	-
2	128,7	129,3	7,35 (d, 8,4)	102,7	104,0	6,72 (d, 2,4)
3	128,9	129,2	7,28 (d, 8,4)	148,4	149,2	-
4	128,2	128,7	7,23 (t, 8,4)	142,3	143,1	-
5	128,9	129,2	7,28 (d, 8,4)	115,7	116,1	6,64 (d, 8,4)
6	128,7	129,3	7,35 (d, 8,4)	109,2	110,2	6,59 (dd, 8,4, 2,4)
7	70,9	71,8	4,62 (d, 12,0) 4,81 (d, 12,0)	-	-	-
1'	102,9	103,0	4,36 (d, 7,2)	103,3	104,0	4,75 (d, 7,8)
2'	74,7	75,0	3,30 (dd, 9,0, 7,2)	74,2	75,0	3,45 (dd, 9,0, 7,8)
3'	77,0	77,9	3,39 (t, 9,0)	77,1	77,9	3,46 (t, 9,0)
4'	71,2	71,7	3,42 (t, 9,0)	71,1	71,8	3,49 (t, 9,0)
5'	75,0	75,5	3,55 (m)	74,6	75,7	3,72 (ddd, 9,0, 6,6, 1,8)
6'	64,5	64,8	4,45 (dd, 12,0, 6,0) 4,57 (dd, 12,0, 1,8)	64,6	65,0	4,45 (dd, 12,0, 6,6) 4,61 (dd, 12,0, 1,8)
1''	121,6	121,5	-	121,1	121,4	-
2''	109,8	110,3	7,14 (s)	110,0	110,3	7,12 (s)
3''	146,0	146,5	-	145,9	146,6	-
4''	138,8	139,8	-	139,0	139,9	-
5''	146,0	146,5	-	145,9	146,6	-
6''	109,8	110,3	7,14 (s)	110,0	110,3	7,12 (s)
7''	167,0	168,3	-	167,3	168,3	-
OCH ₃	-	-	-	56,2	56,4	3,72 (s)

^ađo trong CD₃OD, ^b150 MHz, ^c600MHz, $\delta_C^{\#}$ số liệu của hợp chất Benzyl-6'-*O*-galloyl- β -D-glucopyranoside đo trong (CD₃)₂CO + D₂O [103], δ_C^* số liệu của hợp chất 3 methoxy-4-hydroxyphenol 1-*O*- β -D-(6'-*O*-galloyl)-glucopyranoside đo trong (CD₃)₂CO + D₂O [104].

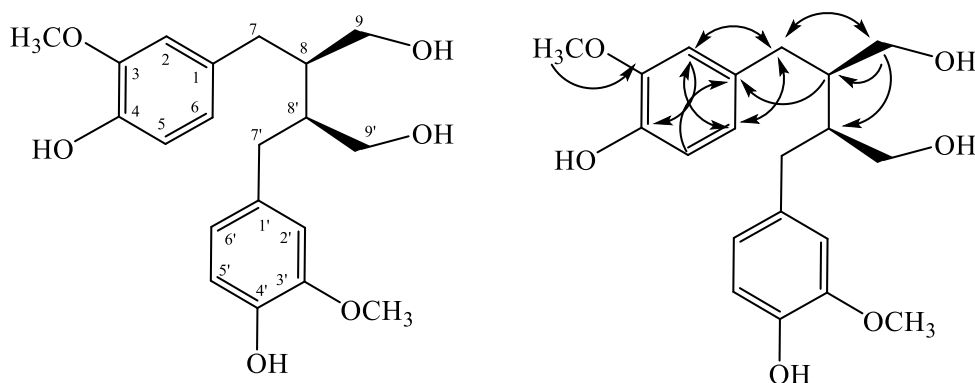
4.1.1.19. Hợp chất **SL19**: 3-Methoxy-4-hydroxyphenol 1-*O*- β -D-(6'-*O*-galloyl)-glucopyranoside



Hình 4.32. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SL19**

Hợp chất **SL19** phân lập được có dạng bột vô định hình, màu trắng. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SL19** cũng giống với dữ liệu phổ tương ứng của **SL18** (Bảng 4.16) với các tín hiệu đặc trưng của một đường glucose, một nhánh galloyl và một vòng thơm. Trên phổ ^1H NMR của **SL19** xuất hiện tín hiệu của 1 vòng thơm tương tác kiểu ABX tại δ_{H} 6,72 (1H, d, $J_{\text{meta}} = 2,4$ Hz), 6,64 (1H, d, $J_{\text{ortho}} = 8,4$ Hz), 6,59 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), một nhóm methoxy với tín hiệu singlet tại δ_{H} 3,72 (3H, s) đã chỉ rõ sự có mặt của nhánh 3-methoxy-4-hydroxyphenol thay thế cho vòng benzene thế mono trong hợp chất **SL18**. Do đó công thức phân tử của **SL19** dự đoán là $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_{12}$, công thức này được khẳng định thông qua phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-MS với sự xuất hiện của pic ion giả phân tử m/z 453,1029 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Hằng số tương tác lớn $J = 7,8$ Hz của proton anomer (H-1') tại δ_{H} 4,75 cho phép xác định liên kết của đường là dạng β . Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SL19** (Bảng 4.16) được so sánh với dữ liệu phổ tương ứng 3-methoxy-4-hydroxyphenol 1-*O*- β -D-(6'-*O*-galloyl)-glucopyranoside [104] cho thấy có sự tương đồng. Vì vậy, có thể kết luận hợp chất **SL19** chính là 3-methoxy-4-hydroxyphenol 1-*O*- β -D-(6'-*O*-galloyl)-glucopyranoside.

4.1.1.20. Hợp chất **SL20**: Secoisolariciresinol



Hình 4.33. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **SL20**

Hợp chất **SL20** thu được dạng bột vô định hình. Trên phổ ^1H và ^{13}C NMR của **SL20** cũng xuất hiện tín hiệu proton vòng thơm tương tác kiểu ABX tại δ_{H} 6,68 (1H, d, $J_{\text{ortho}} = 7,8$ Hz), 6,57 (1H, dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz) và 6, 61 (d, $J = 1,8$ Hz), 1 tín hiệu tại δ_{C} 56,2/ δ_{H} 3,76 (3H, s) được cho là của nhóm methoxy. Hơn nữa, các tín hiệu của nhóm oxy methylene tại δ_{C} 62,2/ δ_{H} 3,60 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), tín hiệu của methylene [δ_{C} 36,1/ δ_{H} 2,57 (1H, dd, $J = 11,8, 7,8$ Hz) và 2,68 (1H, dd, $J = 11,8, 7,0$ Hz)] và nhóm methine lai hóa sp^3 tại δ_{C} 44,2/ δ_{H} 1,93 (m) cho thấy trong cấu trúc phân tử của **SL20** có nhánh propanol.

Bảng 4.17. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SL20**

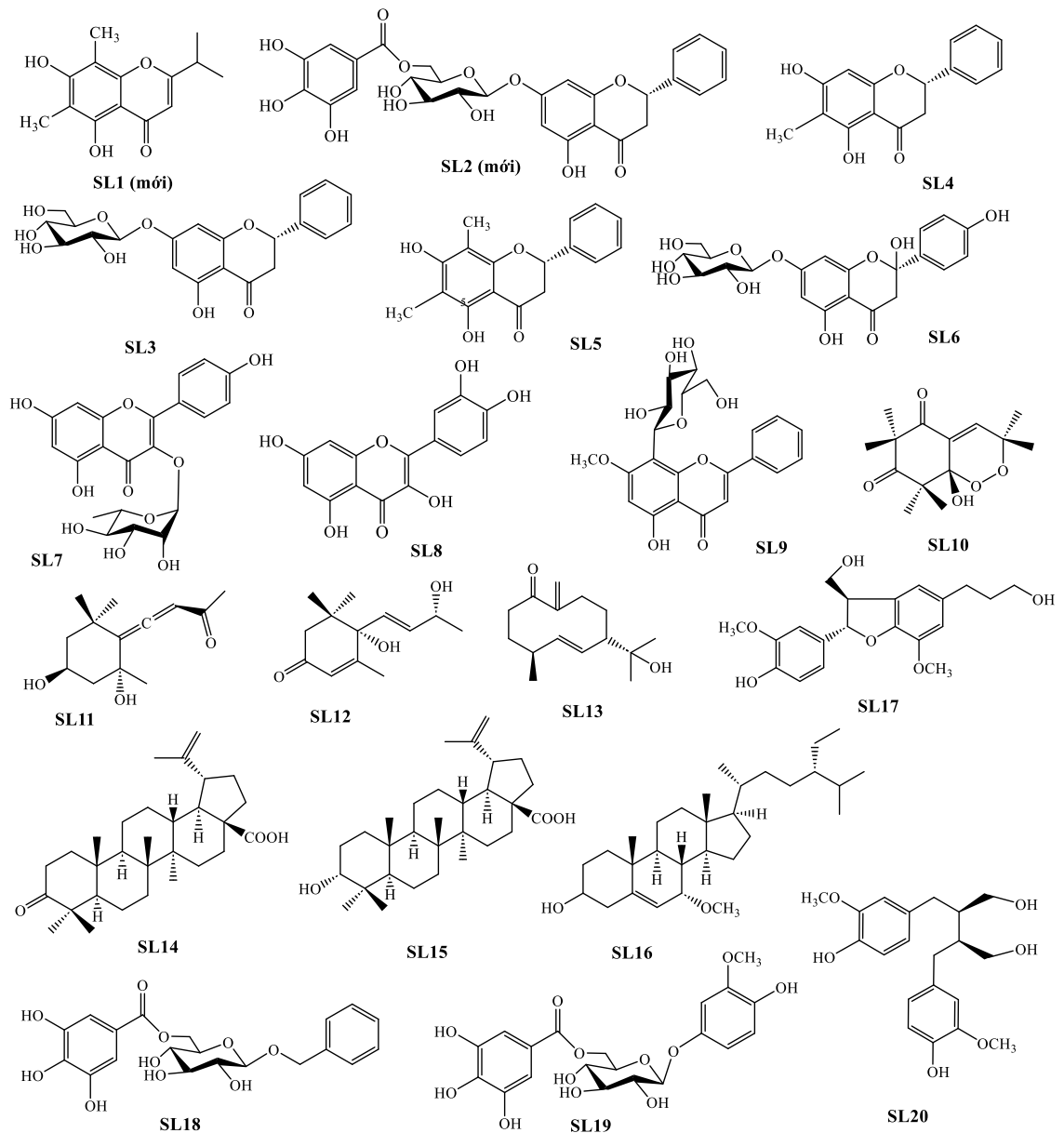
C	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,b}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,c}}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1, 1'	133,9	-
2, 2'	113,4	6,61 (d, 1,8)
3, 3'	145,5	-
4, 4'	148,8	-
5, 5'	115,8	6,68 (d, 7,8)
6, 6'	122,7	6,57 (dd, 7,8, 1,8)
7, 7'	36,1	2,56 (dd, 11,8, 7,0) 2,68 (dd, 11,8, 7,0)
8, 8'	44,2	1,93 (m)
9, 9'	62,2	3,60 (t, 7,0)
3-OCH ₃ , 3'-OCH ₃	56,2	3,76 (s)

^ađo trong CD₃OD ^b125MHz, ^c500MHz

Dữ liệu phổ NMR của **SL20** nêu trên khá giống với dữ liệu tương ứng của hợp chất secoisolariciresinol [105]. Điều này được khẳng định thông qua tương tác trên phổ HMBC (Hình 4.33). Hơn nữa, khi phân tích phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS của hợp chất **SL20** lại thấy xuất hiện các píc ion giả phân tử m/z 361,1657 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($\Delta = 0$ ppm) và m/z 397,1412 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ ($\Delta = -2,8$ ppm) đã cho phép xác định công thức phân tử của hợp chất **SL20** là C₂₀H₂₆O₆. Phổ ECD của **SL20** không cho thấy xuất hiện hiệu ứng Cotton do đó đã gợi ý cấu hình (8*R*, 8'*S*) hoặc (8*S*, 8'*R*). Như vậy có thể kết luận hợp chất **SL20** chính là secoisolariciresinol [105].

Cấu trúc của các hợp chất phân lập được từ loài *S. cerasiforme* thể hiện ở Hình 4.34.

Từ kết quả tổng hợp Hình 4.34 cho thấy, cấu trúc của các hợp chất phân lập được từ lá loài *S. cerasiforme* chủ yếu là các hợp chất flavonoid (flavanone và flavone), ngoài ra còn có một số các triterpene 5 vòng và các hợp chất phenolic khác.



Hình 4.34. Cấu trúc hoá học của các hợp chất **SL1-SL20**

4.1.2. Hoạt tính ức chế NO của các hợp chất phân lập từ loài *S. cerasiforme*

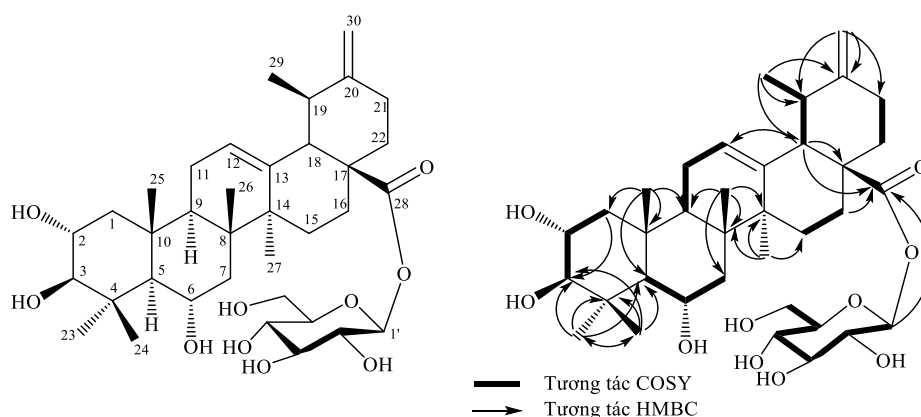
Hai mươi hợp chất phân lập được từ loài *S. cerasiforme* được thử hoạt tính kháng viêm thông qua khả năng ức chế quá trình sản xuất nitơ monoxit (NO) trên dòng tế bào RAW264.7 đã được kích thích bằng Lipopolysaccharide (LPS 1µg/ml). Kết quả Bảng 3.1 cho thấy, tất cả các hợp chất đều không thể hiện độc tính đáng kể trong thử nghiệm bằng phương pháp so màu MTT. Do đó, mức độ sản sinh NO trong tế bào đã được xác định trong sự có mặt của các hợp chất **SL1-SL20** ở các nồng độ pha loãng (từ 0-100µM). Hợp chất **SL1, SL2, SL3, SL6, SL10, SL17** có khả năng ức chế hiệu quả quá trình sản xuất NO trên dòng tế bào đã được hoạt hóa bằng LPS với nồng độ ức chế IC_{50} tương ứng là $12,28 \pm 1,15$, $8,52 \pm 1,62$, $7,68 \pm 0,87$, $9,67 \pm 0,57$,

$6,69 \pm 0,34$, $6,98 \pm 0,57$ μM . Các hợp chất **SL13**, **SL18** và **SL19** ức chế mức trung bình IC_{50} 25,51 đến 33,38 μM so với chất đối chứng dương N^G -monomethyl-L-arginine acetate (L-NMMA) (IC_{50} $32,50 \pm 1,00$ μM). Các hợp chất còn lại thể hiện hoạt tính ức chế yếu hơn với giá trị IC_{50} trong khoảng từ $33,17 \pm 0,78$ đến $86,51 \pm 2,98$ μM . Kết quả cho thấy trong số các hợp chất phân lập được những hợp chất dẫn xuất glycoside của flavanone (**SL2**, **SL3** và **SL6**) có hoạt tính ức chế sự sản xuất NO đáng kể.

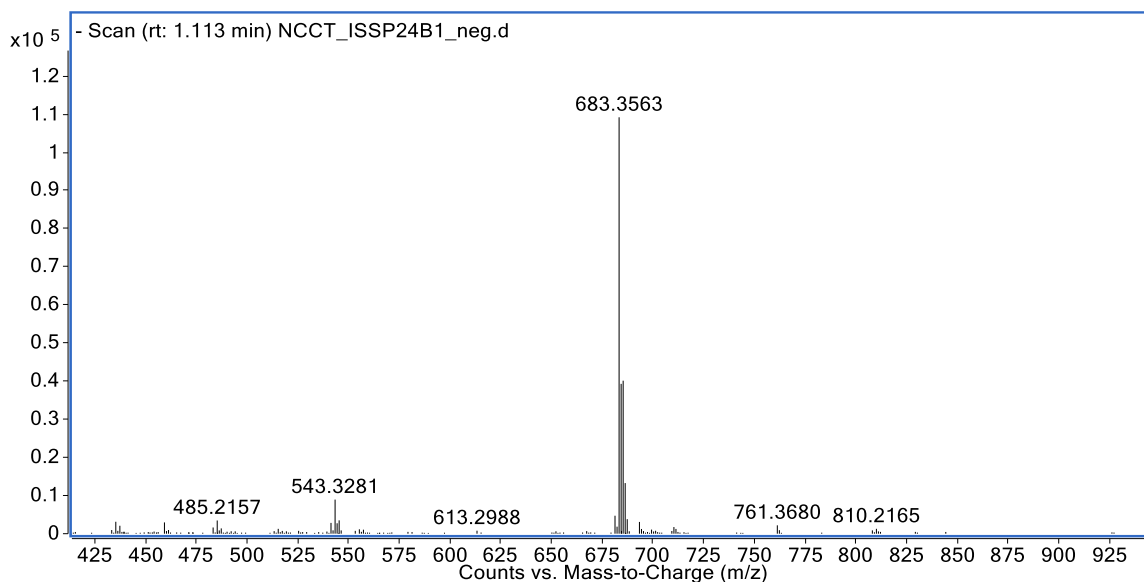
4.2. Thành phần hóa học và hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của loài *S. bullockii*

4.2.1. Xác định cấu trúc hóa học các hợp chất phân lập từ loài *S. bullockii*

4.2.1.2. Hợp chất **SP1**: Syzybulloside A ($2\alpha,3\beta,6\alpha$ -trihydroxyurs-12,20(30)-dien-28-oic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester) (hợp chất mới)



Hình 4.35. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất **SP1**



Hình 4.36. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất **SP1**

Hợp chất **SP1** thu được có dạng bột không màu. Phổ IR của hợp chất **SP1** đã cho thấy sự có mặt của các nhóm chức hydroxy (3401 cm^{-1}), carboxyl (1734 cm^{-1}), olefin (1646 cm^{-1}) và ether (1070 cm^{-1}). Trên phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-

MS của **SP1** xuất hiện pic ion giả phân tử m/z 683,3563 $[M+Cl]^-$ ($\Delta = -0,6$ ppm) kết hợp với dữ liệu phổ ^{13}C NMR và HSQC cho phép xác định công thức phân tử của **SP1** là $C_{36}H_{56}O_{10}$.

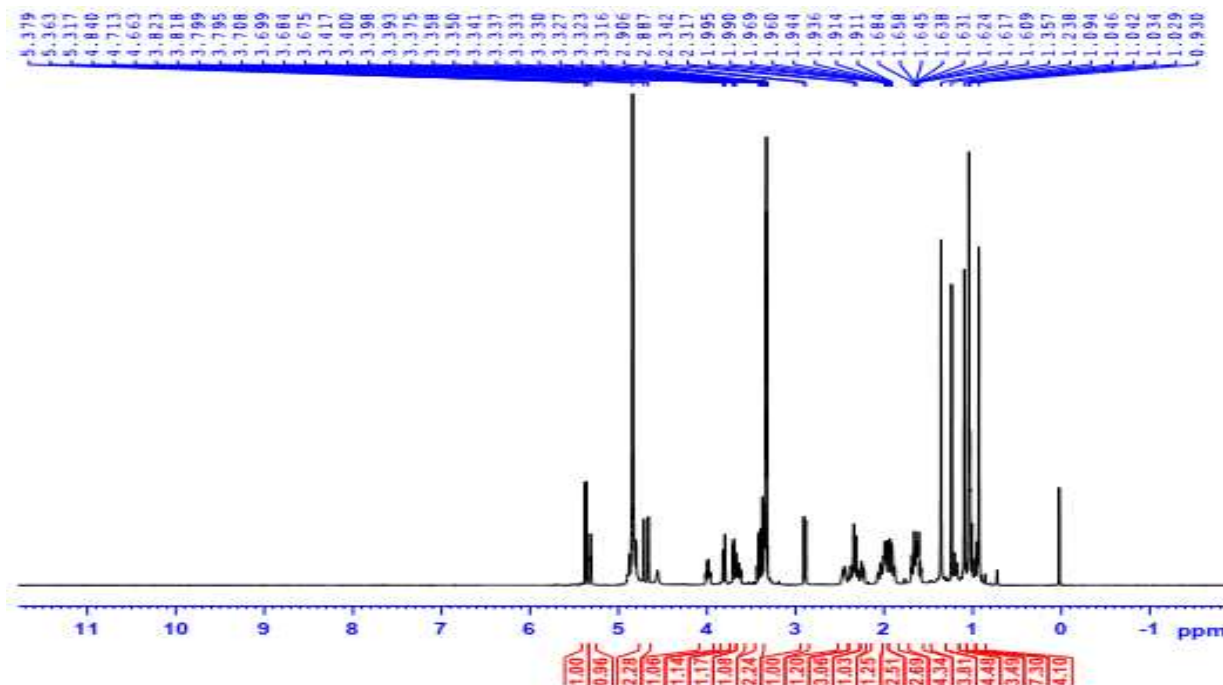
Bảng 4.18. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SP1**

C	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)	C	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	47,9	0,94 (dd, 14,4, 9,5) <i>axial</i> 1,93 (dd, 14,4, 4,5) <i>equatorial</i>	19	38,4	2,46 (m)
2	69,1	3,63 (ddd, 10,0, 9,5, 4,5) <i>axial</i>	20	154,2	-
3	84,6	2,89 (d, 10,0) <i>axial</i>	21	33,2	2,25 (m), 2,37 (m)
4	41,0		22	39,7	1,67 (m), 1,92 (m)
5	61,3	1,01 (d, 10,5) <i>axial</i>	23	32,2	1,35 (s)
6	68,8	3,99 (ddd, 10,5, 10,5, 4,0) <i>axial</i>	24	17,5	1,04 (s)
7	45,5	1,60 (m), 1,64 (m)	25	18,0	1,09 (s)
8	42,0	-	26	19,1	0,93 (s)
9	48,4	1,61 (dd, 9,5, 5,5)	27	23,9	1,24 (s)
10	41,3	-	28	177,2	-
11	25,4	1,98 (m), 2,00 (m)	29	16,7	1,05 (d, 7,0)
12	127,4	5,31 (br t, 3,5)	30	105,5	4,71 (br s), 4,66 (br s)
13	138,8	-	1'	95,8	5,37 (d, 7,5)
14	43,6	-	2'	73,9	3,32 (dd, 9,0, 7,5)
15	29,2	1,18 (m), 2,03 (m)	3'	78,3	3,42 (t, 9,0)
16	25,2	1,90 (m), 2,31 (m)	4'	71,2	3,37 (t, 9,0)
17	49,5	-	5'	78,6	3,34 (m)
18	56,3	2,33 (d, 11,0)	6'	62,4	3,67 (dd, 12,0, 5,0) 3,81 (dd, 12,0, 2,0)

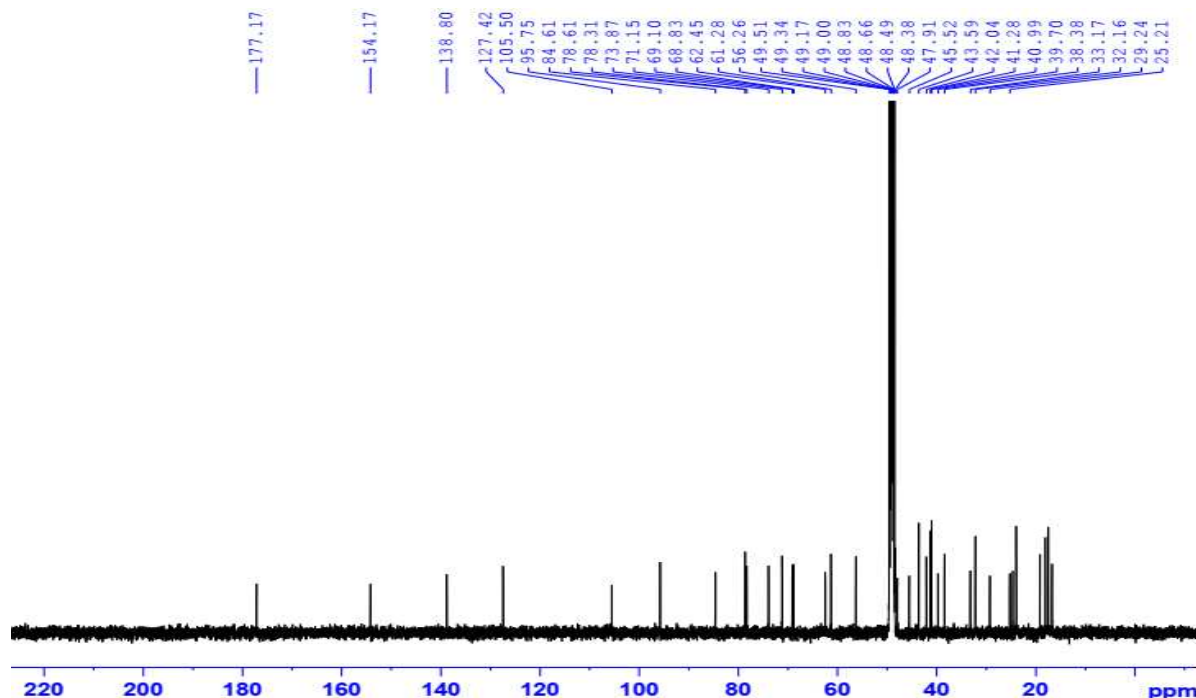
^ađo trong CD_3OD , ^b125MHz, ^c500M

Trên phổ 1H NMR của **SP1** xuất hiện 5 tín hiệu singlet của nhóm methyl tại δ_H 1,35, 1,24, 1,09, 1,04, 0,93; 1 tín hiệu doublet của nhóm methyl tại δ_H 1,05 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 3 tín hiệu proton olefin bao gồm 2 tín hiệu đơn (δ_H 4,71 và 4,66, s, H₂-30) và 1 tín hiệu triplet là của proton methine trong vòng tại δ_H 5,31 (1H, t, $J = 3,5$ Hz, H-12), 3 tín hiệu của proton nhóm methine carboniol tại δ_H 3,63 (ddd, $J = 10,0, 9,5, 4,5$ Hz, H-2), 2,89 (d, $J = 9,5$ Hz, H-3) và 3,99 (ddd, $J = 10,5, 10,5, 4,0$ Hz, H-6), 1 tín hiệu của proton anomer tại δ_H 5,37 (d, $J = 7,5$ Hz) và tín hiệu của 7 nhóm methylene tại δ_H 0,94/1,93, 1,60/1,64, 1,97/2,00, 1,18/2,03, 1,90/2,31, 1,60/1,92, 2,25/2,37. Phổ ^{13}C NMR và HSQC của **SP1** đã cho thấy tín hiệu cộng hưởng của 36 carbon trong đó 30 carbon đặc trưng của một triterpene 5 vòng 6 cạnh và 6 carbon của một đơn vị đường hexose (Bảng 4.18). Phần khung triterpen aglycone có một

nhóm carbonyl (δ_C 177,2), 2 liên kết đôi [δ_C 127,7 (CH)/138,8 (C) và 154,2 (C)/105,5 (CH₂)] và 3 tín hiệu của carbon methine carbinol (δ_C 69,1, 84,6, và 68,8) trong khi carbon đặc trưng của phần đường glucose (từ C-1' đến C-6') cũng được xác định lần lượt tại δ_C 95,8, 73,9, 78,3, 71,2, 78,6, và 62,4



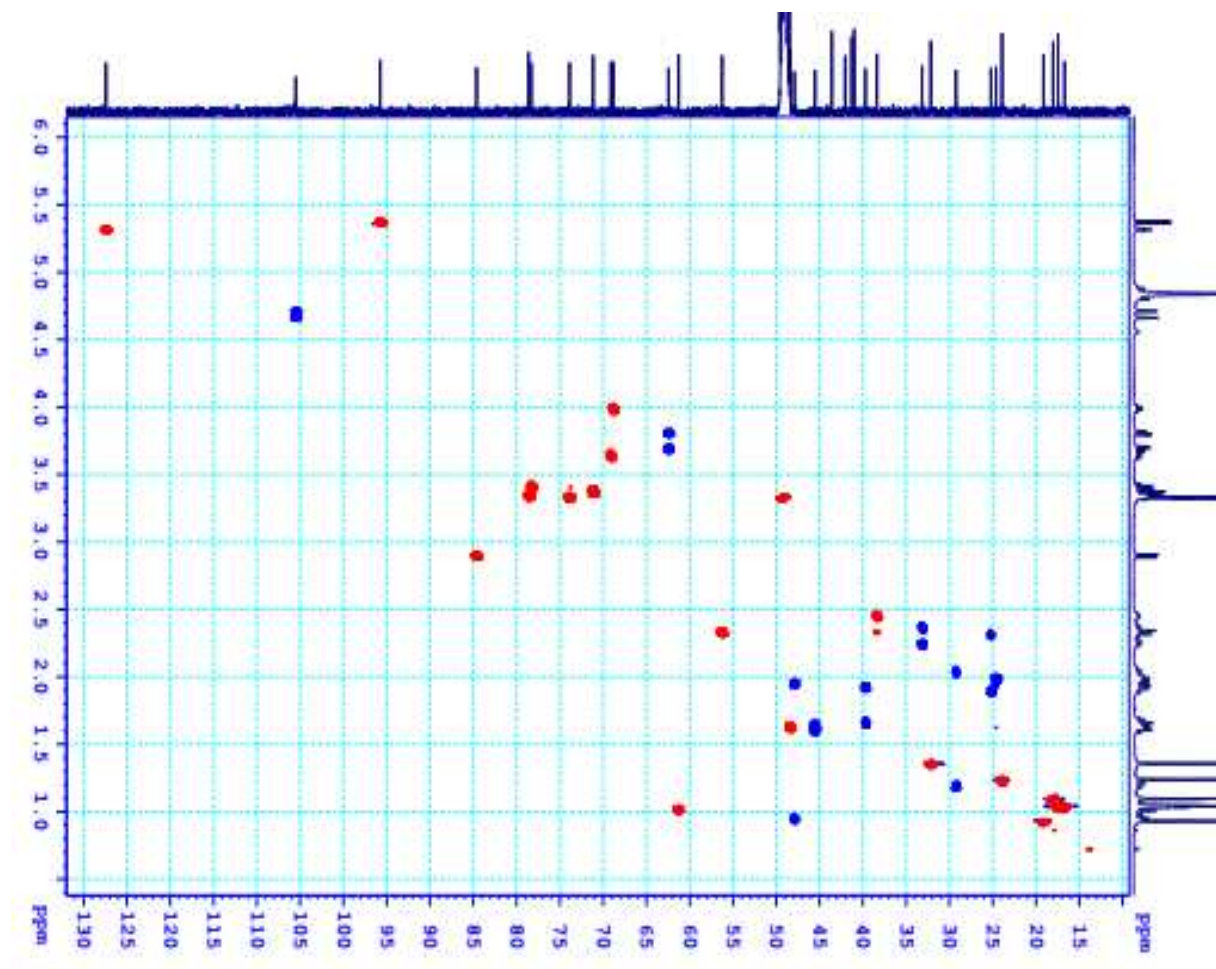
Hình 4.37. Phổ ¹H NMR của hợp chất SP1



Hình 4.38. Phổ ¹³C NMR của hợp chất SP1

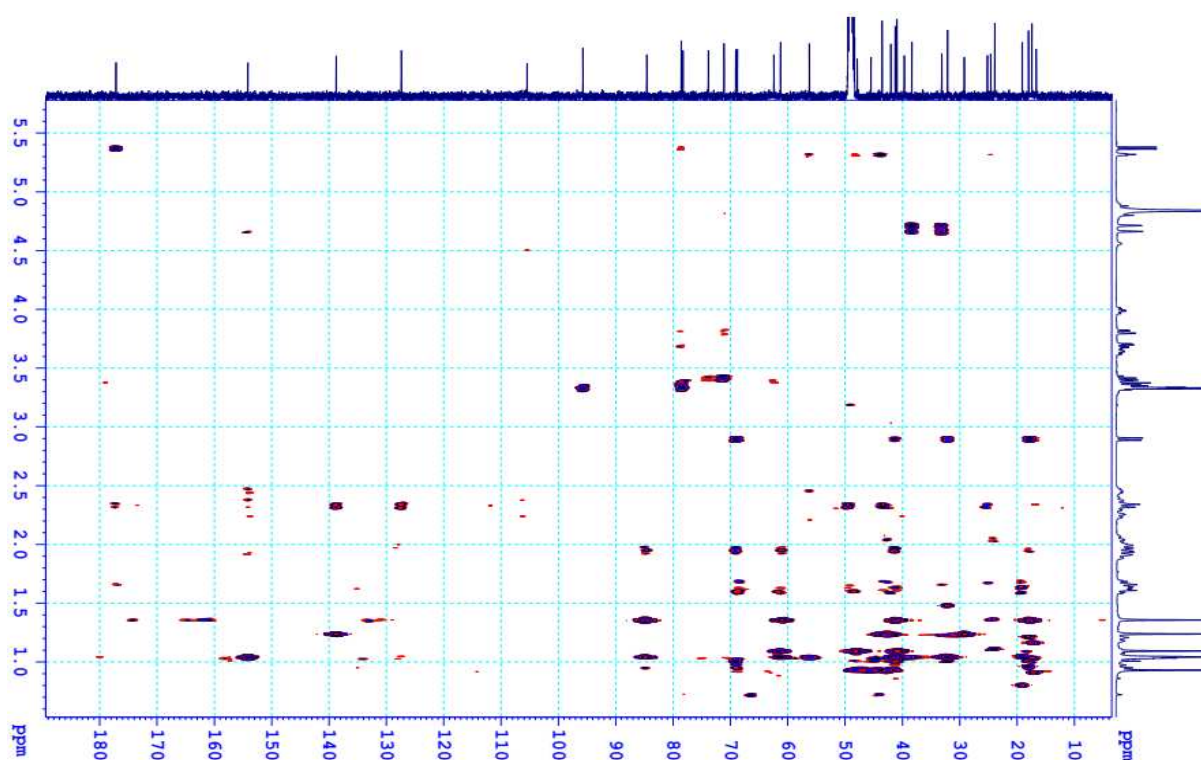
Dữ liệu phổ NMR của **SP1** khá giống với dữ liệu tương ứng của hợp chất *Syzygiumursanolide C* (**SP4**) ngoại trừ sự xuất hiện tín hiệu của nhóm methyl thay

thể cho nhóm hydroxymethylene tại C-23 [106]. Phần đường glucose liên kết với aglycone ở vị trí của carbon ketone (C-28) được xác định dựa vào tương tác trên phổ HMBC giữa proton anomer H-1' (δ_H 5,37) với C-28 (δ_C 177,2). Ba nhóm hydroxy được xác định là gắn với carbon ở C-2, C-3 và C-6 dựa vào tương tác HMBC giữa H-23 (δ_H 1,35)/H-24 (δ_H 1,04) với C-3 (δ_C 84,6)/C-4 (δ_C 41,0)/ C-5 (δ_C 61,3) và tương tác COSY giữa các proton H-3 (δ_H 2,89)/H-2 (δ_H 3,63) và H-5 (δ_H 1,01)/H-6 (δ_H 3,99).

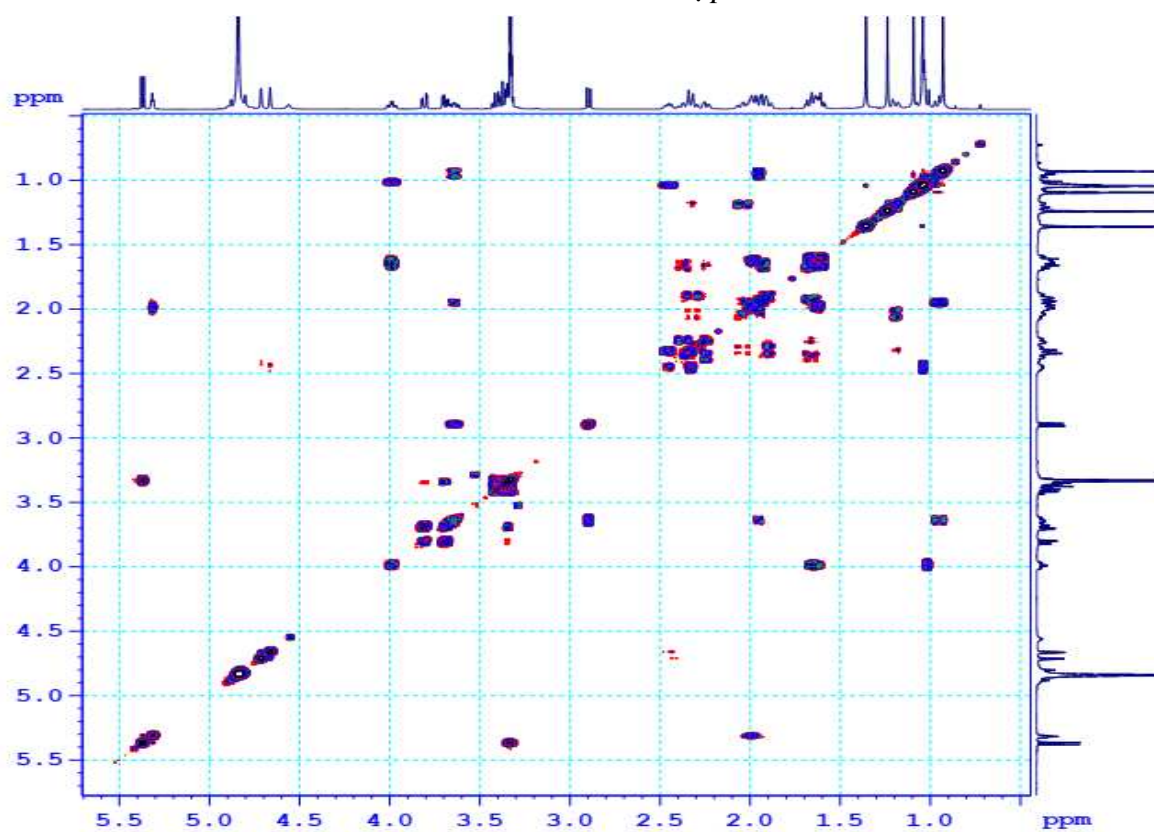


Hình 4.39. Phổ HSQC của hợp chất SPI

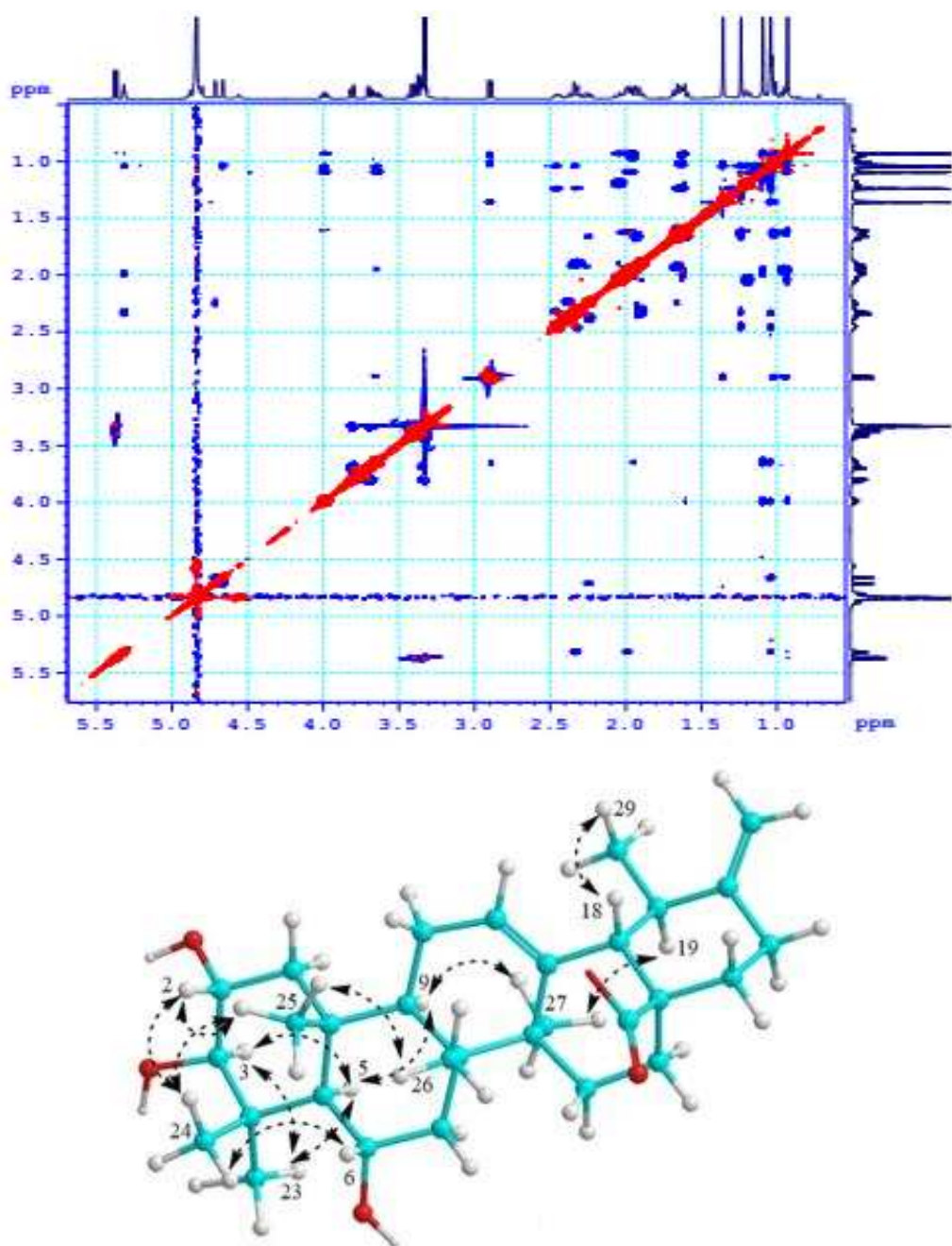
Định hướng liên kết của các nhóm hydroxy được xác định thông qua hằng số tương tác và tương tác trong không gian giữa các proton trên phổ NOESY. Hằng số tương tác lớn $^3J_{HH} = 9,5$ Hz của H-2/H-3 và $^3J_{HH} = 10,5$ Hz của H-5/H-6 cho thấy các proton H-2/H-3 và H-5/H-6_{ax} có định hướng *trans/axial*. Tương tác trong không gian của các proton trên phổ NOESY giữa H_{ax}-2 (δ_H 3,63)/H₃-24 (δ_H 1,04), H-3 (δ_H 2,89)/H₃-23 (δ_H 1,35), H-3/H-5 (δ_H 1,01), H-6 (δ_H 3,99)/H₃-25 (δ_H 1,35) và H-6/H₃-26 (δ_H 0,93) đã xác định cấu hình β của H-2 và H-6 và cấu hình α của H-3.



Hình 4.40. Phổ HMBC của hợp chất SP1



Hình 4.41. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất SP1



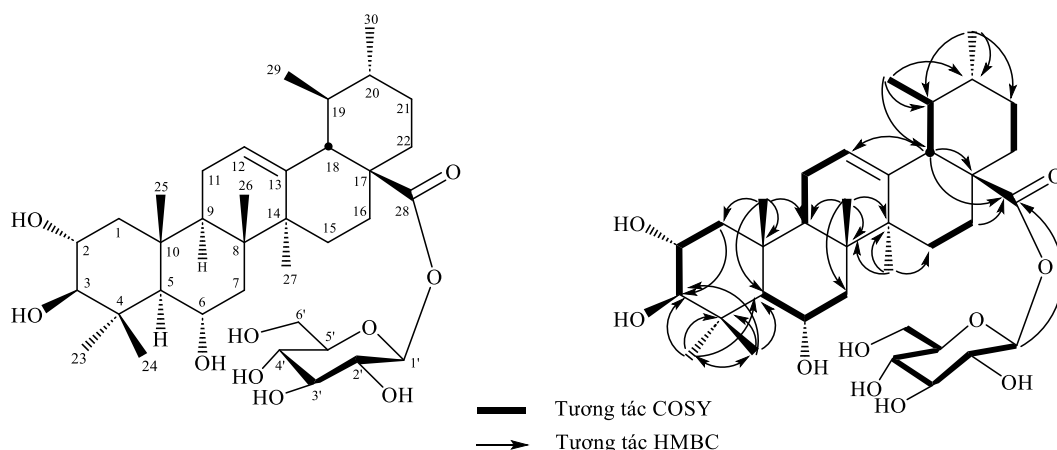
Hình 4.42. Phổ NOESY và các tương tác chính của hợp chất **SPI**

Các tương tác trên phổ NOESY nêu trên cho thấy liên kết *trans* giữa các vòng A/B, B/C của khung triterpene 5 vòng của khung ursane. Tương tác giữa H₃-27 (δ_{H} 1,24) với H-19 (δ_{H} 2,46) đã xác định 2 vòng D/E ghép với nhau kiểu *cis* và định hướng liên kết của 2 proton H-27 và H-19 là α /*axial*. Dựa vào định hướng liên kết của của H-19 (α /*axial*), proton H₃-29 được xác định là β -*equatorial*. Khi đó tương tác NOESY giữa H₃-29 với H-18 đã xác định H-18 định hướng β . Liên kết đường glycoside cũng được xác định là dạng β thông qua hằng số tương tác lớn $J = 7,5$ Hz của proton anomer tại δ_{H} 5,37 và hằng số tương tác giữa các proton carbinol trong

phần đường bao gồm $J_{H-1'/H-2'} = 7,5$ Hz, $J_{H-2'/H-3'} = 9,0$ Hz, $J_{H-3'/H-4'} = 9,0$ Hz và $J_{H-4'/H-5'} = 9,0$ Hz đã xác định các proton H-1', H-2', H-3', H-4', H-5' đều chiếm vị trí *axial*, đặc trưng cho một nhánh β -glucopyranosyl. Phần đường được xác định là D-glucose bằng phương pháp thủy phân acid hợp chất **SP1** thu được đường glucose và xác định độ quay cực riêng của đường này. Tín hiệu góc quay cực dương của phân tử đường thu được khẳng định cấu hình đường D-glucose [66]. Từ dữ liệu phổ NMR, hợp chất **SP1** được xác định là $2\alpha,3\beta,6\alpha$ -trihydroxyurs-12,20(30)-dien-28-oic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester. Đây là hợp chất mới và được nhóm nghiên cứu đặt tên là syzybulloside A.

4.2.1.2. Hợp chất **SP2**: Syzybulloside B ($2\alpha,3\beta,6\alpha$ -trihydroxyurs-12-en-28-oic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester) (hợp chất mới)

Hợp chất **SP2** thu được cũng có dạng bột không màu, công thức phân tử là $C_{36}H_{58}O_{10}$ được xác định bằng phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-MS dựa vào sự xuất hiện của pic ion giả phân tử m/z 685,3726 $[M+Cl]^-$ ($\Delta = -1,7$ ppm). Phổ IR của **SP2** cũng cho thấy sự có mặt của các nhóm chức hydroxy (3416 cm^{-1}), carbonyl (1733 cm^{-1}), olefin (1658 cm^{-1}) và ether (1069 cm^{-1}).



Hình 4.43. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất **SP2**

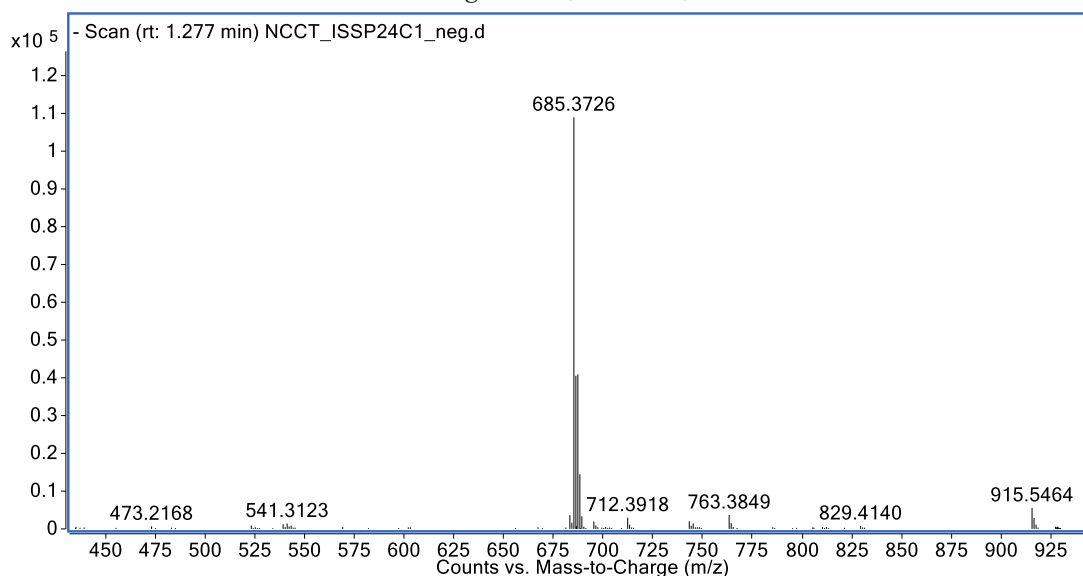
Dữ liệu phổ ^1H , ^{13}C NMR và HSQC của **SP2** có đặc trưng của một ursane glycoside giống **SP1** ngoại trừ sự biến mất của tín hiệu liên kết đôi C-20/C-30 và thay vào đó là sự xuất hiện tín hiệu của nhóm methyl tại δ_{H} 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz) / δ_{C} 21,5 (C-30) trong **SP2** (Bảng 4.19). Ba nhóm hydroxy gắn vào C-2, C-3, C-6 được xác định thông qua tương tác trên phổ HMBC giữa H_3 -23 (δ_{H} 1,35) và H_3 -24 (δ_{H} 1,04) với C-3 (δ_{C} 84,6)/C-4 (δ_{C} 41,0)/C-5 (δ_{C} 61,3) cũng như tương tác trên phổ COSY giữa H-1 (δ_{H} 0,94 và 1,93)/H-2 (δ_{H} 3,64)/H-3 (δ_{H} 2,89) và H-5 (δ_{H} 1,00)/H-6 (δ_{H} 3,98)/H-7 (δ_{H} 1,58, 1,63). Tương tác trên phổ HMBC giữa proton anomer tại δ_{H}

5,37 với C-28 (δ_C 177,9) đã chỉ ra liên kết ester của phần đường glucose với phần aglycone tại C-28.

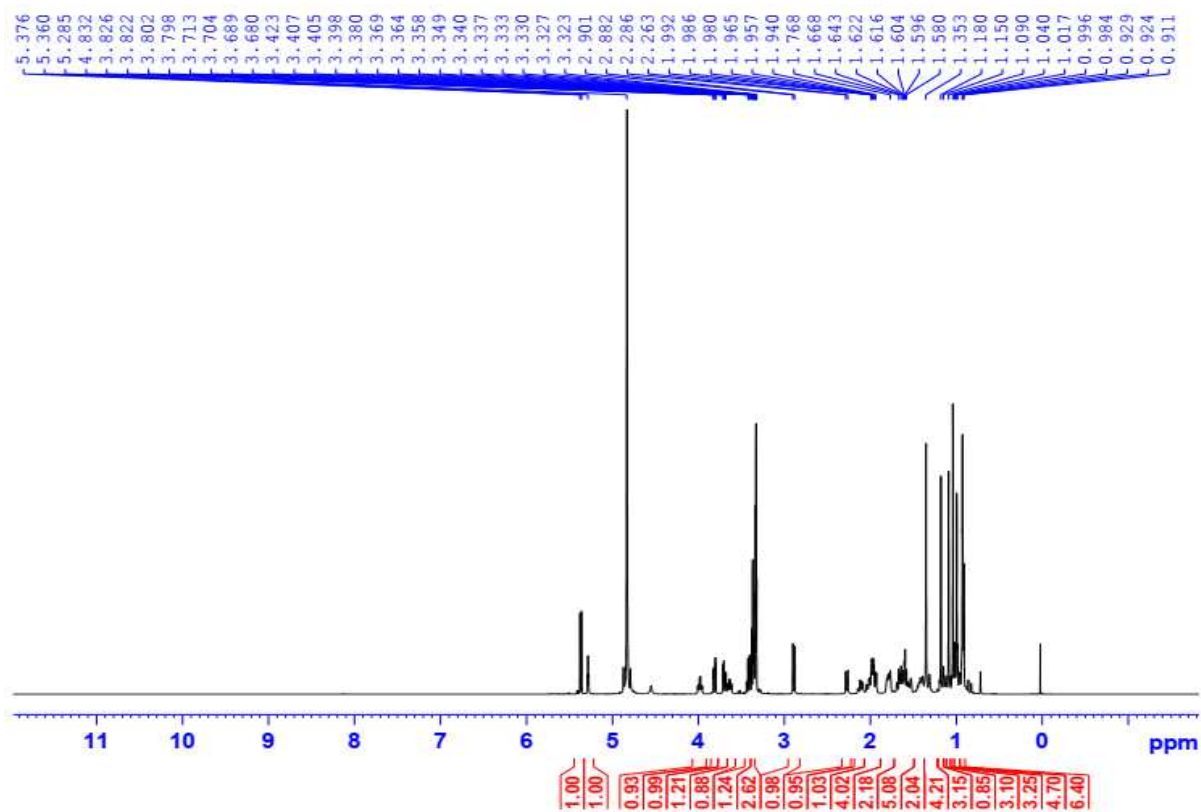
Bảng 4.19. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP2

C	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)	C	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	48,0	0,94 (dd, 14,4, 9,5) <i>ax</i> 1,93 (dd, 14,4, 4,5) <i>eq</i>	19	40,3	1,00 (m)
2	69,1	3,64 (ddd, 10,0, 9,5, 4,5) <i>ax</i>	20	40,2	1,40 (m)
3	84,6	2,89 (d, 10,0) <i>ax</i>	21	31,7	1,45 (m), 1,54 (m)
4	41,0	-	22	37,5	1,68 (m), 1,78 (m)
5	61,3	1,00 (d, 10,5) <i>ax</i>	23	32,2	1,35 (s)
6	68,9	3,98 (ddd, 10,5, 10,5, 4,0) <i>ax</i>	24	17,6	1,04 (s)
7	45,6	1,58 (m), 1,63 (m)	25	18,0	1,09 (s)
8	42,1	-	26	19,2	0,93 (s)
9	48,4	1,60 (dd, 9,5, 5,5)	27	24,0	1,18 (s)
10	41,3	-	28	177,9	-
11	24,6	1,96 (m), 2,04 (m)	29	17,5	0,92 (d, 6,5)
12	127,1	5,29 (br t, 3,5)	30	21,5	1,00 (s)
13	139,1	-	1'	95,7	5,37 (d, 7,5)
14	43,5	-	2'	73,9	3,33 (dd, 9,0, 7,5)
15	29,3	1,12 (m), 2,00 (m)	3'	78,3	3,42 (t, 9,0)
16	25,2	1,80 (m), 2,40 (m)	4'	71,2	3,38 (t, 9,0)
17	49,5	-	5'	78,6	3,35 (m)
18	54,1	2,28 (d, 11,0)	6'	62,5	3,70 (dd, 12,0, 5,0) 3,81 (dd, 12,0, 2,0)

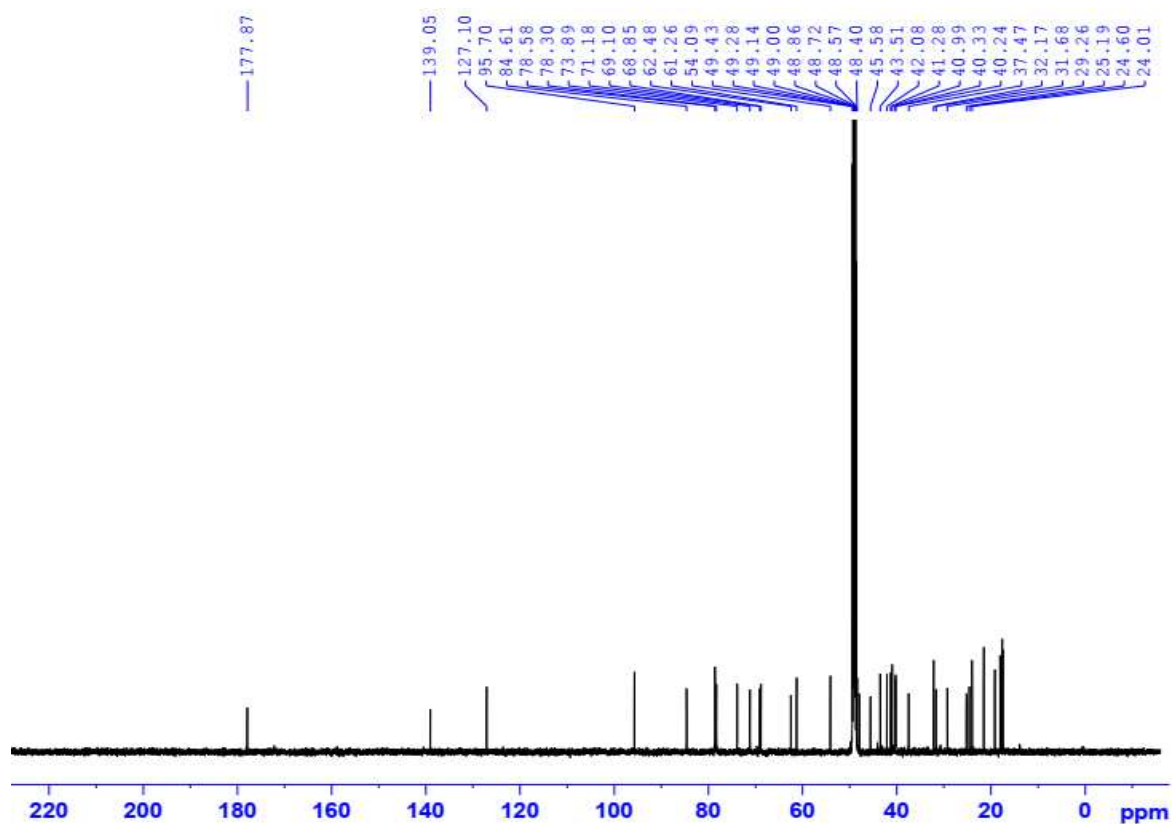
^ađo trong CD_3OD , ^b125MHz, ^c500MHz



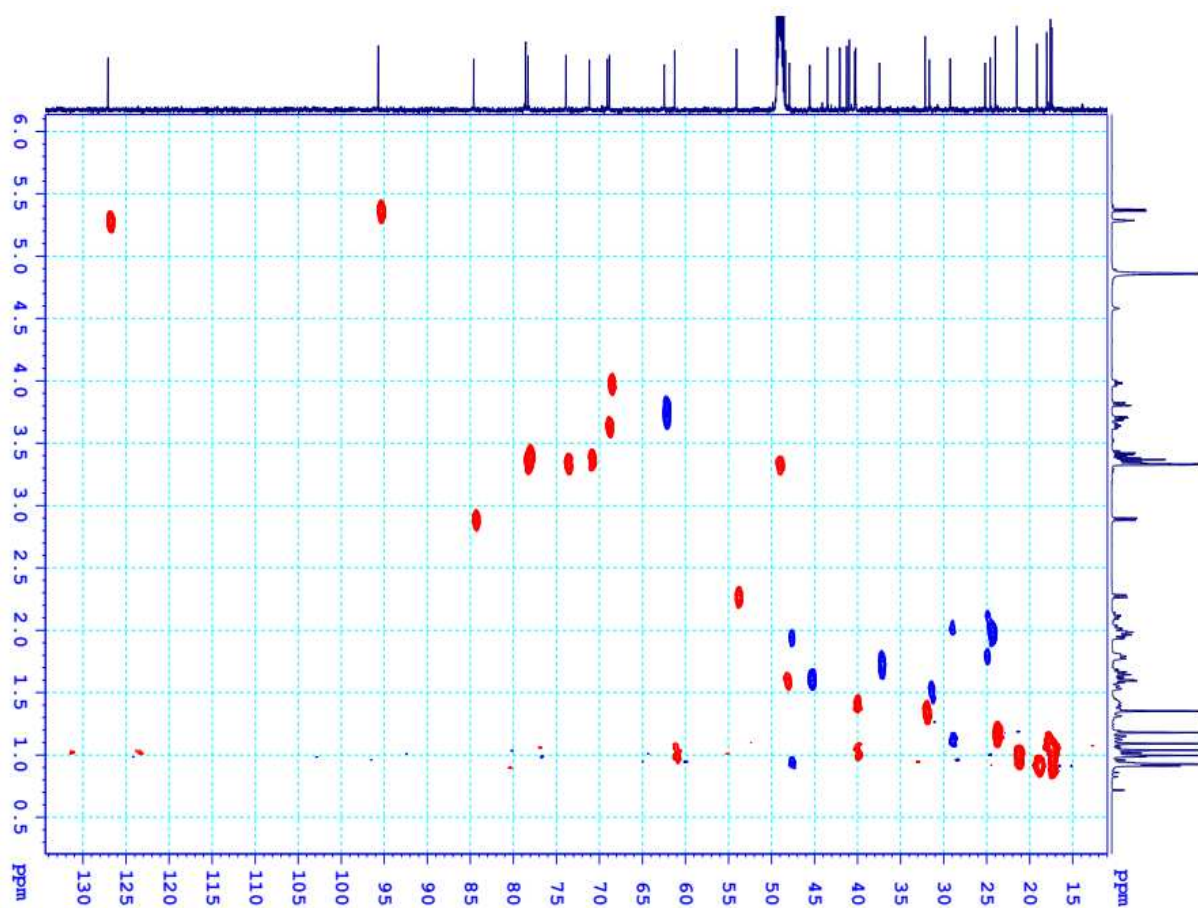
Hình 4.44. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SP2



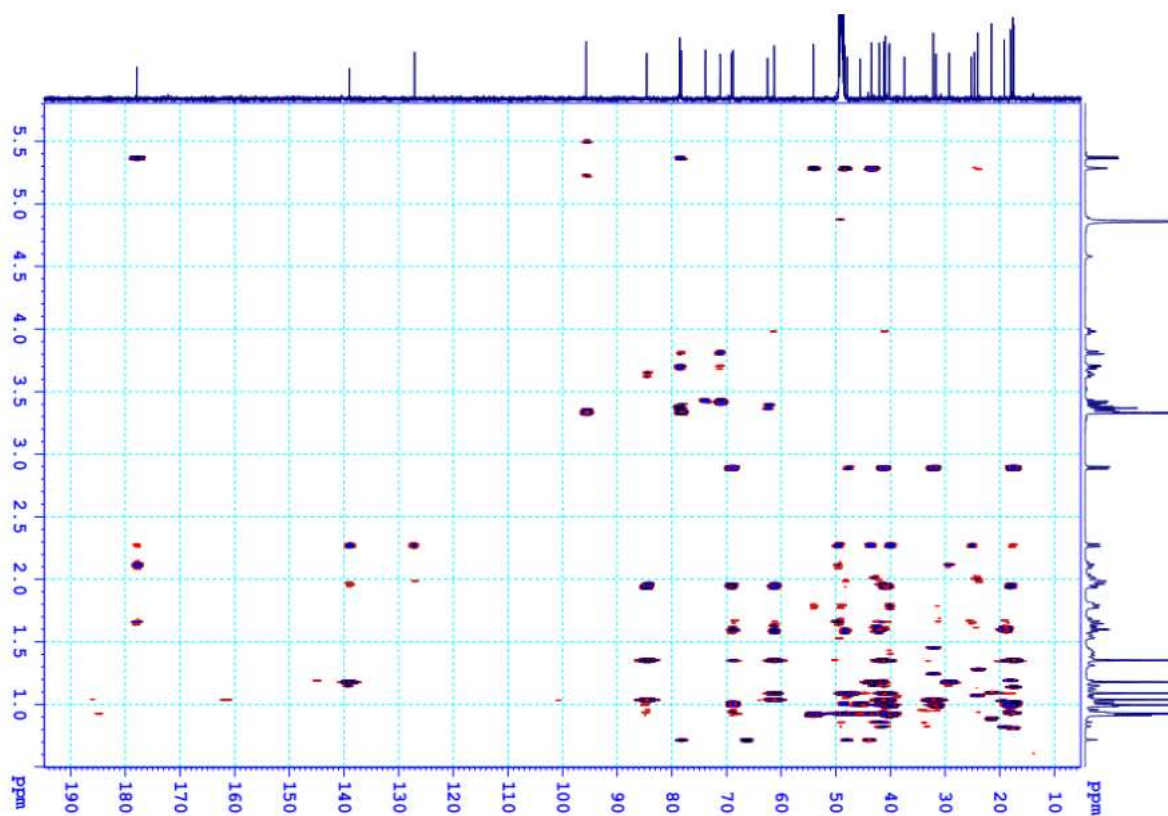
Hình 4.45. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP2



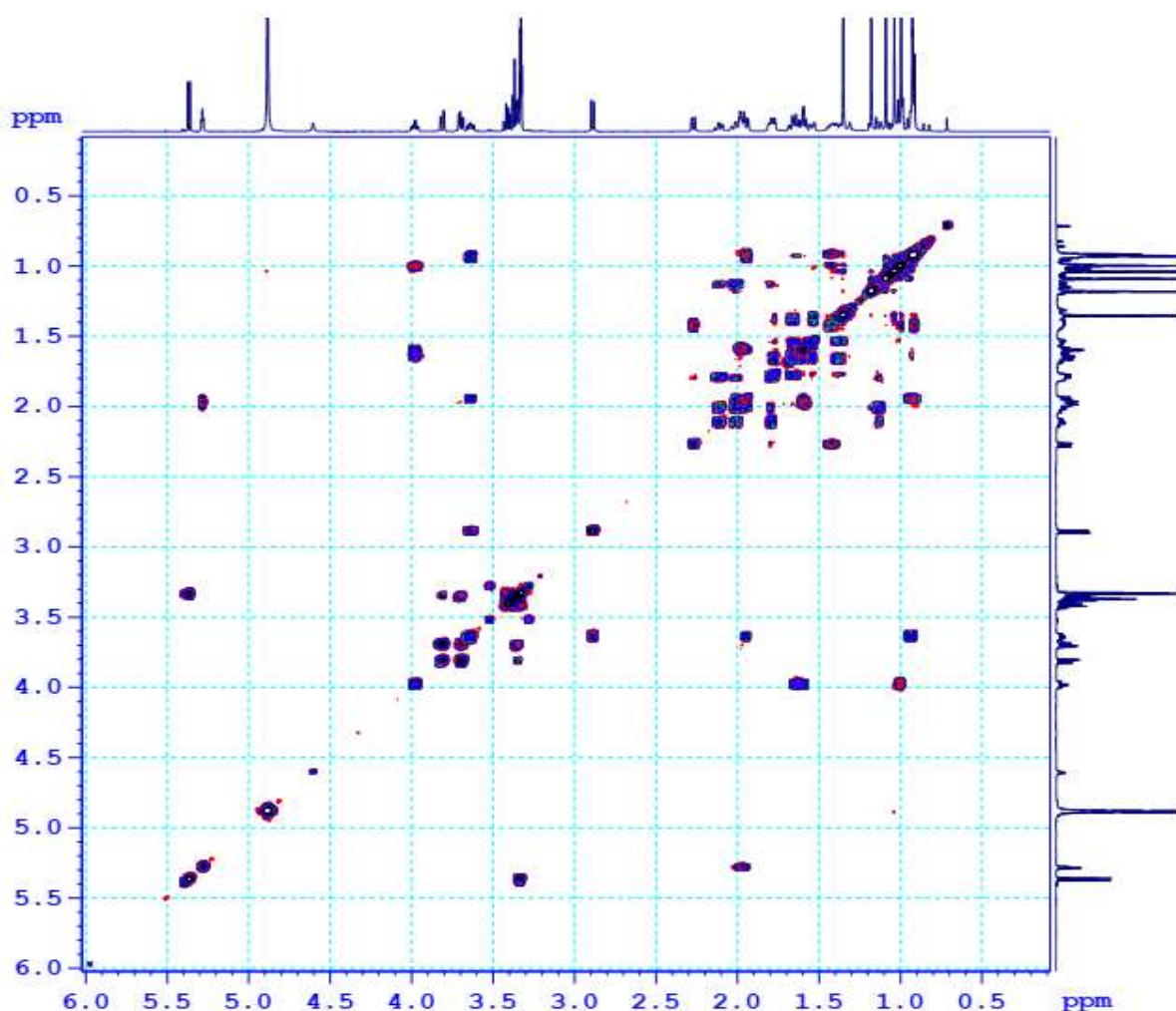
Hình 4.46. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP2



Hình 4.47. Phổ HSQC của hợp chất SP2

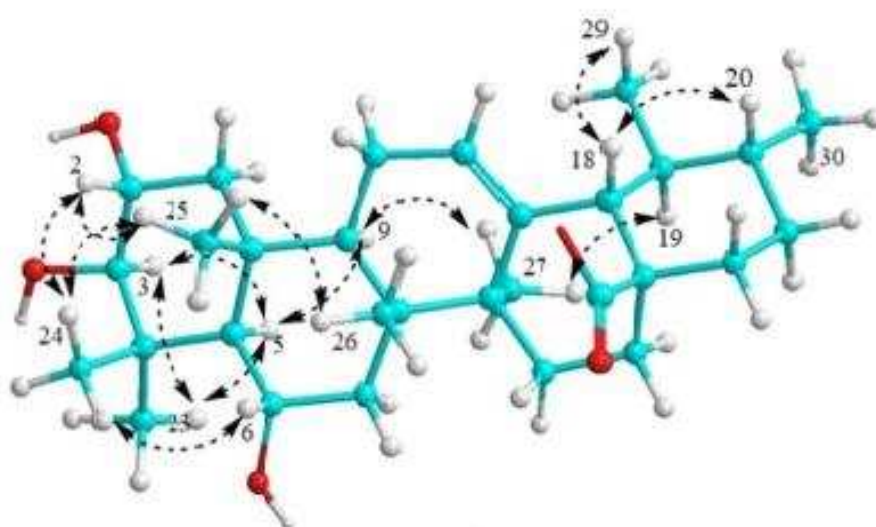
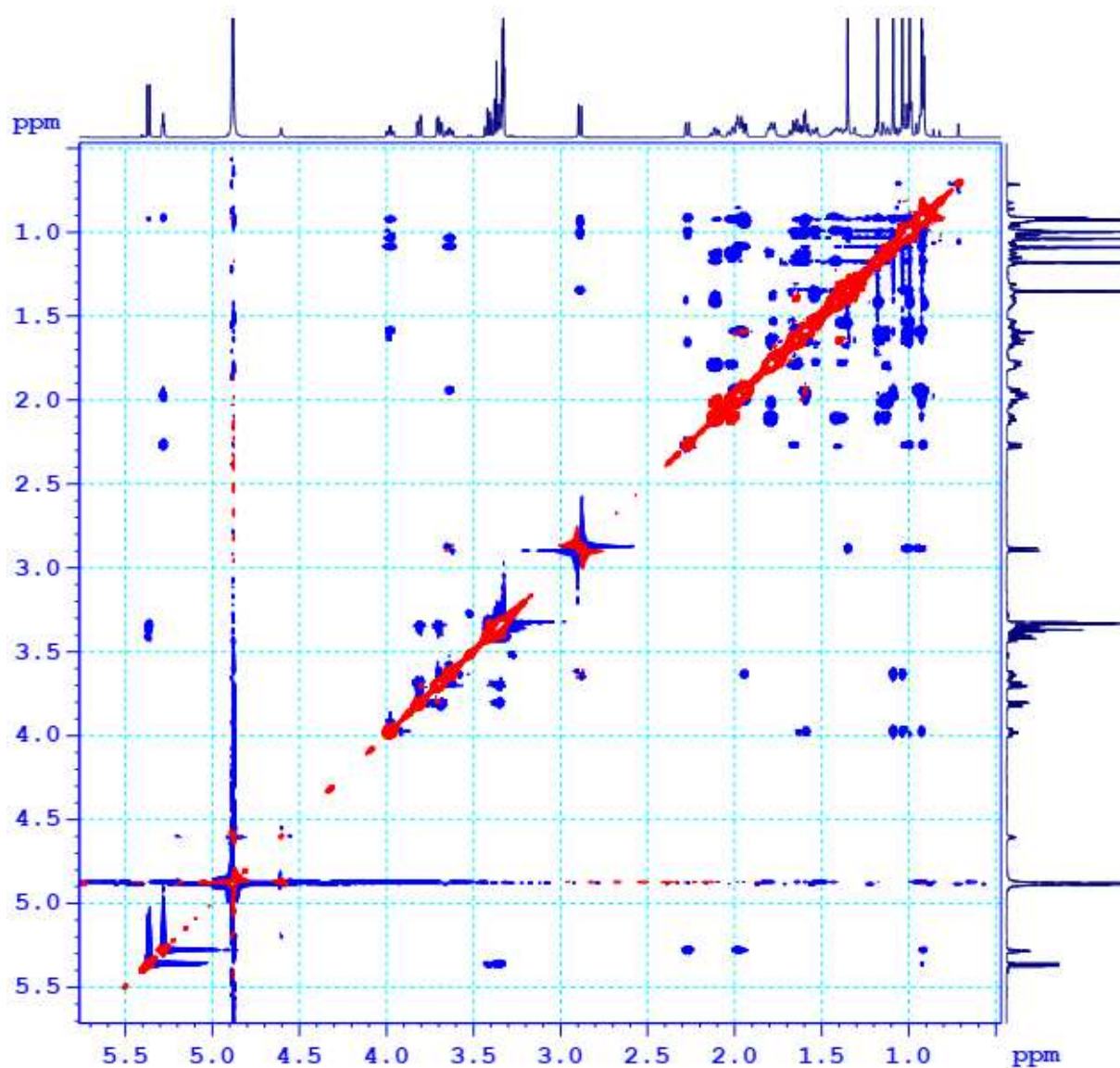


Hình 4.48. Phổ HMBC của hợp chất SP2



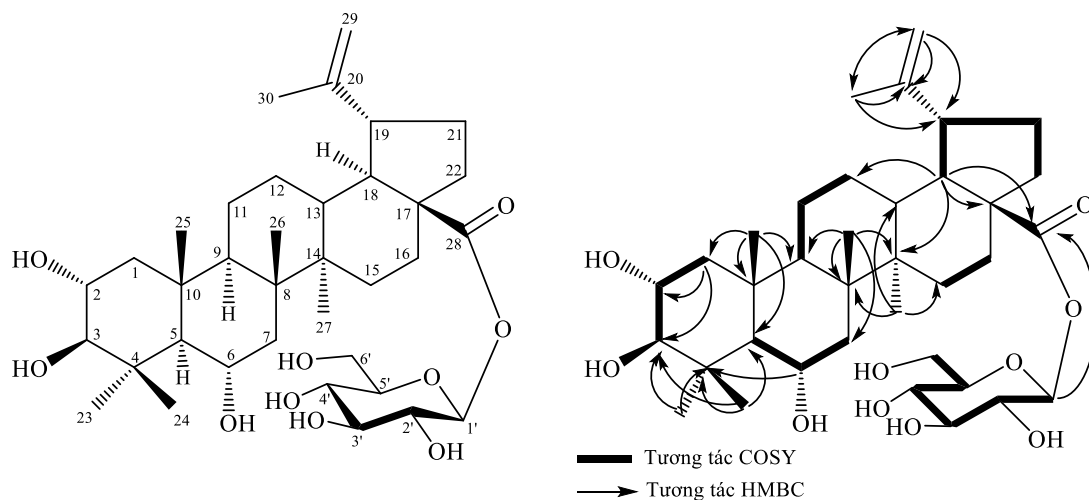
Hình 4.49. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất **SP2**

Hằng số tương tác lớn giữa 2 proton H-5/H-6 ($J = 10,5$ Hz) xác định định hướng của hai proton H-5 và H-6 là *trans-axial* và do đó xác định cấu hình α của nhóm OH tại C-6. Hóa học lập thể của vòng A/B/C/D của **SP2** cũng giống như **SP1** dựa vào tương tác giống nhau trên phổ NOESY. Ở vòng E tương tác NOESY giữa H-18 với H-20/H₃-29 đã xác định cấu hình β của H-18, H-20 và H₃-29 và do đó H-19 và H₃-30 có cấu hình α . Hằng số tương tác $J = 7,5$ Hz của proton anomer H-1' cùng với giá trị góc quay cực riêng dương của phần đường glucose thu được từ sự thủy phân acid đã xác định cấu trúc phần đường là β -D-glucopyranoside [66]. Do đó, hợp chất **SP2** được xác định là 2 α ,3 β ,6 α -trihydroxyurs-12-en-28-oic acid 28-O- β -D-glucopyranoside ester. Đây là hợp chất mới và được đặt tên là syzybulloside B.



Hình 4.50. Phổ NOESY và các tương tác chính của hợp chất **SP2**

4.2.1.3. Hợp chất **SP3**: Syzybulloside C ($2\alpha,3\beta,6\alpha$ -trihydroxylup-20(29)-en-28-oic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester) (hợp chất mới)



Hình 4.51. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất **SP3**

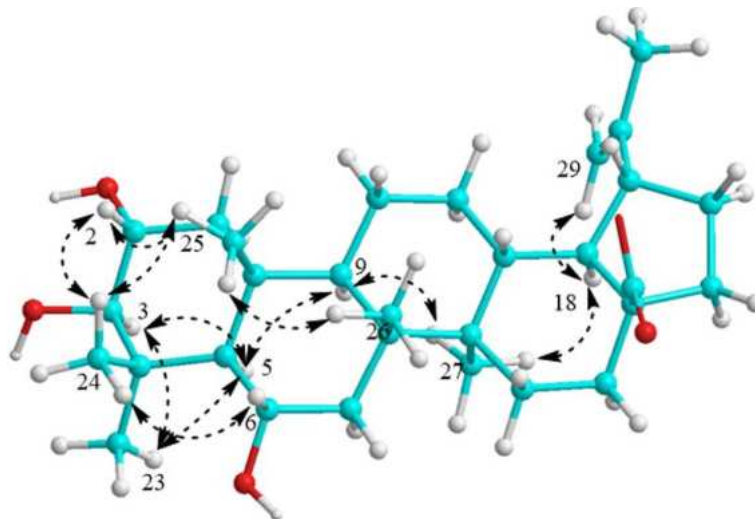
Bảng 4.20. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SP3**

C	$\delta_{C^{a,b}}$	$\delta_{H^{a,c}}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)	C	$\delta_{C^{a,b}}$	$\delta_{H^{a,c}}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	47,5	0,87 (dd, 14,4, 9,5) <i>axial</i> 1,97 (dd, 14,4, 4,5) <i>equatorial</i>	19	48,0	3,02 (ddd, 11,0, 11,0, 4,5)
2	69,4	3,62 (ddd, 10,0, 10,0, 4,0) <i>axial</i>	20	151,7	-
3	84,5	2,87 (d, 10,0) <i>axial</i>	21	31,4	1,40 (m), 1,94 (m)
4	41,3	-	22	37,5	1,50 (m), 2,00 (m)
5	61,7	0,98 (d, 10,5)	23	32,4	1,34 (s)
6	68,8	3,98 (ddd, 10,5, 10,5, 4,0) <i>axial</i>	24	17,2	1,00 (s)
7	46,9	1,52 (m), 1,63 (m)	25	18,8	0,98 (s)
8	43,0	-	26	18,1	1,05 (s)
9	51,3	1,40 (dd, 9,5, 5,5)	27	15,0	1,06 (m)
10	41,2	-	28	176,1	-
11	22,1	1,30 (m), 1,51 (m)	29	110,4	4,63 (d, 1,0), 4,74 (d, 1,0)
12	26,7	1,10 (m), 1,76 (m)	30	19,5	1,72 (s)
13	38,9	2,34 (dd, 12,5, 3,5)	1'	95,3	5,52 (d, 7,5)
14	43,7	-	2'	74,1	3,33 (dd, 9,0, 7,5)
15	30,8	1,19 (m), 1,77 (m)	3'	78,4	3,42 (t, 9,0)
16	32,8	1,50 (m), 2,39 (m)	4'	71,2	3,37 (t, 9,0)
17	48,5	-	5'	78,6	3,35 (m)
18	50,6	1,68 (dd, 11,0, 3,5)	6'	62,4	3,73 (dd, 12,0, 5,0) 3,85 (dd, 12,0, 2,0)

^ađo trong CD_3OD , ^b125MHz, ^c500MHz

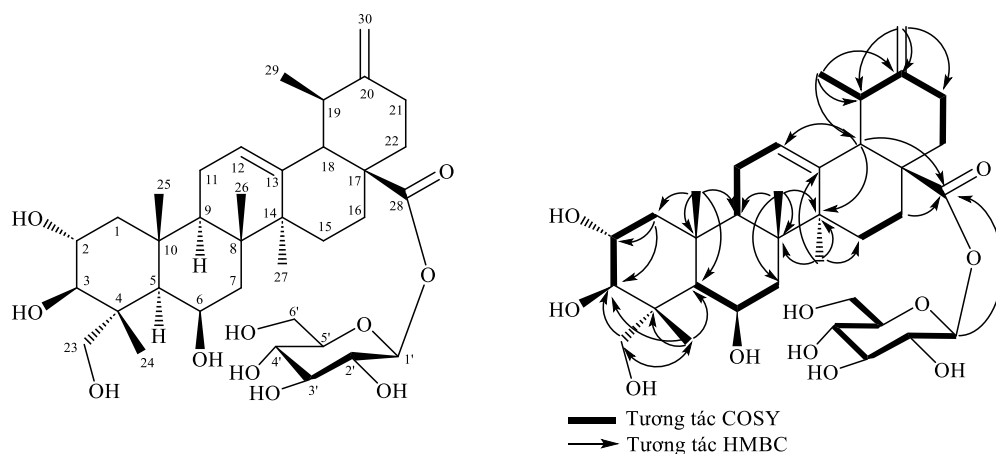
Hợp chất **SP3** thu được có dạng bột không màu. Phổ IR cho thấy sự có mặt của các nhóm chức hydroxy, olefin, carbonyl và ether, giống như các hợp chất **SP1** và **SP2**. Công thức phân tử của hợp chất **SP3** là $C_{36}H_{58}O_{10}$ được xác định bằng phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-MS dựa vào sự xuất hiện của píc ion giả phân tử m/z 685,3716 $[M+Cl]^-$ ($\Delta=+0,3$ ppm). Phổ ^{13}C NMR của **SP3** cho thấy sự xuất hiện tín hiệu của 36 carbon, bao gồm 30 tín hiệu carbon đặc trưng của triterpene 5 vòng và tín hiệu của 6 carbon của đường glucose. Tuy nhiên khác với 2 hợp chất **SP1** và **SP2**, sự xuất hiện của bộ tín hiệu tại δ_C 151,7 (C, C-20), δ_C 110,4 (CH_2 , C-29) và 19,5 (CH_3 , C-30) cùng với tương tác HMBC giữa H_2 -29 (δ_H 4,63/4,74) và H_3 -30 (δ_H 1,72) với C-20 (δ_C 151,7)/C-19 (δ_C 48,0)/C-29/2-30 đã gợi ý hợp chất **SP3** là dẫn chất glycoside của một triterpene khung lup-20(29)-ene [107]. Tín hiệu của nhóm carboxylat (δ_C 176,1, C-28), 3 nhóm methine liên kết oxy (δ_C 69,4, 84,5 và 68,8), và một carbon anomer (δ_C 95,3) cũng được xác định trên phổ carbon. Dữ liệu phổ của **SP3** được giới thiệu ở Bảng 4.20 có được là dựa vào việc phân tích phổ HSQC, COSY và HMBC. Hợp chất **SP3** cũng có 3 nhóm hydroxy tại các vị trí C-2, C-3 và C-6 giống như hợp chất **SP1** và **SP2**, được xác định bằng tương tác trên phổ HMBC giữa H_3 -23 (δ_H 1,34)/ H_3 -24 (δ_H 1,00) với C-3 (δ_C 84,5)/C-4 (δ_C 41,3)/C-5 (δ_C 61,7) và tương tác trên phổ COSY của H-2 (δ_H 3,62)/H-3 (δ_H 2,87) và H-5 (δ_H 0,98)/H-6 (δ_H 3,98). Liên kết đường glucose được xác định tại C-28 dựa vào tương tác HMBC giữa H-1' (δ_H 5,52) với C-28 (δ_C 176,1). Cấu hình giữa proton H-2 và H-3 là *trans-axial* được xác định bởi hằng số tương tác lớn $J_{H-2/H-3} = 10,0$ Hz và tương tác COSY giữa H-2/H-24, H-3/H-5 và H-3/ H_3 -23 (Hình 4.51). Hơn nữa, hằng số tương tác lớn $J_{H-5/H-6} = 10,5$ Hz đã xác định định hướng của H-5 và H-6 là *trans-axial* và cấu hình α của nhóm hydroxy tại vị trí C-6. Khác với triterpene loại ursane trong hợp chất **SP1** và **SP2**, tương tác trên phổ NOESY của **SP3** giữa H_3 -27 (δ_H 1,06) và H-18 (δ_H 1,68) đã xác định định hướng α -axial của H_3 -27 và H-18 trong vòng D. Hằng số tương tác lớn $J = 11,0$ Hz giữa H-18 và H-19 cũng chỉ rõ 2 proton này định hướng *axial-axial* trong vòng E. Proton H-18 ở vị trí *axial* đối với cả hai vòng D và E đã xác định cấu hình hai vòng D/E là *trans* trong khung lupane của hợp chất **SP3** này. Hơn nữa, tương tác NOESY giữa H_α -22 với H-18/ H_α -16 đã khẳng định thêm cấu dạng của 2 vòng D/E chính xác là *trans*. Do H-18 định hướng liên kết α và cấu dạng *trans* của hai vòng D và E nên định hướng của C-28 (tại vị trí C-17) được xác định là β . Tương tác NOESY giữa H-18 và H_2 -29 cũng xác định định hướng liên kết dạng α của nhóm isopropene tại C-19 (do định hướng của H-19 là β -axial). Tín hiệu doublet của proton anomer xuất hiện tại δ_H 5,52 với hằng số tương tác lớn $J = 7,5$ Hz đã xác định dạng

liên kết β của đường glucose. Cấu hình tuyệt đối của phân tử đường glucose được xác định là D bằng phương pháp thủy phân acid [66] thu được đường đơn và đo góc quay cực thu được giá trị góc quay cực dương. Từ phân tích những dữ liệu trên, hợp chất **SP3** được xác định là $2\alpha,3\beta,6\alpha$ -trihydroxylup-20(29)-en-28-oic acid 28-O- β -glucopyranosyl ester, đây là hợp chất mới và được nhóm nghiên cứu đặt tên là syzybulloside C.



Hình 4.52. Các tương tác NOESY chính của hợp chất **SP3**

4.2.1.1. Hợp chất **SP4**: *Syzygiumursanolide C* ($2\alpha,3\beta,6\beta,23$ -tetrahydroxurs-12,20(30)-dien-28-oic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester



Hình 4.53. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất **SP4**

Hợp chất **SP4** thu được dạng bột không màu. Trên phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-MS của hợp chất **SP4** cho thấy tín hiệu của píc ion giả phân tử m/z 699,3511 $[M+Cl]^-$ ($\Delta = -0,9$ ppm), kết hợp với dữ kiện phổ ^{13}C NMR và HSQC cho phép xác định công thức phân tử của **SP4** là $C_{36}H_{56}O_{11}$. Dữ liệu phổ NMR (Bảng 4.21) của **SP4** cũng tương tự như **SP1** với đặc trưng của một ursane glycoside. Điểm khác nhau là ở hợp chất **SP4** có xuất hiện tín hiệu nhóm oxy methylene δ_C 65,9/ δ_H

3,36 và 3,46, $J = 11,0$ Hz, H₂-23) thay cho nhóm methyl δ_C 32,2/ δ_H 1,35 (3H, s) trong **SP1**.

Bảng 4.21. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SP4** và hợp chất tham khảo

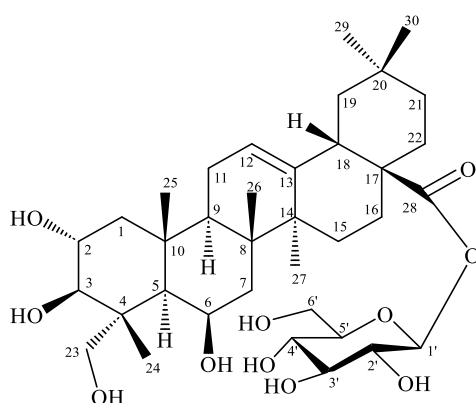
C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, J Hz)	C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, J Hz)
1	49,3	50,3	0,90 (dd, 14,4, 9,5) <i>ax</i> , 1,95 (dd, 14,4, 4,5) <i>eq</i>	19	36,6	38,5	2,46 (m)
2	67,5	69,7	3,76 (ddd, 10,0, 9,5, 4,5) <i>ax</i>	20	152,8	154,3	-
3	75,5	78,2	3,31 (d, 10,0) <i>ax</i>	21	33,6	33,2	2,25 (m), 2,36 (m)
4	43,1	44,8	-	22	38,0	39,7	1,67 (m), 1,92 (m)
5	46,5	48,8	1,32 (br s) <i>ax</i>	23	63,7	65,9	3,60 (d, 11,0) 3,46 (d, 11,0)
6	65,8	68,4	4,40 (br s) <i>eq</i>	24	15,0	15,2	1,06 (s)
7	40,1	41,2	1,53 (dd, 14,5, 2,0) <i>eq</i> 1,82 (dd, 14,5, 3,5) <i>ax</i>	25	18,3	19,2	1,42 (s)
8	38,4	40,1	-	26	18,2	19,2	1,11 (s)
9	47,5	49,2	1,71 (dd, 9,5, 5,5)	27	23,1	24,0	1,18 (s)
10	36,8	38,5	-	28	174,4	177,2	-
11	23,1	24,5	2,04 (m), 2,12 (m)	29	16,1	16,7	1,05 (d, 6,5)
12	125,6	127,7	5,35 (br t, 3,5)	30	104,8	105,4	4,71 (br s), 4,66 (br s)
13	136,7	138,3	-	1'	94,3	95,8	5,37 (d, 7,5)
14	42,3	44,0	-	2'	72,3	73,9	3,30 (dd, 9,0, 7,5)
15	27,5	29,2	1,18 (m), 2,04 (m)	3'	77,6	78,3	3,42 (t, 9,0)
16	23,9	25,3	1,89 (m), 2,30 (m)	4'	69,6	71,2	3,37 (t, 9,0)
17	47,5	49,6	-	5'	76,6	78,6	3,35 (m)
18	54,6	56,5	2,33 (d, 11,0)	6'	60,7	62,5	3,70 (dd, 12,0, 5,0) 3,81 (dd, 12,0, 2,0)

^ađo trong CD₃OD, ^b125MHz, ^c500M, $\delta_C^{\#}$ của syzygiumursanolide C đo trong DMSO-*d*₆ [106].

Tương tác HMBC giữa H₂-23 (δ_H 3,36 và 3,46) với C-4 (δ_C 44,8)/ C-5 (δ_C 48,8)/ C-3 (δ_C 78,2)/C-24 (δ_C 15,2) đã khẳng định oxy methylene liên kết với C-4 trong hợp chất **SP4**. Vị trí liên kết của đường với aglycone được xác định là C-28 dựa vào HMBC giữa proton anomer H-1' (δ_H 5,37) với C-28 (δ_C 177,2). Giá trị hằng số tương tác lớn $J_{H-2/H-3} = 10$ Hz xác định định hướng của 2 proton H-2 và H-3 là *trans-axial* và hằng số tương tác nhỏ $J_{H-5/H-6}$ (br s) đã xác định proton H-6 định hướng *α -equatorial*, đồng thời tương tác trên phổ NOESY H-3 (δ_H 3,31)/H-6 (δ_H 4,40) đã định hướng của 3 nhóm thế hydroxy trên khung ursane của **SP4** là 2 α , 3 β , 6 β

[108]. Giá trị hằng số tương tác lớn $J_{1',2'} = 7,5$ Hz của proton anomer tại δ_H 5,37 cho thấy liên kết của phần đường là dạng β . Quá trình thủy phân acid của hợp chất **SP4** thu được D-glucose được xác định bằng sắc ký lớp mỏng TLC khi so sánh với mẫu chuẩn, cũng như tín hiệu góc quay cực dương [66]. Dữ liệu phổ NMR của **SP4** được so sánh với dữ liệu phổ tương ứng của hợp chất *Syzygiumursanolide C* [106] cho thấy sự phù hợp. Vì vậy, hợp chất **SP4** được xác định là $2\alpha,3\beta,6\beta,23$ -tetrahydroxyurs-12,20(30)-dien-28-oic acid 28-*O*- β -D-glucopyranosyl ester (còn gọi là *Syzygiumursanolide C*) [106].

4.2.1.5. Hợp chất **SP5**: $2\alpha,3\beta,6\beta,23$ -Tetrahydroxyolean-12-en-28-oic acid 28-*O*-[β -D-glucopyranosyl] ester (*chebuloside II*)



Hình 4.54. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SP5**

Hợp chất **SP5** thu được ở dạng bột vô định hình không màu. Phổ 1H NMR của hợp chất **SP5** cho biết sự có mặt của 6 nhóm methyl với 6 tín hiệu đơn tại δ_H 0,93, 0,96, 1,08, 1,09, 1,16 và 1,40; 1 tín hiệu triplet rộng của proton olefin tại δ_H 5,33 (1H, br t, $J = 3,5$ Hz) và 1 tín hiệu của proton anomer tại δ_H 5,39. Phổ ^{13}C NMR và HSQC cũng cho thấy sự xuất hiện tín hiệu của 36 carbon trong đó có 30 carbon đặc trưng cho triterpene khung olean-12-ene [109] gồm tín hiệu của 7 carbon bậc 4 (1 olefin δ_C 144,3, 1 carbon nhóm carboxylat δ_C 178,1), 6 nhóm methine (1 olefin, 3 oxymethine), 8 methylene (1 oxymethylene tại δ_C 65,9), 2 nhóm methyl. Các nhóm thế hydroxy của **SP5** được xác định định hướng liên kết tại C-2, C-3, C-6 giống như các hợp chất **SP4** lần lượt là $2\alpha,3\beta,6\beta$. Tín hiệu của đường liên kết với phần aglycone cũng được xác định là tại vị trí C-28 (δ_C 178,1) bởi sự dịch chuyển về phía trường cao hơn so với triterpen oleanane acid δ_C 181,2 [110]. Hằng số tương tác lớn $J = 7,5$ Hz của proton anomer H-1' tại δ_H 5,39 đã xác định liên kết của đường glucose dạng β . Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SP5** được so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất $2\alpha,3\beta,6\beta,23$ -tetrahydroxyolean-12-en-28-oic acid 28-*O*-[β -D-glucopyranosyl] ester

(hay chebuloside II) [111] thấy có sự phù hợp. Vì vậy, có thể kết luận hợp chất **SP5** chính là chebuloside II.

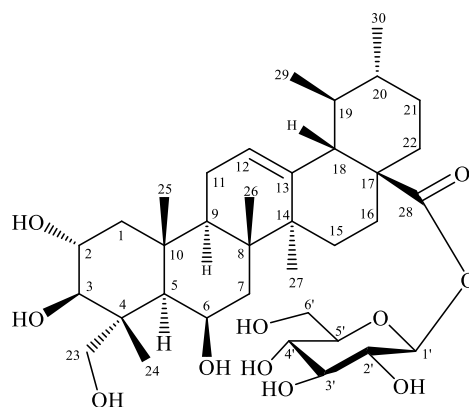
Bảng 4.22. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP5 và hợp chất tham khảo

C	δ_C^*	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, J Hz)	C	δ_C^*	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, J Hz)
1	50,0	50,1	0,89 (dd, 12,0, 12,0) <i>ax</i> 1,93 (dd, 12,0, 4,5) <i>eq</i>	19	47,0	47,2	1,18 (m), 1,75 (m)
2	69,0	69,8	3,76 (ddd, 10,0, 9,5, 4,5) <i>ax</i>	20	30,7	31,5	-
3	78,3	78,2	3,31 (d, 10,0) <i>ax</i>	21	34,0	34,9	1,24 (m), 1,41 (m)
4	42,8	43,5	-	22	32,5	33,1	1,64 (dt, 12,0, 3,0), 1,78 dd, 12,0, 3,0)
5	48,8	48,8	1,30 (br s) <i>ax</i>	23	66,1	65,9	3,60 (d, 11,0), 3,46 (d, 11,0)
6	67,6	68,5	4,39 (br s) <i>eq</i>	24	15,9	15,2	1,08 (s)
7	41,0	41,1	1,51 (dd, 14,5, 2,0) <i>eq</i> 1,78 (dd, 14,5, 3,5) <i>ax</i>	25	18,8	18,9	1,40 (s)
8	41,0	39,9	-	26	19,0	19,1	1,09 (s)
9	48,8	49,2	1,92 (dd, 9,5, 5,5)	27	26,1	26,4	1,16 (s)
10	38,1	38,6	-	28	178,4	178,1	-
11	22,6	24,6	1,98 (m), 2,10 (m)	29	33,1	33,5	0,93 (s)
12	123,5	123,9	5,33 (br t, 3,5)	30	23,6	24,0	0,96 (s)
13	143,5	144,3	-	1'	95,6	95,8	5,39 (d, 7,5)
14	42,8	44,8	-	2'	74,0	74,0	3,33 (dd, 9,0, 7,5)
15	28,2	28,8	1,10 (m), 1,86 (m)	3'	79,1	78,3	3,42 (t, 9,0)
16	24,0	24,0	1,73 (m), 2,07 (m)	4'	71,1	71,2	3,38 (t, 9,0)
17	47,0	48,0	-	5'	78,6	78,6	3,35 (m)
18	41,8	42,6	2,90 (dd, 14,0, 3,5)	6'	62,1	62,1	3,61 (dd, 12,0, 5,0) 3,8 (dd, 12,0, 2,0)

^ađo trong CD₃OD, ^b125MHz, ^c500MHz, δ_C^* của chebuloside II đo trong pyridine-*d*₆ [111].

4.2.1.6. Hợp chất SP6: 2 α ,3 β ,6 β ,23-Tetrahydroxyurs-12-en-28-oic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester (centelloside C).

Hợp chất **SP6** thu được dạng bột màu trắng. Phổ NMR của hợp chất **SP6** cũng xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của một triterpene 5 vòng 6 cạnh khung ursane và một phần đường glucose tương tự như hợp chất **SP4** với các tín hiệu của 1 liên kết đôi δ_H/δ_C 5,32 (br t, 3,5)/127,4 và δ_C 138,6; 6 nhóm methyl tại δ_C 15,2, 17,6, 19,3 x 2, 21,5 24,0) và đường glucose tại δ_C 95,8/ δ_H 5,37 (d, $J = 7,5$ Hz).



Hình 4.55. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SP6**

Bảng 4.23. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SP6**

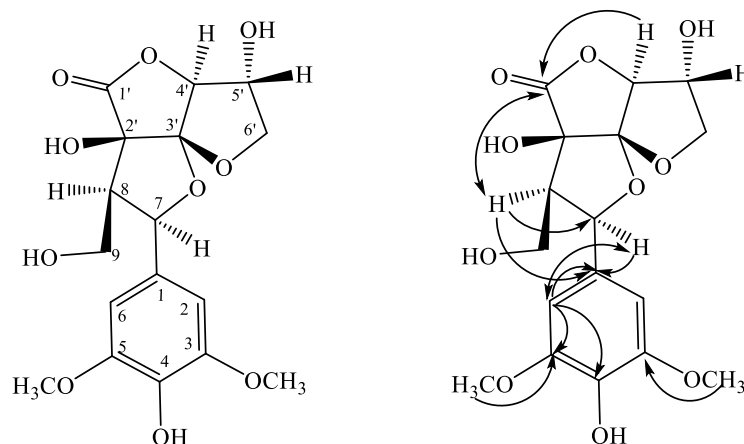
C	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)	C	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	50,3	0,89 (dd, 14,4, 9,5) <i>ax</i> 1,94 (dd, 14,4, 4,5) <i>eq</i>	19	40,4	1,00 (m)
2	69,7	3,76 (ddd, 10,0, 9,5, 4,5) <i>ax</i>	20	40,3	1,42 (m)
3	78,2	3,31 (d, 10,0) <i>ax</i>	21	31,7	1,37 (m), 1,53 (m)
4	44,8	-	22	37,5	1,66 (m), 1,77 (m)
5	48,8	1,32 (br s) <i>ax</i>	23	65,9	3,60 (d, 11,0) 3,46 (d, 11,0)
6	68,5	4,39 (br s) <i>eq</i>	24	15,2	1,08 (s)
7	41,3	1,53 (dd, 14,5, 2,0) <i>eq</i> 1,80 (dd, 14,5, 3,5) <i>ax</i>	25	19,3	1,43 (s)
8	40,2	-	26	19,3	1,12 (s)
9	49,2	1,71 (dd, 9,5, 5,5)	27	24,1	1,10 (s)
10	38,5	-	28	177,9	-
11	24,5	2,00 (m), 2,12 (m)	29	17,6	0,91 (d, 11,0)
12	127,4	5,32 (br t, 3,5)	30	21,5	0,99 (d, 7,5)
13	138,6	-	1'	95,8	5,37 (d, 7,5)
14	43,9	-	2'	73,9	3,34 (dd, 9,0, 7,5)
15	29,3	1,12 (m), 2,01 (m)	3'	78,3	3,42 (t, 9,0)
16	25,3	1,78 (m), 2,09 (m)	4'	71,3	3,38 (t, 9,0)
17	48,7	-	5'	78,5	3,35 (m)
18	54,3	2,28 (d, 11,0)	6'	62,5	3,71 (dd, 12,0, 5,0) 3,82 (dd, 12,0, 2,0)

^ađo trong CD_3OD , ^b125MHz, ^c500MHz

Vị trí và định hướng của các nhóm thế hydroxy cũng tương tự như hợp chất **SP4** được xác định là 2α , 3β , 6β . Phần đường glucose cũng được xác định gắn với C-28 (δ_C 177,9) và liên kết đường là β do hằng số tương tác $J = 7,5 \text{ Hz}$ của proton

anomer tại δ_H 5,37. Từ dữ liệu phổ NMR của **SP6** (Bảng 4.23) kết hợp so sánh với dữ liệu phổ tương ứng của hợp chất madecassic [112] cho thấy **SP6** là dạng ester glycosyl của medecassic. Vì vậy, có thể xác định hợp chất **SP6** là 2 α ,3 β ,6 β ,23-tetrahydroxyurs-12-en-28-oic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester.

4.2.1.7. Hợp chất **SP7**: Amarusine A



Hình 4.56. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **SP7**

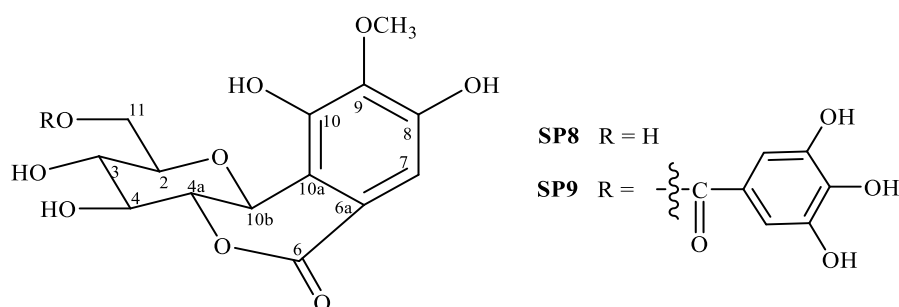
Hợp chất **SP7** thu được dạng bột vô định hình màu trắng. Trên phổ 1H NMR của **SP7** xuất hiện tín hiệu đặc trưng của vòng thơm thế đối xứng 4 nhóm thế tại δ_H 6,72 (2H, s, H-2, H-6), tín hiệu singlet của 2 nhóm methoxy tại δ_H 3,87 (6H, s), tín hiệu của 3 nhóm oxymethine tại δ_H 4,85 (H-4'), 4,34 (H-5') và 5,21 (H-7), tín hiệu của 2 nhóm oxymethylene tại δ_H 3,68/3,92 (H₂-9), 4,10/4,13 (H₂-6') và một tín hiệu nhóm methine tại δ_H 2,55 (H-8). Phổ ^{13}C NMR và HSQC của **SP7** cho tín hiệu cộng hưởng của 17 carbon bao gồm 2 nhóm methoxy, 2 methylene, 6 nhóm methine và 7 carbon bậc 4. Tương tác trên phổ HMBC giữa proton của nhóm methoxy tại δ_H 3,87 với C-3/C-5 (δ_C 56,8) và giữa H-2/H-6 (δ_H 6,72) với C-1 (δ_C 130,2)/C-5 (δ_C 149,3)/C-4 (δ_C 137,0) đã gợi ý sự có mặt của nhóm 3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl. Tương tác giữa H-8 (δ_H 2,55) với C-1' (δ_C 175,6), giữa H-7 (δ_H 5,21)/H-9 (δ_H 3,68, 3,92) với C-2' (δ_C 81,6) và giữa H-4' (δ_H 4,85) với C-1' (δ_C 175,6)/C-3' (δ_C 117,9) dự đoán sự có mặt của một vòng butyrolactone (vòng B). Tương tác trên phổ HMBC giữa H-4' với C-5' (δ_C 75,2)/C-6' (δ_C 75,2), giữa H-6' (δ_H 4,10, 4,13) với C-3' gợi ý sự xuất hiện của vòng tetrahydrofuran (vòng C) ghép với vòng B. Sự có mặt của carbon bậc 4 (C-3') tại δ_C 117,9 xác định sự tồn tại của một vòng tetrahydrofuran khác (vòng A). Do đó, cấu trúc của hợp chất **SP7** dự đoán có chứa 2 vòng tetrahydrofuran và 1 vòng butyrolactone với C-3' là trung tâm của cả 3 vòng. Từ dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SP7** (Bảng 4.24) kết hợp so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất amarusine A [113] có thể kết luận hợp chất **SP7** chính là amarusine A.

Bảng 4.24. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SP7** và hợp chất tham khảo

C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, J Hz)	C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, J Hz)
1	129,1	130,2		1'	174,2	175,6	-
2	105,3	105,2	6,72 (s)	2'	80,1	81,6	-
3	148,2	149,3	-	3'	117,0	117,9	-
4	136,0	137,0	-	4'	89,0	90,6	4,85 (d, 1,8)
5	148,2	149,3	-	5'	73,7	75,2	4,34 (m)
6	105,3	105,2	6,72 (s)	6'	74,1	75,2	4,13 (dd, 9,6, 4,8) 4,10 (dd, 9,6, 3,6)
7	85,5	86,6	5,20 (d, 10,2)	OCH ₃	56,5	56,8	3,87 (s)
8	55,6	57,6	2,55 (m)				
9	56,7	58,1	3,68 (dd, 12,0, 4,2) 3,92 (dd, 12,0, 6,0)				

^ađo trong CD₃OD, ^b150MHz, ^c600MHz, $\delta_C^{\#}$ của hợp chất amarusine A đo trong DMSO-d₆ [113].

4.2.1.8. Hợp chất **SP8**: Bergenin

Hình 4.57. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SP8**, **SP9**

Hợp chất **SP8** thu được dạng tinh thể không màu. Trên phổ ¹H NMR xuất hiện tín hiệu singlet của proton vòng thơm thế 5 nhóm thế tại δ_H 7,10 (1H, s), tín hiệu singlet của một nhóm methoxy tại δ_H 3,92 (3H,s). Phổ ¹³C NMR xuất hiện tín hiệu của 6 carbon vòng thơm tại δ_C 111,1-152,3 (3 carbon bị oxy hóa tại 142,26, 149,4, 152,3), 1 carbon của nhóm carbonyl tại δ_C 165,8, 1 tín hiệu của nhóm methoxy tại δ_C 60,9. Các tín hiệu trong **SP8** đặc trưng của acid gallic [114] ngoại trừ nhóm hydroxy của acid gallic được thay bằng nhóm methoxy trong hợp chất **SP8**. Ngoài ra, trên phổ NMR còn cho thấy bộ tín hiệu của đường glucose tại δ_H (3,46-4,08)/ δ_C (62,6-83,0). Từ các dữ kiện phổ NMR có thể dự đoán cấu trúc của hợp chất **SP8** là một dẫn chất glucoside của acid gallic với 1 tín hiệu của đường glucose bị dịch chuyển về phía trường thấp hơn δ_C 81,4 (C-4a) so với thông thường của đường glucose (δ_C 73-75) là do liên kết với 1 nhóm hút điện tử (C=O). Dữ liệu phổ của hợp chất **SP8** (Bảng 4.25)

được so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất bergenin [115] cho thấy có sự tương đồng. Vì vậy, có thể xác định hợp chất **SP8** chính là bergenin.

Bảng 4.25. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP8, SP9 và hợp chất tham khảo

C	Hợp chất SP8			Hợp chất SP9		
	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J =$ Hz)	δ_C^*	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J =$ Hz)
2	82,3	83,0	3,68 (ddd, 8,4, 4,8, 1,8)	80,1	80,7	3,97 (m)
3	71,3	71,9	3,46 (dd, 9,6, 9,0)	71,5	71,8	3,57 (t, 9,0)
4	74,7	75,6	3,83 (dd, 9,0, 9,0)	75,2	75,4	3,88 (t, 9,0)
4a	80,7	81,4	4,08 (dd, 10,8, 9,6)	80,6	81,3	4,12 (t, 10,2)
6	165,2	165,8	-	163,8	165,7	-
6a	118,9	119,4	-	119,3	119,4	-
7	110,6	111,1	7,10 (s)	110,4	111,2	7,10 (br s)
8	151,7	152,3	-	151,8	152,3	-
9	141,7	142,3	-	141,3	142,3	-
10	149,0	149,4	-	148,9	149,2	-
10a	116,9	117,3	-	116,6	117,0	-
10b	73,4	74,2	4,96 (d, 10,2)	73,9	74,4	5,04 (dd, 10,2, 3,0)
11	62,0	62,6	4,03 (dd, 11,4, 1,2) 3,73 (dd, 11,4, 5,4)	64,3	64,7	4,86 (dd, 12,0, 3,0) 4,41 (dd, 12,0, 6,6)
OCH ₃	60,8	60,9	3,92 (s)	60,7	61,0	3,91 (s)
1'	-	-	-	121,2	121,1	-
2', 6'	-	-	-	109,9	110,3	7,13 (s)
3', 5'	-	-	-	146,1	146,5	-
4'	-	-	-	139,1	140,0	-
7'	-	-	-	166,8	168,2	-

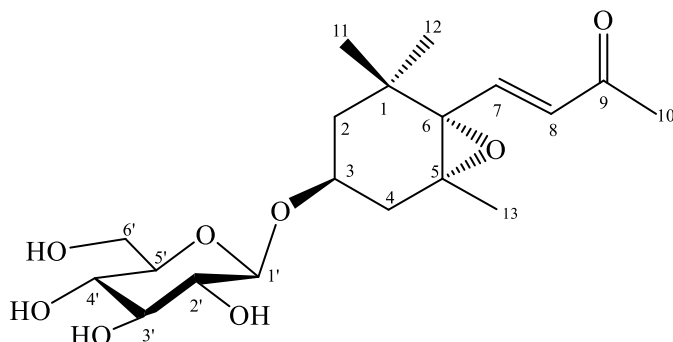
^ađo trong CD₃OD, ^b150 MHz, ^c600 MHz, $\delta_C^{\#}$ của bergenin đo trong Me₂CO-d₆+D₂O [115], δ_C^* của hợp chất 11-O-galloylbergenin [115] đo trong Me₂CO-d₆

4.2.1.9. Hợp chất **SP9**: 11-O-Galloylbergenin

Hợp chất **SP9** thu được dạng tinh thể hình kim. Trên phổ NMR của hợp chất **SP9** cũng xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của bergenin giống như hợp chất **SP8** ngoại trừ sự xuất hiện thêm tín hiệu đặc trưng của nhánh galloyl với 1 vòng thơm thế đối xứng 4 nhóm thế tại δ_H 7,13 (2H, s), δ_C 110,3-121,1 và 1 nhóm carbonyl tại δ_C 166,8. Vì vậy, có thể dự đoán **SP9** là dẫn chất galloyl của bergenin. Độ dịch chuyển hóa học của C-2 (δ_C 80,7) và C-11 (δ_C 64,7) về phía trường thấp hơn khoảng 2 ppm so với bergenin tương ứng δ_C 83,0 và 62,6 đã gợi ý phần galloyl thế ở vị trí C-11. Từ

suy đoán này, kết hợp so sánh dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SP9** (Bảng 4.25) với 11-*O*-galloylbergenin [115] có thể kết luận hợp chất **SP9** chính là 11-*O*-galloylbergenin có cấu trúc hoá học như Hình 4.57. Hợp chất này đã được phân lập từ loài *Mallotus japonicas* lần đầu tiên năm 1982 [116].

4.2.1.10. Hợp chất **SP10**: Icariside B2



Hình 4.58. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SP10**

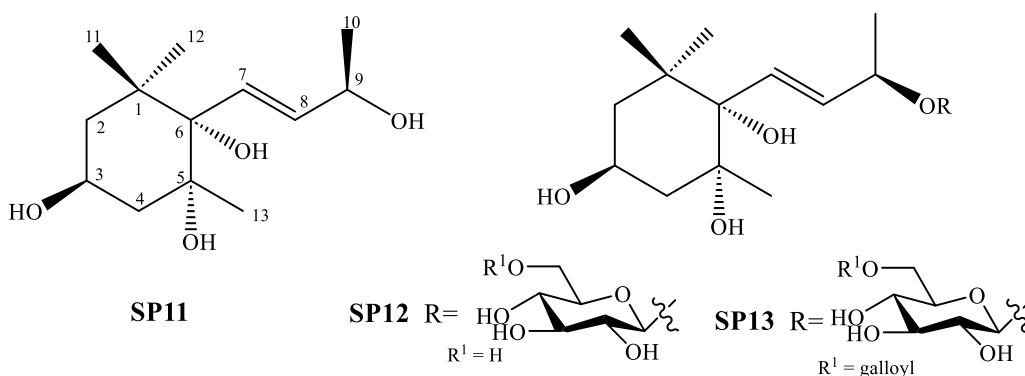
Bảng 4.26. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SP10** và hợp chất tham khảo

C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	35,1	36,0	-
2	44,8	45,2	1,77 (ddd, 13,2, 3,0, 1,2) 1,43 (dd, 13,2, 3,6)
3	71,5	72,7	3,94 (m)
4	37,8	38,2	1,83 (dd, 14,4, 8,4)/2,44 (ddd, 14,4, 4,8, 1,2)
5	67,1	68,4	-
6	69,9	71,1	-
7	143,0	145,3	7,19 (d, 15,6)
8	133,0	133,8	6,20 (d, 15,6)
9	197,1	200,2	-
10	27,7	27,4	2,31 (s)
11	29,0	29,5	1,23 (s)
12	22,5	25,5	0,98 (s)
13	20,0	20,2	1,21 (s)
3- <i>O</i> - β -D-Glc			
1'	103,2	102,9	4,36 (d, 7,8)
2'	75,3	75,1	3,14 (dd, 7,8, 9,0)
3'	78,7	78,1	3,37 (t, 9,0)
4'	71,8	71,6	3,31 (dd, 7,8, 9,0)
5'	78,4	77,9	3,28 (m)
6'	62,8	62,7	3,69 (dd, 5,4, 12,0)/3,87 (dd, 2,4, 12,0)

^ađo trong CD₃OD, ^b150 MHz, ^c600 MHz, $\delta_C^{\#}$ của icariside B₂ đo trong pyridine-*d*₆ [117]

Hợp chất **SP10** thu được dưới dạng tinh thể hình kim không màu. Trên phổ ^1H NMR của **SP10** xuất hiện 4 tín hiệu singlet của 4 nhóm methyl tại δ_{H} 0,98, 1,21, 1,23 và 2,31. Trong đó tín hiệu δ_{H} 2,31 được cho là liên kết với 1 nhóm hút điện tử làm cho độ dịch chuyển hóa học của proton nhóm này về phía trường thấp hơn so với các nhóm còn lại, tín hiệu của proton anomer cũng xuất hiện tại δ_{H} 4,36 (1H, d, $J = 7,8$ Hz) cùng với tín hiệu của đường glucose tại δ_{H} 3,14-3,87. Ngoài ra còn xuất hiện tín hiệu của 2 proton olefin tại δ_{H} 6,20 (H-8) và 7,19 (H-7). Hai proton H-7 và H-8 định hướng *trans* so với nhau do hằng số tương tác lớn $J = 15,6$ Hz. Trên phổ ^{13}C NMR xuất hiện tín hiệu của nhóm carbonyl tại δ_{C} 200,2; 2 nhóm methine olefin tại 133,8, 145,3; 2 tín hiệu của carbon bậc 4 liên kết với oxy tại δ_{C} 68,4, 71,1 là 2 carbon epoxy; 1 tín hiệu của nhóm oxymethine tại δ_{C} 72,7 và 2 nhóm methylene tại δ_{C} 38,2, 45,2. Tín hiệu của proton anomer tại δ_{H} 4,36 và δ_{C} trong khoảng 62,7-78,1 đặc trưng của đường glucose. Từ dữ liệu phổ của hợp chất **SP10** (Bảng 4.26) và so sánh với dữ liệu phổ NMR của hợp chất icariside B₂ [117] có thể xác định hợp chất **SP10** chính là icariside B₂.

4.2.1.11. Hợp chất **SP11**: Megastigman-7-ene-3 β ,5 α ,6 α ,9-tetraol.



Hình 4.59. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SP11**, **SP12**, **SP13**

Hợp chất **SP11** thu được dạng bột vô định hình. Trên phổ proton xuất hiện 3 tín hiệu singlet tại δ_{H} 0,86, 1,16 và 1,22 của 3 nhóm methyl; 1 tín hiệu doublet của methyl tại δ_{H} 1,29 (3H, d, $J = 6,6$ Hz); tín hiệu của 2 nhóm methylene tại δ_{H} 1,46/1,67 và 1,78/1,81; tín hiệu của 2 oxy methine tại δ_{H} 4,06 và 4,36. Tín hiệu doublet của 2 proton H-7, H-8 của nhóm methine olefin tại δ_{H} 5,80 (H-8) và 6,10 (H-7) định hướng *trans* so với nhau do hằng số tương tác lớn $J = 16,2$ Hz. Phổ ^{13}C NMR của **SP11** cũng cho thấy sự có mặt của các nhóm chức tương ứng với tín hiệu đặc trưng trên phổ proton, đó là 4 nhóm methyl tại δ_{C} 26,2, 27,1, 27,5 và 24,2, 2 carbon methylene tại δ_{C} 46,4 và 45,7, 2 carbon methine liên kết oxy tại δ_{C} 65,3 và 69,6 và tín hiệu của 2 carbon olefin tại δ_{C} 136,1 và 131,2. Dữ liệu phổ NMR của **SP11** được so sánh dữ liệu phổ tương ứng của hợp chất megastigman-7-ene trong tài liệu [118] thấy

có sự tương đồng, hợp chất **SP11** có thể xác định là megastigman-7-ene-3 β ,5 α ,6 α ,9-tetraol.

Bảng 4.27. Số liệu phổ NMR của hợp chất SP11 và hợp chất tham khảo

C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_H^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	40,6	-	40,7	-
2	46,3	1,45 (ddd, 12,2, 4,0, 2,0) 1,64 (t, 12,2)	46,4	1,46 (ddd, 12,0, 4,2, 1,8) 1,67 (t, 12,0)
3	65,1	4,06 (m)	65,3	4,06 (m)
4	45,5	1,76 (2H, m)	45,7	1,81 (ddd, 12,0, 4,8, 1,8) 1,78 (dd, 12,0, 11,0)
5	77,7	-	77,8	-
6	78,8	-	78,9	-
7	130,9	6,07 (dd, 16,0, 1,2)	131,2	6,10 (d, 16,2)
8	135,9	5,79 (dd, 16,0, 6,4)	136,1	5,80 (dd, 16,2, 6,0)
9	69,4	4,34 (qd, 6,4, 1,2)	69,6	4,36 (qd, 6,0, 1,2)
10	24,0	1,27 (d, 6,4)	24,2	1,29 (d, 6,6)
11	27,5	1,22 (s)	27,5	1,22 (s)
12	26,1	0,87 (s)	26,2	0,86 (s)
13	27,1	1,10 (s)	27,1	1,16 (s)

^ađo trong CD_3OD , ^b 150MHz, ^c 600MHz, $\delta_C^{\#}$ của hợp chất megastigman-7-ene-3,5,6,9-tetraol đo trong CD_3OD [118].

4.2.1.12. Hợp chất **SP12**: Actinidioionoside

Hợp chất **SP12** thu được dạng bột vô định hình màu trắng. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SP12** rất giống với hợp chất **SP11** ở khung megastigmanes (Bảng 4.28). Điểm khác giữa **SP11** và **SP12** là trên phổ NMR của hợp chất **SP12** có thêm tín hiệu proton anomer của đường tại δ_H 4,37 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$) thay thế cho tín hiệu của nhóm hydroxymethine của hợp chất **SP11**. Hằng số tương tác lớn của proton anomer chứng tỏ liên kết đường là dạng β . Vị trí liên kết của đường với phần aglycone megastigmane được dự đoán là liên kết dạng *O*-glucose ở C-9 do độ dịch chuyển hóa học của C-9 về phía trường thấp hơn δ_H/δ_C 4,43/78,8 so với **SP11** tại C-9 có δ_H/δ_C 4,36/69,6. Giá trị độ dịch chuyển hóa học của C-9 là 78,8 cho thấy cấu hình tuyệt đối tại C-9 là (9*R*) [119]. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SP12** (Bảng 4.28) so sánh với hợp chất actinidioionoside [119] thấy có sự phù hợp. Vì vậy có thể kết luận hợp chất **SP12** chính là actinidioionoside có cấu trúc hoá học như Hình 4.59.

Bảng 4.28. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SP12**, **SP13** và hợp chất tham khảo

C	Hợp chất SP12			Hợp chất SP13		
	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)	δ_C^*	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	40,7	40,6	-	40,7	40,7	-
2	46,4	46,3	1,66 (t, 12,0) 1,45 (ddd, 12,5, 4,0, 1,5)	46,4	46,3	1,64 (dd, 12,0) 1,46 (ddd, 12,0, 4,0, 1,5)
3	65,3	65,3	4,06 (m)	65,3	65,2	4,06 (m)
4	45,6	45,6	1,76 (m), 1,78 (m)	45,7	45,5	1,74 (m), 1,79 (m)
5	77,8	77,7	-	77,8	77,7	-
6	78,9	78,9	-	79,2	79,2	-
7	133,0	132,9	6,12 (d, 16,0)	132,8	132,7	6,11 (dd, 16,2)
8	134,7	134,6	5,88 (dd, 16,0, 7,5)	134,2	134,1	5,85 (dd, 16,2, 6,5)
9	78,8	78,8	4,43 (qin, 6,5)	78,4	78,4	4,43 (qin, 6,5)
10	21,8	21,8	1,35 (d, 6,5)	21,7	21,7	1,34 (d, 6,5)
11	27,6	27,6	1,18 (s)	26,2	26,2	1,15 (s)
12	26,2	26,2	0,86 (s)	27,4	27,4	0,82 (s)
13	27,5	27,5	1,18 (s)	27,5	27,5	1,18 (s)
1'	102,6	102,6	4,37 (d, 8,0)	102,7	102,6	4,45 (d, 8,0)
2'	75,3	75,3	3,20 (dd, 9,0, 8,0)	75,4	75,3	3,25 (dd, 9,0, 8,0)
3'	78,2	78,1	3,32 (t, 9,0)	78,0	77,9	3,42 (t, 9,0)
4'	71,8	71,8	3,21 (t, 9,0)	71,5	71,4	3,47 (t, 9,0)
5'	78,0	77,9	3,24 (m)	75,6	75,5	3,51 (m)
6'	62,8	62,8	3,62 (dd, 11,5, 6,0) 3,87 (dd, 11,5, 1,5)	64,7	64,6	4,37 (dd, 12,0, 5,0) 4,53 (dd, 12,0, 2,0)
1''				121,5	121,4	-
2''				110,3	110,3	7,12 (s)
3''				146,5	146,4	-
4''				139,9	139,8	-
5''				146,5	146,4	-
6''				110,3	110,3	7,12 (s)
7''				168,5	168,4	-

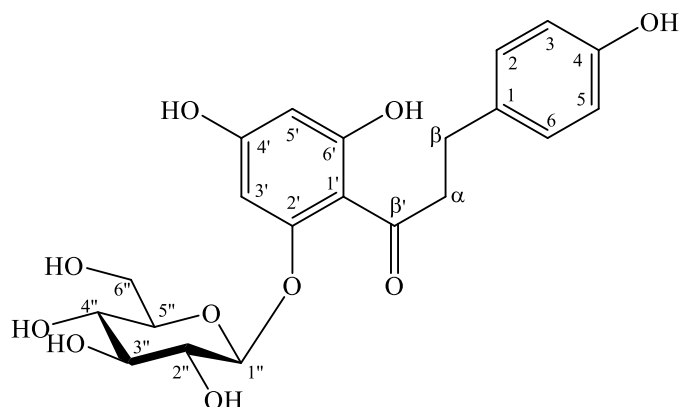
^ađo trong CD_3OD , ^b125MHz, ^c500MHz, $\delta_C^{\#}$ của actinidioionoside đo trong CD_3OD [119], δ_C^* của hợp chất actinidioionoside 6'-O-gallate đo trong CD_3OD [120].

4.2.1.13. Hợp chất **SP13**: Actinidioionoside 6'-O-gallate

Hợp chất **SP13** thu được dạng bột vô định hình. Dữ liệu phổ NMR của **SP13** đặc trưng của một megastigmane glucoside giống hợp chất **SP12** (Bảng 4.28). Hằng số tương tác lớn $J = 8,0 \text{ Hz}$ xác định liên kết đường là dạng β . Điểm khác của **SP13**

so với **SP12** đó là sự xuất hiện thêm các tín hiệu đặc trưng của nhóm galloyl với tín hiệu singlet của 2 proton vòng thơm thế đối xứng tại δ_H 7,12 (2H, s) và một nhóm carbonyl tại δ_C 168,4. Do đó hợp chất **SP13** dự đoán là dẫn chất galloyl hợp chất **SP12**. Vị trí nhóm galloyl được xác định là liên kết ester với C-6' do độ dịch chuyển hóa học của C-6' trong **SP13** về phía trường thấp hơn [δ_H/δ_C (4,37, 4,53)/64,6] so với **SP12** [δ_H/δ_C (3,62, 3,87)/62,8]. Giá trị độ dịch chuyển hóa học của C-9 là 78.4 cho thấy cấu hình tuyệt đối tại C-9 là (9R) [119]. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SP13** đem so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất actinidioionoside 6'-O-gallate [120] cho thấy sự phù hợp. Vì vậy có thể kết luận, hợp chất **SP13** là actinidioionoside 6'-O-gallate có cấu trúc hoá học như Hình 4.59.

4.2.1.14. Hợp chất **SP14**: Phloridzosid



Hình 4.60. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SP14**

Hợp chất **SP14** thu được dạng bột. Trên phổ 1H NMR của **SP14** xuất hiện tín hiệu đặc trưng của một dihydrochalcone. Đó là tín hiệu của 2 nhóm methylene tại δ_H 2,89 (2H, t, $J = 6,6$ Hz) và 3,40 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 2 tín hiệu doublet của proton vòng thơm thế đối xứng 2 nhóm thế tại δ_H 6,69 (2H, d, $J = 8,4$ Hz) và 7,09 (2H, d, $J = 8,4$ Hz) và tín hiệu của 2 proton vòng thơm khác tại δ_H 6,13 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 5,91 (1H, d, $J = 2,4$ Hz). Tín hiệu đặc trưng của đường glucose được xác định bởi anomer tại δ_C 62,5/ δ_H 5,06 (d, $J = 7,2$ Hz) và 6 tín hiệu khác xuất hiện trong khoảng δ_H 3,45-3,93. Phổ ^{13}C NMR cũng cho thấy sự có mặt của các tín hiệu carbon bị oxy hóa hoặc không bị oxy hóa của 2 vòng thơm tại δ_C 116,1-156,4 (vòng B) và δ_C 95,7-162,3 (vòng A), tín hiệu của 2 nhóm methylene tại δ_C 30,9 và 46,9, và tín hiệu đặc trưng của nhóm carbonyl tại δ_C 206,8. Liên kết đường glucose là dạng β do hằng số tương tác $J = 7,2$ Hz. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SP14** (Bảng 4.29) được so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất phloridzosid [121] thấy có sự tương đồng. Vì vậy, có thể kết luận hợp chất **SP14** chính là phloridzosid.

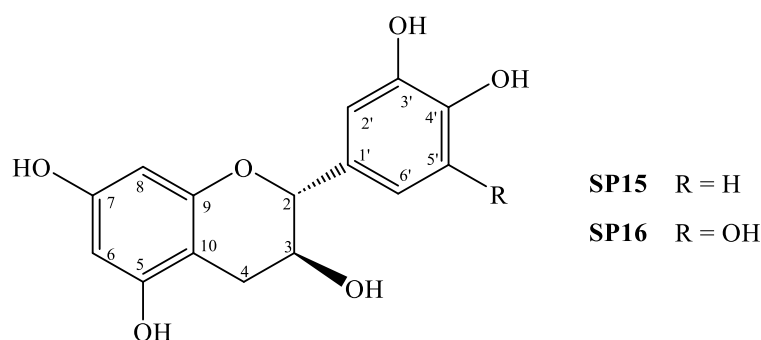
Bảng 4.29. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SP14** và hợp chất tham khảo

C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a, b}$	$\delta_H^{a, c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	133,84	133,9	-
2	130,31	130,4	7,09 (d, 8,4)
3	116,03	116,1	6,69 (d, 8,4)
4	156,14	156,4	-
5	116,03	116,1	6,69 (d, 8,4)
6	130,31	130,4	7,09 (d, 8,4)
α	46,83	46,9	3,40 (t, 6,6)
β	30,73	30,9	2,89 (t, 6,6)
β'	206,48	206,4	-
1'	106,73	106,6	-
2'	167,18	nd	-
3'	95,40	95,7	6,13 (d, 2,4)
4'	165,77	nd	-
5'	98,33	98,5	5,91 (d, 2,4)
6'	162,15	162,3	-
1''	101,90	102,1	5,06 (d, 7,2)
2''	74,62	74,7	3,46 (m)
3''	78,24	78,4	3,48 (m)
4''	70,98	71,1	3,45 (m)
5''	78,36	78,5	3,48 (m)
6''	62,34	62,5	3,93 dd (12,0, 2,5), 3,74 dd (12,0, 5,5)

^ađo trong CD_3OD , ^b150MHz, ^c600MHz, ndkhông phát hiện trên phổ, $\delta_C^{\#}$ của phloridzosid đo trong CD_3OD [121].

4.2.1.15. Hợp chất **SP15**: (+)-Catechin

Hợp chất **SP15** thu được dạng tinh thể hình kim màu trắng. Trên phổ 1H NMR xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của vòng thơm thế 3 nhóm thế tại δ_H 6,75 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,80 (1H, d, $J = 8,4$ Hz) và 6,88 (s) (vòng B), tín hiệu của vòng thơm thế 4 nhóm thế khác tại δ_H 5,92 (1H, s) và 5,99 (1H, s) (vòng A), tín hiệu của nhóm methylene tại δ_H 2,56 (dd, $J = 16,2, 8,4$ Hz) và 2,88 (dd, $J = 16,2, 5,4$ Hz) và tín hiệu của 2 nhóm oxymethine tại δ_H 4,04 (dd, $J = 13,8, 7,8$ Hz) và 4,62 (d, $J = 7,8$ Hz). Trên phổ ^{13}C NMR xuất hiện tín hiệu của 15 carbon đặc trưng của khung flavanol với 12 carbon thơm bị oxy hóa hoặc không bị oxy hóa tại δ_C 95,6– 146,3, 1 carbon nhóm methylene tại δ_C 28,5 và 2 carbon nhóm methine bị oxy hóa tại δ_C 68,8 và 82,9. Hằng số tương tác $J_{H-2/H-3} = 7,8$ Hz đã xác định 2 proton H-2 và H-3 chiếm vị trí *trans* so với nhau. Từ dữ liệu phổ NMR của **SP15** (Bảng 4.30) và so sánh với dữ liệu phổ của (+)-catechin [122] có thể xác định hợp chất **SP15** chính là (+)-catechin.



Hình 4.61. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SP15**, **SP16**

Bảng 4.30. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SP15**, **SP16** và các hợp chất tham khảo

C	Hợp chất SP15			Hợp chất SP16		
	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)	δ_C^*	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
2	82,71	82,9	4,63 (d, 7,8)	82,62	82,8	4,56 (d, 7,2)
3	68,36	68,8	4,04 (dd, 13,8, 7,8)	68,22	68,7	3,99 (ddd, 7,8, 7,2, 5,4)
4	28,81	28,5	2,56 (dd, 16,2, 8,4) 2,88 (dd, 16,2, 5,4)	28,33	28,1	2,53 (dd, 16,2, 7,8) 2,84 (dd, 16,2, 5,4)
5	157,17	157,6	-	156,72	156,8	-
6	95,47	96,4	5,92 (s)	95,33	95,5	5,95 (s)
7	156,86	157,9	-	157,08	157,8	-
8	96,20	95,6	5,99 (s)	96,00	96,3	5,89 (s)
9	155,7	156,9	-	157,55	157,5	-
10	100,65	100,9	-	100,47	100,7	-
1'	132,20	132,3	-	131,39	131,5	-
2'	115,68	115,3	6,88 (s)	107,20	107,2	6,43 (s)
3'	145,69	146,3	-	146,14	146,8	-
4'	145,63	146,3	-	133,19	134,0	-
5'	115,23	116,1	6,75 (d, 8,4)	146,14	146,8	-
6'	120,02	120,0	6,80 (d, 8,4)	107,20	107,2	6,43 (s)

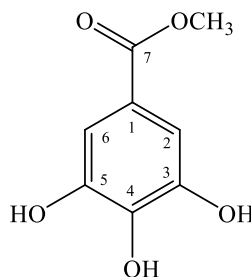
^ađo trong CD_3OD , ^b150MHz, ^c600MHz, $\delta_C^{\#}$ của (+)-catechin và δ_C^* của (+)-galocatechin đo trong $(\text{CD}_3)_2\text{CO}-d_6$ [122].

4.2.1.16. Hợp chất **SP16**: (+)-Galocatechin

Hợp chất **SP16** thu được dạng bột vô định hình màu trắng. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SP16** giống với hợp chất **SP15** với các tín hiệu đặc trưng của một flavanol (Bảng 4.30). Điểm khác giữa **SP16** so với **SP15** là ở vòng thơm B của hợp chất **SP16** có thêm 1 nhóm thế hydroxyl tại C'-5 làm cho độ dịch chuyển hoá học

dịch chuyển về phía trường thấp δ_C 146,8 so với hợp chất **SP15** (δ_C 116,1, C-5') và sự biến mất của tín hiệu của proton H-5' trên phổ 1H NMR. Hằng số tương tác giữa 2 proton H-2 và H-3 ($J_{H-2/H-3} = 7,2$ Hz) xác định định hướng *trans* của 2 proton này. Từ dữ liệu phổ của **SP16** kết hợp so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất (+)-gallo catechin [122] có thể kết luận hợp chất **SP16** là (+)-gallo catechin (Hình 4.61).

4.2.1.17. Hợp chất **SP17**: Methyl gallate



Hình 4.62. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SP17**

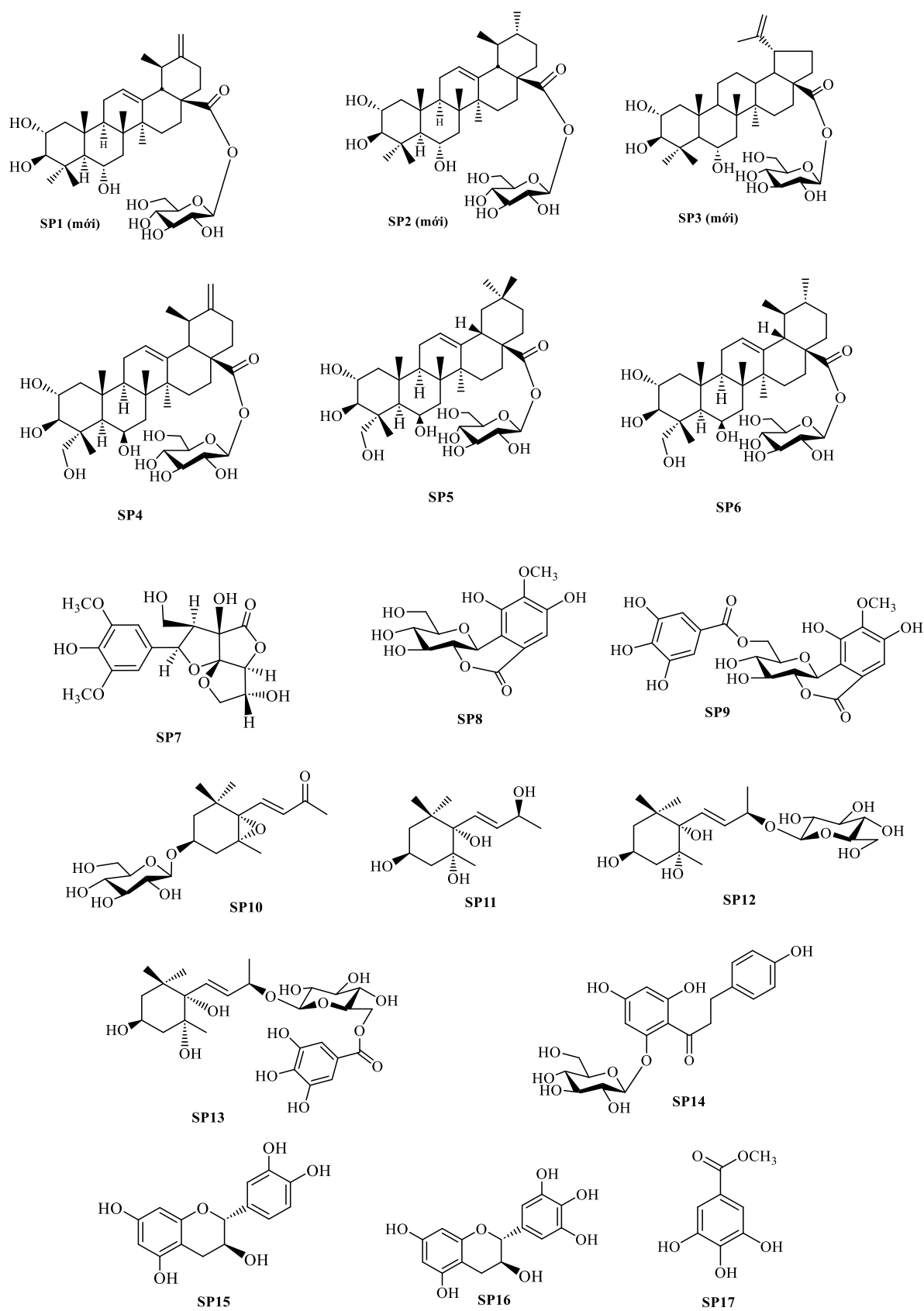
Bảng 4.31. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SP17** và hợp chất tham khảo

C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	121,93	121,4	-
2, 6	110,51	110,1	7,18 (s)
3, 5	146,94	146,3	-
4	142,20	139,6	-
7	169,49	169,1	-
OCH ₃	52,66	52,3	3,92 (s)

^aCD₃OD, ^b125 MHz, ^c500 MHz, $\delta_C^{\#}$ của methyl gallate đo trong CD₃OD [123].

Hợp chất **SP17** thu được dạng tinh thể hình kim màu trắng. Trên phổ 1H NMR xuất hiện tín hiệu đặc trưng của một vòng thơm thế đối xứng 4 nhóm thế tại δ_H 7,07 (2H, s) và nhóm methoxy tại δ_H 3,92. Trên phổ ^{13}C NMR xuất hiện tín hiệu của 3 carbon thơm bậc 4 bị oxy hóa tại δ_C 146,3 (2C), 139,6, 1 carbon thơm bậc 4 tại 121,4, 2 carbon methine thơm tại δ_C 110,1 và tín hiệu nhóm carbonyl tại δ_C 169,1. Dữ liệu phổ NMR của **SP17** được so sánh với dữ liệu phổ tương ứng của methyl gallate [123] cho thấy có sự tương đồng. Do đó, có thể kết luận hợp chất **SP17** là methyl gallate.

Các hợp chất phân lập được từ loài *S. bullockii* được tổng hợp ở Hình 4.63. Có thể nhận thấy, các hợp chất phân lập được từ loài *S. bullockii* cũng chủ yếu bao gồm các chất khung triterpene 5 vòng (6 hợp chất) và khung megastigmane ngoài ra còn có một số hợp chất flavonoid (chalcone và flavanol).



Hình 4.63. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SP1-SP17**

4.2.2. Hoạt tính ức chế NO của các hợp chất phân lập từ loài *S. bullockii*

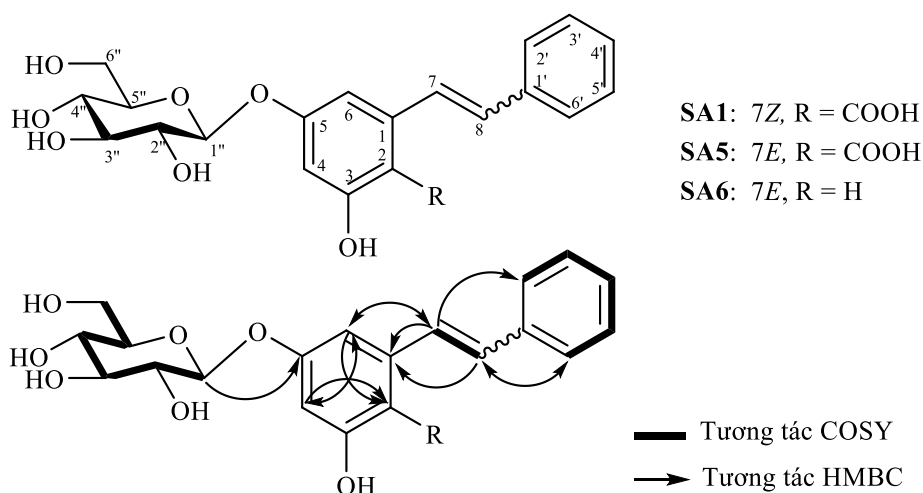
Mười bảy hợp chất phân lập từ loài *S. bullockii* được thử hoạt tính kháng viêm thông qua khả năng ức chế sản sinh NO trên dòng tế bào RAW 264.7 kích thích bởi LPS (Bảng 3.2). Trong thử nghiệm MTT, tại nồng độ 100 μM , các hợp chất **SP1-SP17** không gây độc tính tế bào. Do đó, mức độ sản sinh NO trong môi trường nuôi cấy tế bào được xác định trong sự có mặt của các chất phân lập được **SP1-SP17** tại dãy nồng độ được pha loãng dần trong khoảng 0-100 μM . Từ kết quả ở bảng 3.2, cho thấy các hợp chất phân lập được (trừ hợp chất **SP11** có hoạt tính yếu) đều thể hiện khả năng ức chế hiệu quả sự sản sinh NO trên dòng tế bào RAW 264.7 được hoạt hóa Lipopolysaccharide với nồng độ ức chế trung bình IC_{50} trong khoảng 1,42 đến 13,70 μM , thấp hơn nhiều so với đối chứng dương là L-NMMA ($\text{IC}_{50} = 33,8 \mu\text{M}$). Các hợp chất triterpene 5 vòng thể hiện hoạt tính tốt trong việc ức chế sản sinh NO. Hợp chất megastigmane (**SP11**) thể hiện hoạt tính trung bình tuy nhiên dẫn chất glycoside (**SP12**) và galloyl glycoside (**SP13**) của nó lại thể hiện hoạt tính tốt. Hợp chất flavanol (**SP14, SP15**) thể hiện hoạt tính rất tốt. Đặc biệt 2 hợp chất **SP7** và **SP10** trong cấu trúc có nhóm epoxy thể hiện hoạt tính ức chế mạnh nhất với giá trị IC_{50} tương ứng là 1,89 và 1,42 μM . Như vậy hợp chất triterpene 5 vòng thể hiện hoạt tính ức chế sự sản sinh NO hiệu quả và do đó đóng vai trò quan trọng trong hoạt động chống viêm.

4.3. Thành phần hóa học và hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của loài *S. attopuense*

4.3.1. Xác định cấu trúc hóa học các hợp chất phân lập từ loài *S. attopuense*

4.3.1.1. Hợp chất **SA1**: Syzyceroside A (1-[(Z)-styryl]-resorcin-2-carboxylic acid 5-O- β -D-glucopyranoside)(hợp chất mới)

Hợp chất **SA1** thu được có dạng bột vô định hình màu trắng. Trên phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-MS của **SA1** xuất hiện pic ion giả phân tử m/z : 631,3451 $[\text{M}-\text{H}]^-$ và m/z 667,3241 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$, kết hợp với dữ liệu phổ ^{13}C NMR và HSQC cho phép xác định công thức phân tử của **SA1** là $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_{10}$. Trên phổ ^1H NMR của **SA1** xuất hiện tín hiệu của một vòng thơm thế mono tại δ_{H} 7,09 (1H, m) và 7,15 (4H), 2 tín hiệu doublet của 2 proton vòng thơm khác ở vị trí meta so với nhau tại δ_{H} 6,43 và 6,31 ($J_{\text{meta}} = 2,4 \text{ Hz}$), 2 tín hiệu doublet của proton olefin tại δ_{H} 7,22 và 6,47, tín hiệu của proton anomer tại δ_{H} 4,52 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$) và 6 proton khác trong khoảng δ_{H} 3,32-3,71.

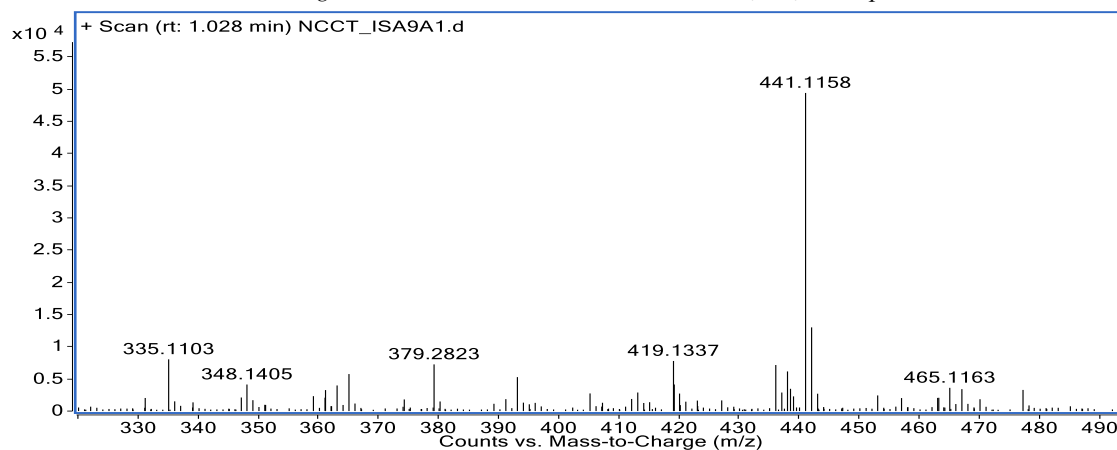


Hình 4.64. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất SA1, SA5 và SA6

Bảng 4.32. Số liệu phổ NMR của hợp chất SA1

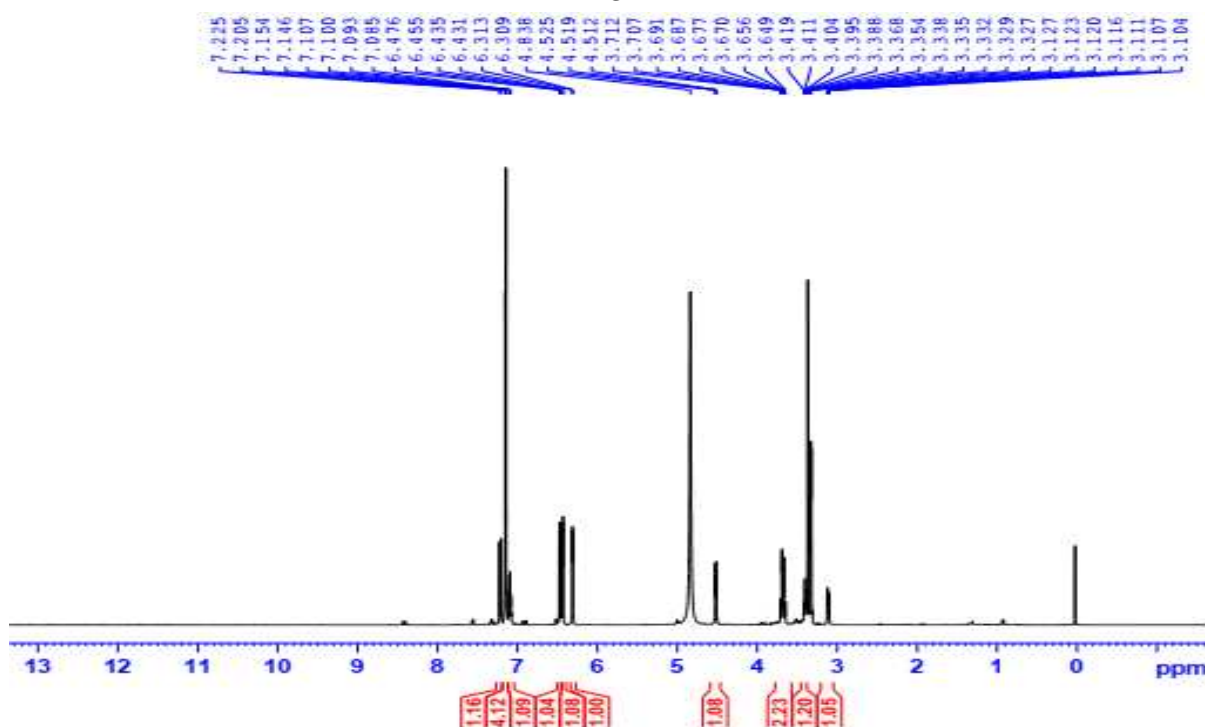
C	$\delta_{C^{a,b}}$	$\delta_{H^{a,c}}$ (độ bội, $J =$ Hz)	C	$\delta_{C^{a,b}}$	$\delta_{H^{a,c}}$ (độ bội, $J =$ Hz)
1	143,6	-	1'	139,2	-
2	114,1	-	2', 6'	130,3	7,15*
3	165,0	-	3', 5'	128,9	7,15*
4	104,0	6,43 (d, 2,4)	4'	127,5	7,09 (m)
5	160,9	-	1''	102,0	4,52 (d, 7,8)
6	110,8	6,31 (d, 2,4)	2''	74,6	3,32*
7	134,9	7,22 (d, 12,0)	3''	78,0	3,33*
8	127,4	6,47 (d, 12,0)	4''	70,9	3,40 (t, 9,0)
COOH (1)	175,7	-	5''	77,7	3,11 (ddd, 9,0, 5,4, 1,8)
			6''	62,0	3,66 (dd, 12,0, 5,4)
					3,71 (dd, 12,0, 1,8)

^ađo trong CD_3OD , ^b150 MHz, ^c600MHz, * tín hiệu bị che lấp.

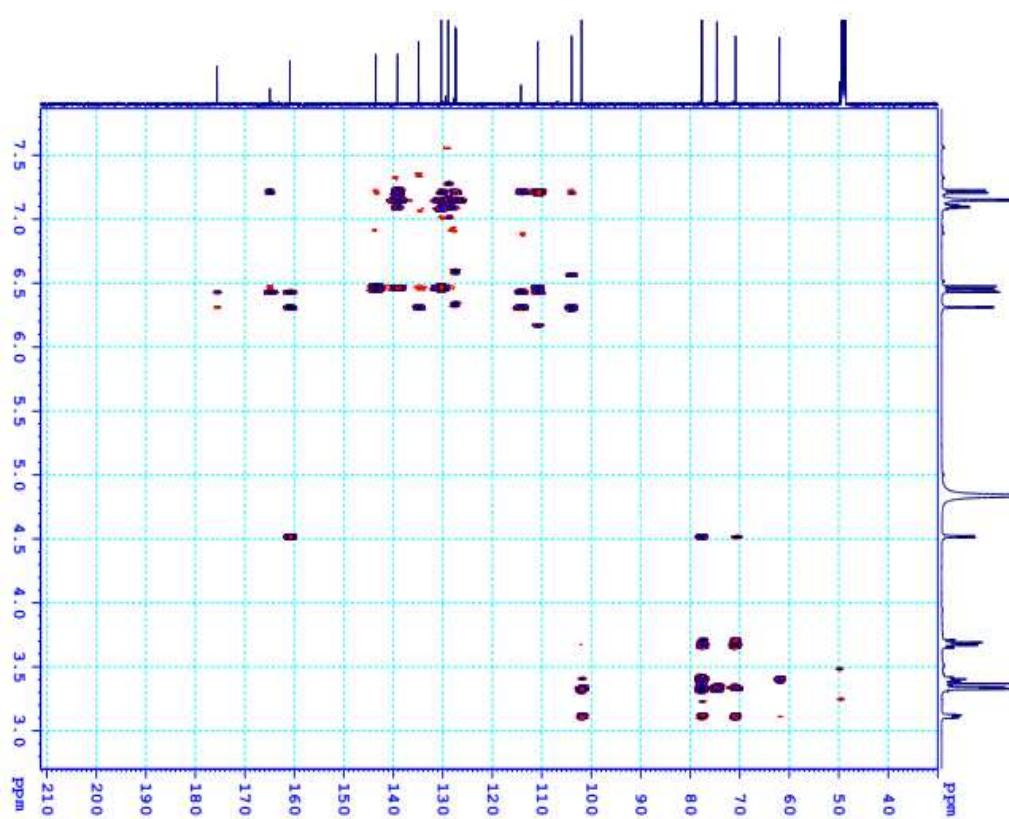


Hình 4.65. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SA1

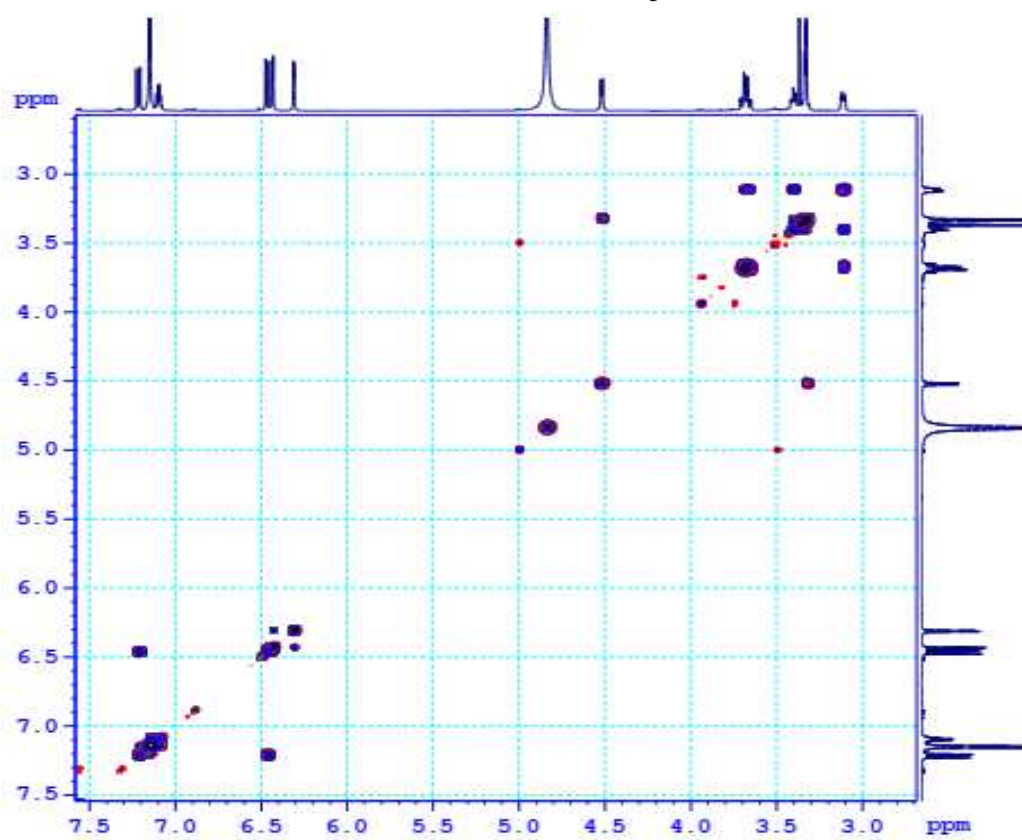
Phổ ^{13}C NMR của **SA1** cũng cho thấy tín hiệu của 21 carbon gồm 12 carbon của hai vòng thơm trong đó có 2 carbon thơm liên kết oxy tại δ_{C} 160,9 và 165,0, 2 carbon olefin tại δ_{C} 134,9 và 127,4, một carbon carboxylic tại δ_{C} 175,7 và 6 carbon của phần đường glucose với carbon anomer tại δ_{C} 102,0, 5 carbon oxymethine tại δ_{C} 78,0, 77,7, 74,6, 70,9 và 1 carbon oxymethylene tại δ_{C} 62,0 [124]. Dữ liệu phổ ^1H , ^{13}C NMR của hợp chất **SA1** (Bảng 4.32) có sự tương đồng với hợp chất là gaylussacin (**SA5**) [124], do đó hợp chất **SA1** có cấu trúc phẳng giống với **SA5**. Tuy nhiên hằng số tương tác giữa 2 proton olefin H-7 và H-8 ($J_{\text{H-7/H-8}} = 12,0$ Hz) nhỏ hơn so với hằng số tương tác của hợp chất **SA5** ($J_{\text{H-7/H-8}} = 16,2$ Hz) có cấu hình *E*. Vì vậy, liên kết đôi C-7/C-8 của hợp chất **SA1** có cấu hình *Z*. Cấu hình *Z* của hợp chất **SA1** này được khẳng định dựa tương tác trên phổ COSY giữa H-7 (δ_{H} 7,22)/H-8 (δ_{H} 6,47). Trên phổ HMBC của **SA1** xuất hiện tương tác giữa proton anomer H-1'' (δ_{H} 4,52) với C-5 (δ_{C} 160,9) xác định phần đường glucose liên kết với C-5; tương tác giữa H-8 (δ_{H} 6,47) với C-1' (δ_{C} 139,2)/C-2' (δ_{C} 130,3), H-7 (δ_{H} 7,22) với C-1 (δ_{C} 143,6)/C-2 (δ_{C} 114,1)/C-6 (δ_{C} 110,8) đã cho thấy phần styryl gắn với C-1; tương tác giữa H-4 (δ_{H} 6,43) với C-5/C-3/C-2 chỉ ra nhóm hydroxy liên kết với vòng thơm tại C-3, nhóm carboxylic ở vị trí C-2. Tương tác COSY khẳng định mảnh ghép cấu trúc thông qua tương tác giữa H-2'/H-3'/H-4'/H-5'/H-6' của vòng thơm thế mono và tương tác giữa H-1''/H-2''/H-3''/H-4''/H-5''/H-6'' của đường.



Hình 4.66. Phổ ^1H NMR của hợp chất **SA1**

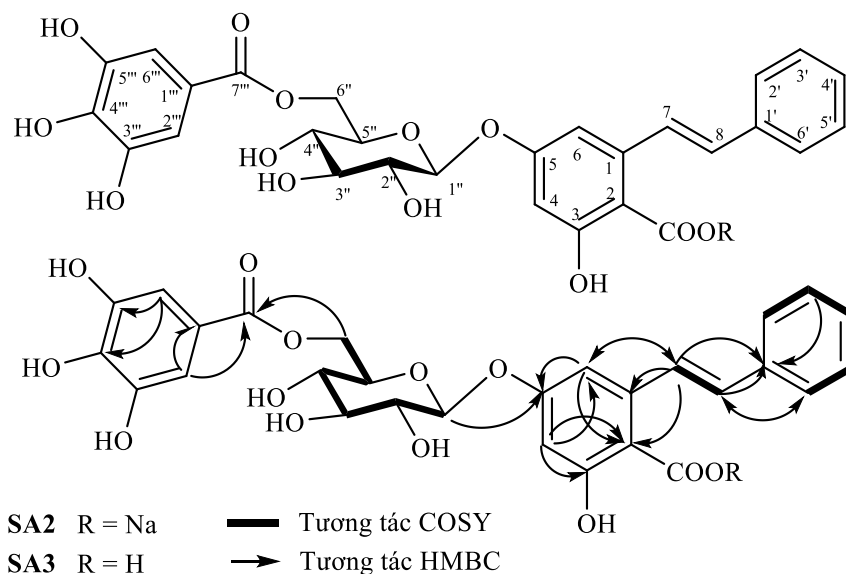


Hình 4.69. Phổ HMBC của hợp chất SA1

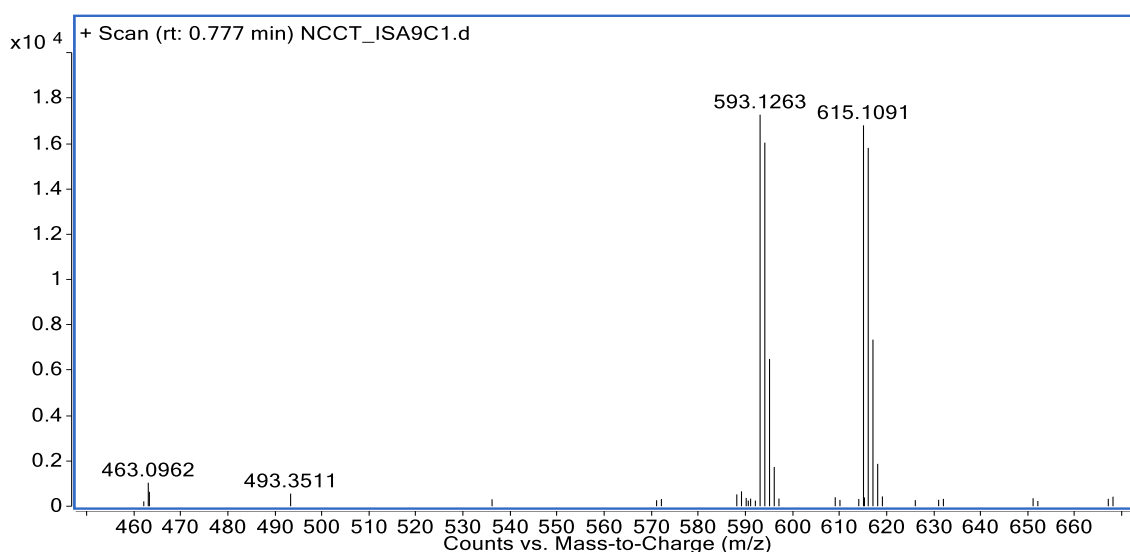


Hình 4.70. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất SA1

4.3.1.2. Hợp chất **SA2**: Syzyceroside B (muối natri của 6''-galloylglucopyranosylpinosylvic acid) (hợp chất mới).

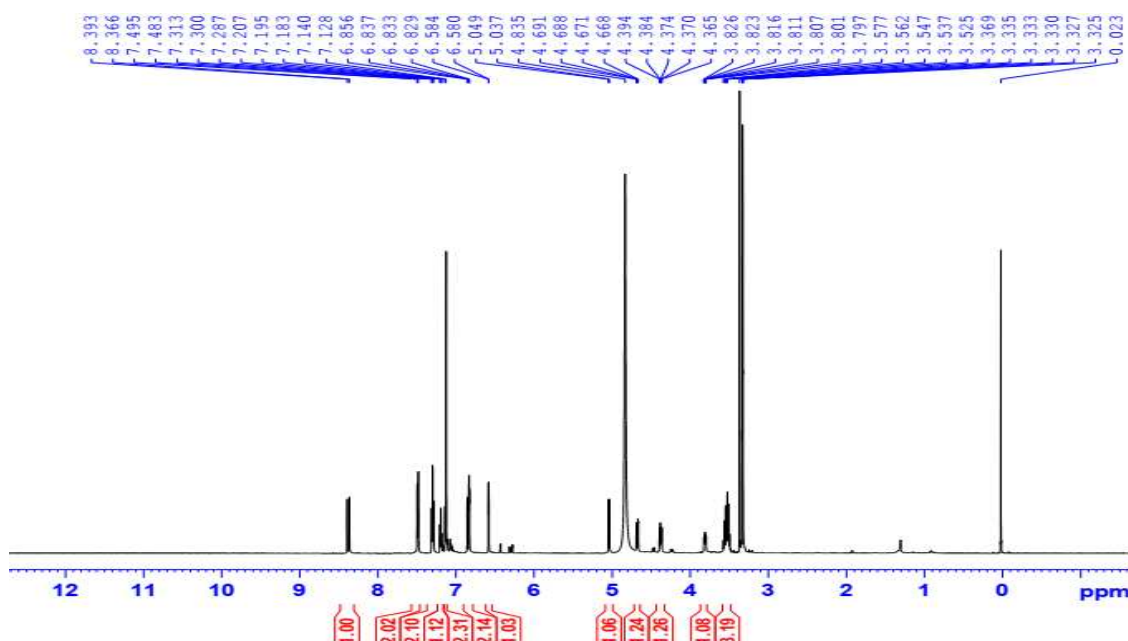


Hình 4.71. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất **SA2**, **SA3**

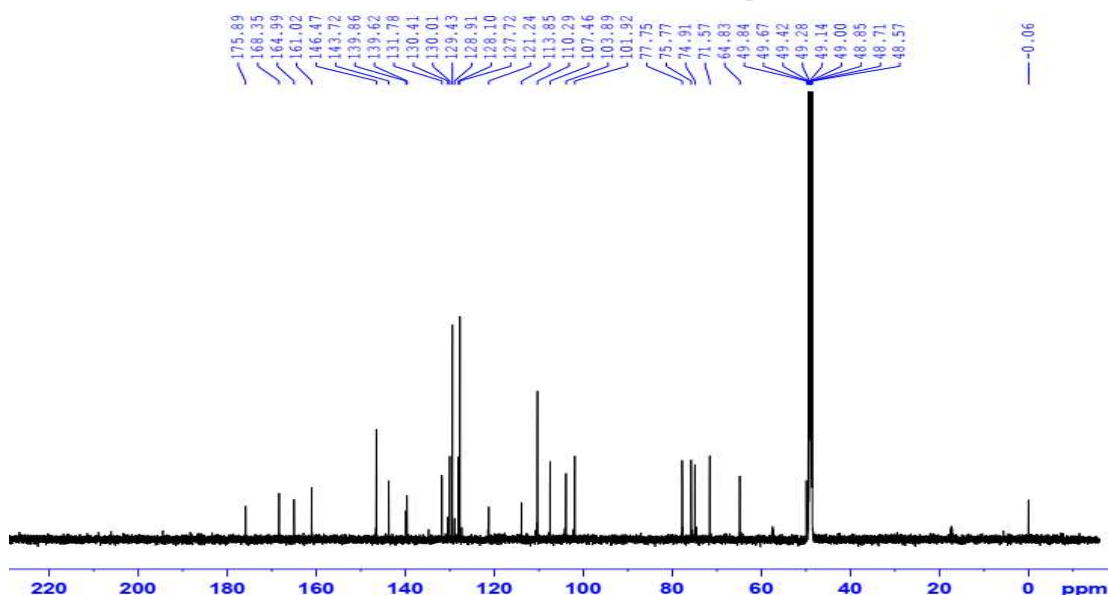


Hình 4.72. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất **SA2**

Hợp chất **SA2** thu được dạng bột vô định hình màu trắng. Công thức phân tử của **SA2** được xác định là $C_{28}H_{25}O_{13}Na$ bằng phương pháp phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS dựa vào píc ion giả phân tử m/z 615,1091 $[M+Na]^+$ (tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{28}H_{25}O_{13}Na_2]^+$: 615,1085, $\Delta = +0,5$ ppm). Điều này đã gợi ý sự có mặt của nguyên tử natri trong phân tử của hợp chất **SA2**.



Hình 4.73. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA2



Hình 4.74. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA2

Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SA2** (Bảng 4.33) khá giống với hợp chất **SA1** và **SA5** ngoại trừ việc xuất hiện thêm tín hiệu của nhánh galloyl trên phổ NMR của **SA2**. Đó là tín hiệu singlet trên phổ ^1H NMR của 2 proton của vòng thơm thế tetra tại δ_{H} 7,13 (2H) và trên phổ ^{13}C NMR xuất hiện tín hiệu vòng thơm với 3 carbon bậc 4 liên kết với oxy tại δ_{C} 134,5, 146,5 (2C), 2 carbon methine tại δ_{C} 110,3 (2CH), 1 carbon bậc 4 tại δ_{C} 121,2, và 1 tín hiệu của carbon carbonyl tại δ_{C} 168,4. Tín hiệu của nhóm oxy methylene của phân đường glucose bị dịch chuyển về phía trường thấp từ δ_{C} 62,0/ δ_{H} 3,66 và 3,71 trong hợp chất **SA1** xuống δ_{C} 64,8/ δ_{H} 4,38 và 4,68 trong hợp chất **SA2** đã gợi ý nhánh galloyl liên kết ester với phân đường tại C-6".

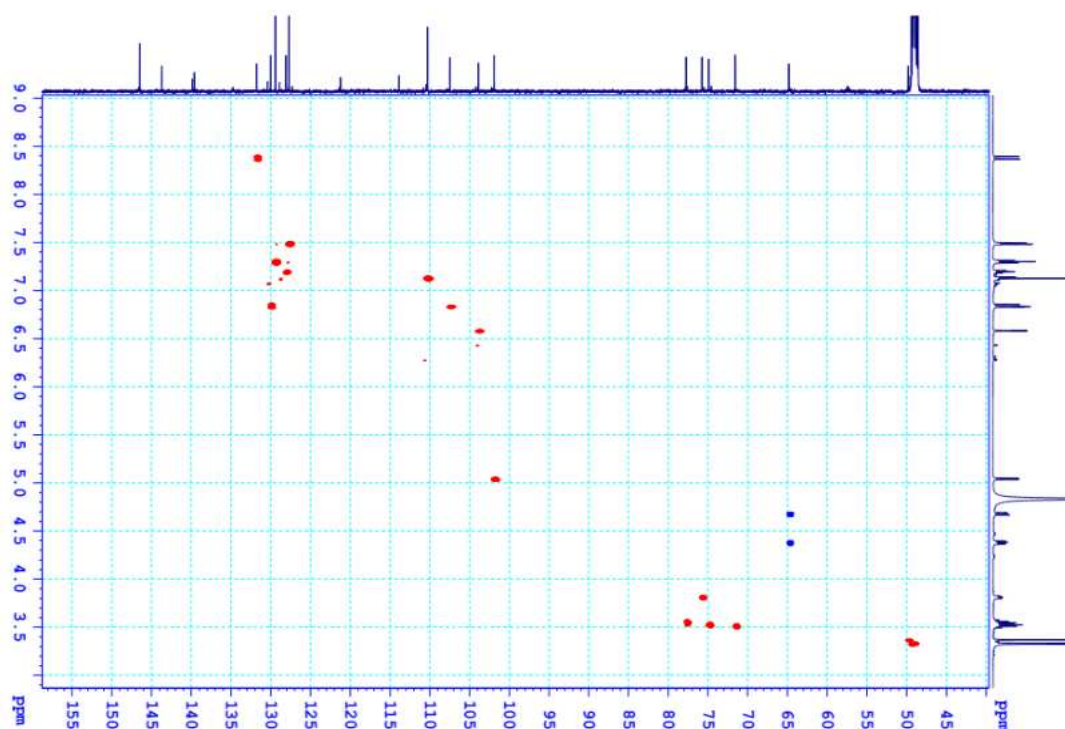
Bảng 4.33. Số liệu phổ NMR của hợp chất SA2, SA3

C	Hợp chất SA2		Hợp chất SA3	
	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,b}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,c}}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,b}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,c}}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	143,7	-	144,0	-
2	113,9	-	112,4 ^d	-
3	165,0	-	164,9	-
4	103,9	6,58 (d, 2,4)	103,9	6,58 (d, 1,8)
5	161,0	-	161,4	-
6	107,5	6,83 (d, 2,4)	107,9	6,83 (d, 1,8)
7	131,8	8,38 (d, 16,2)	131,6	8,33 (d, 16,2)
8	130,0	6,84 (d, 16,2)	130,5	6,83 (d, 16,2)
COOH	175,9	-	nd	-
1'	139,6	-	139,4	-
2', 6'	127,7	7,49 (d, 7,2)	127,7	7,46 (d, 7,8)
3', 5'	129,4	7,30 (t, 7,8)	129,5	7,28 (t, 7,8)
4'	128,1	7,19 (t, 7,2)	128,3	7,19 (t, 7,8)
1''	101,9	5,04 (d, 7,2)	101,8	5,05 (d, 7,8)
2''	74,9	3,53	75,0	3,53*
3''	77,6	3,56 (t, 9,0)	77,8	3,54*
4''	71,6	3,52	71,5	3,53*
5''	75,7	3,81 (m)	75,8	3,80 (ddd, 9,0, 5,4, 1,8)
6''	64,8	4,38 (dd, 12,0, 6,0)	64,7	4,41 (dd, 11,4, 5,4)
		4,68 (dd, 12,0, 1,8)		4,65 (brd, 11,4)
1'''	121,2	-	121,4	-
2''', 6'''	110,3	7,13 (s)	110,2	7,13 (s)
3''', 5'''	146,5	-	146,5	-
4'''	139,9	-	139,9	-
7'''	168,4	-	168,4	-

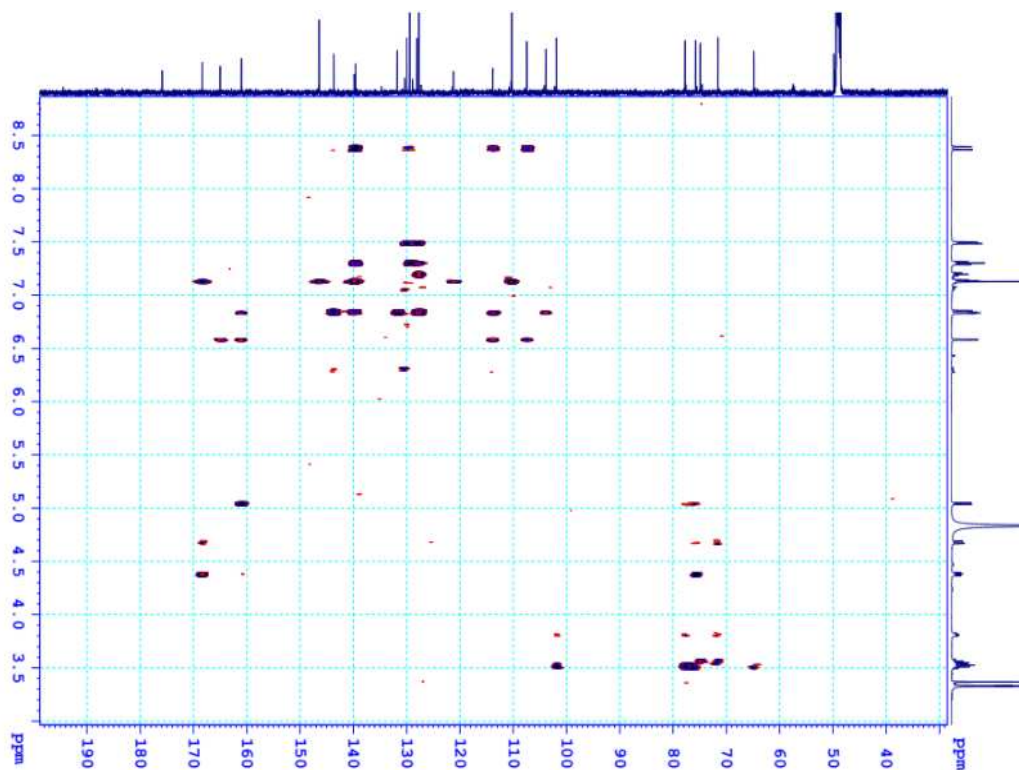
^ađo trong CD_3OD , ^b150MHz, ^c600MHz, * tín hiệu bị che lấp, nd tín hiệu không xác định được

Điều này được khẳng định thông qua tương tác HMBC giữa H-6'' (δ_{H} 4,38) với carbon carbonyl (δ_{C} 168,4). Hằng số tương tác $J_{\text{H-7/H-8}} = 16,2 \text{ Hz}$ đã xác định cấu hình *E* của liên kết đôi giữa C-7/C-8 [124] và $J_{\text{H-1''/H-2''}} = 7,8 \text{ Hz}$ xác định liên kết đường là dạng β . Tương tác giữa proton anomer H-1'' (δ_{H} 5,04)/H-4/H-6 (δ_{H} 6,83) với C-5 (δ_{C} 161,0) đã xác định vị trí liên kết của đường với khung stilbene tại C-5. Hơn nữa quá trình thủy phân acid đã thu được đường D-glucose được xác định bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC) so sánh với chất chuẩn [66, 125]. Từ dữ liệu phổ NMR 1 chiều và 2 chiều đã xác định hợp chất **SA2** là muối natri của 6''-O-

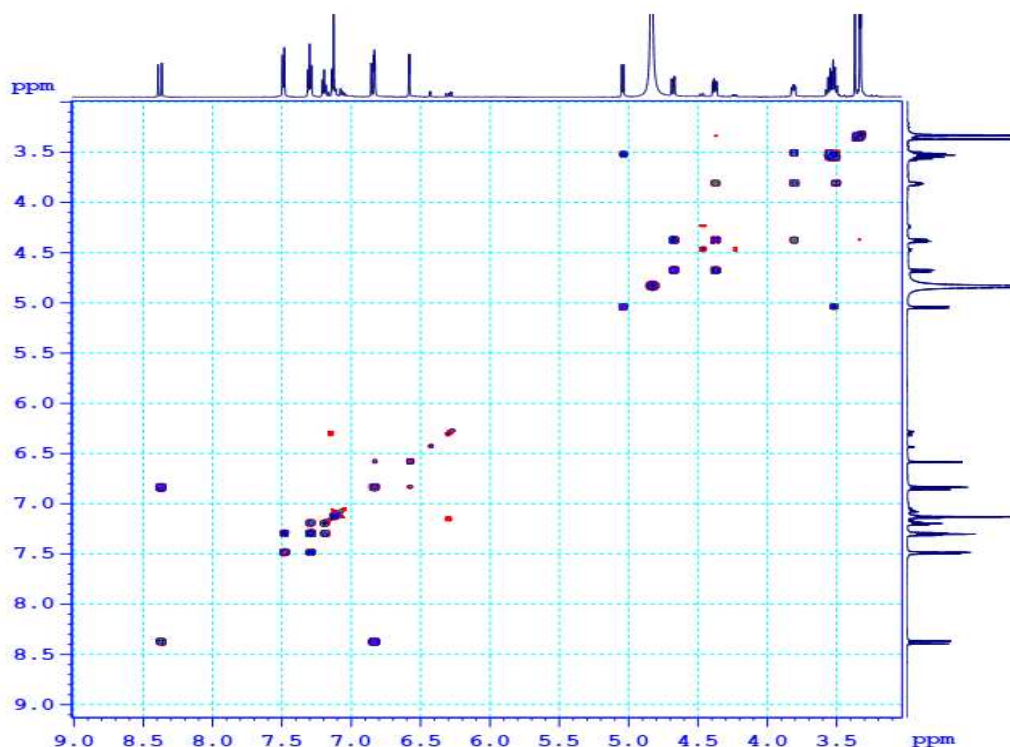
galloylglucopyranosylpinosylvic acid hay muối natri của 6''-O-galloylgaylussacin. Đây là hợp chất mới lần đầu tiên phân lập và được nhóm nghiên cứu đặt tên là syzyceroside B.



Hình 4.75. Phổ HSQC của hợp chất SA2



Hình 4.76. Phổ HMBC của hợp chất SA2

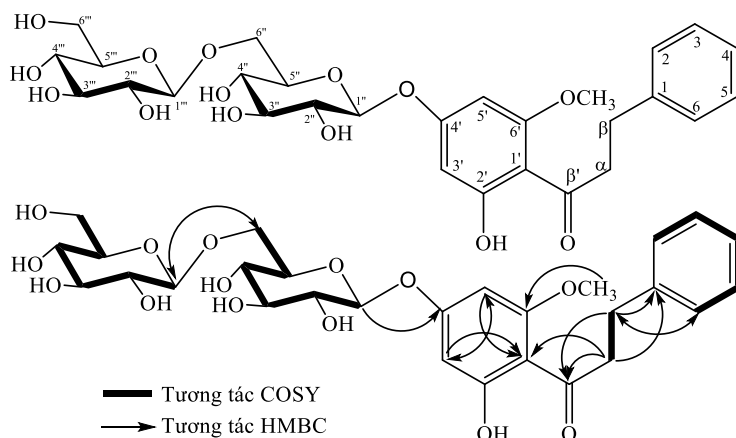


Hình 4.77. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất **SA2**

4.3.1.3. Hợp chất **SA3**: Syzyceroside C (6''-O-galloylglucopyranosylpinosylvic acid) (hợp chất mới)

Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SA3** rất giống với dữ liệu phổ của hợp chất **SA2** (Bảng 4.33) vì vậy chúng có cấu trúc hóa học giống nhau và điều này được khẳng định chắc chắn hơn dựa vào phổ 2 chiều HSQC, HMBC và COSY. Trên phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-MS xuất hiện pic ion giả phân tử m/z 569,1304 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (tính toán lý thuyết cho công thức $[\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{O}_{13}]^-$: 569,1301, $\Delta = -0,5$ ppm), m/z 571,1462 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (tính toán lý thuyết cho công thức $[\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_{13}]^+$: 571,1446, $\Delta = +0,7$ ppm), m/z 593,1271 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (tính toán lý thuyết cho công thức $[\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_{13}\text{Na}]^+$: 569,1300, $\Delta = -0,8$ ppm), điều này đã cho phép xác định công thức phân tử của **SA3** là $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_{13}$. Như vậy, điểm khác biệt duy nhất giữa hợp chất **SA3** so với **SA2** là về khối lượng phân tử và hợp chất **SA2** là dạng muối natri của hợp chất **SA3**. Hằng số tương tác $^3J_{\text{H-7/H-8}} = 16,2$ Hz giữa 2 proton H-7 (δ_{H} 8,33), H-8 (δ_{H} 6,83) và $J_{1'',2''} = 7,8$ Hz của proton anomer tại δ_{H} 5,05 đã xác định cấu hình *E* của liên kết đôi C-7/C-8 và dạng liên kết β của đường glycoside. Bởi vậy, hợp chất **SA3** được xác định là 6''-O-galloylglucopyranosylpinosylvic acid hay 6''-O-galloylgaylussacin. Đây là hợp chất mới và được nhóm nghiên cứu đặt tên là syzyceroside C có cấu trúc hoá học như Hình 4.71.

4.3.1.4. Hợp chất **SA4**: Syzyceroside D (4'-O-[β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-glucopyranosyl]oxy-2'-hydroxy-6'-methoxydihydrochalcone).



Hình 4.78. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC, COSY chính của hợp chất **SA4**

Hợp chất **SA4** thu được có dạng bột vô định hình không màu. Công thức phân tử của **SA4** là $C_{28}H_{36}O_{14}$ được xác định bằng phương pháp phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-MS dựa vào mảnh ion giả phân tử m/z 595,1995 $[M-H]^-$, m/z 631,1778 $[M+Cl]^-$ và m/z 614,2438 $[M+NH_4]^+$, đã xác định độ bất bão hòa là 11.

Bảng 4.34. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SA4**

C	δ_C^*	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J =$ Hz)	C	δ_C^*	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J =$ Hz)
1	142,9	143,0	-	1''	101,1	101,3	5,02 (d, 7,8)
2, 6	129,4	129,4	7,25 (dd, 11,4, 7,2)	2''	74,7	74,7	3,48
3, 5	129,4	129,4	7,29 (dd, 11,4, 4,8)	3''	78,1	77,8	3,49
4	127,0	127,0	7,17 (m)	4''	71,2	71,4	3,41
α	47,4	47,2	3,32 (m)	5''	77,6	77,4	3,78 (m)
β	31,7	31,9	2,97(d, 7,8)	6''	70,3	70,4	3,84 (dd, 12,0, 5,4) 4,19 (dd, 12,0, 2,4)
β'	207,0	206,4	-	1'''	105,1	105,1	4,37 (d, 7,8)
1'	108,3	107,8	-	2'''	75,1	75,1	3,24
2'	162,8	165,2	-	3'''	78,0	78,0	3,26
3'	132,3	98,0	6,34 (d, 2,4)	4'''	71,5	71,6	3,36
4'	157,3	164,3	-	5'''	77,8	78,0	3,36 (m)
5'	91,3	93,2	6,26 (d, 2,4)	6'''	62,7	62,8	3,69 (dd, 12,6, 5,4) 3,88 (dd, 12,0, 1,8)
6'	159,9	167,6	-	3'-OMe	61,5	-	-
				6'-OMe	56,8	56,5	3,91 (s)

^ađo trong CD_3OD , ^b150MHz, ^c600MHz, δ_C^* của salicifolioside A đo trong CD_3OD [126]

Trên phổ ^1H NMR của **SA4** xuất hiện tín hiệu của proton vòng thơm thể mono [δ_{H} 7,25 (2H, dd, $J = 11,4, 7,2$ Hz), 7,29 (2H, dd, $J = 11,4, 4,8$ Hz) và 7,17 (1H, m)], 2 tín hiệu triplet của 2 nhóm methylene lai hóa sp^3 [δ_{H} 2,97 (2H, t, $J = 7,8$ Hz) và 3,32 (2H, m)], tín hiệu của 2 proton ở vị trí meta của vòng thơm khác [δ_{H} 6,34 (1H, d, $J = 2,4$ Hz) và 6,26 (1H, d, $J = 2,4$ Hz)], và tín hiệu của 1 nhóm methoxy tại δ_{H} 3,91 (3H, s). Ngoài ra, trên phổ NMR còn xuất hiện tín hiệu của 2 proton anomer tại δ_{H} 5,02 (d, $J = 7,8$ Hz) và 4,37 (d, $J = 7,8$ Hz) đồng thời là tín hiệu của 12 proton của 2 đường sáu. Phổ ^{13}C NMR và HSQC cho thấy sự xuất hiện của 28 carbon trong đó 12 carbon của 2 vòng thơm, 2 carbon nhóm methylene (δ_{C} 47,2 và 31,9), 1 carbon carbonyl (δ_{C} 206,4), 1 carbon methoxy (δ_{C} 56,5) và các tín hiệu của 2 phân tử đường glucose. Dữ liệu NMR của **SA4** (Bảng 4.34) đặc trưng của một dẫn chất glycoside của chalcone và được so sánh với hợp chất salicifolioside A [126] cho thấy sự tương đồng ngoại trừ sự biến mất của nhóm methoxy ở vị trí C-3' trong **SA4** so với salicifolioside A. Tương tác HMBC giữa proton anomer H-1'' (δ_{H} 5,02) với C-4' (δ_{C} 164,3) xác định vị trí đường liên kết với phần aglycone tại C-4'. Đường glucose thứ 2 liên kết với đường thứ nhất tại C-6'' do xuất hiện tương tác trên phổ HMBC giữa proton anomer H-1''' (δ_{H} 4,37) với C-6'' (δ_{C} 70,4). Hằng số tương tác lớn ($J = 7,8$ Hz) của 2 proton anomer δ_{H} 5,02 và 4,37 cho thấy cả 2 đường đều liên kết dạng β . Đường glucose được xác định là D-glucose nhờ phương pháp thủy phân acid và xác định góc quay cực dương [66]. Từ dữ liệu phổ NMR 1 chiều và 2 chiều của **SA4** phân tích ở trên kết hợp so sánh với dữ liệu tương ứng của hợp chất salicifolioside A [126] có thể xác định hợp chất **SA4** là 4'-O-[β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-glucopyranosyl]oxy-2'-hydroxy-6'-methoxydihydrochalcone. Đây là hợp chất mới và được nhóm nghiên cứu đặt tên là syzyceroside D.

4.3.1.5. Hợp chất **SA5**: *Pinosylvic acid 5-O- β -D-glucoside* (Gaylussacin)

Hợp chất **SA5** thu được dạng bột vô định hình màu trắng ngà. Công thức phân tử của **SA5** là $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_9$ được xác định bằng phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-MS với pic ion giả phân tử m/z 419,1337 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\Delta = 0$ ppm). Dữ liệu phổ NMR của **SA5** (Bảng 4.35) có những giá trị đặc trưng giống với hợp chất **SA1** với 2 vòng thơm, liên kết đôi (C7/C-8), 1 phân tử đường glucose và nhóm carboxyl. Phân tử đường gắn với phần aglycone tại C-5 dựa vào tương tác HMBC giữa proton anomer H-1'' (δ_{H} 5,01) với C-5 (δ_{C} 160,9). Hằng số tương tác lớn của proton anomer $J = 7,2$ Hz xác định liên kết đường glucose là dạng β . Dữ liệu phổ NMR của **SA5** được so sánh dữ liệu phổ tương ứng của hợp chất gaylussacin [124] cho thấy sự tương đồng. Vì vậy, hợp chất **SA5** được xác định là gaylussacin có cấu trúc như Hình 4.64.

Bảng 4.35. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SA5**, **SA6** và hợp chất tham khảo

C	Hợp chất SA5			Hợp chất SA6		
	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J =$ Hz)	δ_C^*	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J =$ Hz)
1	139,8	143,5	-	140,89	140,9	6,86 (t, 1,8)
2	110,1	113,9	-	107,32	107,4	-
3	161,0	164,6	-	160,52	160,5	-
4	103,0	104,1	6,53 (d, 2,4)	104,65	104,7	6,52 (t, 1,8)
5	160,2	160,9	-	159,68	159,7	-
6	105,7	106,9	6,89 (d, 2,4)	108,71	108,7	6,69 (t, 1,8)
7 (α)	127,9	131,7	8,42 (d, 16,2)	129,60	129,6	7,06 (d, 16,2)
8 (β)	130,5	130,0	6,92 (d, 16,2)	130,06	130,1	7,12 (d, 16,2)
COOH	171,3	176,1	-	-	-	-
1'	137,0	139,6	-	138,71	138,7	-
2', 6'	126,6	127,7	7,56 (d, 7,2)	127,59	127,6	7,54 (d, 7,2)
3', 5'	128,8	129,5	7,32 (t, 7,8)	129,70	129,6	7,36 (dd, 7,2, 1,8)
4'	127,8	128,1	7,21 (t, 7,8)	128,66	128,6	7,25 (m)
1''	100,0	101,8	5,01 (d, 7,2)	102,40	102,4	4,93 (d, 7,8)
2''	73,2	74,9	3,53	74,95	75,0	3,48 (dd, 9,0, 7,8)
3''	76,6	77,9	3,54 (t, 9,0)	78,04	78,2	3,49 (dd, 9,0, 9,6)
4''	69,8	71,4	3,46 (t, 9,0)	71,48	71,5	3,41 (dd, 9,6, 8,4)
5''	77,3	78,2	3,50 (m)	78,27	78,1	3,50 (m)
6''	60,7	62,5	3,76 (dd, 12,0, 5,4)	62,59	62,6	3,96 (dd, 12,0, 2,4)
			3,94 (dd, 12,0, 1,8)			3,74 (dd, 12,0, 6,0)

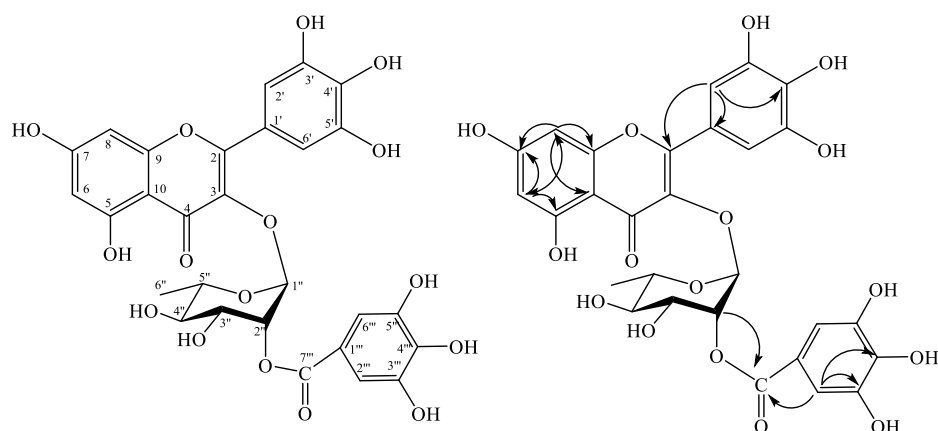
^ađo trong CD_3OD , ^b150MHz, ^c600MHz, $\delta_C^{\#}$ của gaylussacin đo trong $DMSO-d_6$ [124], δ_C^* của 3,5-dihydroxy-stilbene-3-O- β -D-glucoside đo trong CD_3OD [127].

4.3.1.6. Hợp chất **SA6**: Pinosilvin 3-O- β -D-glucopyranoside

Hợp chất **SA6** thu được có dạng bột vô định hình màu vàng nhạt. Công thức phân tử là $C_{20}H_{22}O_7$ được xác định bằng phương pháp phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-MS dựa vào pic ion giả phân tử m/z 373,1294 $[M-H]^-$ ($\Delta = -0,2$ ppm) và m/z 409,1060 $[M+Cl]^-$ ($\Delta = 0$ ppm). Dữ liệu phổ NMR của **SA6** giống với hợp chất **SA5** ngoại trừ việc biến mất của nhóm carboxyl trong hợp chất **SA6** so với **SA5**. Hằng số tương tác $J = 7,8$ Hz của proton anomer đã xác định liên kết dạng β của đường glucopyranose. Vị trí liên kết của đường với phần aglycone được xác định là liên kết O-glycopyranosyl ở vị trí C-3 do tương tác HMBC giữa proton anomer H-1'' (δ_H 4,93) với C-3 (δ_C 160,5). Dữ liệu phổ NMR của **SA6** (Bảng 4.35) được so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất 3,5-dihydroxy-stilbene-3-O- β -D-glucoside [127] thấy có sự tương đồng. Vì vậy có thể kết luận hợp chất **SA6** phân lập được chính là pinosilvin 3-

O- β -D-glucopyranoside (hay 3,5-dihydroxy-stilbene-3-*O*- β -D-glucoside) [127] có cấu trúc hoá học thể hiện trên Hình 4.64.

4.3.1.7. Hợp chất SA7: Myricetin-3-*O*-(2''-*O*-galloyl)- α -L-rhamnopyranoside



Hình 4.79. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất SA7

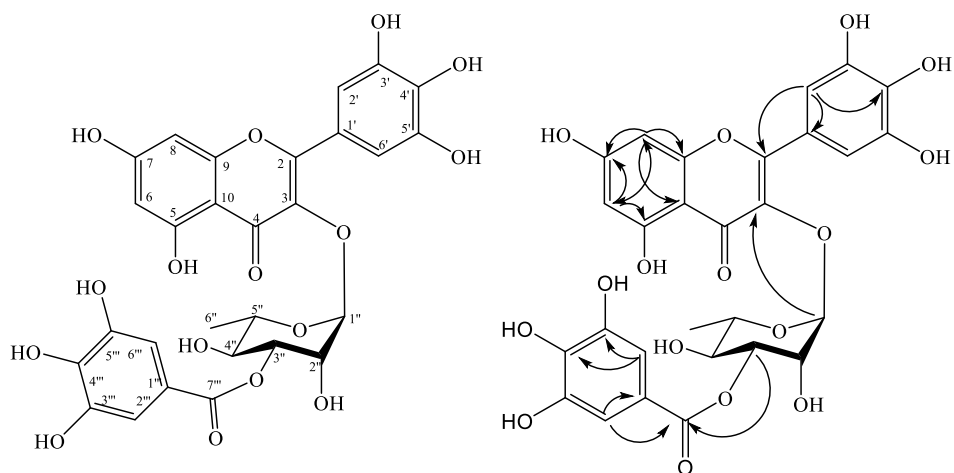
Bảng 4.36. Số liệu phổ NMR của hợp chất SA7, SA8 và hợp chất tham khảo

C	$\delta_C^{\#}$	Hợp chất SA7		Hợp chất SA8	
		$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	-	-	-	-	-
2	159,71	159,4	-	159,4	-
3	135,03	135,7	-	136,4	-
4	178,03	179,4	-	179,6	-
5	162,37	163,2	-	163,2	-
6	99,20	99,9	6,21 (d, 1,8)	99,8	6,23 (d, 1,8)
7	165,03	165,9	-	165,9	-
8	94,14	94,7	6,38 (d, 1,8)	94,7	6,39 (d, 1,8)
9	157,76	158,5	-	158,5	-
10	105,20	105,8	-	105,9	-
1'	121,25	121,8	-	121,9	-
2', 6'	109,88	109,6	7,02 (s)	109,6	7,03 (s)
3', 5'	146,14	146,9	-	146,9	-
4'	137,23	138,0	-	137,9	-
1''	99,29	100,5	5,53 (d, 1,2)	103,7	5,32 (d, 1,2)
2''	72,91	73,5	5,65 (dd, 3,0, 1,8)	70,9	4,51 (dd, 3,0, 1,2)
3''	70,10	72,2	4,07 (d, 3,0, 9,0)	72,3	5,28 (dd 9,0, 3,0)
4''	73,23	73,9	3,50	75,4	3,71 (t, 9,0)
5''	71,60	70,8	3,54 (m)	70,0	3,73 (m)
6''	17,01	17,8	1,07 (d, 6,0)	17,7	1,04 (d, 6,0)
1'''	121,25	121,3	-	121,7	-
2''', 6'''	109,11	110,4	7,10 (s)	110,5	7,20 (s)
3''', 5'''	145,70	146,4	-	146,4	-
4'''	139,28	140,0	-	139,9	-
7'''	166,83	167,5	-	168,4	-

^aĐo trong CD_3OD , ^b150 MHz, ^c600MHz, $\delta_C^{\#}$ của 2''-gallic ester của myricitrin đo trong CD_3OD [128].

Hợp chất **SA7** thu được có dạng bột vô định hình màu vàng nhạt. Trên phổ proton của **SA7** xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của 3 vòng thơm, bao gồm 2 tín hiệu doublet tại δ_H 6,21 và 6,38 ở vị trí *meta* với hằng số tương tác nhỏ $J = 1,8$ Hz đặc trưng cho 1 vòng thơm thể tetra (vòng A), tín hiệu singlet tại δ_H 7,02 (2H) (vòng B) và δ_H 7,10 (2H) là của vòng thơm thể đối xứng khác. Tín hiệu của proton anomer tại δ_H 5,53 (d, $J = 1,2$ Hz) và 1 tín hiệu doublet của nhóm methyl tại δ_H 1,07 đặc trưng cho đường rhamnose. Trên phổ ^{13}C NMR xuất hiện 28 tín hiệu của carbon trong đó 15 tín hiệu đặc trưng của flavonol với đặc trưng là 2 vòng thơm, 1 nhóm carbonyl tại δ_C 179,4, 2 carbon olefin bậc 4 liên kết oxy tại δ_C 159,4 và 137,5. Ngoài ra, trên phổ carbon còn xuất hiện tín hiệu 6 carbon của đường rhamnose đặc trưng bởi nhóm methyl tại δ_C 17,8 và 7 carbon của nhánh galloyl đặc trưng bởi nhóm carbonyl (δ_C 167,5) và vòng thơm thể đối xứng (δ_C 110,4-146,4). Tương tác HMBC giữa proton anomer H-1'' (δ_H 5,53) với C-3 (δ_C 135,7) đã xác định đường liên kết với phần aglycone tại C-3, tương tác giữa H-2'' (δ_H 5,65) với C-7''' (δ_C 167,5) xác định vị trí liên kết của phần galloyl với phần đường tại C-2'' bằng liên kết ester. Hằng số tương tác nhỏ $J = 1,2$ Hz của proton anomer đã xác định liên kết của đường là dạng α . Dữ liệu phổ NMR của **SA7** được so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất 2''-gallic ester của myricitrin (flavonoid F) [128] cho thấy sự phù hợp. Vì vậy hợp chất **SA7** được xác định là myricetin-3-*O*-(2''-*O*-galloyl)- α -L-rhamnopyranoside [128, 129].

4.3.1.8. Hợp chất **SA8**: Myricetin-3-*O*-(3''-*O*-galloyl)- α -L-rhamnopyranoside

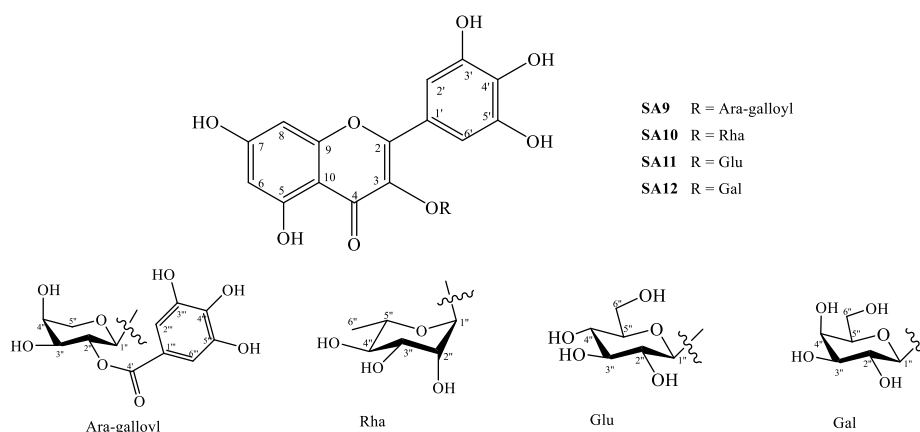


Hình 4.80. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của hợp chất **SA8**

Hợp chất **SA8** thu được cũng có dạng bột vô định hình màu vàng nhạt. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SA8** (Bảng 4.36) rất giống với hợp chất **SA7** với những tín hiệu đặc trưng của flavonol thể, một phân tử đường rhamnose và 1 nhánh galloyl. Vị trí liên kết của đường rhamnose với phần aglycone được xác định cũng là C-3 giống hợp chất **SA7** thông qua tương tác HMBC giữa proton anomer H-1'' (δ_H 5,32) với C-

3 (δ_C 136,4). Hằng số tương tác của proton anomer $J = 1,2$ Hz xác định liên kết của đường là dạng α . Điểm khác của **SA8** so với **SA7** là vị trí của nhánh galloy của **SA8** được xác định là liên kết với phần đường rhamnose ở vị trí C-3''' thông qua tương tác HMBC giữa H-3'' (δ_H 5,28) với C-7''' (δ_C 168,4) thay vì gắn ở C-2''' như trong **SA7**. Từ dữ liệu phổ của hợp chất **SA8** kết hợp so sánh với dữ liệu phổ tương ứng của hợp chất myricetin-3-*O*-(3''-*O*-galloyl)- α -L-rhamnopyranoside [128, 129] có thể xác định **SA8** chính là myricetin-3-*O*-(3''-*O*-galloyl)- α -L-rhamnopyranoside.

4.3.1.9. Hợp chất **SA9**: Myricetin 3-*O*-(2''-*O*-galloyl)- α -arabinopyranoside.



Hình 4.81. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SA9**, **SA10**, **SA11** và **SA12**

Bảng 4.37. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SA9** và hợp chất tham khảo

C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)	C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	-	-	-	1''	101,82	100,9	5,61 (d, 6,0)
2	156,38	158,5	-	2''	71,89	74,0	5,47 (dd, 7,2, 6,0)
3	131,02	135,2	-	3''	66,31	71,8	3,92
4	177,60	179,0	-	4''	70,78	68,9	3,93
5	161,30	163,1	-	5''	64,57	66,1	3,52 (13,2, 3,6) 3,92
6	98,81	99,7	6,17 (d, 1,2)	1'''	120,71	121,4	-
7	164,35	165,7	-	2''', 6'''	108,87	110,6	7,23 (s)
8	93,57	94,5	6,34 (d, 1,2)	3''', 5'''	145,64	146,4	-
9	156,53	158,3	-	4'''	138,07	140,0	-
10	103,99	105,8	-	7'''	167,67	167,9	-
1'	119,97	121,9	-				
2', 6'	108,59	109,9	7,14 (s)				
3', 5'	145,48	146,4	-				
4'	136,91	138,0	-				

^aĐo trong CD_3OD , ^b150 MHz, ^c600MHz, $\delta_C^{\#}$ của hợp chất myricetin 3-*O*- β -D-(2''-galloyl) arabinopyranoside đo trong $DMSO-d_6$ [130].

Hợp chất **SA9** thu được có dạng bột vô định hình màu vàng nhạt. Công thức phân tử là $C_{27}H_{22}O_{16}$ được xác định bằng phương pháp phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-MS với pic ion giả phân tử m/z 603,0971 $[M+H]^+$ ($\Delta = + 1,6$ ppm), m/z 601,0837 $[M-H]^-$ ($\Delta = - 0,3$ ppm). Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SA9** (Bảng 4.37) cũng có những đặc trưng của myricetin, nhánh galloyl giống như 2 hợp chất **SA7**, **SA8**. Điểm khác biệt của **SA9** so với 2 hợp chất **SA7** và **SA8** là ở phân tử đường. Tín hiệu của proton anomer xuất hiện tại δ_H 5,61 (d, $J = 6,0$ Hz, H-1'') cùng với tín hiệu của 5 carbon trên phổ ^{13}C -NMR trong đó 4 carbon oxymethine tại δ_C 100,9, 74,0, 71,8, 68,9 và 1 carbon oxymethylene tại δ_C 66,1 đặc trưng của đường arabinose. Đồng thời dữ liệu phổ NMR của phần đường này được so sánh với dữ liệu phần đường trong hợp chất kaempferol 3-*O*- α -arabinopyranoside-2''-gallate [131] và quercetin 3-*O*- α -arabinopyranoside-2''-gallate [132] cho thấy sự tương đồng. Do đó có thể xác định phần đường này là arabinopyranose. Với đường năm arabinopyranose thì hằng số tương tác $J = 7,2$ Hz xác định là liên kết dạng α , khác so với các đường sáu khác. Phần đường arabinose liên kết với phần aglycone tại C-3 do độ dịch chuyển hóa học của carbon olefin C-3 này về phía trường thấp hơn δ_C 135,2 so với C-3 không bị thế ở hợp chất **SL8** (kaplanin) có δ_C 104,8. Phần galloyl liên kết ester với phần đường tại C-2'' giống như hợp chất **SA7** và được xác định bởi độ dịch chuyển hóa học về phía trường thấp trong phổ proton của H-2'' (δ_H 5,47) trong **SA9** so với không thế (δ_H 3 - 4). Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **SA9** (Bảng 4.37) được so sánh với hợp chất myricetin 3-*O*- β -D-(2''-galloyl) arabinopyranoside [130] thấy tương đồng về độ dịch chuyển hóa học nhưng về định hướng liên kết đường thì ngược lại. Vì vậy, có thể kết luận hợp chất **SA9** là myricetin 3-*O*-(2''-galloyl)- α -arabinopyranoside.

4.3.1.10. Hợp chất **SA10**: Myricetin-3-*O*- α -L-rhamnopyranoside

Hợp chất **SA10** phân lập được có dạng bột vô định hình màu vàng nhạt. Phổ NMR của hợp chất **SA10** cũng có các tín hiệu đặc trưng của myricetin aglycone và phần đường rhamnose giống hợp chất **SA7** và **SA8**. Tín hiệu của anomer tại δ_C 103,6 / δ_H 5,34 (d, $J = 1,2$ Hz) và nhóm methyl tại δ_C 17,6 / δ_H 0,99 (3H, d, $J = 6,0$ Hz) đặc trưng cho đường rhamnose. Tuy nhiên, khác với hợp chất **SA7**, **SA8**, trên phổ của hợp chất **SA10** không xuất hiện tín hiệu của nhánh galloyl. Liên kết của đường rhamnose với aglycone là ở vị trí C-3 giống **SA7**, **SA8** vì khi so sánh dữ liệu phổ của **SA10** với **SA7** và **SA8** thấy có sự phù hợp. Hằng số tương tác nhỏ $J = 1,2$ Hz của proton anomer tại δ_H 5,34 đã xác định liên kết đường rhamnose là dạng α . Vì vậy, có thể kết luận hợp chất **SA10** là myricetin-3-*O*- α -L-rhamnopyranoside [129] có cấu trúc hoá học như Hình 4.81.

Bảng 4.38. Số liệu phổ NMR của hợp chất SA10

C	$\delta_{C^{a,b}}$	$\delta_{H^{a,c}}$ (độ bội, $J =$ Hz)	C	$\delta_{C^{a,b}}$	$\delta_{H^{a,c}}$ (độ bội, $J =$ Hz)
1	-	-	1'	121,9	-
2	159,4	-	2', 6'	109,6	6,97 (s)
3	136,3	-	3', 5'	146,8	-
4	179,6	-	4'	137,9	-
5	163,1	-	1''	103,6	5,34 (d, 1,2)
6	99,8	6,21 (d, 1,8)	2''	72,0	4,25 (dd, 3,0, 1,2)
7	165,8	-	3''	72,1	3,82 (dd, 9,0, 3,0)
8	94,7	6,37 (d, 2,4)	4''	73,4	5,46 (t, 9,0)
9	158,5	-	5''	71,9	3,53 (m)
10	105,9	-	6''	17,6	0,99 (d, 6,0)

^aĐo trong CD₃OD, ^b150 MHz, ^c600MHz4.3.1.11. Hợp chất SA11: Myricetin-3-O- β -D-glucopyranoside

Bảng 4.39. Số liệu phổ NMR của hợp chất SA11, SA12 và hợp chất tham khảo

C	Hợp chất SA11			Hợp chất SA12		
	$\delta_C^{\#}$	$\delta_{C^{a,b}}$	$\delta_{H^{a,c}}$ (độ bội, $J =$ Hz)	δ_C^*	$\delta_{C^{a,b}}$	$\delta_{H^{a,c}}$ (độ bội, $J =$ Hz)
2	158,97	158,7	-	156,6	158,7	-
3	135,79	135,7	-	134,1	136,0	-
4	179,44	179,3	-	177,7	177,4	-
5	163,03	163,0	-	161,6	163,0	-
6	99,89	100,0	6,25 (d, 2,4)	99,1	99,9	6,22 (d, 1,8)
7	165,98	166,1	-	164,7	166,1	-
8	94,67	94,8	6,44 (d, 1,8)	93,7	94,7	6,40 (d, 2,4)
9	158,41	158,3	-	156,6	158,4	-
10	105,70	105,6	-	104,2	105,6	-
1'	121,97	122,0	-	120,3	121,7	-
2', 6'	110,02	110,0	7,34 (s)	108,9	110,0	7,40 (s)
3', 5'	146,47	146,5	-	145,7	146,4	-
4'	138,06	138,0	-	137,0	138,1	-
1''	104,38	104,0	5,39 (d, 7,8)	102,4	105,6	5,21 (d, 7,8)
2''	75,72	75,7	3,52 (dd, 9,0, 7,8)	71,6	73,3	3,85 (dd, 9,0, 7,8)
3''	78,40	78,5	3,40 (t, 9,0)	73,7	75,1	3,63 (dd, 9,0, 3,0)
4''	71,11	71,1	3,46 (t, 9,0)	68,3	70,1	3,89 (brd, 3,0)
5''	78,20	78,2	3,28 (ddd, 9,0, 5,4, 2,4)	76,3	77,2	3,5 (dd, 6,6, 6,0)
6''	62,47	62,5	3,64 (d, 11,4, 5,4)	60,4	62,0	3,62
			3,76 (d, 11,4, 2,4)			3,68 (dd, 11,4, 6,0)

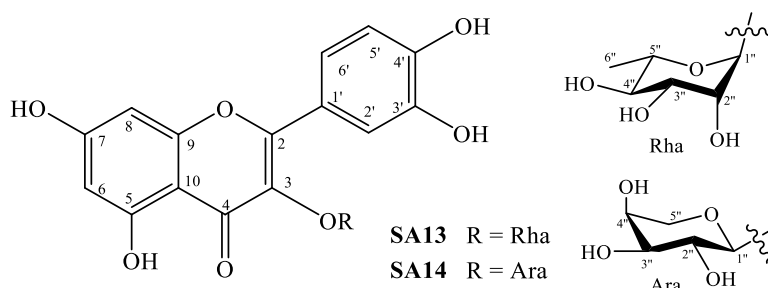
^ađo trong CD₃OD, ^b150 MHz, ^c600MHz, $\delta_C^{\#}$ của myricetin 3-glucoside đo trong CD₃OD (5% DMSO-d₆) [133], δ_C^* của myricetin 3-O- β -D-galactopyranoside đo trong DMSO-d₆ [134].

Hợp chất **SA11** thu được có dạng bột vô định hình màu vàng nhạt. Phổ NMR của **SA11** cũng xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của myricetin bao gồm tín hiệu của 2 vòng thơm thể tetra tại $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ 6,25 (d, $J = 2,4$ Hz)/100,0, 6,44 (d, $J = 1,8$ Hz)/94,8 và 7,34 (2H, s)/110,0, 2 carbon olefinic tại δ_{C} 135,7 và 158,7, 1 carbonyl tại δ_{C} 179,3. Tín hiệu của đường glucose đặc trưng bởi proton anomer tại δ_{H} 5,39 (d, $J = 7,8$ Hz), carbon anomer tương ứng tại δ_{C} 104,0 và nhóm oxymethylene tại δ_{C} 62,5/ δ_{H} 3,64 (dd, $J = 11,4, 5,4$ Hz)/3,76 (dd, $J = 11,4, 2,4$ Hz). Vị trí liên kết của đường với aglycone tại C-3 do cũng tương đồng về độ dịch chuyển hóa học giống với **SA7** đã phân tích ở trên. Hằng số tương tác của proton anomer $J = 7,8$ Hz xác định dạng liên kết của đường glucose là β . Dữ liệu phổ NMR của **SA11** (Bảng 4.39) được so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất myricetin 3-glucoside [133] thấy có sự tương đồng. Vì vậy, có thể kết luận hợp chất **SA11** chính là myricetin 3- O - β -glucopyranoside (Hình 4.81).

4.3.1.12. Hợp chất **SA12**: Myricetin-3- O - β -D-galactopyranoside

Hợp chất **SA12** thu được có dạng bột vô định hình màu vàng nhạt. Phổ NMR của hợp chất **SA12** giống với **SA11** (Bảng 4.39) với các tín hiệu đặc trưng của phần aglycone là myricetin và đường hexose. Điểm khác biệt giữa **SA12** so với **SA11** là hằng số tương tác J của proton H-4'' trong phần đường. Trong hợp chất **SA12** hằng số tương tác $J_{\text{H-3}/\text{H-4}} = 3,0$ Hz nhỏ hơn nhiều so với hằng số tương tác $J_{\text{H-3}/\text{H-4}} = 9,0$ Hz của **SA11** vì vậy định hướng của proton H-4'' trong hợp chất **SA12** sẽ ngược lại so với **SA11**. Hơn nữa, kết hợp so sánh hằng số tương tác $J_{\text{H-1}/\text{H-2}} = 7,8$ Hz và $J_{\text{H-3}/\text{H-4}} = 3,0$ Hz của hợp chất **SA12** với đường β -D-galactopyranose ($J_{\text{H-1}/\text{H-2}} = 7,8$ Hz và $J_{\text{H-3}/\text{H-4}} = 3,0$ Hz) [135] cho thấy sự trùng khớp. Vì vậy có thể xác định phân tử đường trong **SA12** chính là β -D-galactopyranoside. Từ dữ liệu phổ NMR của **SA12** kết hợp so sánh với dữ liệu phổ hợp chất myricetin-3- O - β -galactopyranoside [134] có thể kết luận hợp chất **SA12** chính là myricetin-3- O - β -D-galactopyranoside (Hình 4.81).

4.3.1.13. Hợp chất **SA13**: quercetin-3- O - α -rhamnopyranoside (Quercitrin)



Hình 4.82. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SA13**, **SA14**

Hợp chất **SA13** thu được có dạng bột vô định hình màu vàng. Phổ NMR của hợp chất **SA13** cho thấy các tín hiệu đặc trưng của quercetin. Trên phổ ^1H NMR xuất

hiện tín hiệu của 1 vòng thơm thế tetra tại δ_H 6,21 (s, H-6) và 6,38 (s, H-8), 1 vòng thơm thế 3 nhóm thế tại δ_H 6,92 (d, $J = 7,8$ Hz, H-5'), 7,30 (d, $J = 7,8$ Hz, H-6') và 7,35 (s, H-2'). Trên phổ ^{13}C NMR xuất hiện tín hiệu tương ứng của 5 carbon thơm bị oxy hóa tại δ_C 161,3 (C-5), 164,4 (C-7), 158,4 (C-9) (vòng A) và δ_C 145,2 (C-3'), 148,5 (C-4'); 2 carbon olefin bị oxy hóa tại δ_C 157,3 (C-2), 134,2 (C-3); 1 carbon carbonyl tại δ_C 177,7 (C-4).

Bảng 4.40. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SA13**, **SA14** và các hợp chất tham khảo

C	Hợp chất SA13			Hợp chất SA14		
	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{a,d}$ (độ bội, $J =$ Hz)	δ_C^*	$\delta_C^{b,c}$	$\delta_H^{b,d}$ (độ bội, $J =$ Hz)
2	156,4	157,3	-	159,4	158,6	-
3	134,4	134,2	-	136,4	135,7	-
4	177,7	177,7	-	180,2	179,4	-
5	161,2	161,3	-	163,8	163,0	-
6	98,6	98,8	6,21 (s)	100,8	99,9	6,20 (s)
7	164,0	164,4	-	167,0	166,1	-
8	93,5	93,7	6,38 (s)	95,6	94,8	6,39 (s)
9	157,0	157,3	-	159,2	158,4	-
10	104,2	104,1	-	106,4	105,6	-
1'	121,0	121,1	-	123,7	122,9	-
2'	115,4	115,5	7,35 (s)	118,2	117,5	7,76 (s)
3'	145,1	145,2	-	146,7	145,9	-
4'	148,3	148,5	-	150,7	149,9	-
5'	115,8	115,7	6,92 (d, 7,8)	116,9	116,2	6,88 (d, 7,8)
6'	121,0	120,8	7,30 (d, 7,8)	123,8	123,0	7,58 (d, 7,8)
1''	101,9	101,9	5,37 (d, 1,8)	105,5	104,7	5,16 (d, 6,0)
2''	70,4	70,4	4,24 (dd, 3,0, 1,8)	73,7	72,9	3,92 (dd, 8,5, 6,0)
3''	70,6	70,6	3,77 (dd, 9,0, 3,0)	74,9	74,2	3,66 (brd, 8,5)
4''	71,5	71,2	3,44 (t, 9,0)	69,9	69,1	3,83 (br s)
5''	70,1	70,1	3,36 (m)	67,7	67,0	3,46 (d, 11,4)
						3,84 (d, 11,4)
6''	17,3	17,5	0,96 (d, 6,6)	-	-	-

^ađo trong $\text{DMSO}-d_6$, ^b CD_3OD , ^c150 MHz, ^d600 MHz, $\delta_C^{\#}$ của quercetin-3-O-rhamnopyranoside đo trong $\text{DMSO}-d_6$ [136], δ_C^* của guaijaverin đo trong CD_3OD [137].

Phần đường rhamnose của **SA13** được xác định bởi tín hiệu anomer tại δ_C 101,9/ δ_H 5,37 (s) và tín hiệu của 1 nhóm methyl tại δ_C 17,5/ δ_H 0,96 (d, $J = 6,6$ Hz). Vị trí liên kết của đường với phần aglycone quercetin được cho là ở C-3 do độ dịch chuyển hóa học trên phổ ^{13}C NMR của **SA13** tại δ_C giống với các hợp chất **SA7**-

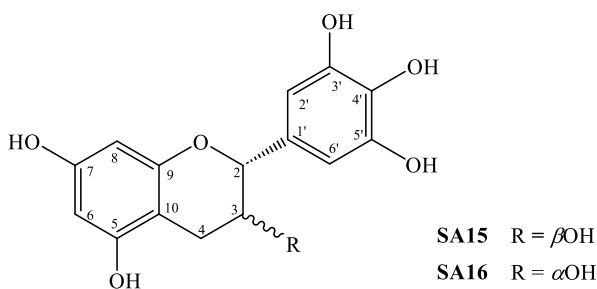
SA12 đã phân tích ở trên. Hằng số tương tác J nhỏ (singlet) của proton anomer đã xác định liên kết của đường là dạng α -glycoside. Dữ liệu phổ NMR của **SA13** (Bảng 4.40) được với so sánh dữ liệu phổ của hợp chất quercitrin [136] cho thấy sự phù hợp. Vì vậy, có thể kết luận hợp chất **SA13** là quercitrin.

4.3.1.14. Hợp chất **SA14**: *Quercetin-3-O- α -L-arabinopyrannoside* (*Guaijaverin*)

Hợp chất **SA14** có dạng bột vô định hình màu vàng. Dữ liệu phổ NMR phần aglycone quercetin của **SA14** cũng giống với hợp chất **SA13** (Bảng 4.40). Điểm khác biệt giữa 2 hợp chất này là ở phần đường. Phần đường của **SA14** có những đặc trưng của arabinopyranosid giống với **SA9** với tín hiệu của 6 proton (1 proton anomer tại δ_H 5,16 (d, $J = 6,0$ Hz) và 2 proton nhóm methylene tại δ_H 3,46 (d, $J = 11,4$ Hz), 3,84 (d, $J = 11,4$ Hz) và 3 proton nhóm oxy methine tại δ_H 3,66, 3,83 và 3,92) và tín hiệu cộng hưởng của 5 carbon (1 carbon anomer tại δ_C 104,7, 1 carbon methylene tại δ_C 67,0 và 3 carbon nhóm oxymethine tại δ_C 69,1, 72,9 và 74,2). Đường arabinose liên kết với phần aglycone ở C-3 giống như **SA13** và hằng số $J = 6,0$ Hz xác định liên kết của đường là dạng α , khác với định hướng của các đường hexose khác. Dữ liệu phổ NMR của **SA14** (Bảng 4.40) được so sánh với dữ liệu phổ tương ứng của hợp chất quercetin 3-O- α -L-arabinopyrannoside [137] cho thấy có sự tương đồng. Vì vậy, có thể kết luận hợp chất **SA14** chính là quercetin 3-O- α -L-arabinopyrannoside (*guaijaverin*) (Hình 4.82).

3.1.1.15. Hợp chất **SA15**: (+)-*Gallocatechin*

Hợp chất **SA15** thu được dạng bột màu trắng.



Hình 4.83. Cấu trúc hóa học của hợp chất **SA15**, **SA16**

Phổ NMR của hợp chất **SA15** trùng khớp với hợp chất **SP14** phân lập được từ loài *S.bullockii* với các tín hiệu đặc trưng của một flavanol. Trên phổ proton xuất hiện tín hiệu của 2 vòng thơm tại δ_H 5,94, 5,89 (mỗi tín hiệu của 1H, d, $J = 2,4$ Hz) (vòng A) và δ_H 6,42 (2H, s) (vòng B); 1 nhóm methylene tại δ_H/δ_C (2,53, 2,84)/28,1; 2 nhóm methine oxy của carbon lai hóa sp^3 tại δ_H/δ_C 3,99 (ddd, $J = 7,8, 7,2, 5,4$ Hz)/68,7, 4,56 (d, $J = 7,4$ Hz)/82,8. Hằng số tương tác giữa 2 proton H-2 và H-3 ($J_{H-2/H-3} = 7,2$ Hz) xác định cấu hình *trans* của 2 proton trong vòng này. Từ dữ liệu phổ

của **SA15** kết hợp so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất (+)-gallocatechin [122] có thể kết luận, hợp chất **SA15** chính là (+)-gallocatechin.

Bảng 4.41. Số liệu phổ NMR của hợp chất SA15, SA16 và hợp chất tham khảo

C	Hợp chất SA15			Hợp chất SA16		
	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,e}$ (độ bội, $J =$ Hz)	δ_C^*	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,e}$ (độ bội, $J =$ Hz)
2	82,62	82,8	4,55 (d, 7,2)	79,46	79,9	4,78 (s)
3	68,22	68,7	3,99 (ddd, 7,8, 7,2, 5,4)	67,03	67,5	4,19 (dd, 4,2, 3,0)
4	28,33	28,1	2,53 (dd, 16,2, 7,8) 2,84 (dd, 16,2, 5,4)	28,82	29,2	2,74 (dd, 16,2, 3,0) 2,87 (dd, 16,2, 4,2)
5	156,72	156,8	-	157,09	157,7	-
6	95,33	95,3	5,94 (d, 2,4)	95,76	95,9	5,93 (d, 2,4)
7	157,08	157,8	-	157,52	158,0	-
8	96,00	95,5	5,89 (d, 2,4)	96,25	96,4	5,95 (d, 2,4)
9	157,55	157,5	-	157,52	157,3	-
10	100,47	100,7	-	99,93	100,1	-
1'	131,39	131,5	-	131,56	131,5	-
2', 6'	107,20	107,2	6,42 (s)	106,77	107,0	6,54 (s)
3', 5'	146,14	146,8	-	146,14	146,7	-
4'	133,19	134,0	-	132,94	133,6	-

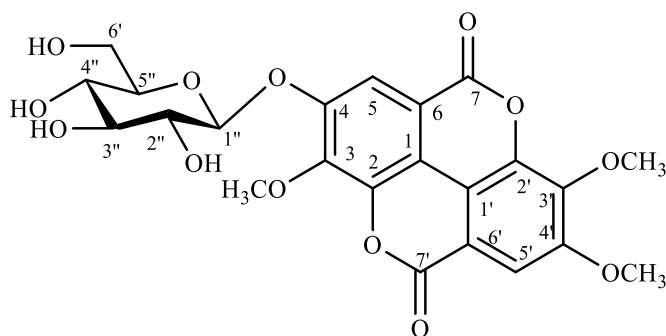
^ađo trong CD_3OD , ^b150 MHz, ^c600MHz, $\delta_C^{\#}$ của (+)-gallocatechin và δ_C^* của (-)-epigallocatechin đo trong $(CD_3)_2CO$ [122].

3.1.1.16. Hợp chất SA16: (-)-Epigallocatechin

Hợp chất **SA16** thu được cũng có dạng bột vô định hình màu trắng. Phổ NMR của hợp chất **SA16** khá tương đồng với hợp chất **SA15** về giá trị cộng hưởng carbon và proton đặc trưng của gallocatechin (Bảng 4.41). Điểm khác biệt của hai hợp chất là ở hằng số tương tác giữa 2 proton H-2 và H-3. Ở hợp chất **SA16**, hằng số tương tác $J_{H-2/H-3} \sim 0$ Hz rất nhỏ so với hợp chất **SA15** $J_{H-2/H-3} = 7,2$ Hz đã xác định cấu hình *cis* của 2 proton này trong hợp chất **SA16**. Dữ liệu phổ NMR của **SA16** được so sánh với dữ liệu phổ của hợp chất (-)-epigallocatechin [122] cho thấy sự phù hợp. Do đó, hợp chất **SA16** được xác định là (-)-epigallocatechin (Hình 4.83).

3.1.1.17. Hợp chất SA17: Ellagic acid 3,3',4'-tri-O-methyl ether-4-O- β -D-glucospyranoside.

Hợp chất **SA17** thu được ở dạng tinh thể màu trắng.



Hình 4.84. Cấu trúc của hợp chất **SA17**

Công thức phân tử của hợp chất **SA17** là $C_{23}H_{22}O_{13}$ được xác định bằng phương pháp phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-MS dựa vào píc ion giả phân tử m/z 507,1134 $[M+H]^+$ ($\Delta = -0,2$ ppm), m/z 524,1395 $[M+NH_4]^+$ ($\Delta = +0,7$ ppm), m/z 529,0972 $[M+Na]^+$ ($\Delta = -3,6$ ppm), m/z 541,0753 $[M+Cl]^-$ ($\Delta = +0,2$ ppm). Trên phổ NMR của **SA17** xuất hiện 2 tín hiệu singlet của proton thơm tại δ_H 7,66 (1H, s) và δ_H 7,85 (1H, s), 3 tín hiệu singlet của nhóm 3 nhóm methoxy tại δ_H 4,02 (3H, s), 4,06 (3H, s) và 4,11 (3H, s), tín hiệu của proton anomer tại δ_H 5,17 (d, $J = 7,2$ Hz) và 6 proton khác của đường sáu tại δ_H 3,70, 3,51, 3,43, 3,30 ($\times 2$) và 3,22.

Bảng 4.42. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SA17** và hợp chất tham khảo

C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)	C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$)
1	114,98	112,9	-	7'	158,10	158,2	-
2	141,30	141,2	-	3-OCH ₃	62,06	61,7	4,02 (s)
3	141,56	141,7	-	3'-OCH ₃	61,80	61,3	4,06 (s)
4	151,28	151,9	-	4'-OCH ₃	56,64	56,8	4,11 (s)
5	113,34	112,7	7,85 (s)	1''	98,80	101,3	5,17 (d, 7,2)
6	112,36	112,3	-	2''	70,50	73,3	3,43
7	158,10	158,4	-	3''	72,40	77,3	3,45 (d, 1,8)
1'	112,17	112,0	-	4''	67,90	69,5	3,42 (d, 5,4)
2'	141,23	141,2	-	5''	72,00	76,5	3,23 (d, 5,4)
3'	140,90	140,9	-	6''	61,85	60,5	3,71 (dd, 12,0, 3,0) 3,51 (dd, 12,0, 5,4)
4'	154,60	154,3	-	-C=O(Ac)	169,2-170,80		
5'	107,65	107,6	7,66 (s)	- Me (Ac)	20,30-20,47		
6'	114,98	113,7	-				

^aĐo trong DMSO- d_6 , ^b150 MHz, ^c600MHz, $\delta_C^{\#}$ của 4-O-[β -D-glucopyranosyl-tetraacetate]-3,3',4'- tri-O-methylellagic acid đo trong CDCl₃ [138].

Phổ carbon xuất hiện tín hiệu của 23 carbon, trong đó 12 carbon thơm của 2 vòng benzene và 2 carbon carbonyl tại δ_C 158,2 và 158,4 của 2 vòng lactone là đặc trưng cho acid gallic [139], 6 tín hiệu của đường glucose tại δ_C 60,5, 69,5, 73,3, 76,5,

77,3 và 101,3 (C anomer), 3 tín hiệu của nhóm methoxy tại δ_C 56,8, 61,3 và 61,7. Dữ liệu phổ NMR phần aglycone của hợp chất **SA17** được so sánh với phần aglycone của hợp chất 4-*O*-[β -D-glucopyranosyl-tetraacetate]-3,3',4'-tri-*O*-methylellagic acid [138] thấy có sự tương đồng ngoại trừ 4 nhóm thế acetate ở phần đường không có mặt trong **SA17**. Phần đường của **SA17** được so sánh với đường sáu của hợp chất **SA13** (gallactose) và **SA12** (glucose) thấy tương đồng với đường glucose của **SA12**. Hằng số tương tác $J = 7,2$ Hz của proton anomer tại 5,17 đã xác định dạng liên kết của đường là β . Từ dữ liệu phổ NMR của **SA17** (Bảng 4.42) có thể kết luận hợp chất này là ellagic acid 3,3',4'-tri-*O*-methyl ether-4-*O*- β -D-glucospyranoside.

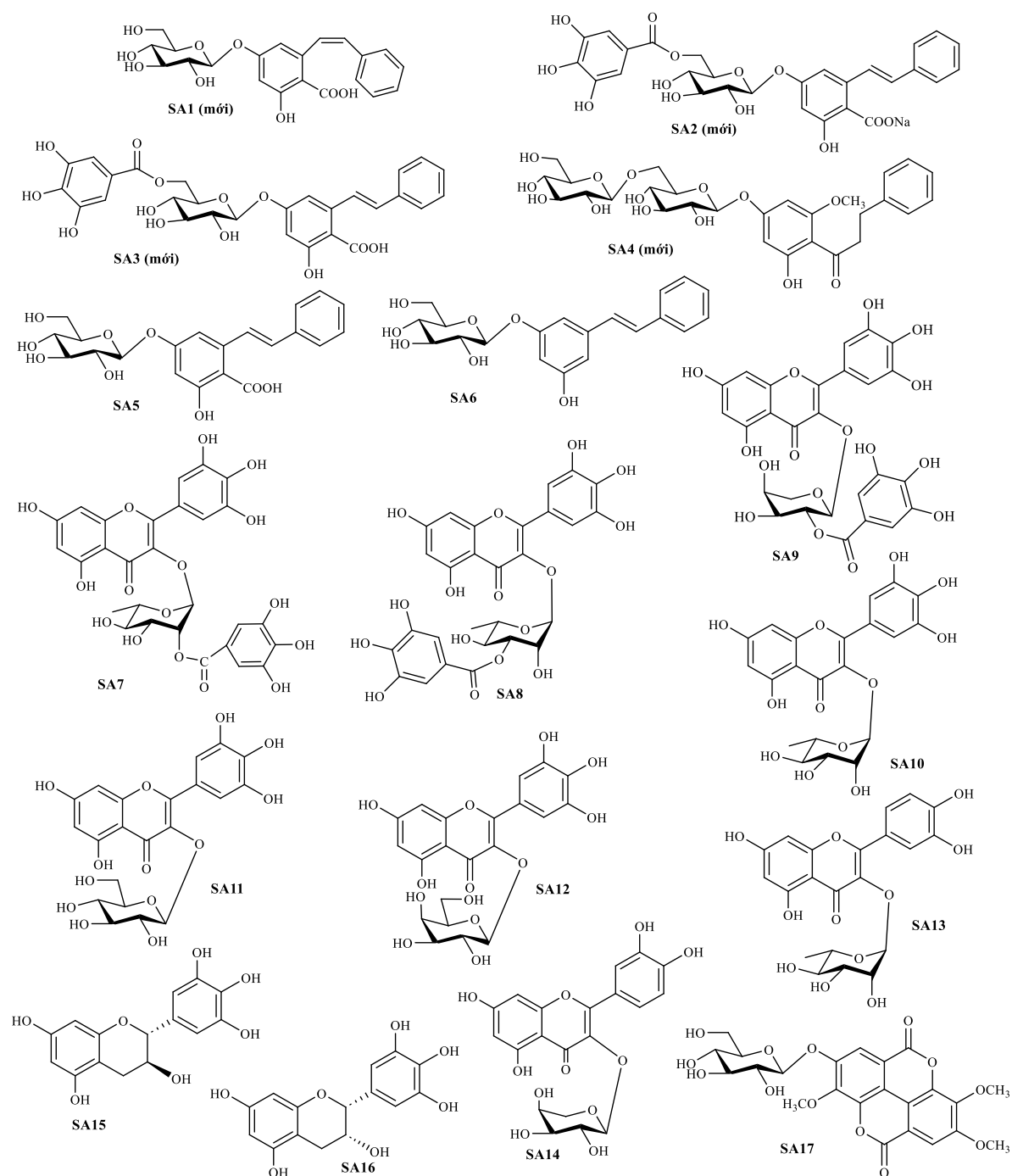
Trong số 17 hợp chất phân lập được từ cặn ethyl acetate của loài *S. attopuense* có cấu trúc điển hình là khung flavonoid (12 hợp chất), còn lại là khung stilbene (6 hợp chất). Điểm đặc biệt là các hợp chất flavonoid đều ở dạng dẫn chất đường glycoside (với các loại đường phổ biến là glucose, ngoài ra còn có rhamnose, arbinose và gallactose) và hợp chất stilbene có sự tồn tại cả cấu hình *Z/E* và đa phần là các dẫn xuất glucoside của cấu hình *E*.

Cấu trúc hoá học của các hợp chất phân lập được từ loài *S. attopuense* được tổng hợp ở Hình 4.85.

4.3.2. Hoạt tính ức chế NO của các hợp chất phân lập từ loài *S. attopuense*

Các hợp chất **SA1-SA17** được tiến hành thử hoạt tính ức chế quá trình sản sinh NO trên dòng tế bào RAW 264.7 đã được kích hoạt bởi LPS theo phương pháp đã được mô tả trong mục 2.2.3. Tại nồng độ 100 μ M của các chất phân lập từ loài *S. attopuense* không thể hiện độc tính tế bào đáng kể trong thử nghiệm theo phương pháp MTT. Do đó, mức độ sản sinh NO trong môi trường tế bào được đo trong sự có mặt của các hợp chất tại dãy nồng độ (0,8, 4,0, 20,0 và 100 μ M). Kết quả thử hoạt tính kháng viêm ở Bảng 3.3 cho thấy các hợp chất **SA1-SA3**, **SA5** và **SA6** là những dẫn chất khung stilbene có khả năng ức chế sự sản sinh NO trên dòng tế bào RAW 264.7 đã được kích hoạt bởi LPS với các giá trị IC_{50} tương ứng: $18,37 \pm 1,38$, $31,23 \pm 2,18$, $35,12 \pm 2,53$, $28,24 \pm 1,79$ và $34,89 \pm 2,13 \mu$ M so với đối chứng dương (dexamethasone) có IC_{50} là $15,37 \pm 1,42 \mu$ M. Hợp chất mới **SA1** có cấu hình *Z* (*cis*) tại liên kết đôi C7/C8 thể hiện hoạt tính tốt hơn hẳn các hợp chất **SA2**, **SA3**, **SA5** và **SA6** có cấu hình *E* (*trans*). Các hợp chất **SA7**, **SA8**, **SA10**, **SA15**, **SA16** ức chế rất yếu sự sản sinh NO với giá trị IC_{50} trong khoảng từ 76,39 đến 95,14. Các hợp chất còn lại được cho là không có hoạt tính kháng viêm do IC_{50} lớn hơn 100 μ M. Kết quả này cho thấy hợp chất khung stilbene đóng vai trò quan trọng trong việc ức chế sự

sản sinh NO trên dòng tế bào RAW264.7 kích thích bởi LPS, đặc biệt là hợp chất có cấu hình Z (*cis*) có hoạt tính được cải thiện rõ.



Hình 4.85. Cấu trúc của các hợp chất SA1-SA17

KẾT LUẬN

Đây là công trình nghiên cứu đầu tiên về thành phần hóa học và hoạt tính ức chế sự sản sinh NO trên dòng tế bào RAW264.7 của 3 loài *S. cersiforme* thu hái ở tỉnh Vĩnh Phúc, *S. bullockii* và *S. attopuense* thu hái tỉnh Quảng Trị. Bằng cách sử dụng kết hợp các phương pháp sắc ký và các phương pháp phổ hiện đại đã phân lập và xác định cấu trúc 54 hợp chất trong đó có 9 hợp chất mới từ 3 loài: *S. cersiforme*, *S. bullockii* và *S. attopuense*.

1. Kết quả nghiên cứu về thành phần hóa học

- Từ lá của loài *S. cersiforme* đã phân lập và xác định cấu trúc 20 hợp chất (**SL1-SL20**), bao gồm 2 hợp chất mới **SL1** (5,7-dihydroxy-2-isopropyl-6,8-dimethyl-4H-chromen-4-one), **SL2** (5,7-dihydroxyflavanone 7-O- β -D-(6'-O-galloyl)glucopyranoside) và 18 hợp chất đã biết (**SL3-SL20**): pinocembrin-7-O- β -D-glucopyranoside, strobopinin, demethoxymatteucinol, (2S)-hydroxynaringenin-7-O- β -D-glucopyranoside, afzelin, quercetin, kaplanin, endoperoxide G3, vomifoliol, litseagermacrane, 3-epibetulinic acid, betulonic acid, schleicheol 2, (7S,8R)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol, benzyl-6'-O-galloyl- β -D-glucopyranoside, 3-methoxy-4-hydroxyphenol 1-O- β -D-(6'-O-galloyl)-glucopyranoside, secoisolariciresinol.

- Từ lá và cành của loài *S. bullockii* đã phân lập và xác định cấu trúc 17 hợp chất (**SP1-SP17**), bao gồm 3 hợp chất mới (**SP1-SP3**) được đặt tên là syzybulloside (A-C) và 14 hợp chất đã biết (**SP4-SP17**): chebuloside II, 2 α ,3 β ,6 β ,23-tetrahydroxyurs-12-en-28-oic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester, amarusine A, bergenin, 11-O-galloylbergenin, icaraside B2, (3S,5R,6S,7E,9S)-megastigman-7-ene-3,5,6,9-tetraol, actinidioionoside, actinidioionoside 6'-O-gallate, phloridzosid, (+)-catechin, (+)-galloocatechin, methyl gallate.

- Từ lá và cành của loài *S. attopuense* đã phân lập và xác định cấu trúc 17 hợp chất (**SA1-SA17**), bao gồm 4 chất mới (**SA1-SA4**) được đặt tên là syzyceroside A-D và 13 hợp chất đã biết (**SA5-SA17**): quadranoside IV, pinosilvin 3-O- β -D-glucopyranoside, gaylussacin, myricetin-3-O-(2''-O-galloyl)- α -L-rhamnopyranoside, myricetin-3-O-(3''-O-galloyl)- α -L-rhamnopyranoside, myricetin 3-O- β -D-(2''-galloyl)- α -arabinopyranoside, myricetin-3-O- α -L-rhamnopyranoside, myricetin-3-O- β -D-glucopyranoside, myricetin-3-O- β -D-galactopyranoside, quercitrin, guaijaverin, (+)-galloocatechin, ellagic acid 3,3',4'-tri-O-methyl ether 4-O- β -D-glucopyranoside.

2. Kết quả nghiên cứu về hoạt tính ức chế sự sản sinh NO

Đã đánh giá hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của dòng tế bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS của 54 hợp chất phân lập được từ 3 loài *S. cerasiforme*, *S. bullockii*, *S. attopuense*. Kết quả cho thấy những hợp chất dẫn chất glycoside của flavanone có hoạt tính ức chế đáng kể, các hợp chất terpenoid thể hiện hoạt tính tốt và các dẫn chất glycosidase của stilbene đóng vai trò quan trọng trong việc ức chế sự sản sinh NO trên dòng tế bào RAW264.7 kích thích bởi LPS.

- Trong số 20 hợp chất từ loài *S. cerasiforme*, hợp chất **SL1, SL2, SL5, SL6, SL10, SL17** có hoạt tính khá tốt với giá trị IC_{50} từ 6,69 đến 12,28 μM , **SL19** ức chế mức trung bình (IC_{50} 25,51 μM) so với chất đối chứng dương L-NMMA (IC_{50} = 32,50 μM). Các hợp chất còn lại thể hiện hoạt tính yếu hơn với giá trị IC_{50} =33,17 ~ 86,51 μM .

- Trong số 17 hợp chất phân lập từ loài *S. bullockii*, trừ hợp chất **SP11** có hoạt tính yếu, các hợp chất còn lại đều thể hiện hoạt tính mạnh với giá trị IC_{50} = 1,42 ~ 13,70 μM , thấp hơn so với đối chứng dương L-NMMA (IC_{50} = 33,8 μM).

- Trong số 17 hợp chất phân lập từ loài *S. attopuense*, hợp chất **SA1-SA3, SA5** và **SA6** có khả năng ức chế trung bình đối với sự sản sinh NO trên dòng tế bào RAW 264.7 được kích hoạt LPS với IC_{50} từ 18,37 đến 35,12 μM so với đối chứng dương dexamethasone (IC_{50} 15,37 μM). Các hợp chất **SA7, SA8, SA10, SA15, SA16** ức chế rất yếu với IC_{50} = 76,39 ~ 95,14 μM . Các hợp chất còn lại không thể hiện khả năng ức chế sự sản sinh NO với IC_{50} > 100 μM .

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- Đây là nghiên cứu đầu tiên về thành phần hóa học và hoạt tính ức chế sự sản sinh NO trên dòng tế bào RAW264.7 của 3 loài *S. cerasiforme*, *S. bullockii*, *S. attopense*.

- Đã phân lập và xác định được 2 hợp chất mới từ loài *S. cerasiforme*: **SL1** (5,7-dihydroxy-2-isopropyl-6,8-dimethyl-4*H* chromen-4-one) và **SL2** (5,7-dihydroxyflavanone 7-*O*- β -D-(6''-*O*-galloyl glucopyranoside). Cả hai hợp chất này đều thể hiện hoạt tính tốt với giá trị IC₅₀ tương ứng là 12,28 và 8,52 μ M.

- Đã phân lập và xác định được 3 hợp chất mới từ loài *S. bullockii* (syzybulloside A-C). Các hợp chất mới này đều thể hiện hoạt tính ức chế NO khá tốt với giá trị IC₅₀ tương ứng là 11,58, 13,61 và 6,93, μ M. Ngoài ra, hợp chất **SP4** cũng thể hiện hoạt tính ức chế NO tốt với IC₅₀ = 7,09 μ M.

- Đã phân lập và xác định được 4 hợp chất mới từ loài *S. attopense* (syzyceroside A-D). Trong đó 3 hợp chất **SA1** (syzyceroside A), **SA2** (syzyceroside B), **SA3** (syzyceroside C) thể hiện hoạt tính trung bình còn **SA4** (syzyceroside D) không thể hiện hoạt tính ức chế sự sản sinh NO.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Bui Hai Ninh**, Duong Thi Dung, Bui Huu Tai, Pham Hai Yen, Nguyen Xuan Nhiem, Truong Thi Thu Hien, Do Thi Trang, Nguyen Van Tuyen, Le Tuan Anh, Nguyen Thi Hoai, Phan Van Kiem. *New isopropyl chromone and flavanone glucoside compounds from the leaves of Syzygium cerasiforme (Blume) Merr. & L.M.Perry and their inhibition of nitric oxide production*. Chemistry & Biodiversity, 2023, doi.org/10.1002/cbdv.202201048.
2. Bui Huu Tai, **Bui Hai Ninh**, Pham Hai Yen, Duong Thi Dung, Nguyen Huy Hoang, Nguyen Xuan Nhiem, Nguyen Van Tuyen, Le Tuan Anh, Phan Van Kiem. *New nitric oxide production inhibitors from Syzygium bullockii*. Journal of Natural Medicines, 2023, doi: 10.1007/s11418-023-01725-7.
3. Phan Van Kiem, **Bui Hai Ninh**, Bui Huu Tai, Nguyen Xuan Nhiem, Pham Thi Hai Yen, Nguyen Huy Hoang, Do Thi Trang, Duong Thi Dung, Nguyen Van Tuyen, Le Tuan Anh. *Undescribed phenolic glycoside from Syzygium attopuense and their inhibition of nitric oxide production*. Chemistry & Biodiversity, 2023, doi: 10.1002/cbdv.202301037.
4. **Bui Hai Ninh**, Duong Thi Dung, Nguyen Van Tuyen, Bui Huu Tai, Phan Van Kiem. *Chemical constituents of Syzygium cerasiforme leaves and their nitric oxide inhibitory activity in LPS-activated RAW264.7 cells*. Vietnam Journal of Chemistry, 2023, doi: 10.1002/vjch.202300107.

DANH MỤC TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Tiến Bản, Nguyễn Khắc Khôi, V.X. Phương, 2005, *Danh lục các loài thực vật Việt Nam*, Nhà xuất bản Nông nghiệp, Hà Nội.
2. A.H. Memon, Z. Ismail, F.S. Al Suede, A.F. Aisha, M.S. Hamil, M.A. Saeed, M. Laghari, A.M. Majid, 2015, Isolation, characterization, crystal structure elucidation of two flavanones and simultaneous RP-HPLC determination of five major compounds from *Syzygium campanulatum* Korth, *Molecules*, 20(8), 14212-14233.
3. G. Annadurai, B.R.P. Masilla, S. Jothiramshekar, E. Palanisami, S. Puthiyapurayil, A.K. Parida, 2012, Antimicrobial, antioxidant, anticancer activities of *Syzygium caryophyllatum* (L.) Alston, *International Journal of Green Pharmacy*, 6(4), 285-288.
4. B. Abera, L. Adane, F. Mamo, 2018, Phytochemical investigation the root extract of *Syzygium guineense* and isolation of 2, 3, 23-trihydroxy methyl oleanate, *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 7(2), 3104-3111.
5. T. Manaharan, D. Appleton, H.M. Cheng, U.D. Palanisamy, 2012, Flavonoids isolated from *Syzygium aqueum* leaf extract as potential antihyperglycaemic agents, *Food Chemistry*, 132(4), 1802-1807.
6. E.C. Amor, I.M. Villaseñor, A. Yasin, M.I. Choudhary, 2004, Prolyl Endopeptidase Inhibitors from *Syzygium samarangense* (Blume) Merr. & L. M. Perry, *Zeitschrift für Naturforschung C*, 59, 86-92.
7. E.C. Amor, I.M. Villaseñor, S.A. Nawaz, M.S. Hussain, I. Choudhar, 2005, A dihydrochalcone from *Syzygium samarangense* with anticholinesterase activity, *Philippine Journal of Science*, 134(2), 105.
8. A. Subarnas, A. Diantini, R. Abdulah, A. Zuhrotun, Y.E. Hadisaputri, I.M. Puspitasari, C. Yamazaki, H. Kuwano, H. Koyama, 2015, Apoptosis induced in MCF-7 human breast cancer cells by 2', 4'-dihydroxy-6-methoxy-3, 5-dimethylchalcone isolated from *Eugenia aquea* Burm f. leaves, *Oncology letters*, 9(5), 2303-2306.
9. T.L. Nguyen, A. Rusten, M.S. Bugge, K.E. Malterud, D. Diallo, B.S. Paulsen, H. Wangensteen, 2016, Flavonoids, gallotannins and ellagitannins in *Syzygium guineense* and the traditional use among Malian healers, *Journal of Ethnopharmacology*, 192, 450-458.
10. M.J. Simirgiotis, S. Adachi, S. To, H. Yang, K.A. Reynertson, M.J. Basile, R.R. Gil, I.B. Weinstein, E.J. Kennelly, 2008, Cytotoxic chalcones and antioxidants from the fruits of *Syzygium samarangense* (Wax Jambu), *Food Chemistry*, 107(2), 813-819.
11. Y.C. Kuo, L.M. Yang, L.C. Lin, 2004, Isolation and immunomodulatory effect of flavonoids from *Syzygium samarangense*, *Planta Medica*, 70(12), 1237-1239.

12. M. Sobeh, G. Petruk, S. Osman, M.A. El Raey, P. Imbimbo, D.M. Monti, M. Wink, 2019, Isolation of myricitrin and 3, 5-di-O-methyl gossypetin from *Syzygium samarangense* and evaluation of their involvement in protecting keratinocytes against oxidative stress via activation of the Nrf-2 pathway, *Molecules*, 24(9), 1-14.
13. M.I. Nassar, A.H. Gaara, A.H. El Ghorab, A. Farrag, H. Shen, E. Huq, T.J. Mabry, 2007, Chemical constituents of clove (*Syzygium aromaticum*, Fam. Myrtaceae) and their antioxidant activity, *Revista Latinoamericana de Química*, 35(3), 47-57.
14. I.I. Mahmoud, M.S. Marzouk, F.A. Moharram, M.R. El Gindi, A.M.P. Hassan, 2001, Acylated flavonol glycosides from *Eugenia jambolana* leaves, *Phytochemistry*, 58(8), 1239-1244.
15. G.I. Nonaka, Y. AiKo, K. Aritake, I. Nishioka, 1992, Tannins and related compounds. CXIX. Samarangenins a and b, novel proanthocyanidins with doubly bonded structures, from *Syzygium samarangens* and *S. aqueum*, *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 40(10), 2671-2673.
16. A. Nair, S. Krishnan, C. Ravikrishna, K. Madhusudanan, 1999, New and rare flavonol glycosides from leaves of *Syzygium samarangense*, *Fitoterapia*, 70(2), 148-151.
17. B. Ryu, H.M. Kim, J.H. Woo, J.H. Choi, D.S. Jang, 2016, A new acetophenone glycoside from the flower buds of *Syzygium aromaticum* (cloves), *Fitoterapia*, 115, 46-51.
18. Y.K. Hu, L. Wang, Y.Y. Li, M.J. Li, W. Xu, Y. Zhao, F. Li, Y. Zhao, 2018, Five new triterpenoids from *Syzygium samarangense* (Bl.) Merr. et Perry, *Phytochemistry Letters*, 25, 147-151.
19. C.Y. Ragasa, F.C. Franco Jr, D.D. Raga, C.C. Shen, 2014, Chemical constituents of *Syzygium samarangense*, *Der Pharma Chemica*, 6(3), 256-260.
20. I. Oladosu, L. Lawson, O. Aiyelaagbe, N. Emenyonu, O. Afieroho, 2017, Anti-tuberculosis lupane-type isoprenoids from *Syzygium guineense* Wild DC.(Myrtaceae) stem bark, *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(2), 148-152.
21. M. Kuroda, Y. Mimaki, T. Ohtomo, J. Yamada, T. Nishiyama, T. Mae, H. Kishida, T. Kawada, 2012, Hypoglycemic effects of clove (*Syzygium aromaticum* flower buds) on genetically diabetic KK-A y mice and identification of the active ingredients, *Journal of natural medicines*, 66(394-399).
22. J. Djoukeng, E. Abou-Mansour, R. Tabacchi, A. Tapondjou, H. Bouda, D. Lontsi, 2005, Antibacterial triterpenes from *Syzygium guineense* (Myrtaceae), *Journal of Ethnopharmacology*, 101(1-3), 283-286.

23. M.R. Alam, A.B. Rahman, M. Moniruzzaman, M.F. Kadir, M.A. Haque, M.R.U.H. Alvi, M. Ratan, 2012, Evaluation of antidiabetic phytochemicals in *Syzygium cumini* (L.) Skeels (Family: Myrtaceae), *Journal of applied pharmaceutical science*, 2(10), 094-098.
24. C.A. Simões Pires, S. Vargas, A. Marston, J.R. Ioset, M.Q. Paulo, A. Matheeussen, L. Maes, 2009, Ellagic acid derivatives from *Syzygium cumini* stem bark: investigation of their antiplasmodial activity, *Natural Product Communications*, 4(10), 1371-1376.
25. M.A.A. Sikder, M.A. Kaisar, M.S. Rahman, C.M. Hasan, A.J. Al Rehaily, M.A. Rashid, 2012, Secondary metabolites from seed extracts of *Syzygium cumini* (L.), *Physical Science*, 23(1), 83-87.
26. J. Yang, J.C. Su, X.P. Lei, X.J. Huang, D.M. Zhang, W.C. Ye, Y. Wang, 2018, Acylphloroglucinol derivatives from the leaves of *Syzygium samarangense* and their cytotoxic activities, *Fitoterapia*, 129, 1-6.
27. H. Osman, A.A. Rahim, N.M. Isa, N.M. Bakhir, 2009, Antioxidant activity and phenolic content of *Paederia foetida* and *Syzygium aqueum*, *Molecules*, 14(3), 970-978.
28. N. Saptarini, I.E. Herawati, 2017, Antioxidant activity of water apple (*Syzygium aqueum*) fruit and fragrant mango (*Mangifera odorata*) fruit, *Asian Journal of Pharmaceutical & Clinical Research*, 10, 54-56.
29. M. Madhavi, M.R. Ram, 2015, Phytochemical screening and evaluation of biological activity of root extracts of *Syzygium samarangense*, *International Journal of Pharmaceutical Research*, 5(4), 753-763.
30. S.O. Jimoh, L.A. Arowolo, K.A. Alabi, 2017, Phytochemical screening and antimicrobial evaluation of *Syzygium aromaticum* extract and essential oil, *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 6, 4557-4567.
31. V. Singh, C. Pahuja, M. Ali, S. Sultana, 2018, Analysis and bioactivities of essential oil of the flower buds of *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. et LM Perry, *Journal of Medicinal Plants Studies*, 6(6), 79-83.
32. R.M. Lima, H.C. Polonini, M.A. Brandão, F.J. Raposo, N.R. Raposo, R.C. Dutra, 2019, In vitro assessment of anti-aging properties of *Syzygium cumini* (L.) leaves extract, *Biomedical Journal of Scientific Technical Research*, 13(4), 10185-10191.
33. R. Rohadi, U. Santoso, S. Raharjo, I.I. Falah, 2017, Determination of Antioxidant Activity and Phenolic Compounds of Methanolic Extract of Java Plum (*Syzygium cumini* Linn.(Skeel) Seed, *Indonesian Food Nutrition Progress*, 14(1), 9-20.
34. I.C. Ezenyi, O.N. Mbamalu, L. Balogun, L. Omorogbe, F. Ameh, O. Salawu, 2016, Antidiabetic potentials of *Syzygium guineense* methanol leaf extract, *Journal of Phytopharmacology*, 5(4), 150-156.

35. S.E. Okhale, C.I. Buba, P. Oladosu, G.E. Ugbabe, J.A. Ibrahim, H.O. Egharevba, O.F. Kunle, 2018, Chemical characterization, antioxidant and antimicrobial activities of the leaf essential oil of *Syzygium guineense* (Willd.) DC. var. *Guineense* (Myrtaceae) from Nigeria, *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* 10(11), 41-349.
36. G. Rocchetti, L. Lucini, S.R. Ahmed, F.R. Saber, 2019, In vitro cytotoxic activity of six *Syzygium* leaf extracts as related to their phenolic profiles: An untargeted UHPLC-QTOF-MS approach, *Food Research International*, 126, e108715.
37. S.S. Yadav, G. Meshram, D. Shinde, R. Patil, S.M. Manohar, M.V. Upadhye, 2011, Antibacterial and anticancer activity of bioactive fraction of *Syzygium cumini* L. seeds, *Hayati Journal of Biosciences*, 18(3), 118-122.
38. K.V. Ratnam, R.V. Raju, 2008, In vitro antimicrobial screening of the fruit extracts of two *Syzygium* species (Myrtaceae), *Advances in Biological Research*, 2(1-2), 17-20.
39. N.A. Choironi, M.S. Fareza, 2018, Phytochemical screening and antibacterial activity of ethanolic extract of *Syzygium samarangense* leaves, *Jurnal Kartika Kimia*, 1(1), 1-4.
40. M. Moneruzzaman Khandaker, J.S. Md, N. Mat, A. Boyce, 2015, Bioactive constituents, antioxidant and antimicrobial activities of three cultivars of wax apple (*Syzygium samarangense* L.) fruits, *Research Journal of Biotechnology*, 10(1), 7-16.
41. A. Pandey, P. Singh, 2011, Antibacterial activity of *Syzygium aromaticum* (clove) with metal ion effect against food borne pathogens, *Asian Journal of Plant Science & Research*, 1(2), 69-80.
42. K. Prabakaran, G. Shanmugavel, 2017, Antidiabetic activity and phytochemical constituents of *Syzygium cumini* seeds in Puducherry region, South India, *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 9(7), 985-989.
43. M. Sobeh, M.F. Mahmoud, G. Petruk, S. Rezaq, M.L. Ashour, F.S. Youssef, A.M. El Shazly, D.M. Monti, A.B. Abdel Naim, M. Wink, 2018, *Syzygium aqueum*: A polyphenol-rich leaf extract exhibits antioxidant, hepatoprotective, pain-killing and anti-inflammatory activities in animal models, *Frontiers in Pharmacology*, 9, 566.
44. Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương, Nguyễn Thượng Dong, Đỗ Trung Đàm, Phạm Văn Hiến, Vũ Ngọc Lộ, Phạm Huy Mai, Phạm Kim Mãn, Đoàn Thị Nhu, Nguyễn Tập, T. Toàn., 2004, *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, Tập II, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật.
45. Đ.H. Bích, Đặng Quang Chung, Nguyễn Thượng Dong, Đỗ Trung Đàm, Phạm Văn Hiến, Vũ Ngọc Lộ, Phạm Huy Mai, Phạm Kim Mãn, Đoàn

- Thị Nhu, Nguyễn Tập, T. Toàn., 2004, *Cây thuốc và động vật làm thuốc*, Tập I, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật.
46. T.H. Khanh, P.H. Ban, T.M. Hoi, 2021, Chemical Composition of Essential Oils from the Leaves of *Syzygium Bullockii* and *Syzygium Tsoongii* in Ke Go Nature Reserve, Ha Tinh Province, *VNU Journal of Science: Natural Sciences and Technology*, 37(2), 18-23.
 47. L.T. Huong, B.B. Thinh, N.H. Hung, H.V. Phu, N.C. Hieu, D.N. Dai, 2023, Chemical composition, antimicrobial and larvicidal activities of essential oils of two *Syzygium* species from Vietnam, *Brazilian Journal of Biology*, 84, e270967.
 48. W.K. Soh, J. Parnell, 2015, A revision of *Syzygium* Gaertn.(Myrtaceae) in Indochina (Cambodia, Laos and Vietnam), *Adansonia*, 37(2), 179-275.
 49. R. Medzhitov, 2008, Origin and physiological roles of inflammation, *Nature*, 454(7203), 428-435.
 50. T. Williams, 1979, Prostaglandin E2, prostaglandin I2 and the vascular changes of inflammation, *British Journal of Pharmacology*, 65(3), 517.
 51. D. Granger, E. Senchenkova, 2010, *Inflammation and the Microcirculation* Morgan & Claypool Life Sciences.
 52. N.N. Lanh, V.Đ. Hoa, P.T.T. Anh, T.T. Chính, 2012, *Sinh lý bệnh học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
 53. C. Gerhartz, B. Heesel, J. Sasse, U. Hemmann, C. Landgraf, J. Schneider-Mergener, F. Horn, P.C. Heinrich, L. Graeve, 1996, Differential activation of acute phase response factor/STAT3 and STAT1 via the cytoplasmic domain of the interleukin 6 signal transducer gp130: I. Definition of a novel phosphotyrosine motif mediating STAT1 activation, *Journal of Biological Chemistry*, 271(22), 12991-12998.
 54. Y. Yin, S. Yao, Y. Hu, Y. Feng, M. Li, Z. Bian, J. Zhang, Y. Qin, X. Qi, L. Zhou, 2017, The immune-microenvironment confers chemoresistance of colorectal cancer through macrophage-derived IL6, *Clinical Cancer Research*, 23(23), 7375-7387.
 55. P.C. Heinrich, J.V. Castell, T. Andus, 1990, Interleukin-6 and the acute phase response, *Biochemical journal*, 265(3), 621.
 56. T.A.R.I. Kishimoto, 2005, Interleukin-6: from basic science to medicine - 40 years in immunology, *Annual Review Immunology*, 23(1-21).
 57. T. Horiuchi, H. Mitoma, S.-i. Harashima, H. Tsukamoto, T. Shimoda, 2010, Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents, *Rheumatology*, 49(7), 1215-1228.
 58. Y. Jiang, M. Yu, X. Hu, L. Han, K. Yang, H. Ba, Z. Zhang, B. Yin, X.P. Yang, Z. Li, 2017, STAT1 mediates transmembrane TNF-alpha-induced formation of death-inducing signaling complex and apoptotic signaling via TNFR1, *Cell Death Differentiation*, 24(4), 660-671.

59. M.L. Moss, S.-L.C. Jin, M.E. Milla, W. Burkhart, H.L. Carter, W.J. Chen, W.C. Clay, J.R. Didsbury, D. Hassler, C.R. Hoffman, 1997, Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumour-necrosis factor- α , *Letters to Nature*, 385(6618), 733-736.
60. L. Chen, H. Deng, H. Cui, J. Fang, Z. Zuo, J. Deng, Y. Li, X. Wang, L. Zhao, 2018, Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs, *Oncotarget*, 9(6), 7204 - 7218.
61. S. Yang, J. Wang, D.D. Brand, S.G. Zheng, 2018, Role of TNF–TNF receptor 2 signal in regulatory T cells and its therapeutic implications, *Frontiers in Immunology*, 9, 784.
62. S. Steeland, C. Libert, R.E. Vandenbroucke, 2018, A new venue of TNF targeting, *International journal of molecular sciences*, 19(5), 1442.
63. A.R. Amin, M. Attur, S.B. Abramson, 1999, Nitric oxide synthase and cyclooxygenases: distribution, regulation, and intervention in arthritis, *Current Opinion in Rheumatology*, 11(3), 202-209.
64. K. Seibert, Y. Zhang, K. Leahy, S. Hauser, J. Masferrer, W. Perkins, L. Lee, P. Isakson, 1994, Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(25), 12013-12017.
65. L. Jackson, K. Wu, Y. Mahida, D. Jenkins, M. Donnelly, C. Hawkey, 1998, COX-1 expression in human gastric mucosa infected with *Helicobacter pylori*: constitutive or induced, *Gastroenterology*, 114, A160.
66. L. Voutquenne Nazabadioko, R. Gevrenova, N. Borie, D. Harakat, C. Sayagh, A. Weng, M. Thakur, M. Zaharieva, M. Henry, 2013, Triterpenoid saponins from the roots of *Gypsophila trichotoma* Wender, *Phytochemistry*, 90, 114-127.
67. P.J. Tsai, T.H. Tsai, C.H. Yu, S.-C. Ho, 2007, Comparison of NO-scavenging and NO-suppressing activities of different herbal teas with those of green tea, *Food Chemistry*, 103(1), 181-187.
68. N.R. Bernardes, M. Heggdorne-Araújo, I.F. Borges, F.M. Almeida, E.P. Amaral, E.B. Lasunskiaia, M.F. Muzitano, D.B. Oliveira, 2014, Nitric oxide production, inhibitory, antioxidant and antimycobacterial activities of the fruits extract and flavonoid content of *Schinus terebinthifolius*, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 24, 644-650.
69. R.V. Marques, S.E. Sestito, F. Bourgaud, S. Miguel, F. Cailotto, P. Reboul, J.Y. Jouzeau, S. Rahuel Clermont, S. Boschi Muller, H.T. Simonsen, 2022, Anti-inflammatory activity of bryophytes extracts in LPS-stimulated RAW264. 7 murine macrophages, *Molecules*, 27(6), 1940.
70. S. Cheenpracha, E.J. Park, B. Rostama, J.M. Pezzuto, L.C. Chang, 2010, Inhibition of nitric oxide (NO) production in lipopolysaccharide (LPS)-

- activated murine macrophage RAW 264.7 cells by the norsesiterpene peroxide, epimuqubilin A, *Marine Drugs*, 8(3), 429-437.
71. W.Y. Tsui, G.D.P. Brown, 1996, Chromones and chromanones from *Baeckea frutescens*, *Phytochemistry*, 43(4), 871-876.
 72. S. Hammami, H.B. Jannet, A. Bergaoui, L. Ciavatta, G. Cimino, Z. Mighri, 2004, Isolation and structure elucidation of a flavanone, a flavanone glycoside and vomifoliol from *Echiochilon fruticosum* growing in Tunisia, *Molecules*, 9(7), 602-608.
 73. S. Antus, E. Baitz Gács, J. Kajtár, G. Snatzke, A.L. Tőkés, 1994, Circular dichroism and absolute configuration of Aza-and Thiaflavanones, *Liebigs Annalen der Chemie*, 5, 497-502.
 74. E. Garo, J.L. Wolfender, K. Hostettmann, W. Hiller, S. Antus, S. Mavi, 1998, Prenylated flavanones from *Monotes engleri*: On-line structure elucidation by LC/UV/NMR, *Helvetica Chimica Acta*, 81(3-4), 754-763.
 75. B.A. Bohm, 1998, *Introduction to flavonoids*, Harwood Academic Publishers.
 76. D. Slade, D. Ferreira, J.P. Marais, 2005, Circular dichroism, a powerful tool for the assessment of absolute configuration of flavonoids, *Phytochemistry*, 66(18), 2177-2215.
 77. H.H. Barakat, A.M. Souleman, S.A. Hussein, O.A. Ibrahiem, M.A. Nawwar, 1999, Flavonoid galloyl glucosides from the pods of *Acacia farnesiana*, *Phytochemistry*, 51(1), 139-142.
 78. L. Byrne, J. Cannon, D. Gawad, B. Joshi, B. Skelton, R. Toia, 1982, The crystal structure of (S)-(-)-6-Bromo-5, 7-dihydroxy-8-methyl-2-phenyl-2, 3-dihydro-4H-1-benzopyran-4-one [(-)-6-bromocryptostrobin] and a ¹³C NMR study of (±)-cryptostrobin and related substances. Revision of the structures of the natural products (±)-lawinal, unonal, 7-O-methylunonal and isounonal, *Australian Journal of Chemistry*, 35(9), 1851-1858.
 79. P. Basnet, S. Kadota, M. Shimizu, H.-X. Xu, T. Namba, 1993, 2'-Hydroxymatteucinol, a new C-methyl flavanone derivative from *Matteucia orientalis*; potent hypoglycemic activity in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rat, *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 41(10), 1790-1795.
 80. H.K. Kim, W.K. Jeon, B.S. Ko, 2000, Flavanone glycoside from the fruits of *Chaenomeles sinensis*, *Natural Product Sciences*, 6(2), 79-81.
 81. S.S. Lee, F.Y. Tsai, I.S. Chen, 1995, Chemical constituents from *Berchemia formosana*, *Journal of the Chinese Chemical Society*, 42(1), 101-105.
 82. M. Kaouadji, 1990, Acylated and non-acylated kaempferol monoglycosides from *Platanus acerifolia* buds, *Phytochemistry*, 29(7), 2295-2297.

83. S.Y. Lee, Y.J. So, M.S. Shin, J.Y. Cho, J. Lee, 2014, Antibacterial effects of afzelin isolated from *Cornus macrophylla* on *Pseudomonas aeruginosa*, a leading cause of illness in immunocompromised individuals, *Molecules*, 19(3), 3173-3180.
84. N.Đ. Duy, N.T.K. Thúy, M.T.N. Trang, N.K. Bảy, Q.T.T. Vân, Q.C. Thúy, 2021, Một số hợp chất falvonol từ cây Giao (*Euphorbia tirucalli* L.) ở tỉnh Phú Thọ, *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Trường Đại học Hùng Vương*, 22(1), 86-91.
85. C.C. Shen, Y.S. Chang, L.K. Ho, 1993, Nuclear-magnetic-resonance studies of 5, 7-dihydroxyflavonoids, *Phytochemistry*, 34(3), 843-845.
86. H. Liu, Y. Mou, J. Zhao, J. Wang, L. Zhou, M. Wang, D. Wang, J. Han, Z. Yu, F. Yang, 2010, Flavonoids from *Halostachys caspica* and their antimicrobial and antioxidant activities, *Molecules*, 15(11), 7933-7945.
87. J. Wang, H. Gao, J. Zhao, Q. Wang, L. Zhou, J. Han, Z. Yu, F. Yang, 2010, Preparative separation of phenolic compounds from *Halimodendron halodendron* by high-speed counter-current chromatography, *Molecules*, 15(9), 5998-6007.
88. D. de L. Moreira, E.F. Guimarães, M.A.C. Kaplan, 2000, A C-glucosylflavone from leaves of *Piper lhotzkyanum*, *Phytochemistry*, 55(7), 783-786.
89. M. Gavrilan, C. André Barrès, M. Baltas, T. Tzedakis, L. Gorrichon, 2001, Bicyclic peroxides in the G factors series: synthesis and electrochemical studies, *Tetrahedron Letters*, 42(13), 2465-2468.
90. D. Luo, Y.B. Zhang, J. Huang, L.F. Chen, L.J. He, G.K. Kuang, J. Qin, Q.G. Li, G.C. Wang, Y.-L. Li, 2019, One new sesquiterpene from the leaves of *Rhodomyrtus tomentosa*, *Chemistry Letters*, 48(1), 55-57.
91. H. Kuang, B.Y. Yang, Y.G. Xia, W.-s. Feng, 2008, Chemical constituents from the flower of *Datura metel* L., *Archives of Pharmacal Research*, 31, 1094-1097.
92. Y. Yamano, M. Ito, 2005, Synthesis of optically active vomifoliol and roseoside stereoisomers, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 53(5), 541-546.
93. H.J. Zhang, G.T. Tan, B.D. Santarsiero, A.D. Mesecar, N.V. Hung, N.M. Cuong, D. Doel Soejarto, J.M. Pezzuto, H.H. Fong, 2003, New Sesquiterpenes from *Litsea verticillata*, *Journal of Natural Products*, 66(5), 609-615.
94. A. Patra, S.K. Chaudhuri, S.K. Panda, 1988, Betulin-3-caffeate from *Quercus suber*, ¹³C-nmr spectra of some lupenes, *Journal of Natural Products*, 51(2), 217-220.
95. A. Barthel, S. Stark, R. Csuk, 2008, Oxidative transformations of betulinol, *Tetrahedron Letters*, 49(39), 9225-9229.

96. M. Kuroyanagi, M. Shiotsu, T. Ebihara, H. Kawai, A. Ueno, S. Fukushima, 1986, Chemical studies on *Viburnum awabuki* K. Koch, *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 34(10), 4012-4017.
97. J. Kitajima, M. Shindo, Y. Tanaka, 1990, Two new triterpenoid sulfates from the leaves of *Schefflera octophylla*, *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 38(3), 714-716.
98. G.R. Pettit, A. Numata, G.M. Cragg, D.L. Herald, T. Takada, C. Iwamoto, R. Riesen, J.M. Schmidt, D.L. Doubek, A. Goswami, 2000, Isolation and structures of schleicherastatins 1– 7 and schleicheols 1 and 2 from the teak forest medicinal tree *Schleichera oleosa*, *Journal of Natural Products*, 63(1), 72-78.
99. H.X. Kuang, Y.G. Xia, B.Y. Yang, Q.H. Wang, S.W. Lü, 2009, Lignan constituents from *Chloranthus japonicus* Sieb, *Archives of Pharmacal Research*, 32, 329-334.
100. Y. Takeda, C. Mima, T. Masuda, E. Hirata, A. Takushi, H. Otsuka, 1998, Glochidioboside, a glucoside of (7S, 8R)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol from leaves of *Glochidion obovatum*, *Phytochemistry*, 49(7), 2137-2139.
101. F. Hanawa, M. Shiro, Y. Hayashi, 1997, Heartwood constituents of *Betula maximowicziana*, *Phytochemistry*, 45(3), 589-595.
102. Y. Fukuyama, M. Nakahara, H. Minami, M. Kodama, 1996, Two new benzofuran-type lignans from the wood of *Viburnum awabuki*, *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 44(7), 1418-1420.
103. J.H. Isaza, H. Ito, T. Yoshida, 2001, A flavonol glycoside-lignan ester and accompanying acylated glucosides from *Monochaetum multiflorum*, *Phytochemistry*, 58(2), 321-327.
104. K. Ishimaru, G.I. Nonaka, I. Nishioka, 1987, Phenolic glucoside gallates from *Quercus mongolica* and *Q. acutissima*, *Phytochemistry*, 26(4), 1147-1152.
105. S.F. Fonseca, J. de Paiva Campello, L.E. Barata, E.A. Rúveda, 1978, ¹³C NMR spectral analysis of lignans from *Araucaria angustifolia*, *Phytochemistry*, 17(3), 499-502.
106. W. Xu, J. Tan, Y. Mu, D. Zheng, X. Huang, L. Li, 2020, New antimicrobial terpenoids and phloroglucinol glucosides from *Syzygium szemaoense*, *Bioorganic Chemistry*, 103, 104242.
107. I.K. Adnyana, Y. Tezuka, A.H. Banskota, Q. Xiong, K.Q. Tran, S. Kadota, 2000, Quadranosides I– V, New Triterpene Glucosides from the Seeds of *Combretum quadrangulare*, *Journal of Natural Products*, 63(4), 496-500.
108. I.K. Adnyana, Y. Tezuka, A.H. Banskota, K.Q. Tran, S. Kadota, 2001, Three new triterpenes from the seeds of *Combretum quadrangulare* and

- their hepatoprotective activity, *Journal of Natural Products*, 64(3), 360-363.
109. V.U. Ahmad, 1994, *Handbook of natural products data: pentacyclic triterpenoids*, Elsevier Science.
 110. A. García Granados, P.E. López, E. Melguizo, A. Parra, Y. Simeó, 2007, Remote hydroxylation of methyl groups by regioselective cyclopalladation. Partial synthesis of hyptatic acid-A, *The Journal of Organic Chemistry*, 72(9), 3500-3509.
 111. A.P. Kundu, S.B. Mahato, 1993, Triterpenoids and their glycosides from *Terminalia chebula*, *Phytochemistry*, 32(4), 999-1002.
 112. M.B. Gallo, F.C.d. Silva, P.C. Vieira, J.B. Fernandes, M.F.d.G. da Silva, 2006, New natural products from *Siphoneugena densiflora* Berg (Myrtaceae) and their chemotaxonomic significance, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 17, 279-288.
 113. J. Sun, P. Zhang, Q. Wei, H. Xun, F. Tang, Y. Yue, L. Li, X. Guo, R. Zhang, 2014, Amarusine A, a new dioxaspiro [4.4] nonane derivative with a butyrolactone ring from *Pleiblastus amarus*, *Tetrahedron Letters*, 55(33), 4529-4531.
 114. T. Tukiran, F. Mahmudah, N. Hidayati, K. Shimizu, 2016, A phenolic acid and its antioxidant activity from stem bark of chloroform fraction of *Syzygium littorale* (blume) Amshoff (Myrtaceae)., *Molekul*, 11(180-189).
 115. R. Saijo, G.I. Nonaka, I. Nishioka, 1990, Gallic acid esters of bergenin and norbergenin from *Mallotus japonicus*, *Phytochemistry*, 29(1), 267-270.
 116. T. Yoshida, K. Seno, Y. Takama, T. Okuda, 1982, Bergenin derivatives from *Mallotus japonicus*, *Phytochemistry*, 21(5), 1180-1182.
 117. T. Miyase, A. Ueno, N. Takizawa, H. Kobayashi, H. KARASAWA, 1987, Studies on the glycosides of *Epimedium grandiflorum* Morr. var. thunbergianum (Miq.) Nakai. I, *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 35(3), 1109-1117.
 118. Y. Takeda, Y. Okada, T. Masuda, E. Hirata, T. Shinzato, A. Takushi, Q. Yu, H. Otsuka, 2000, New megastigmane and tetraketide from the leaves of *Euscaphis japonica*, *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 48(5), 752-754.
 119. S. Schwindl, B. Kraus, J. Heilmann, 2017, Phytochemical study of *Juglans regia* L. leaves, *Phytochemistry*, 144, 58-70.
 120. N.S. Mamdouh, S. Sugimoto, K. Matsunami, H. Otsuka, M.S. Kamel, 2014, Taxiphyllin 6'-O-gallate, actinidioionoside 6'-O-gallate and myricetrin 2''-O-sulfate from the leaves of *Syzygium samarangense* and their biological activities, *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 62(10), 1013-1018.

121. M. Cuendet, O. Potterat, A. Salvi, B. Testa, K. Hostettmann, 2000, A stilbene and dihydrochalcones with radical scavenging activities from *Loiseleuria procumbens*, *Phytochemistry*, 54(8), 871-874.
122. Y. Cai, F. Evans, M. Roberts, J. Phillipson, M. Zenk, Y. Gleba, 1991, Polyphenolic compounds from *Croton lechleri*, *Phytochemistry*, 30(6), 2033-2040.
123. S.C. Lee, Y.S. Kwon, K.H. Son, H.P. Kim, M.Y. Heo, 2005, Antioxidative constituents from *Paeonia lactiflora*, *Archives of Pharmacal Research*, 28(775-783).
124. I. Song, H. Lim, S. Chun, S.B. Lee, J. Huh, D.C. Oh, S. Hong, 2021, First Total Synthesis of Gaylussacin and Its Stilbene Derivatives, *Journal of Natural Products*, 84(4), 1366-1372.
125. N. Trung Thanh, L. Thi Thuy, D. Thi Xuyen, L. Quynh Mai, D. Van Hai, N. Sinh Khang, D.T. Trang, B. Huu Tai, P.V. Kiem, 2023, Amenyunnaosides A-C, three new neolignans isolated from *Amentotaxus yunnanensis* and their anti-inflammatory activities, *Chemistry Biodiversity*, e202300604.
126. I. Calis, A. Kuruüzüm, L.Ö. Demirezer, O. Sticher, W. Ganci, P. Rüedi, 1999, Phenylvaleric Acid and Flavonoid Glycosides from *Polygonum salicifolium*, *Journal of Natural Products*, 62(8), 1101-1105.
127. F. Wei Shengi, 2005, A new stilbene glycoside from *Dryopteris sublaeta*, *Yao Xue Xue Bao*, 40(12), 1131-1134.
128. G. Nicollier, A. Thompson, 1983, Flavonoids of *Desmanthus illinoensis*, *Journal of Natural Products*, 46(1), 112-117.
129. N.N. Kong, S.T. Fang, J.H. Wang, Z.H. Wang, C.H. Xia, 2014, Two new flavonoid glycosides from the halophyte *Limonium franchetii*, *Journal of Asian Natural Products Research*, 16(4), 370-375.
130. L. Korul'Kina, E. Shul'ts, G. Zhusupova, Z.A. Abilov, K. Erzhanov, M. Chaudri, 2004, Biologically active compounds from *Limonium gmelinii* and *L. popovii* I, *Chemistry of Natural Compounds*, 40(465-471).
131. H. Okamura, A. Mimura, M. Niwano, Y. Takahara, H. Yasuda, H. Yoshida, 1993, Two acylated flavonol glycosides from *Eucalyptus rostrata*, *Phytochemistry*, 33(2), 512-514.
132. T. Iwagawa, J.I. Kawasaki, T. Hase, S. Sako, T. Ōkubo, M. Ishida, M. Kim, 1990, An acylated flavonol glycoside from *Lasiobema japonica*, *Phytochemistry*, 29(3), 1013-1014.
133. K. Kazuma, N. Noda, M. Suzuki, 2003, Malonylated flavonol glycosides from the petals of *Clitoria ternatea*, *Phytochemistry*, 62(2), 229-237.
134. L.Y. Foo, Y. Lu, A. Molan, D. Woodfield, W. McNabb, 2000, The phenols and prodelphinidins of white clover flowers, *Phytochemistry*, 54(5), 539-548.

135. I. Kunihiro, 1971, NMR spectra of some monosaccharides of galactopyranose series in deuterium oxide, *Agricultural Biological Chemistry*, 35(11), 1816-1818.
136. K. Markham, B. Ternai, R. Stanley, H. Geiger, T. Mabry, 1978, Carbon-13 NMR studies of flavonoids—III: Naturally occurring flavonoid glycosides and their acylated derivatives, *Tetrahedron Letters*, 34(9), 1389-1397.
137. S. Kadota, Y. Takamori, K.N. Nyein, T. Kikuchi, K. Tanaka, H. Ekimoto, 1990, Constituents of the leaves of *Woodfordia fruticosa* KURZ. I: Isolation, structure, and proton and carbon-13 nuclear magnetic resonance signal assignments of *Woodfruticosin* (Woodfordin C), an inhibitor of deoxyribonucleic acid topoisomerase II, *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 38(10), 2687-2697.
138. D.K. Duc, T.V. Sung, A.M. Campos, J.Y. Lallemant, M. Fetizon, 1990, Ellagic compounds from *Diplopanax stachyanthus*, *Phytochemistry*, 29(1), 251-256.
139. X. Gao, J. Wu, W. Zou, Y. Dai, 2014, Two ellagic acids isolated from roots of *Sanguisorba officinalis* L. promote hematopoietic progenitor cell proliferation and megakaryocyte differentiation, *Molecules*, 19(4), 5448-5458.

PHỤ LỤC

CÁC HỢP CHẤT PHÂN LẬP TỪ LOÀI <i>S. cerasiforme</i>	1
CÁC HỢP CHẤT PHÂN LẬP TỪ LOÀI <i>S. bullockii</i>	3
CÁC HỢP CHẤT PHÂN LẬP TỪ LOÀI <i>S. attopuense</i>	5
1. Hợp chất SL1.....	7
1.1. Phổ IR của hợp chất SL1	7
1.2. Phổ UV của hợp chất SL1	7
2. Hợp chất SL2.....	8
2.1. Phổ IR (KBr) của hợp chất SL2.....	8
2.3. Phổ UV của hợp chất SL2.....	8
3. Hợp chất SL3.....	9
3.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL3	9
3.2. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL3	9
3.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL3	10
4. Hợp chất SL4.....	11
4.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL4	11
4.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL4	11
4.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL4	12
4.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL4	12
5. Hợp chất SL5.....	13
5.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL5	13
5.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL5	13
5.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL5	14
5.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL5	14
6. Hợp chất SL6.....	15
6.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL6	15
6.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL6	15
6.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL6	16
6.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL6	16
7. Hợp chất SL7.....	17
7.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL7	17

7.2. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL7	18
7.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL7	18
8. Hợp chất SL8.....	19
8.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL8	19
8.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL8	19
8.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL8	20
8.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL8	20
9. Hợp chất SL9.....	21
9.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL9	21
9.2. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL9	21
9.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL9	22
9.4. Phổ HSQC của hợp chất SL9.....	22
9.5. Phổ HMBC của hợp chất SL9.....	23
9.6. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất SL9	23
10. Hợp chất SL10	24
10.1. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL10.....	24
10.2. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL10	24
10.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL10	25
11. Hợp chất SL11	26
11.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL11	26
11.2. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL11	26
11.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL11	27
11.4. Phổ HSQC của hợp chất SL11.....	27
11.5. Phổ HMBC của hợp chất SL11.....	28
12. Hợp chất SL12	29
12.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL12	29
12.2. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL12	29
12.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL12.....	30
13. Hợp chất SL13	31
13.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL13	31
13.2. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL13	31
13.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL13	32

13.4. Phổ HSQC của hợp chất SL13.....	32
13.5. Phổ HMBC của hợp chất SL13.....	33
14. Hợp chất SL14	34
14.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL14	34
14.2. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL14	35
14.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL14	35
15. Hợp chất SL15	36
15.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL15	36
15.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL15	36
15.3. Phổ HSQC của hợp chất SL15.....	37
15.4. Phổ HMBC của hợp chất SL15.....	37
16. Hợp chất SL16	38
16.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL16	38
16.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL16	38
16.3. Phổ HSQC của hợp chất SL16.....	39
16.4. Phổ HMBC của hợp chất SL16.....	39
17. Hợp chất SL17	40
17.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL17	40
17.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL17	40
17.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL17	41
17.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL17	41
17.5. Phổ HSQC của hợp chất SL17.....	42
17.6. Phổ ECD của hợp chất SL17	42
18. Hợp chất SL18:	43
18.1. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL18.....	43
18.2. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL18	43
18.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL18	44
19. Hợp chất SL19	45
19.1. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL19.....	45
19.2. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL19	45
19.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL19	46
20. Hợp chất SL20	47

20.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL20	47
20.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL20	47
20.3. Phổ ^1H NMR và ^1H NMR giãn rộng của hợp chất SL20.....	48
20.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL20	49
20.5. Phổ HMBC của hợp chất SL20.....	49
21. Hợp chất SP1.....	50
21.1. Phổ IR của hợp chất SP1	50
22. Hợp chất SP2.....	51
22.1. Phổ IR của hợp chất SP2.....	51
23. Hợp chất SP3.....	52
23.1. Phổ IR của hợp chất SP3.....	52
23.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SP3	52
23.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP3	53
23.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP3	53
23.5. Phổ HSQC của hợp chất SP3	54
23.6. Phổ HMBC của hợp chất SP3	54
23.7. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất SP3	55
23.8. Phổ NOESY của hợp chất SP3	55
24. Hợp chất SP4.....	56
24.1. Phổ IR của hợp chất SP4.....	56
24.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SP4	56
24.3. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SP4	57
24.4. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP4	57
24.5. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP4	58
24.6. Phổ HSQC của hợp chất SP4.....	58
24.7. Phổ HMBC của hợp chất SP4.....	59
24.8. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất SP4	59
24.9. Phổ NOESY của hợp chất SP4	60
25. Hợp chất SP5.....	61
25.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP5	61
25.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP5	62
25.3. Phổ HSQC của hợp chất SP5	62

26. Hợp chất SP6.....	63
26.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP6	63
26.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP6	64
26.3. Phổ HSQC của hợp chất SP6.....	64
27. Hợp chất SP7.....	65
27.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP7	65
27.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP7	65
27.3. Phổ HSQC của hợp chất SP7	66
27.4. Phổ HMBC của hợp chất SP7.....	66
28. Hợp chất SP8.....	67
28.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP8	67
28.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP8	67
29. Hợp chất SP9.....	68
29.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP9	68
29.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP9	68
30. Hợp chất SP10.....	69
30.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP10	69
30.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP10	69
31. Hợp chất SP11	70
31.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP11	70
31.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP11	70
32. Hợp chất SP12.....	71
32.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP12	71
32.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP12	71
33. Hợp chất SP13.....	72
33.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP13	72
33.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP13	72
34. Hợp chất SP14.....	73
34.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP14	73
34.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP14	73
35. Hợp chất SP15.....	74
35.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP15	74

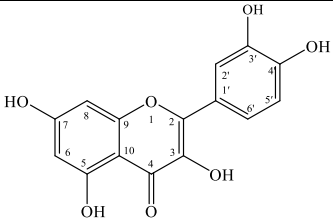
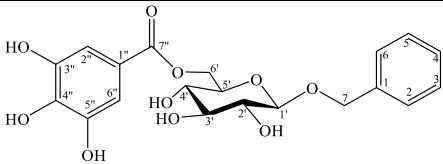
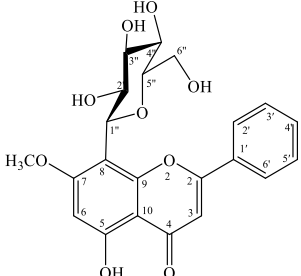
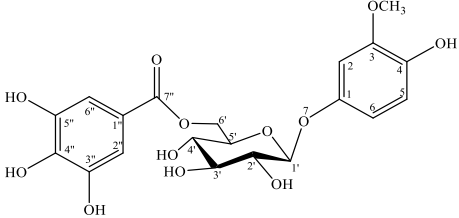
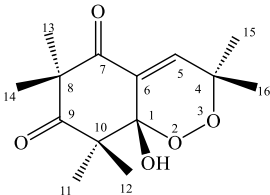
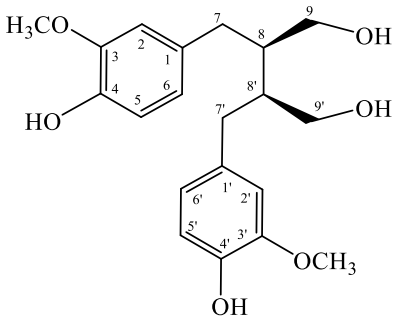
35.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP15	74
36. Hợp chất SP16.....	75
36.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP16	75
36.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP16	75
37. Hợp chất SP17.....	76
37.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP17	76
37.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP17	76
38. Hợp chất SA3	77
38.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SA3.....	77
38.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SA3.....	77
38.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA3.....	78
38.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA3.....	78
38.5. Phổ HSQC của hợp chất SA3	79
38.6. Phổ HMBC của hợp chất SA3	79
38.7. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất SA3.....	80
39. Hợp chất SA4	81
39.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SA4.....	81
39.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SA4.....	81
39.4. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA4.....	82
39.5. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA4.....	82
39.6. Phổ HSQC của hợp chất SA4	83
39.7. Phổ HMBC của hợp chất SA4	83
40. Hợp chất SA5	84
40.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SA5.....	84
40.2. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA5.....	84
40.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA5.....	85
40.4. Phổ HSQC của hợp chất SA5	85
40.5. Phổ HMBC của hợp chất SA5	86
41. Hợp chất SA6	87
41.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SA6.....	87
41.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SA6.....	87
41.2. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA6.....	88

41.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA6.....	88
41.4. Phổ HSQC của hợp chất SA6	89
41.5. Phổ HMBC của hợp chất SA6	89
42. Hợp chất SA7	90
42.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA7.....	90
42.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA7.....	91
42.3. Phổ HMBC của hợp chất SA7	91
43. Hợp chất SA8	92
43.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA8.....	92
43.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA8.....	93
43.3. Phổ HMBC của hợp chất SA8	93
44. Hợp chất SA9	94
44.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SA9.....	94
44.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SA9.....	94
44.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA9.....	95
44.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA9.....	95
45. Hợp chất SA10	96
45.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA10.....	96
45.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA10.....	96
46. Hợp chất SA11	97
46.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA11.....	97
46.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA11.....	97
47. Hợp chất SA12	98
47.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA12.....	98
47.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA12.....	99
48. Hợp chất SA13	99
48.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA13.....	100
48.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA13.....	100
49. Hợp chất SA14	100
49.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SA14.....	101
49.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SA14.....	101
49.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA14.....	102

49.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA14.....	102
50. Hợp chất SA15	103
50.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA15.....	103
50.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA15.....	103
51. Hợp chất SA16	104
51.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA16.....	104
51.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA16.....	104
52. Hợp chất SA17	105
52.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SA17.....	105
52.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SA17.....	105
52.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA17.....	106
52.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA17.....	106

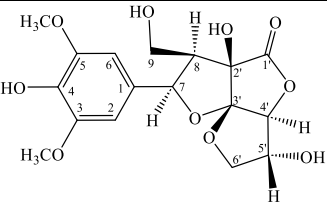
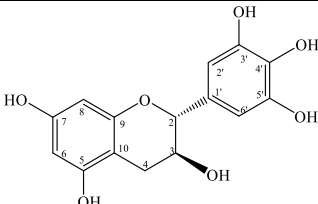
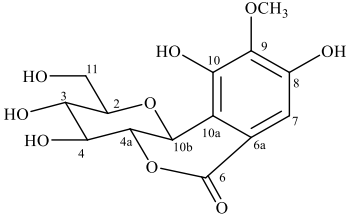
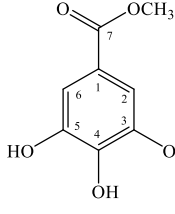
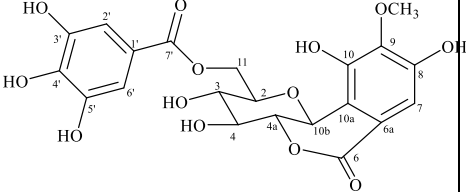
CÁC HỢP CHẤT PHÂN LẬP TỪ LOÀI *S. cerasiforme*

Ký hiệu	Cấu trúc hoá học	Ký hiệu	Cấu trúc hoá học
SL1		SL11	
SL2		SL12	
SL3		SL13	
SL4		SL14	
SL5		SL15	
SL6		SL16	
SL7		SL17	

SL8		SL18	
SL9		SL19	
SL10	 SL10	SL20	

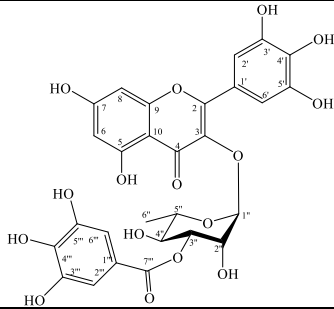
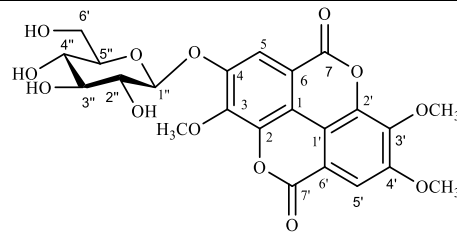
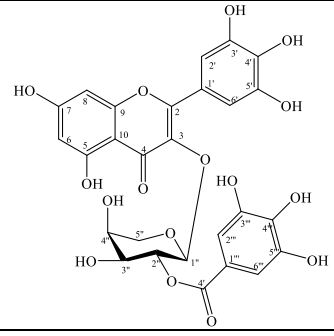
CÁC HỢP CHẤT PHÂN LẬP TỪ LOÀI *S. bullockii*

Ký hiệu	Cấu trúc hoá học	Ký hiệu	Cấu trúc hoá học
SP1		SP10	
SP2		SP11	
SP3		SP12	
SP4		SP13	
SP5		SP14	
SP6		SP15	

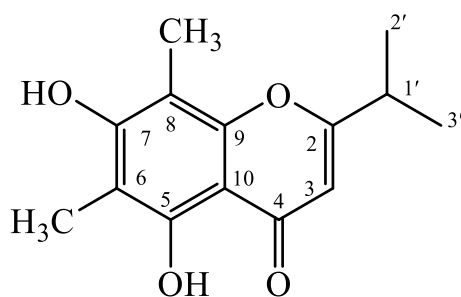
SP7		SP16	
SP8		SP17	
SP9			

CÁC HỢP CHẤT PHÂN LẬP TỪ LOÀI *S. attopuense*

Ký hiệu	Cấu trúc hoá học	Ký hiệu	Cấu trúc hoá học
SA1		SA10	
SA2		SA11	
SA3		SA12	
SA4		SA13	
SA5		SA14	
SA6		SA15	
SA7		SA16	

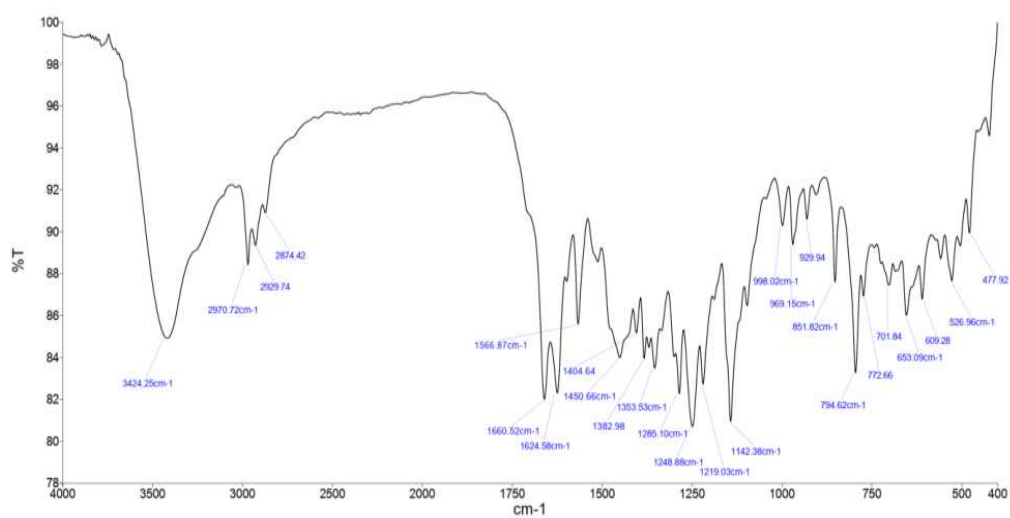
SA8		SA17	
SA9			

1. Hợp chất SL1

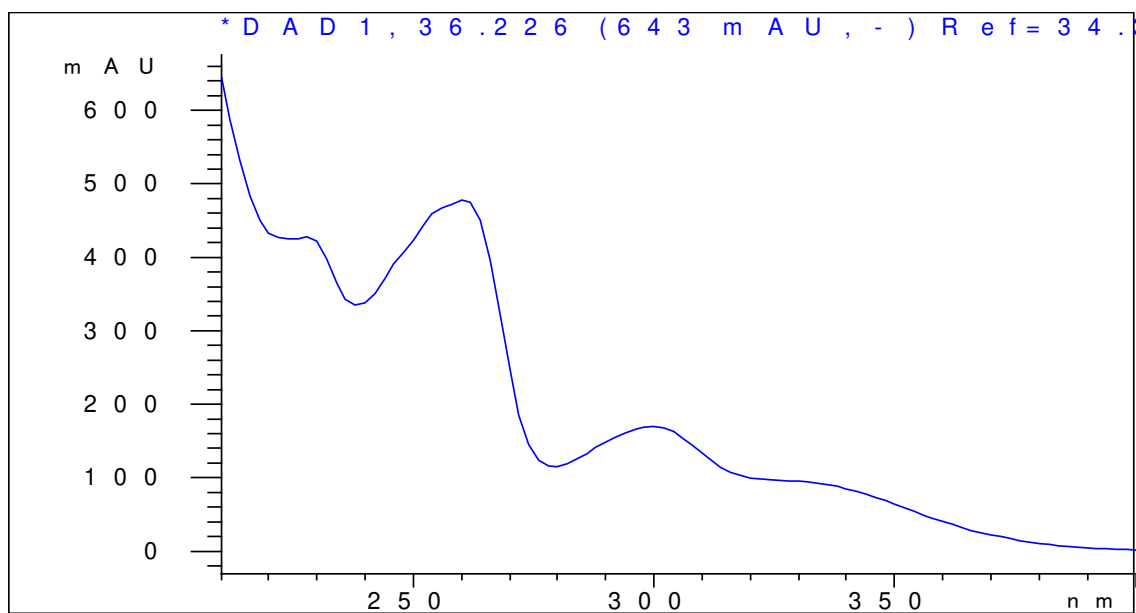


CTPT: $C_{14}H_{16}O_4$. $M = 248$

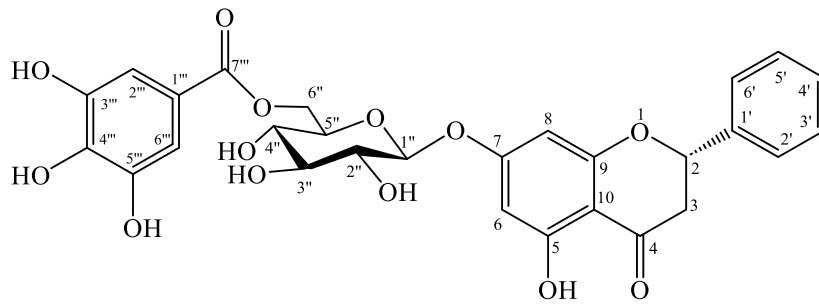
1.1. Phổ IR của hợp chất SL1



1.2. Phổ UV của hợp chất SL1

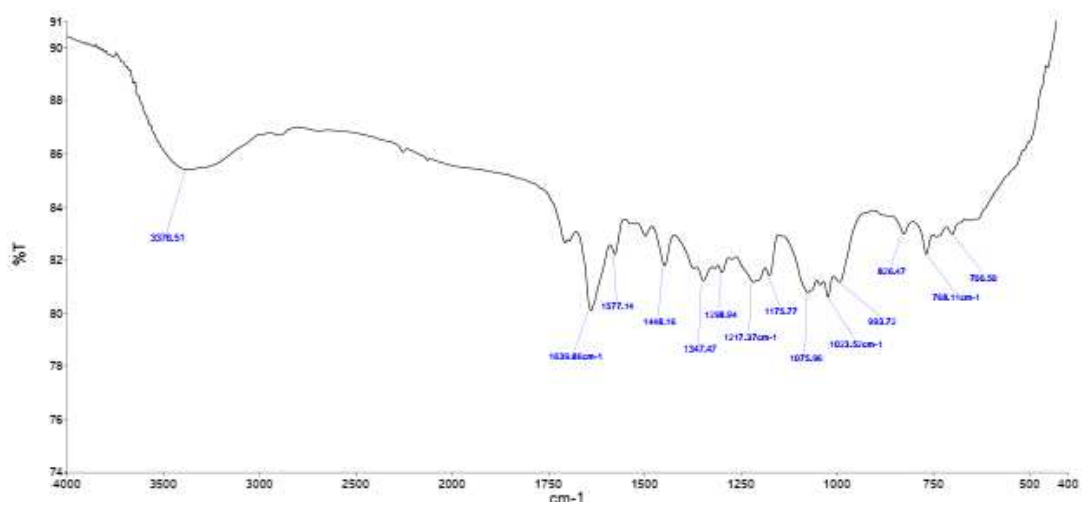


2. Hợp chất SL2

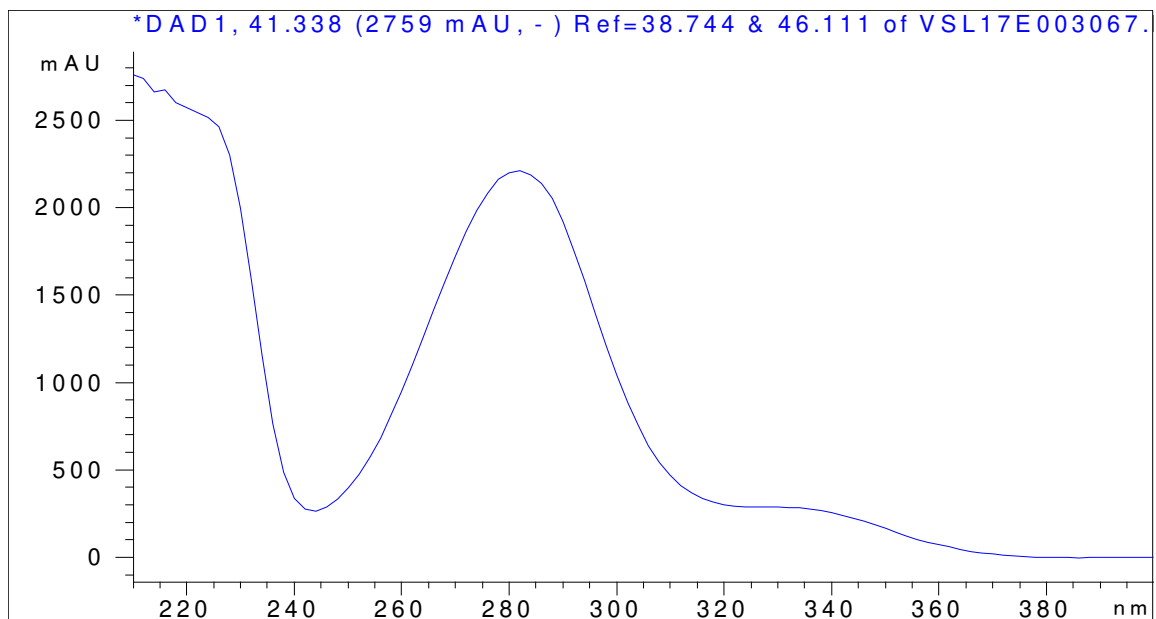


CTPT: $C_{28}H_{26}O_{13}$. $M = 570$

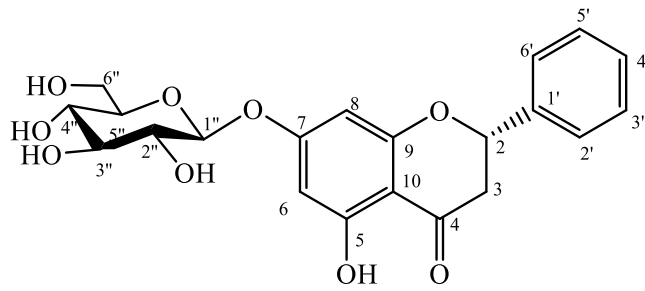
2.1. Phổ IR (KBr) của hợp chất SL2



2.3. Phổ UV của hợp chất SL2

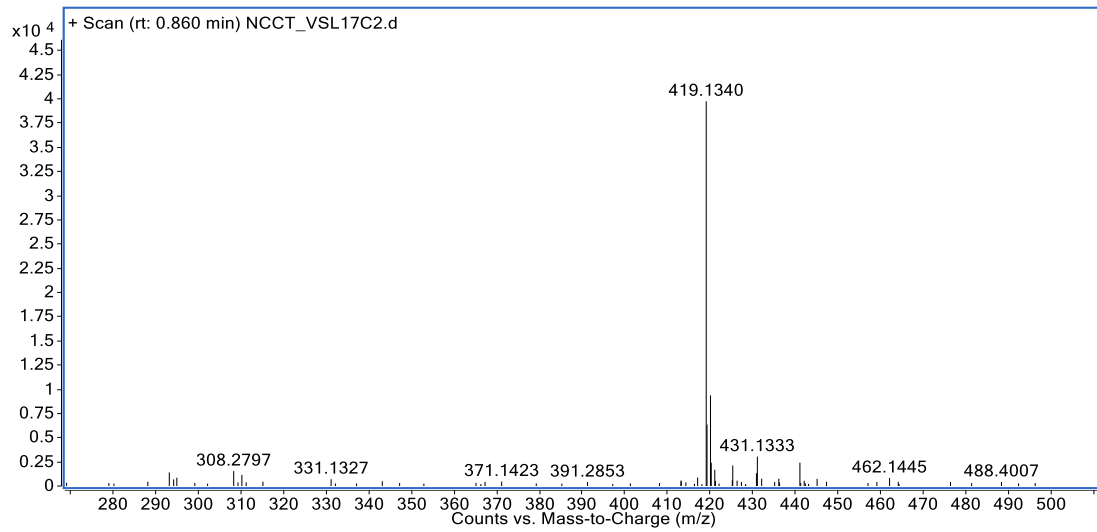


3. Hợp chất SL3

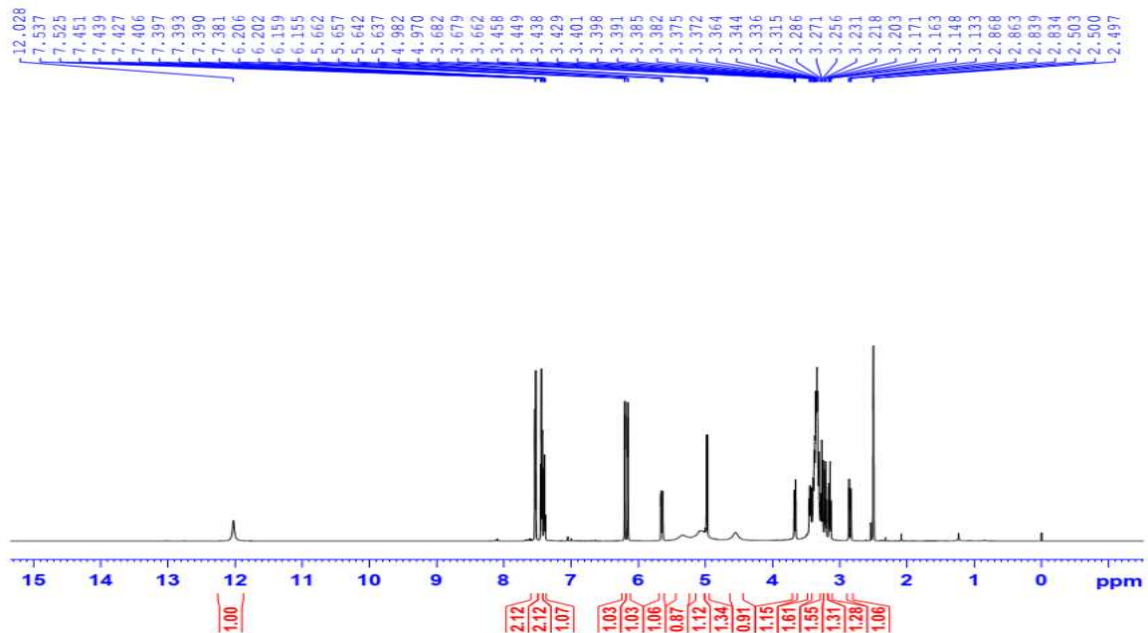


CTPT: $C_{21}H_{22}O_9$. $M = 418$

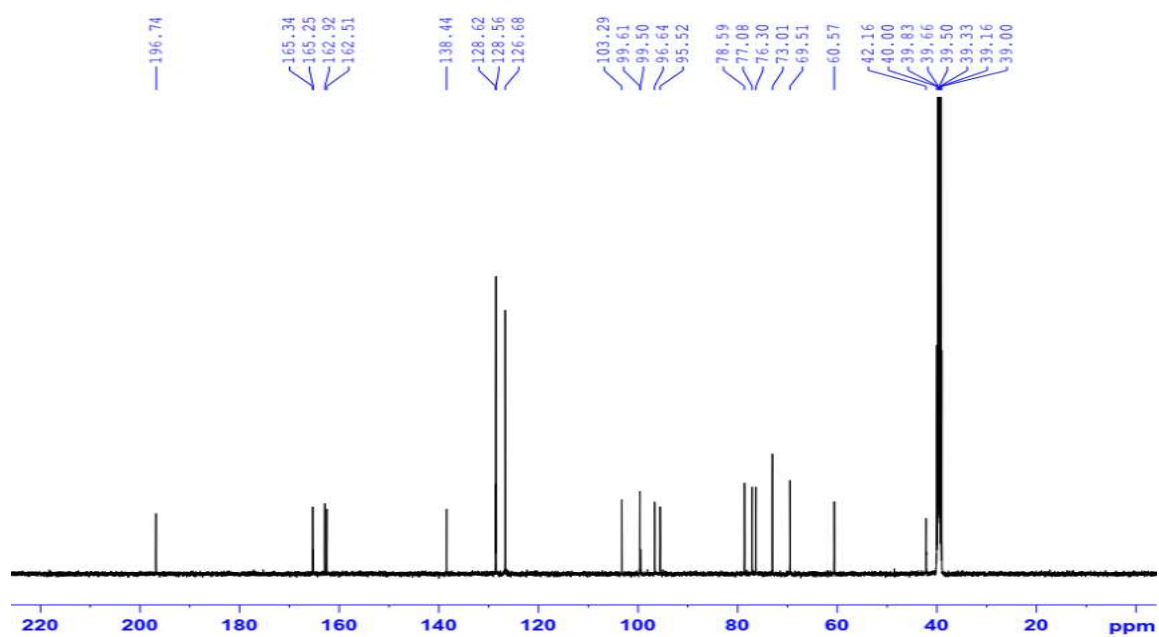
3.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL3



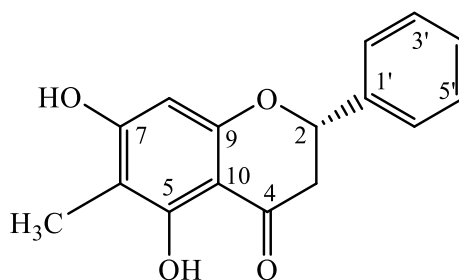
3.2. Phổ 1H NMR của hợp chất SL3



3.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL3

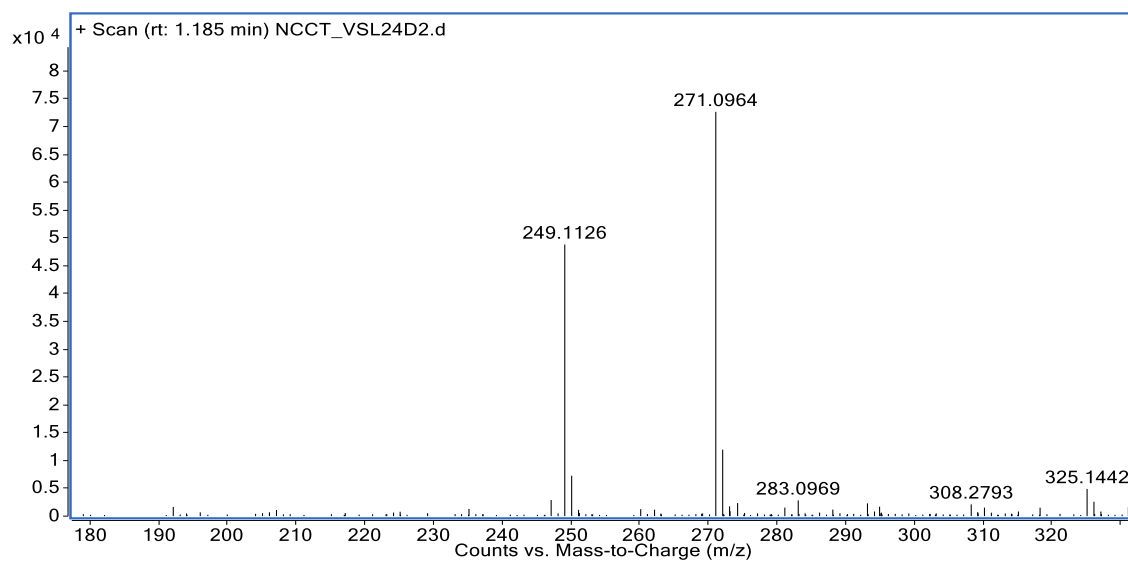


4. Hợp chất SL4

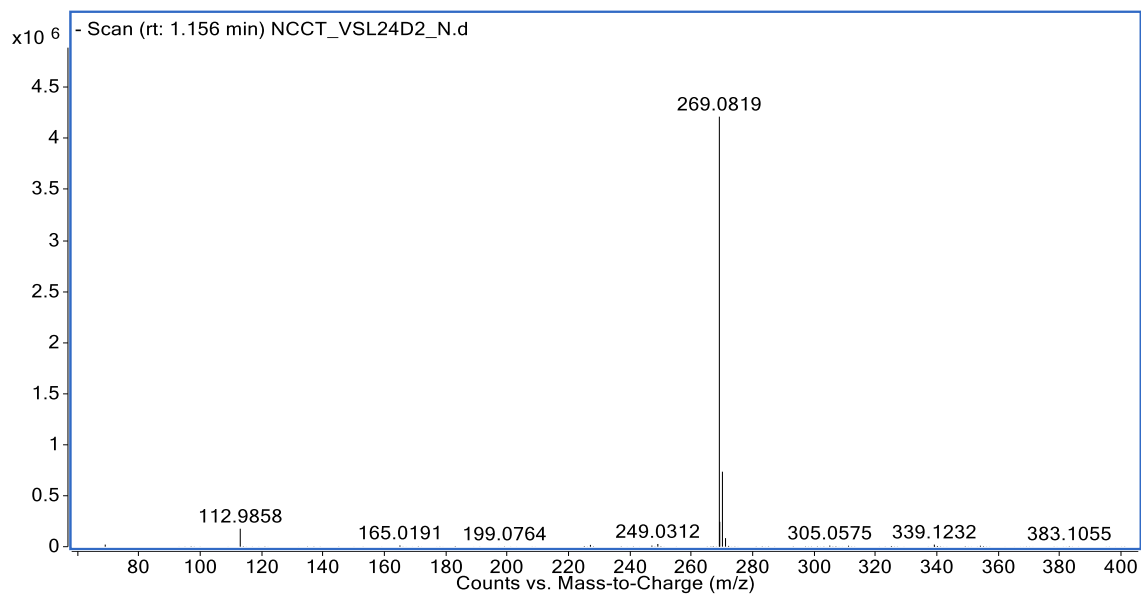


CTPT: $C_{16}H_{14}O_4$. $M = 270$

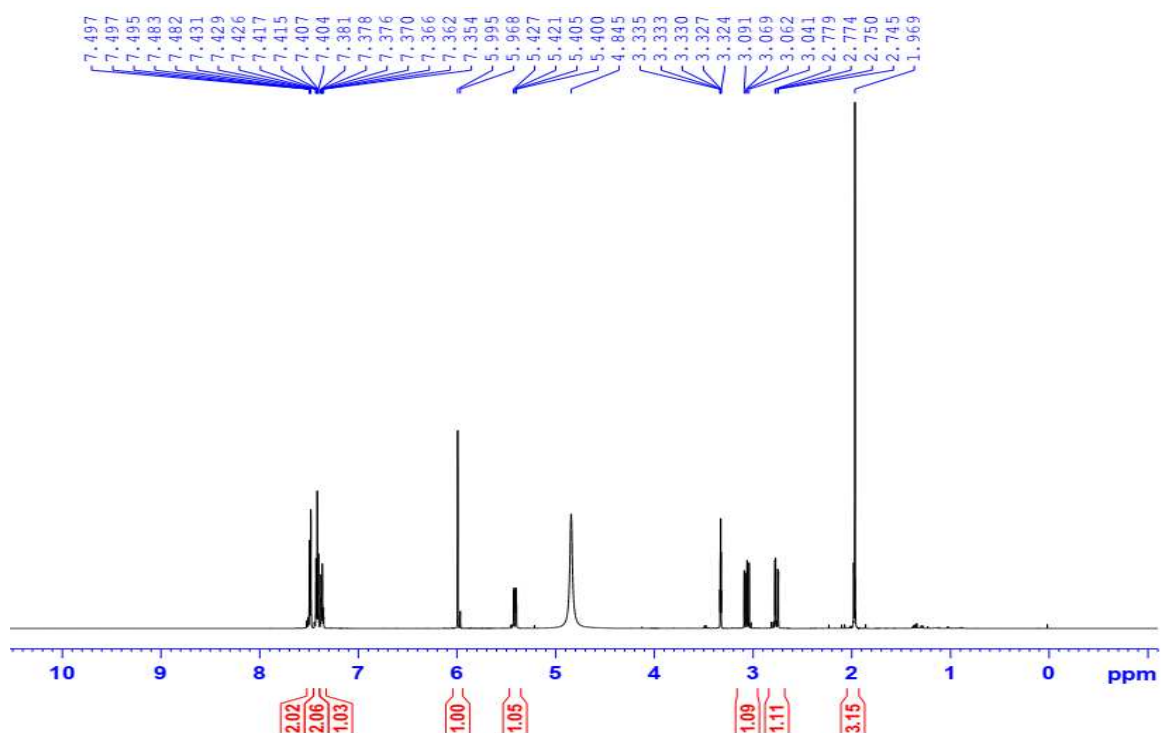
4.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL4



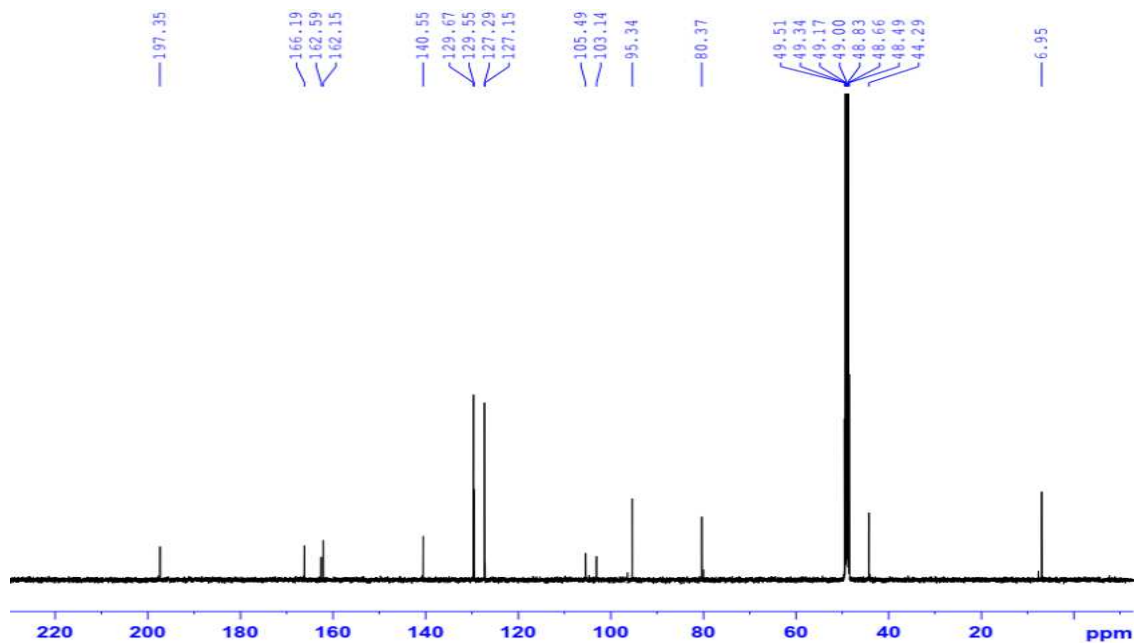
4.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL4



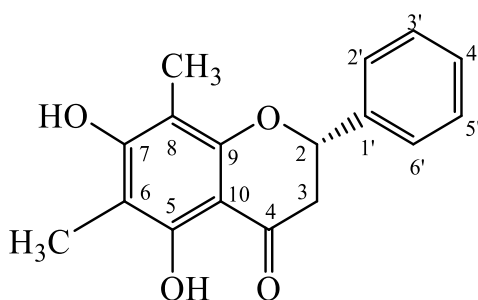
4.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL4



4.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL4

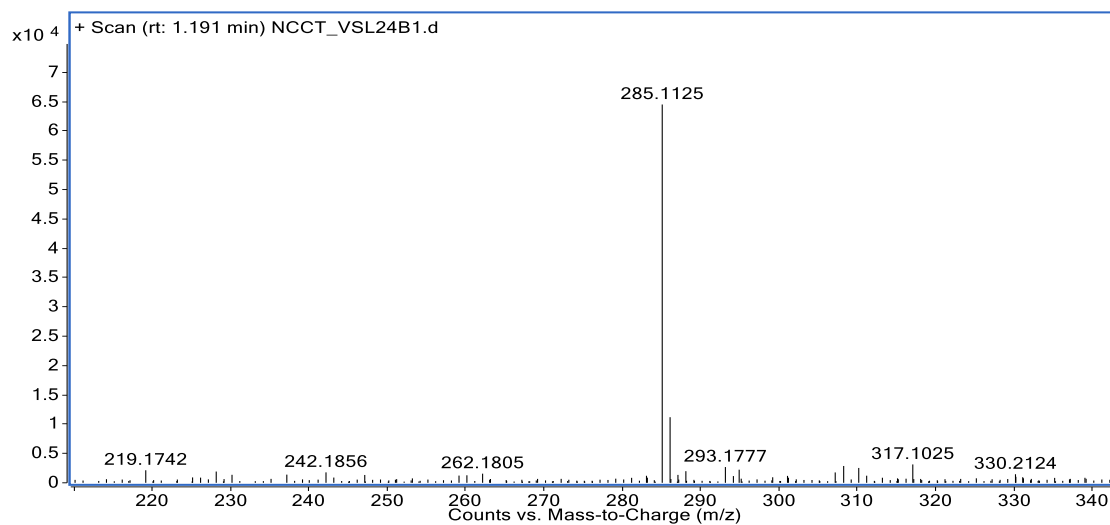


5. Hợp chất SL5

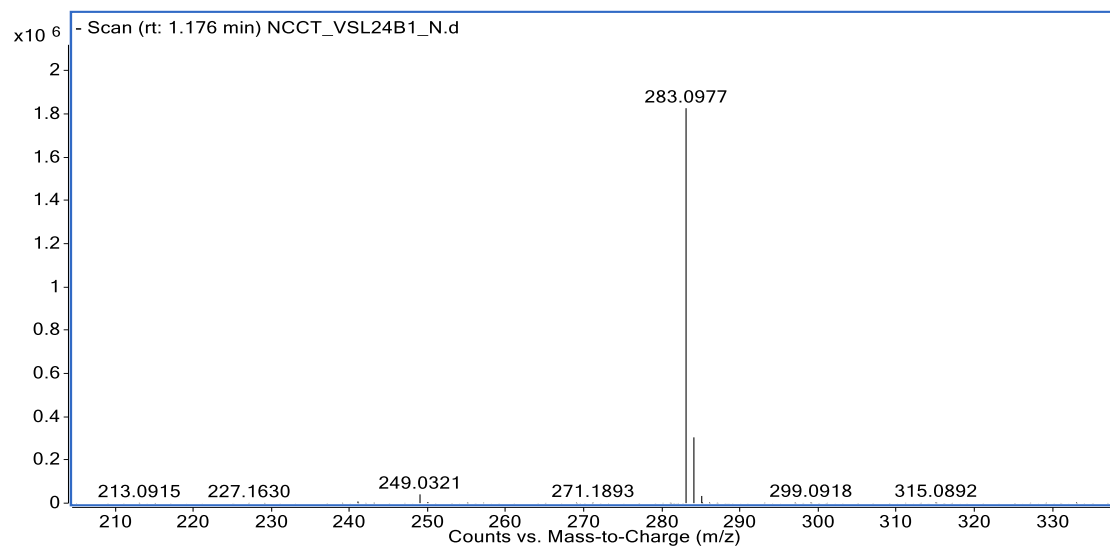


CTPT: $C_{17}H_{16}O_4$. $M = 284$.

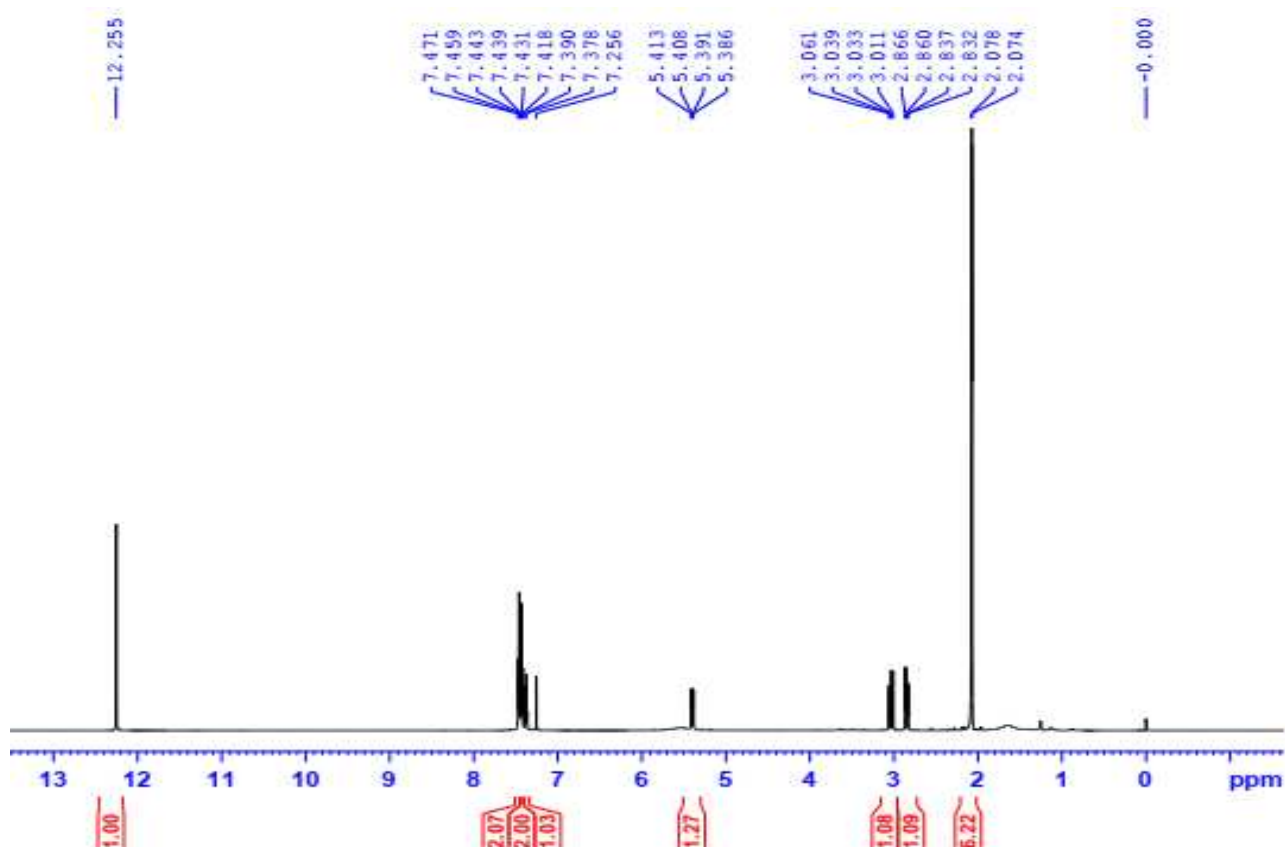
5.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL5



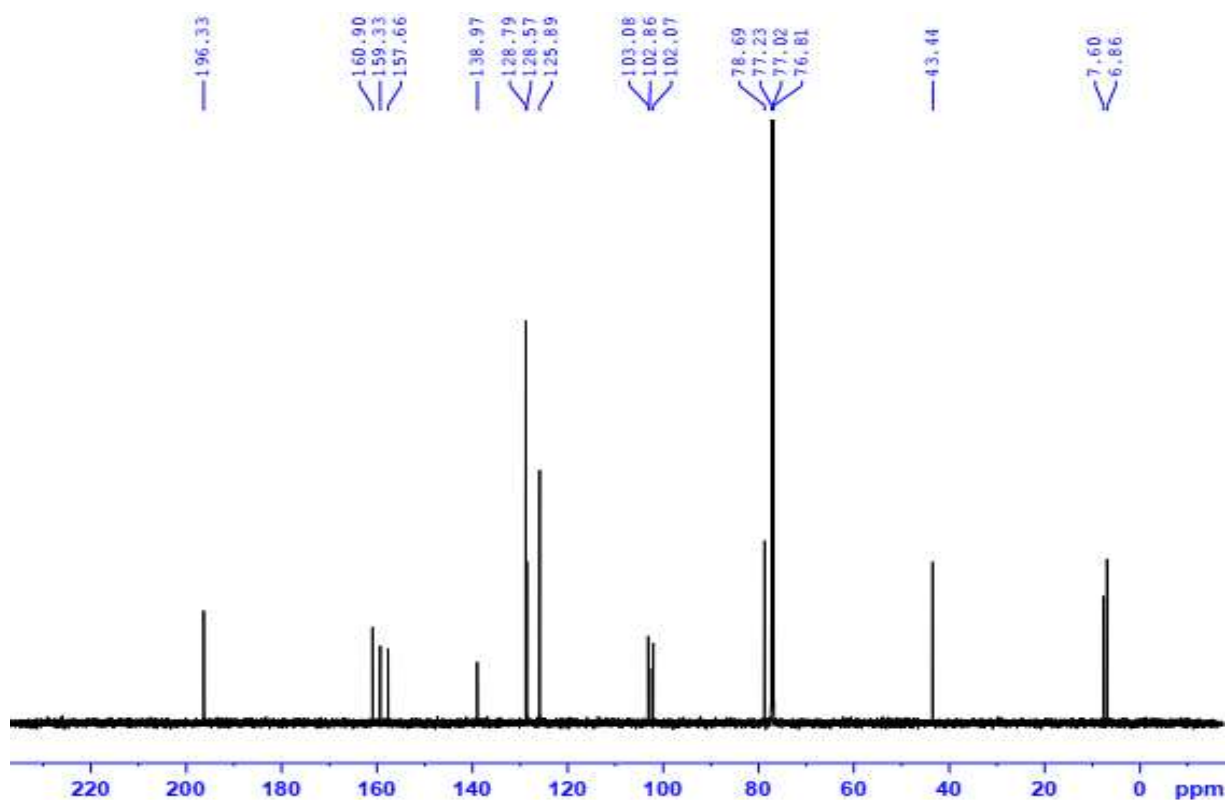
5.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL5



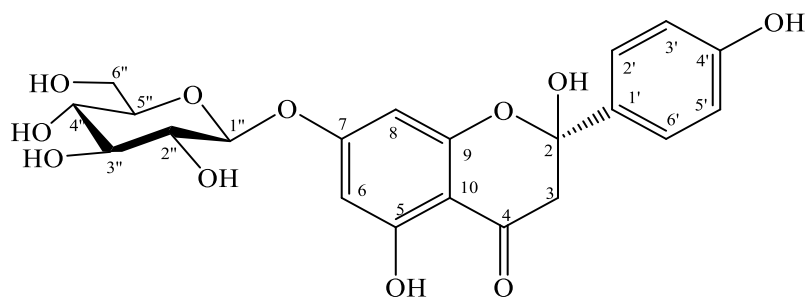
5.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL5



5.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL5

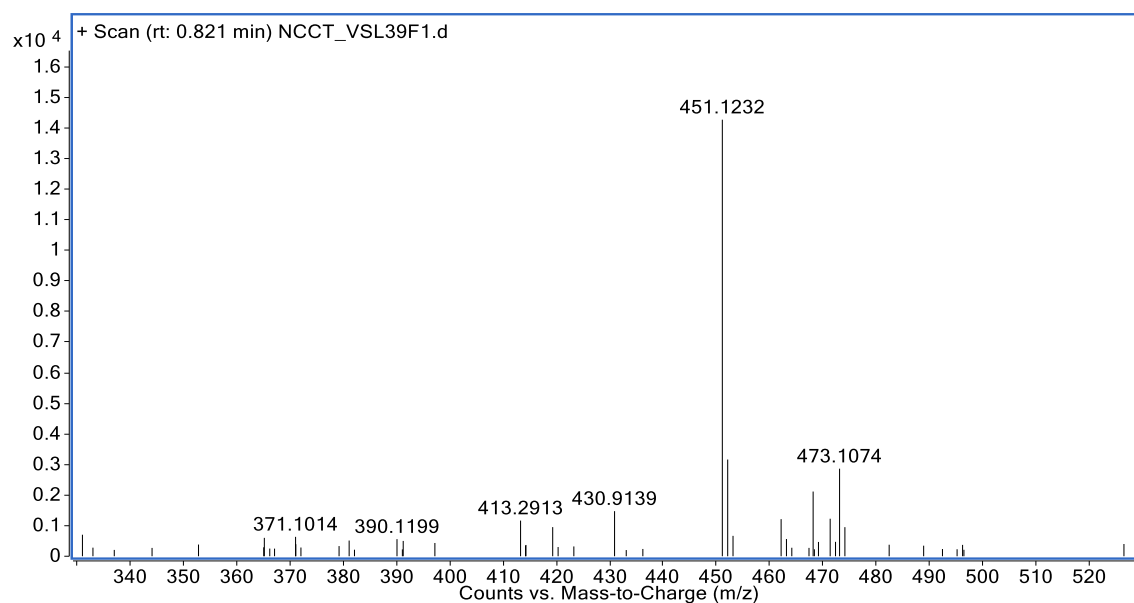


6. Hợp chất SL6

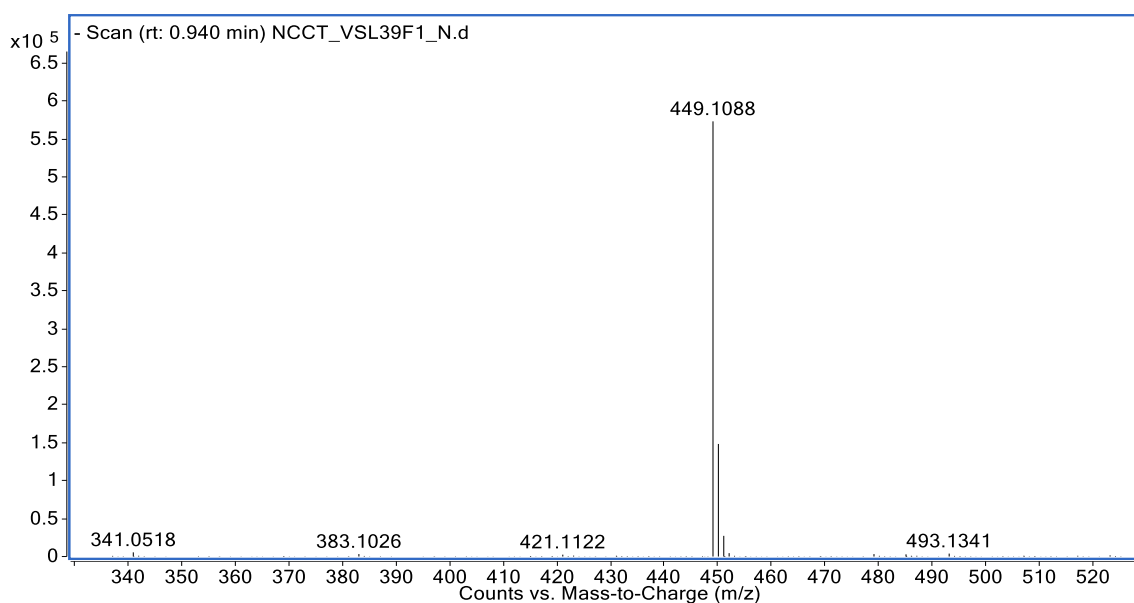


CTPT: $C_{21}H_{22}O_{11}$. $M = 450$

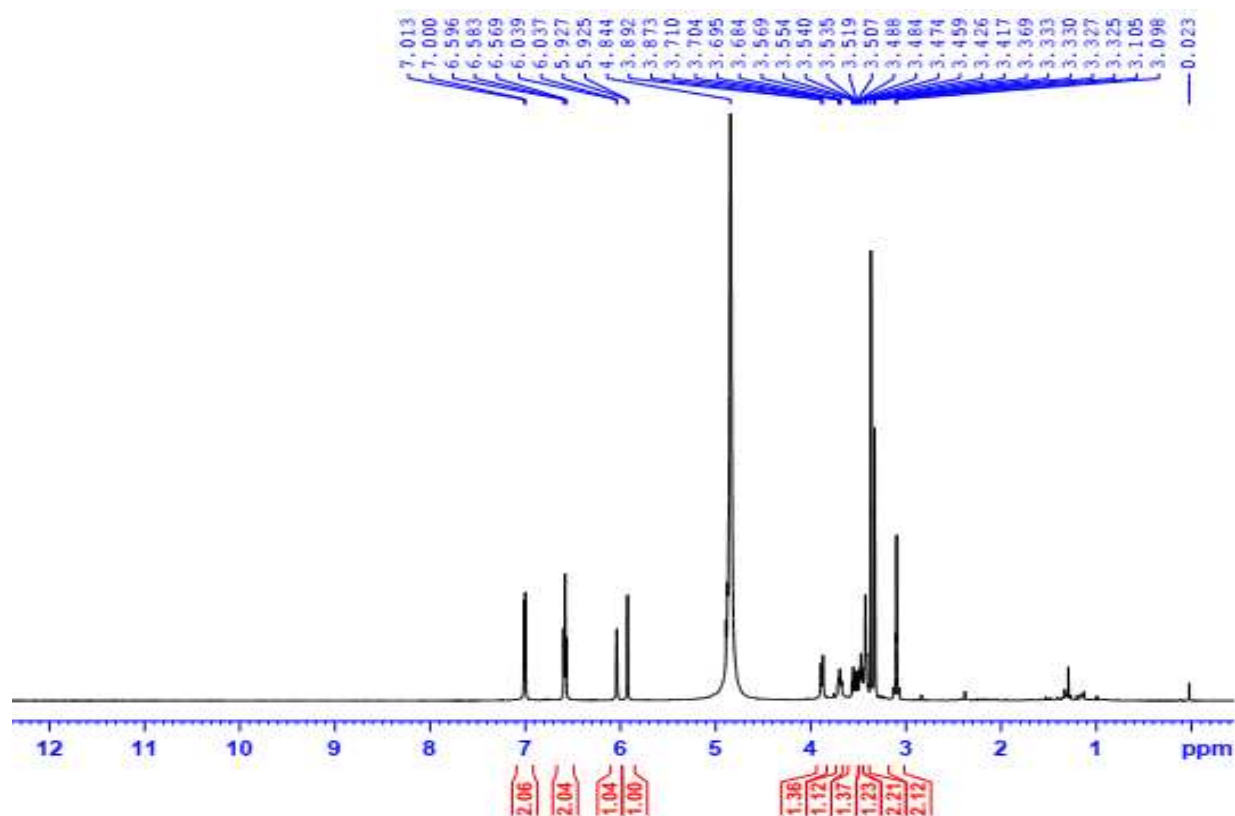
6.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL6



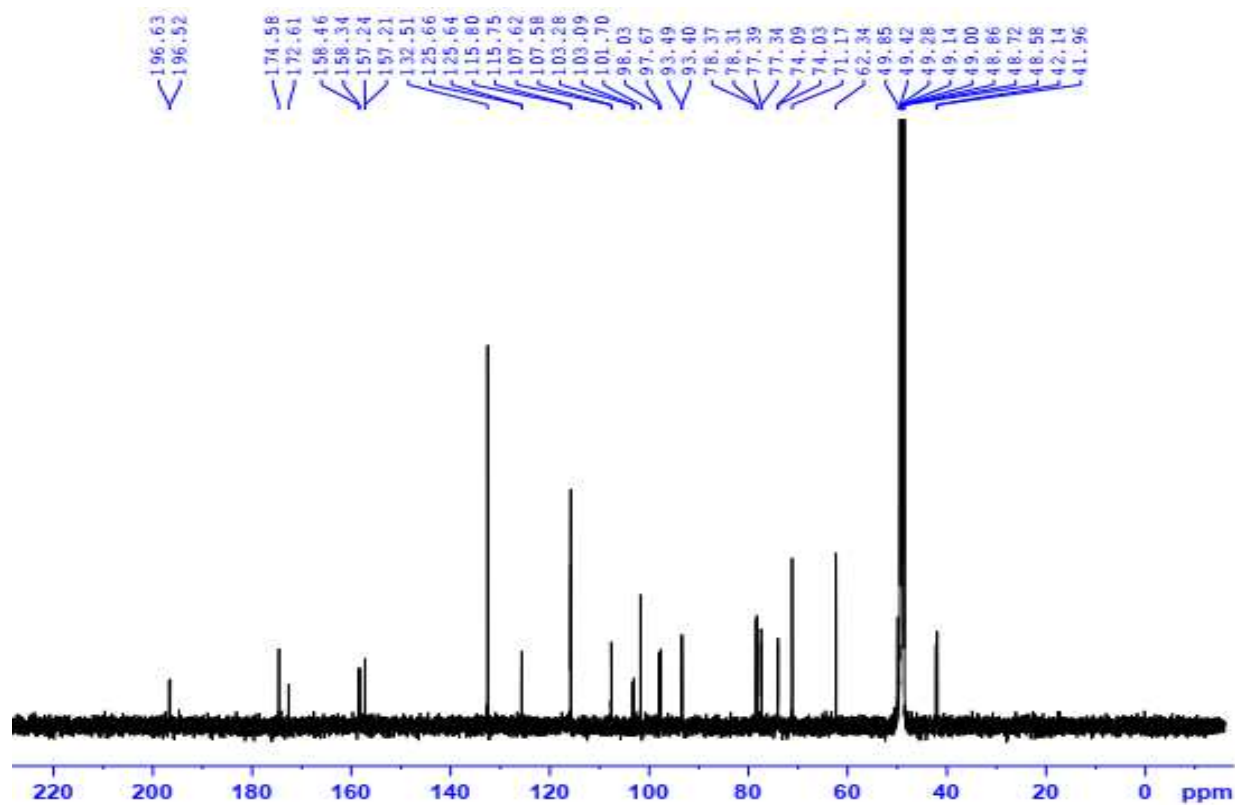
6.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL6



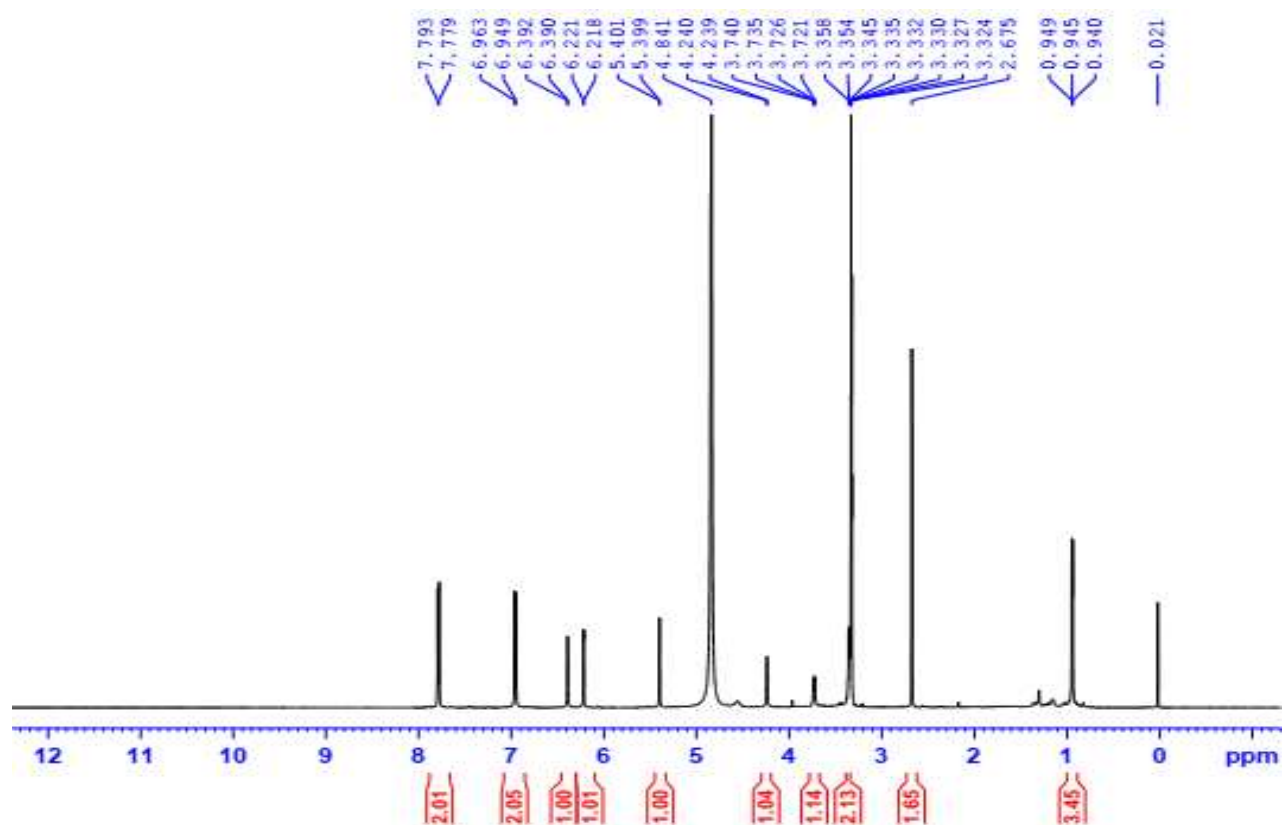
6.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL6



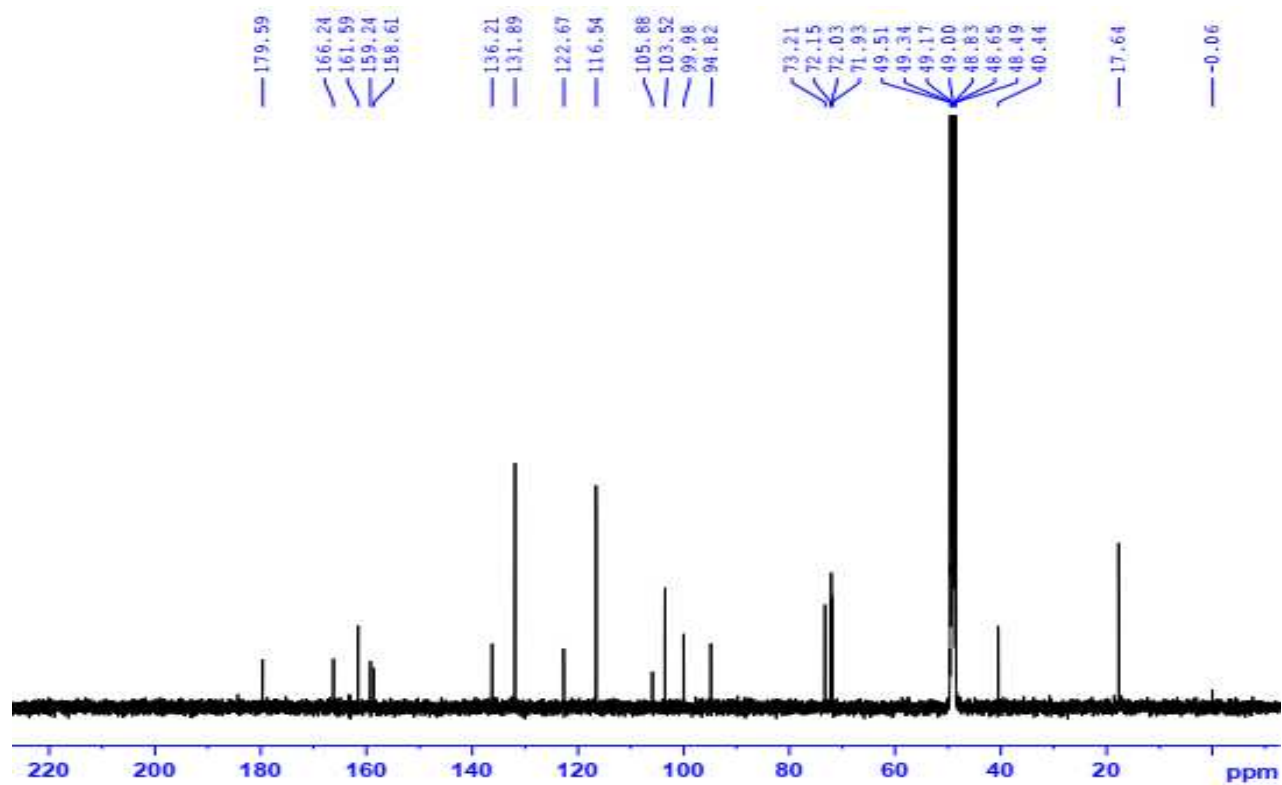
6.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL6



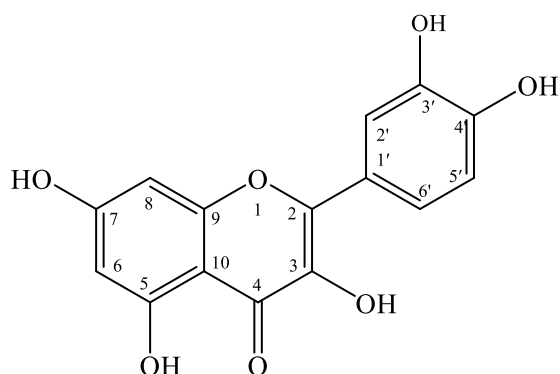
7.2. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL7



7.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL7

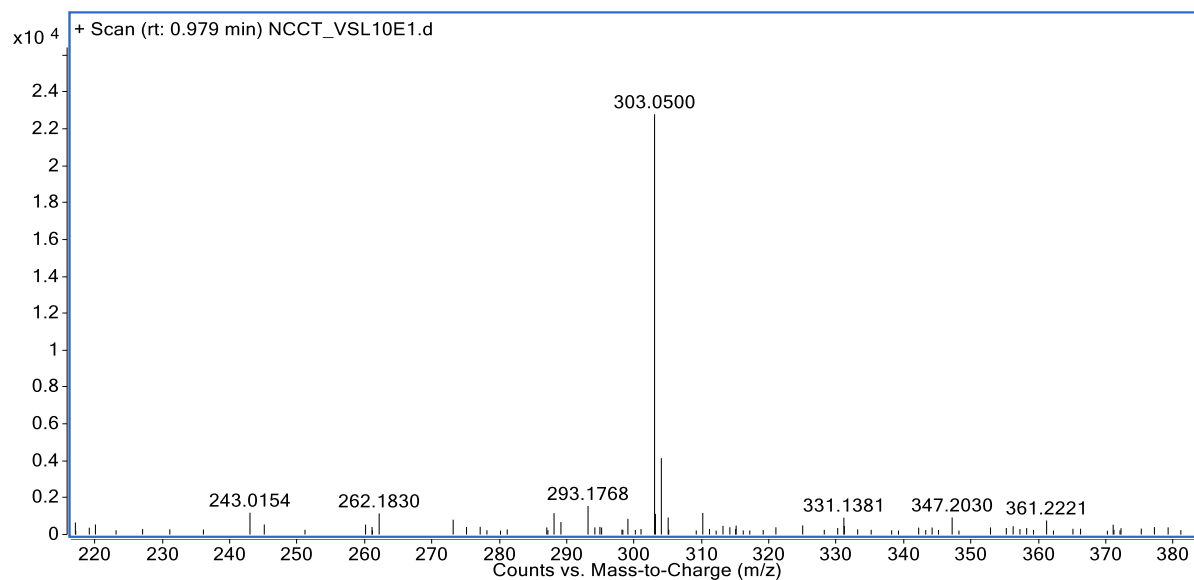


8. Hợp chất SL8

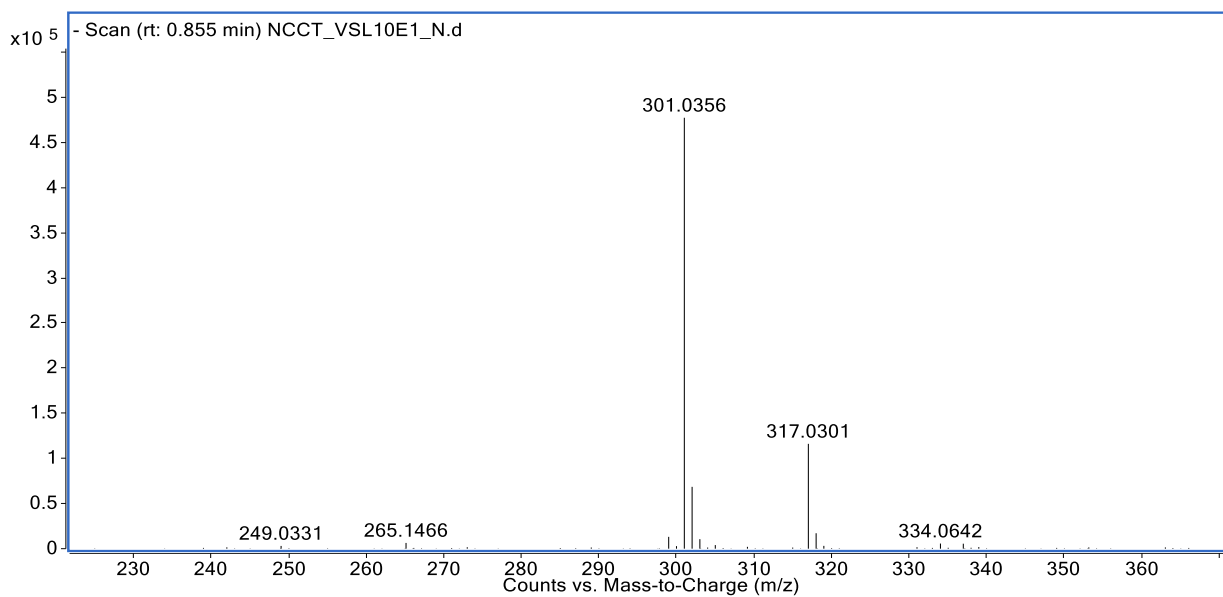


CTPT: $C_{15}H_{10}O_7$. $M = 302$

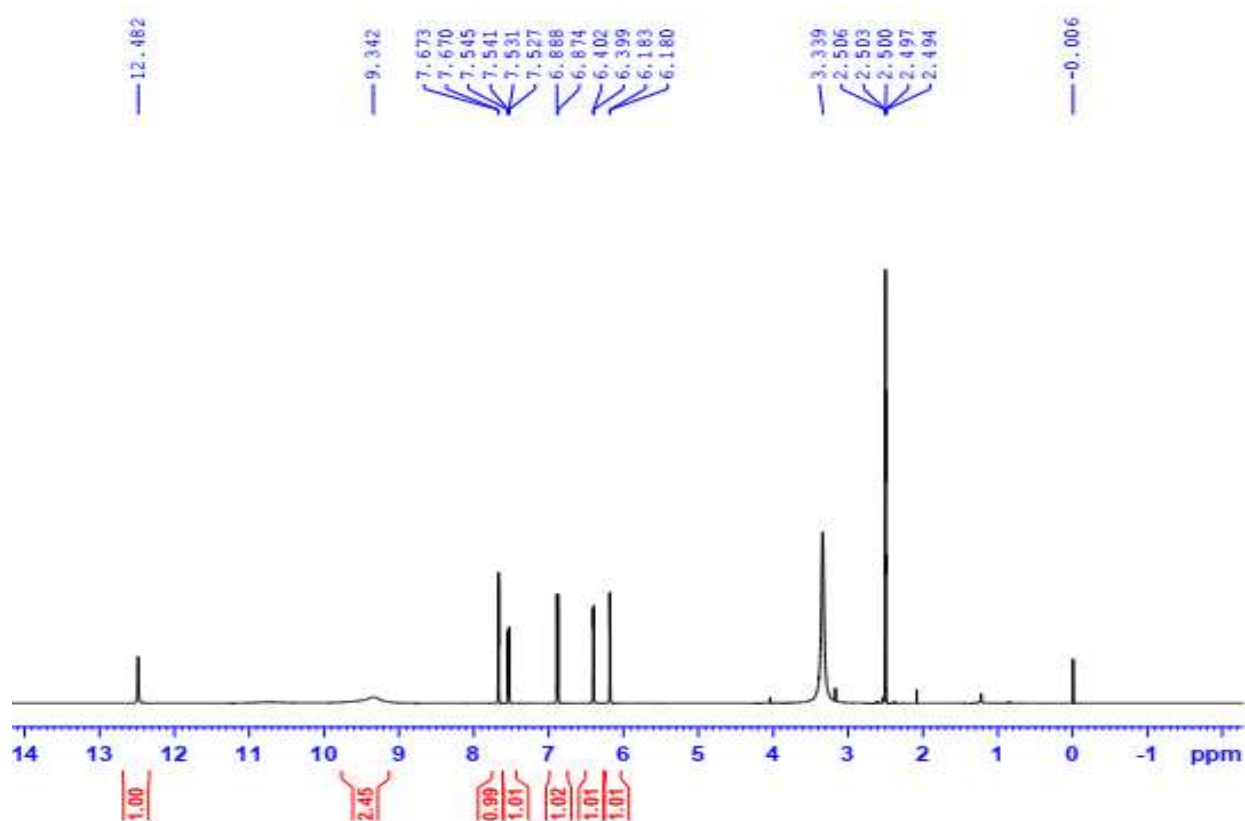
8.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL8



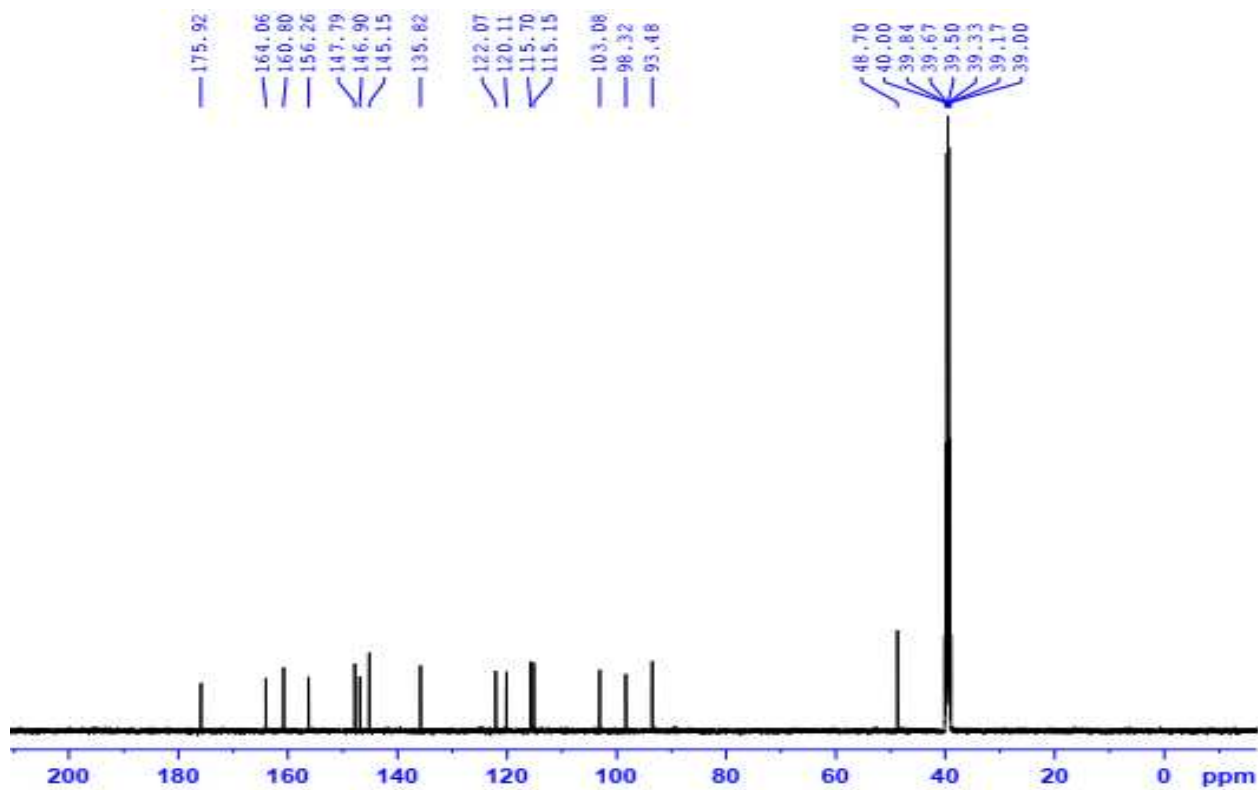
8.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL8



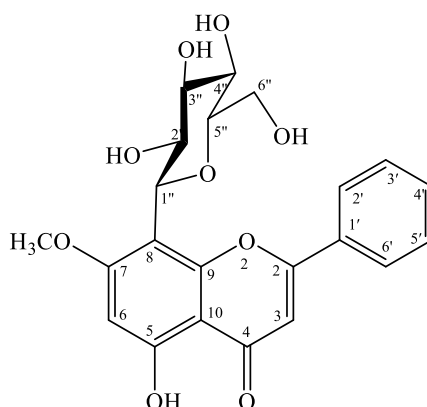
8.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL8



8.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL8

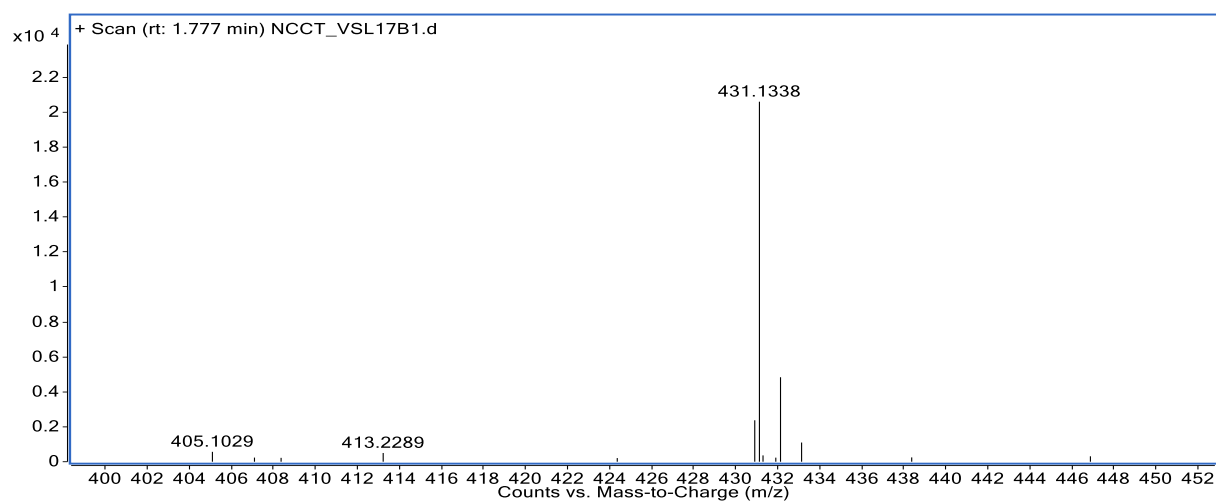


9. Hợp chất SL9

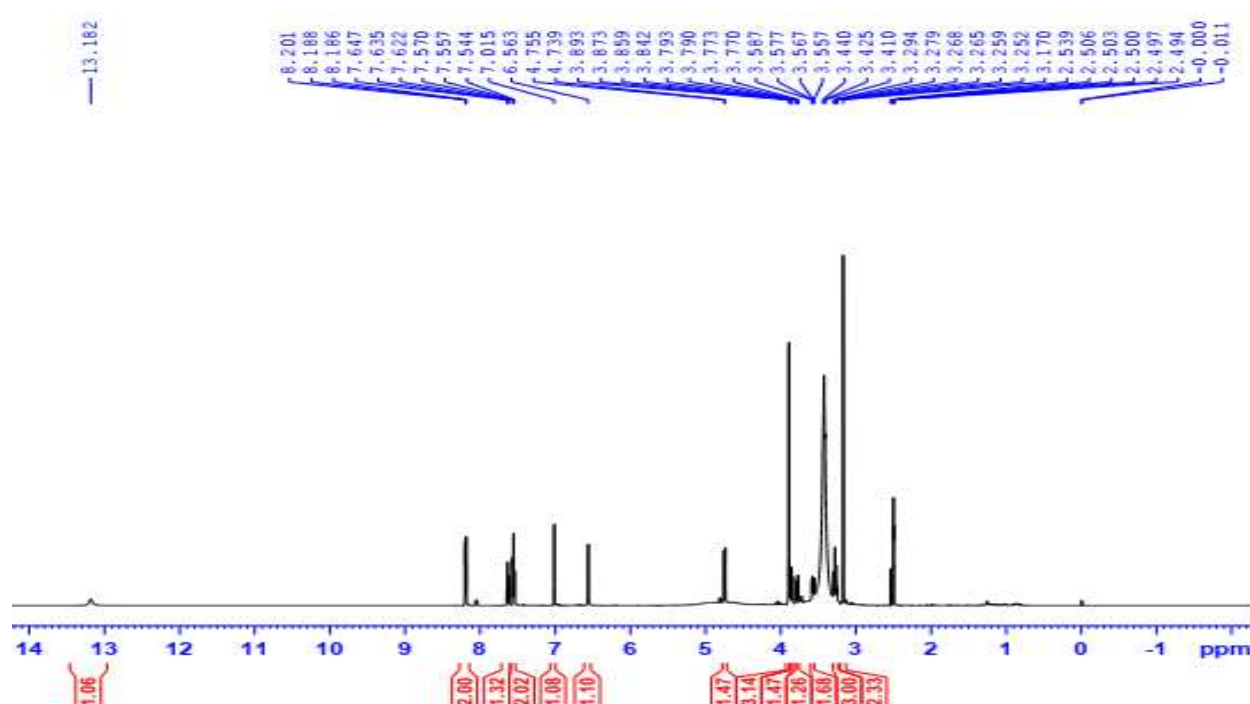


CTPT: $C_{22}H_{22}O_9$. $M = 430$

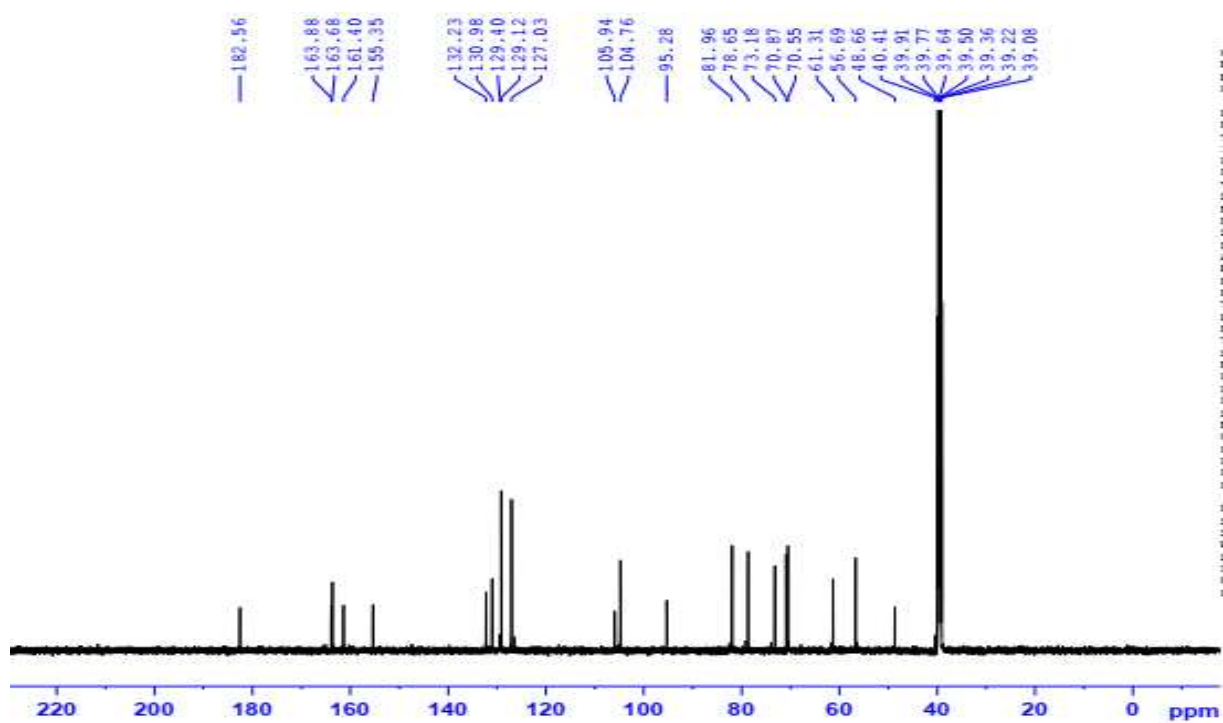
9.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL9



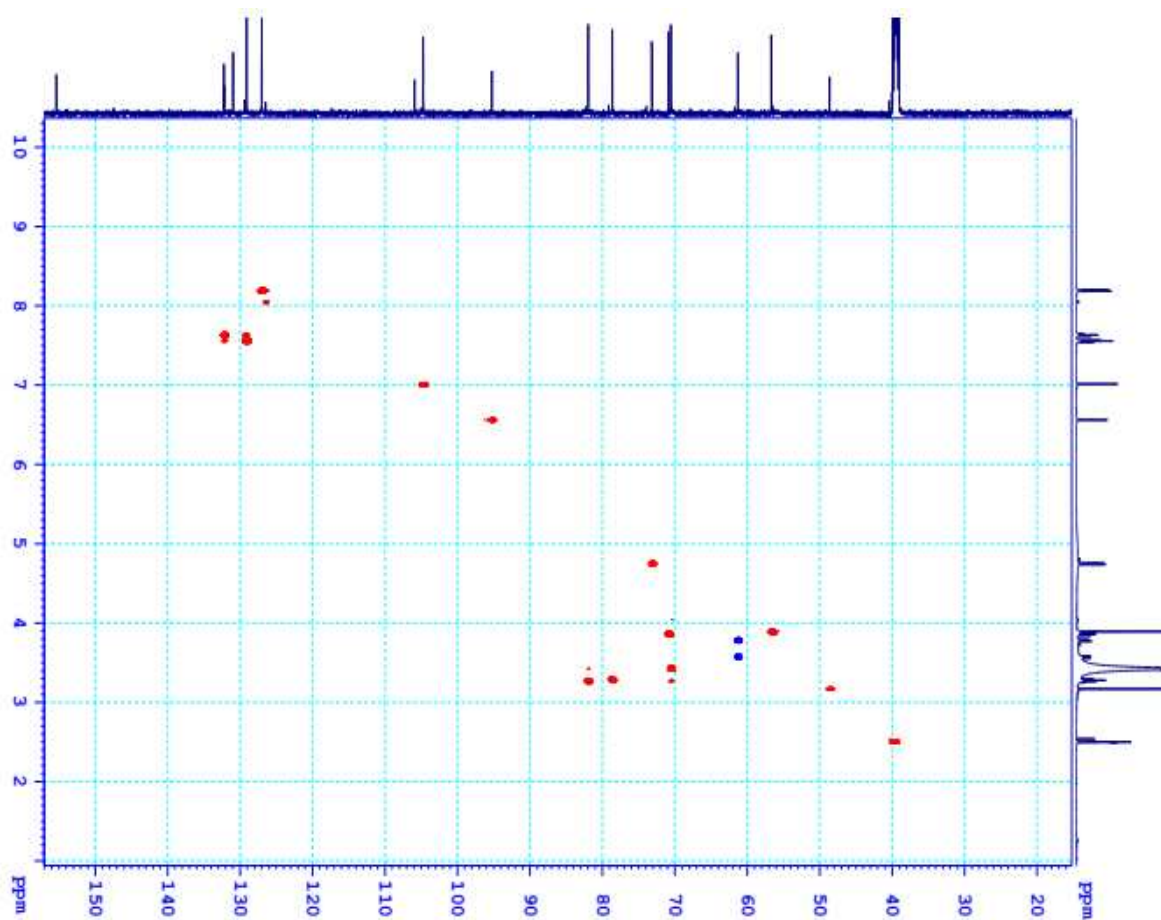
9.2. Phổ 1H NMR của hợp chất SL9



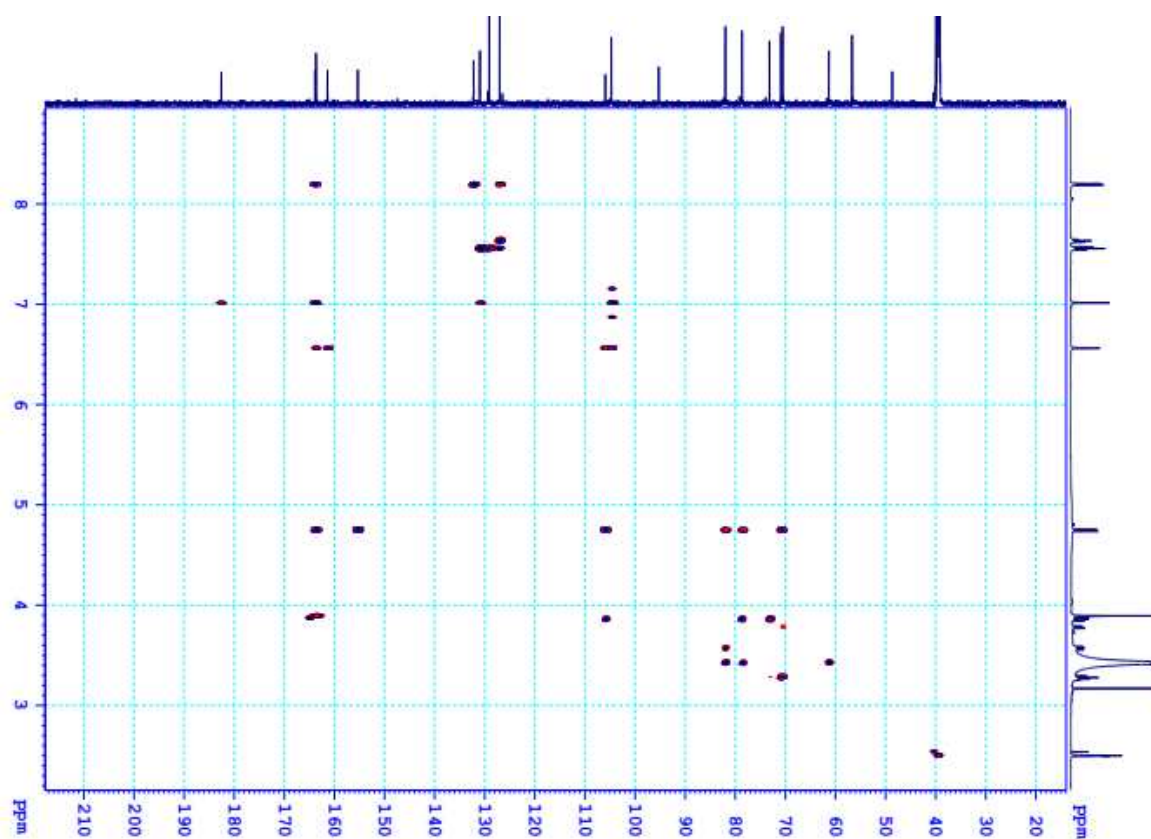
9.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL9



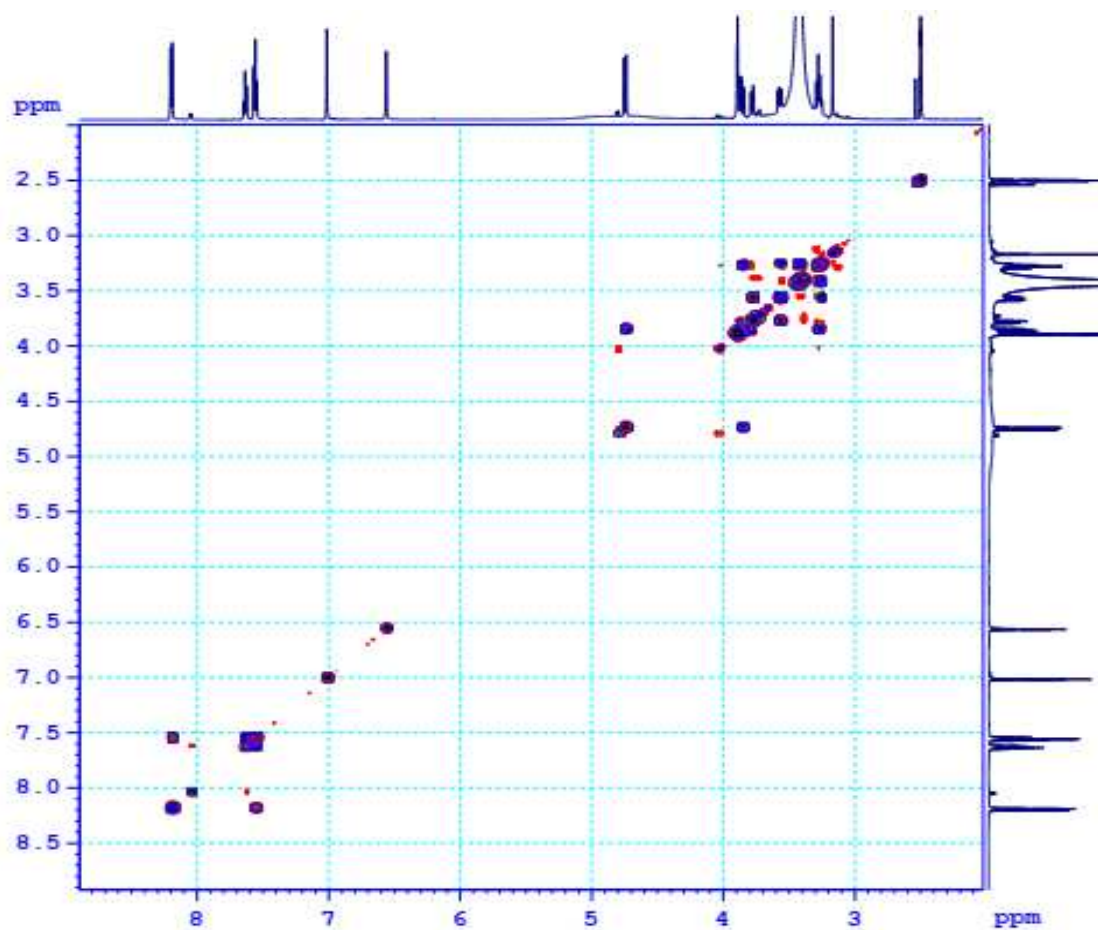
9.4. Phổ HSQC của hợp chất SL9



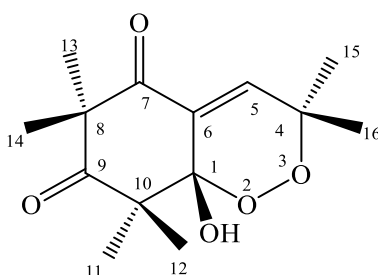
9.5. Phổ HMBC của hợp chất SL9



9.6. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất SL9

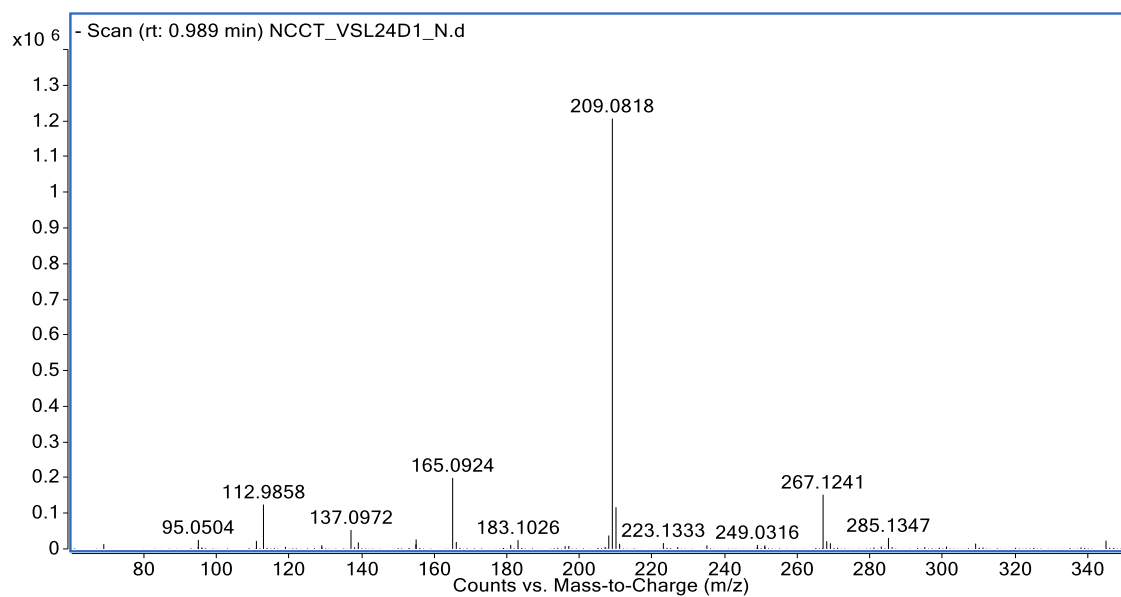


10. Hợp chất SL10

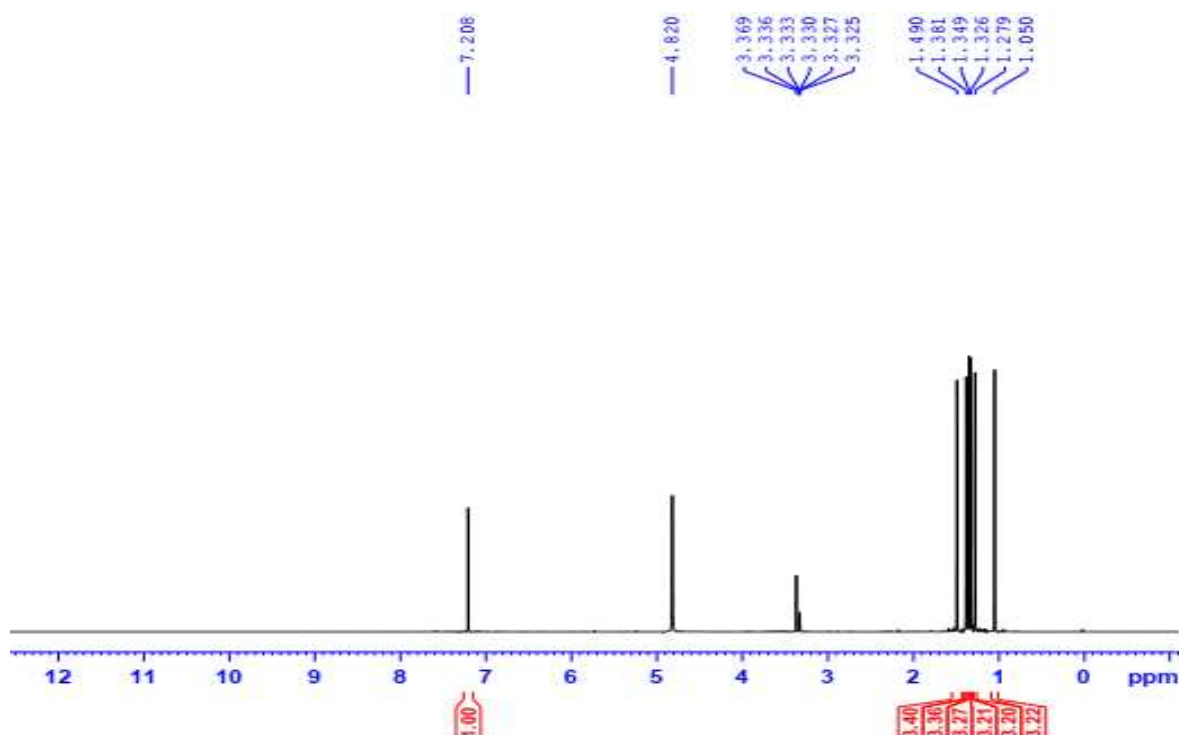


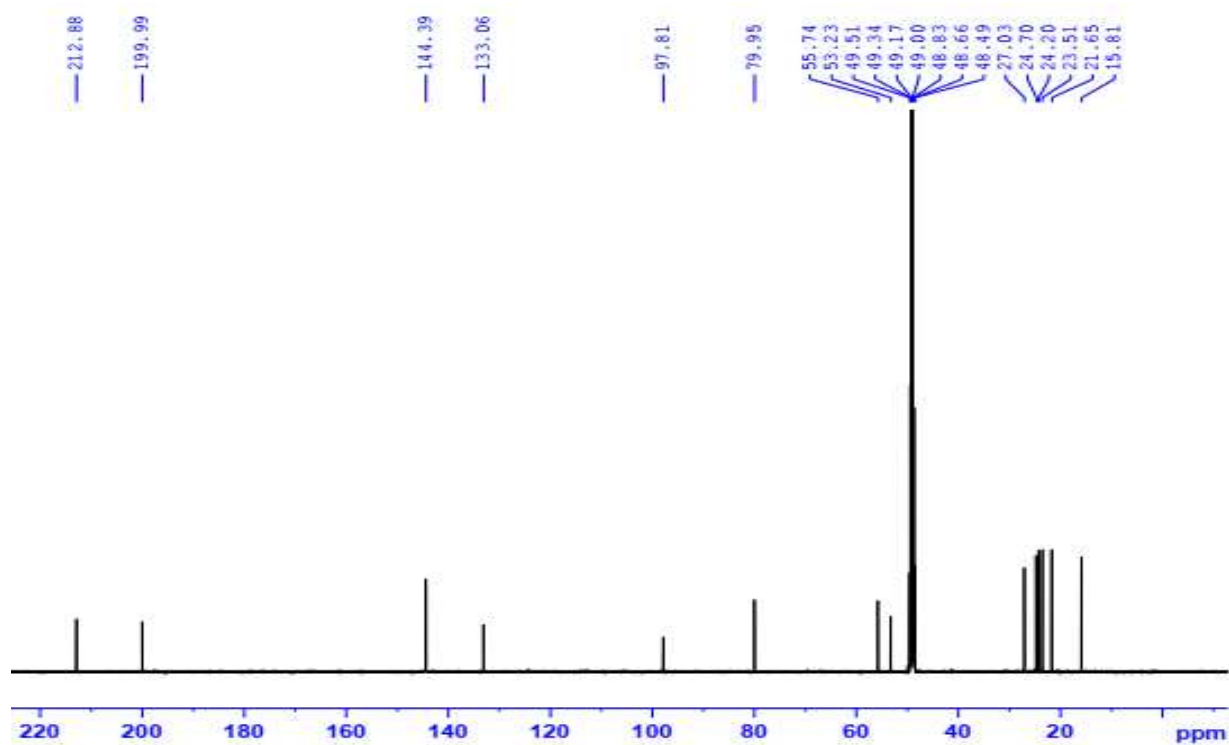
CTPT: $C_{14}H_{20}O_5$. $M = 268$.

10.1. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL10

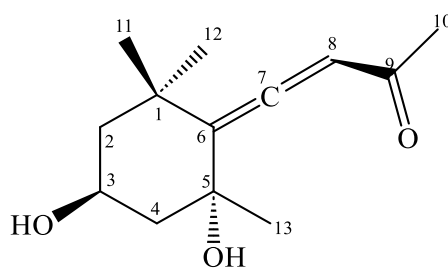


10.2. Phổ 1H NMR của hợp chất SL10



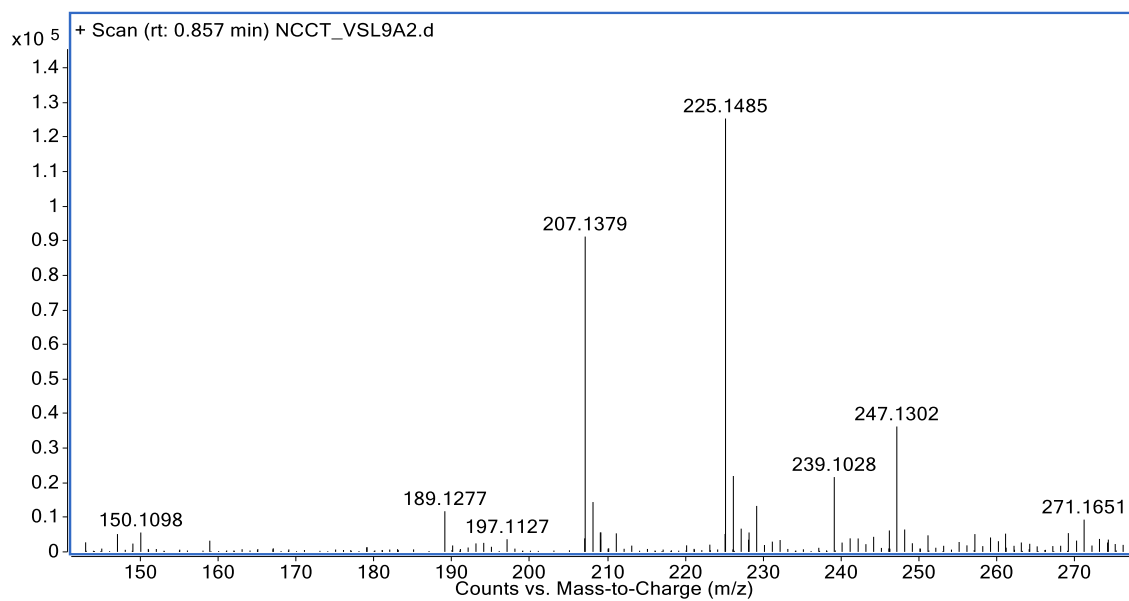
10.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL10

11. Hợp chất SL11

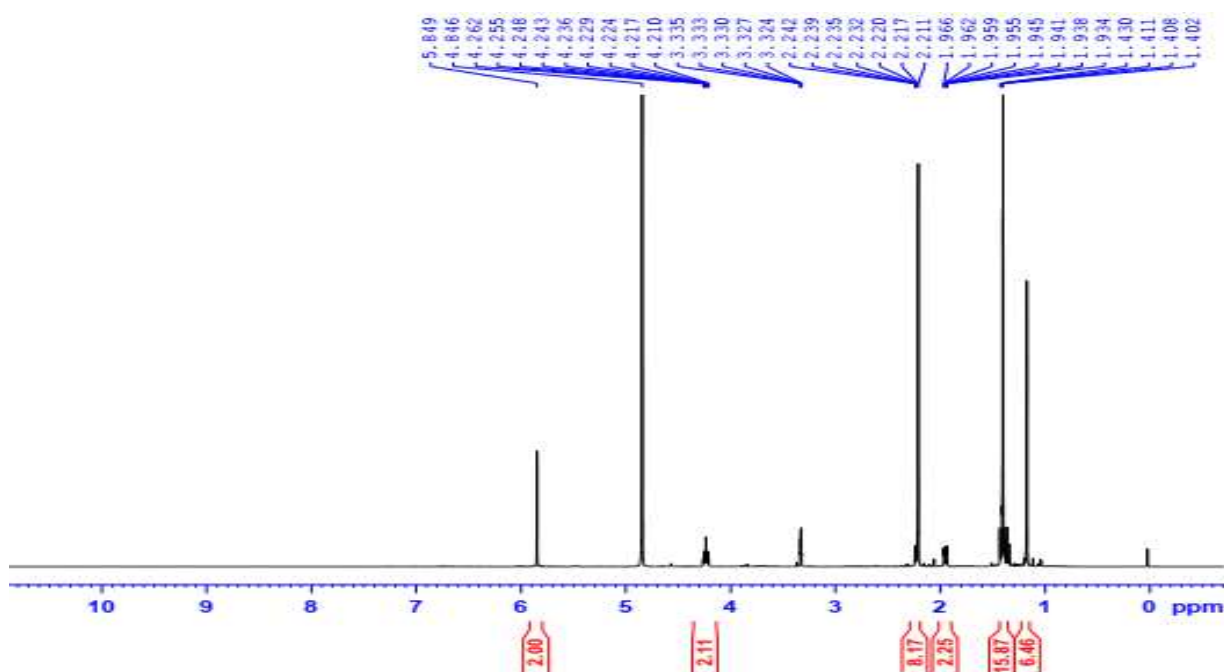


CTPT: $C_{13}H_{20}O_3$. $M = 224$

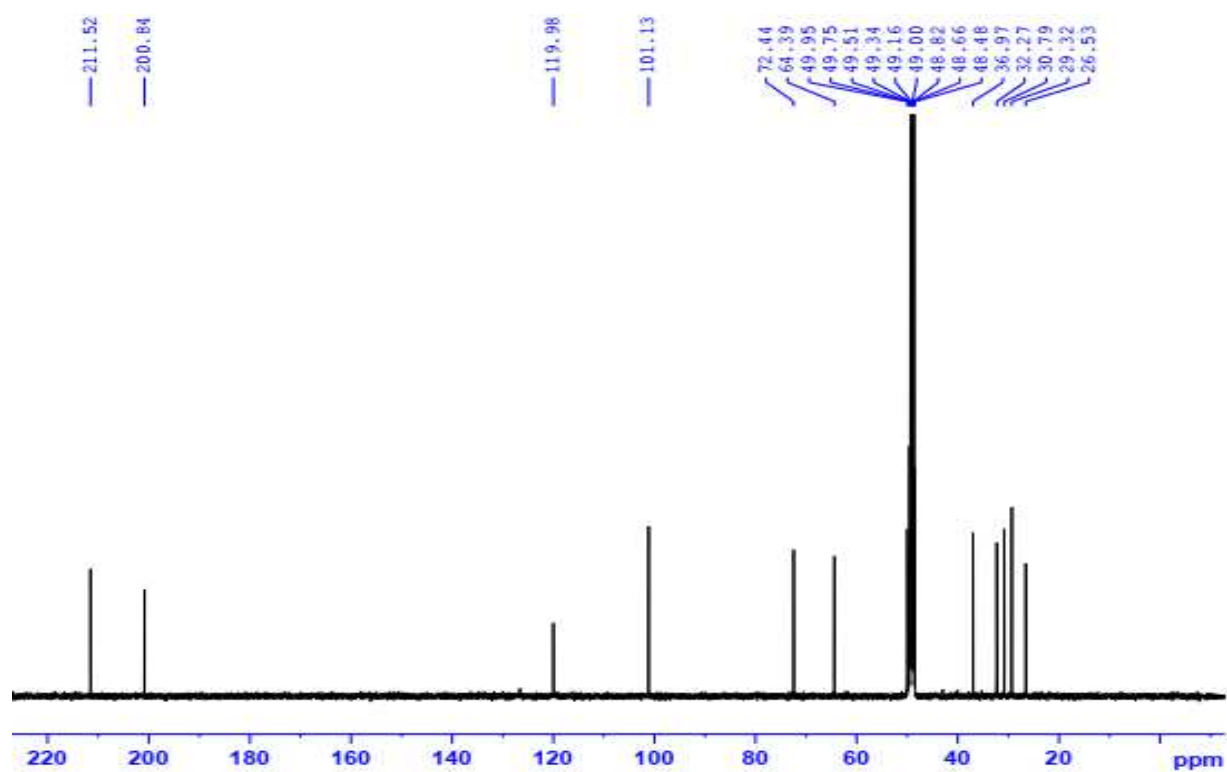
11.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL11



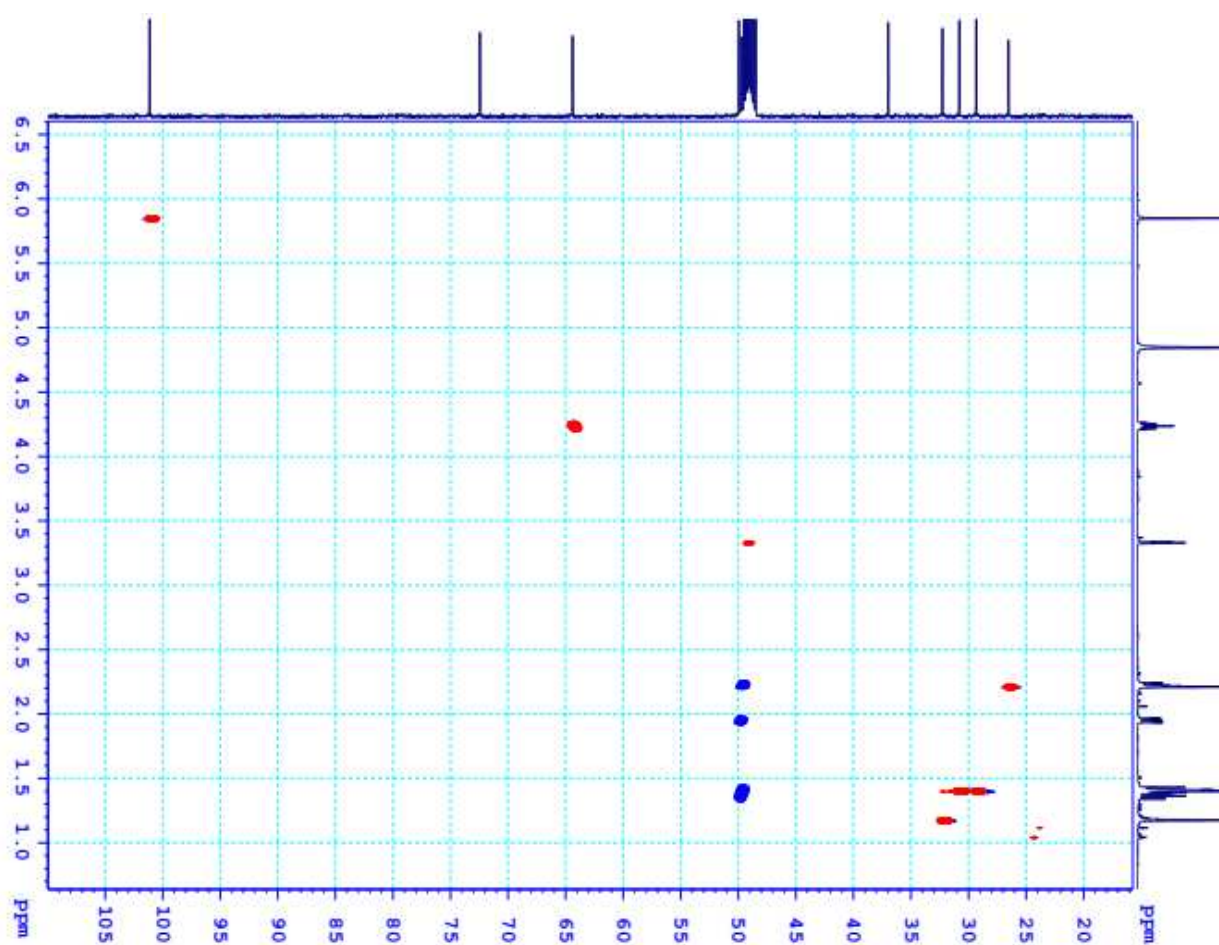
11.2. Phổ 1H NMR của hợp chất SL11



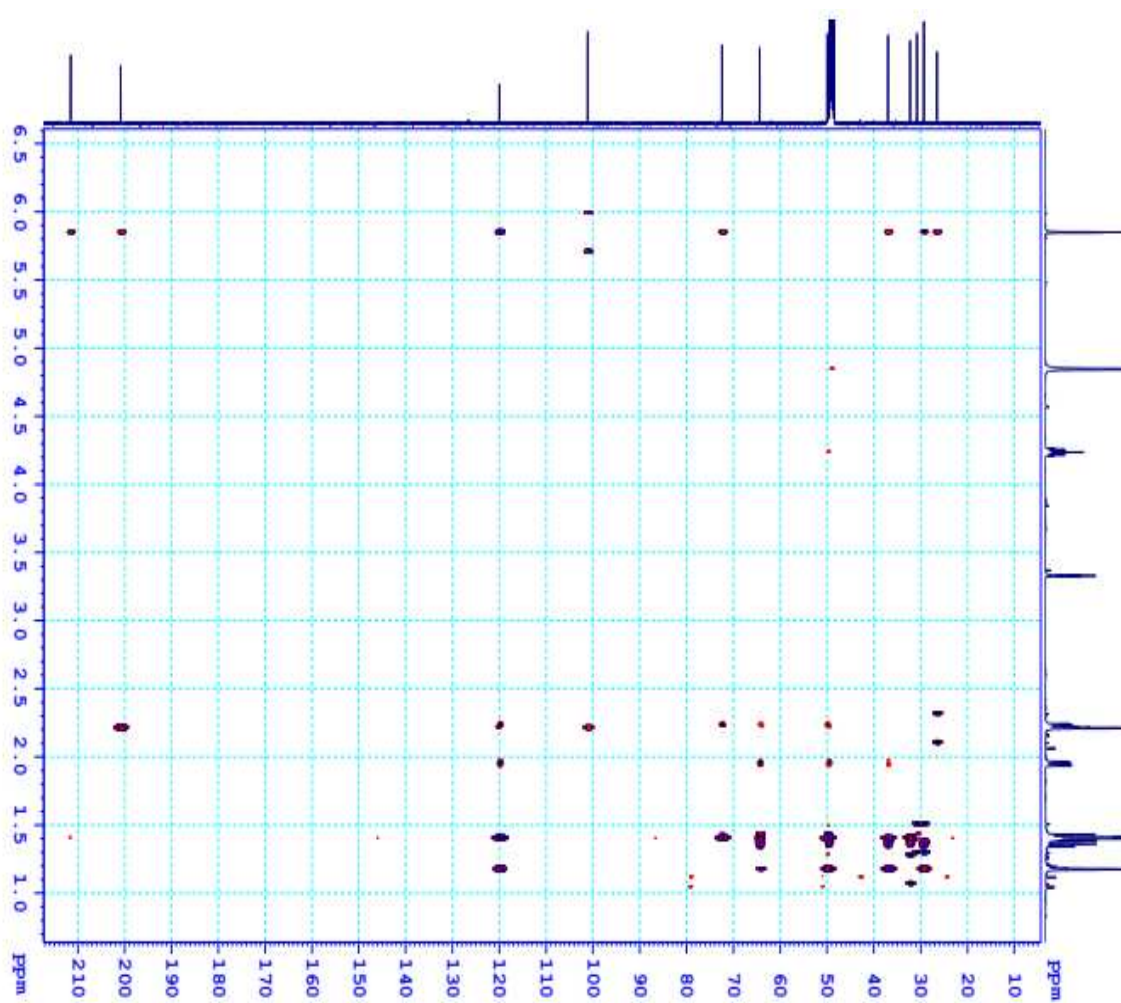
11.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL11



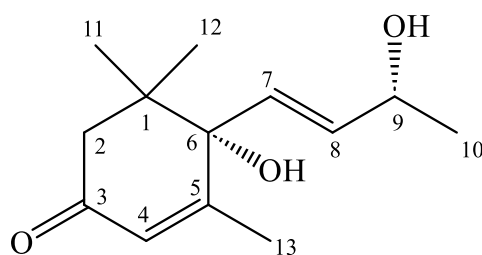
11.4. Phổ HSQC của hợp chất SL11



11.5. Phổ HMBC của hợp chất SL11

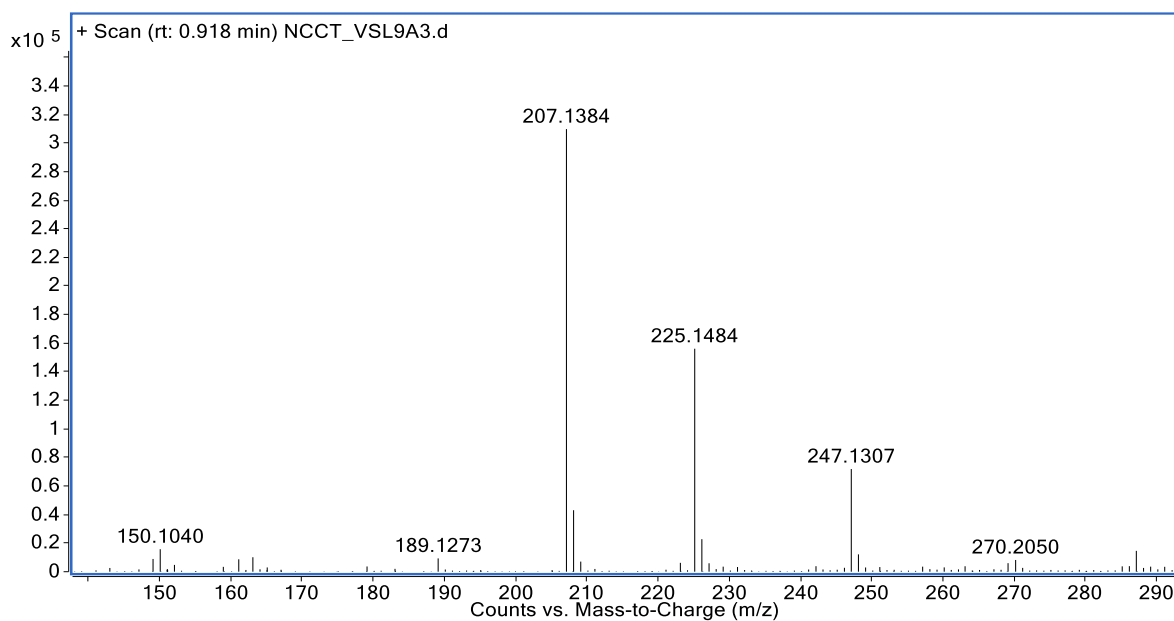


12. Hợp chất SL12

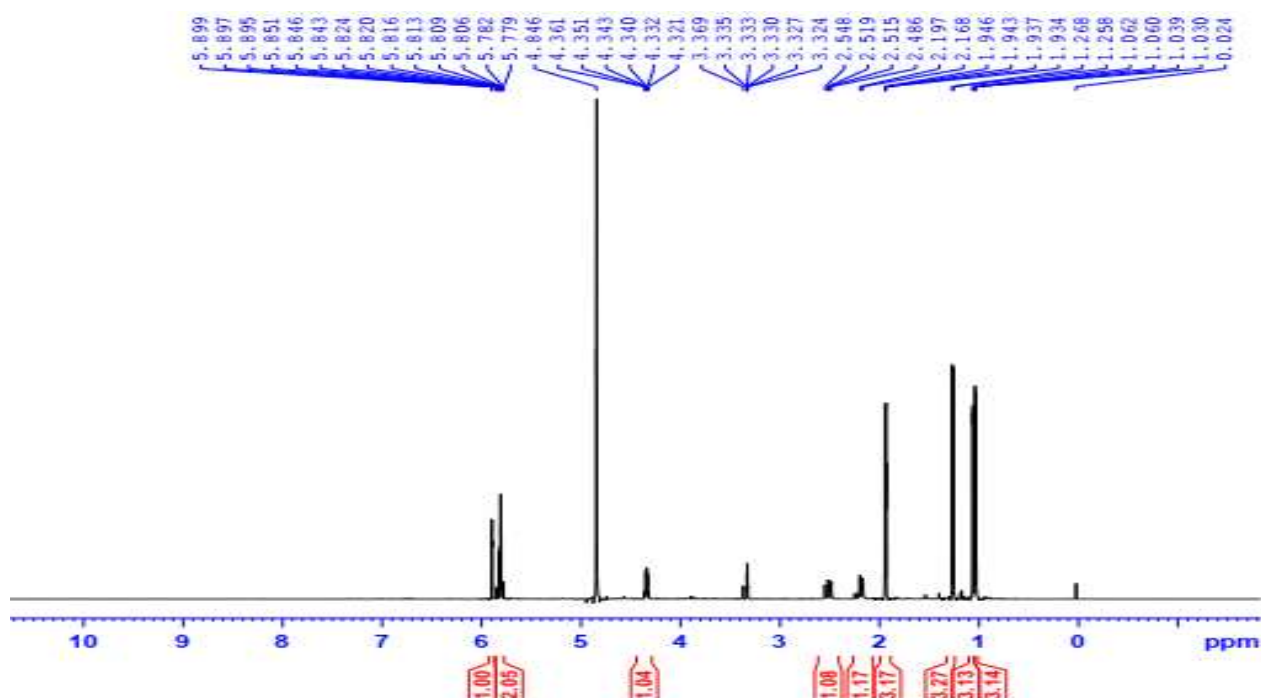


CTPT: $C_{13}H_{20}O_3$. $M = 224$

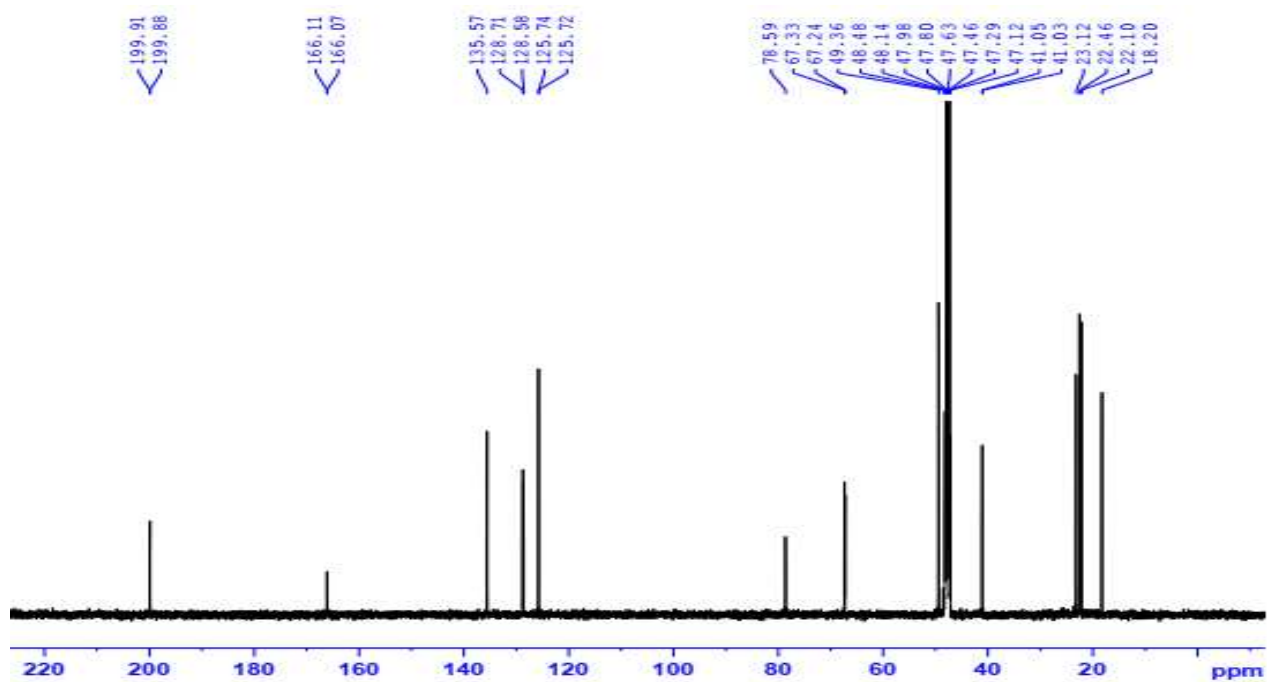
12.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL12



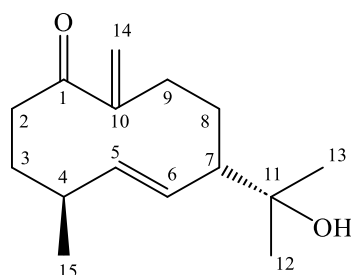
12.2. Phổ 1H NMR của hợp chất SL12



12.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL12

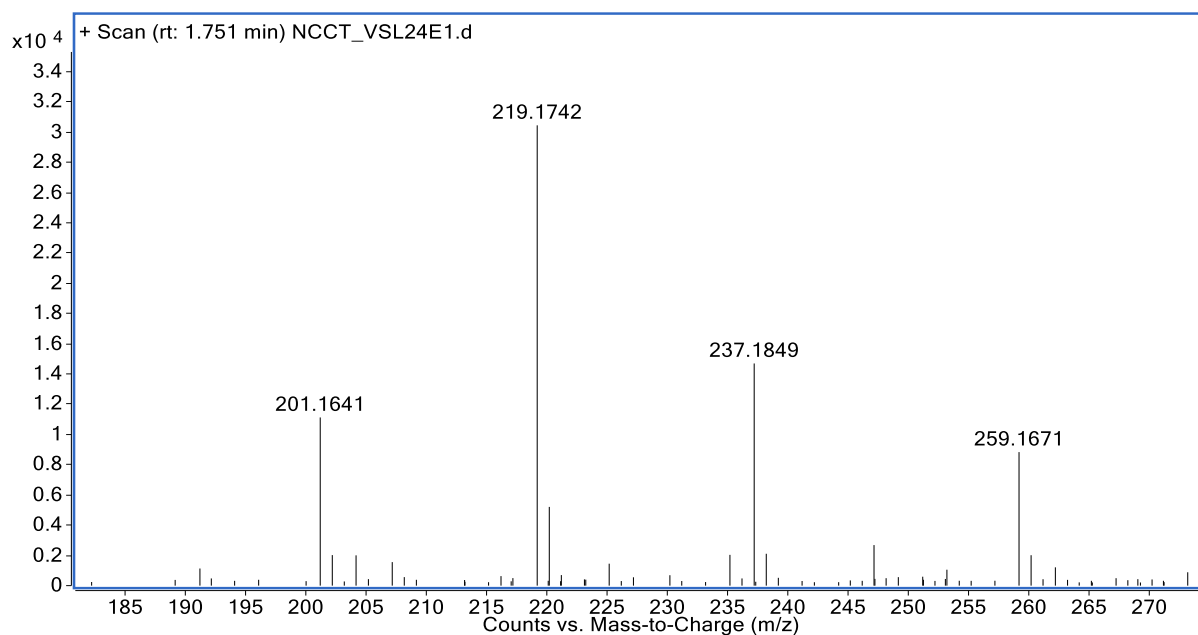


13. Hợp chất SL13

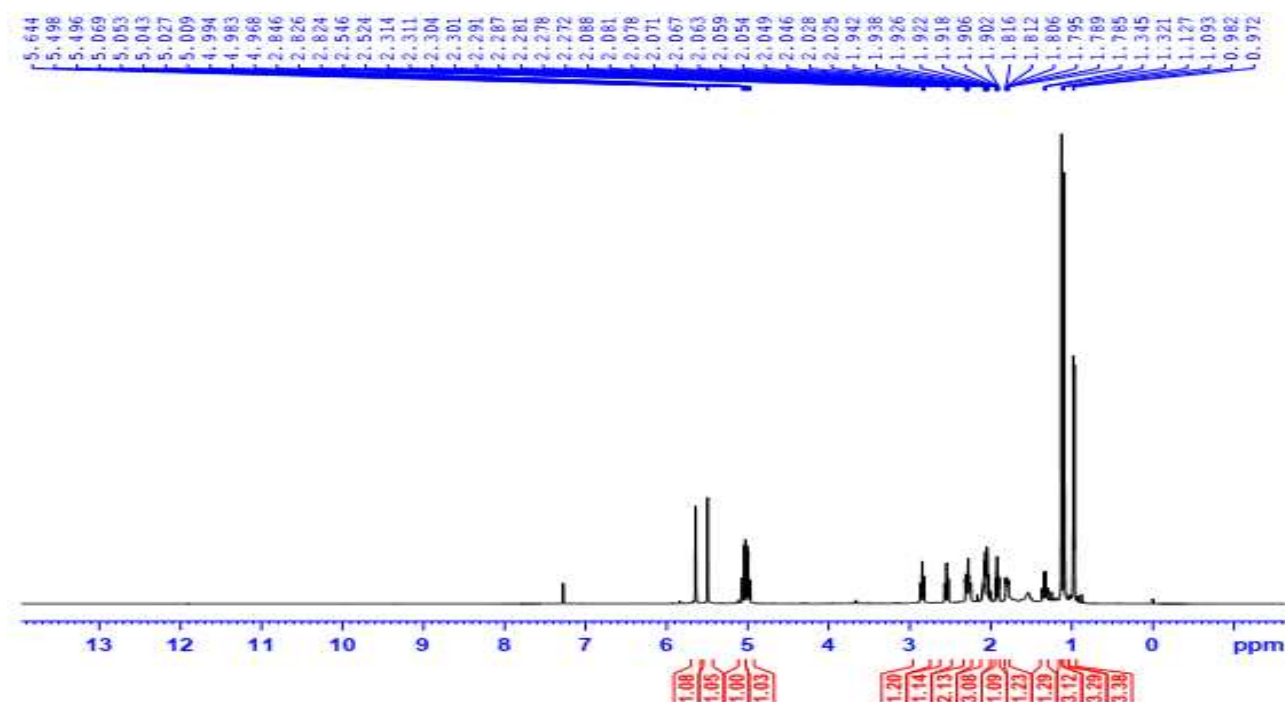


CTPT: $C_{15}H_{24}O_2$. $M = 236$

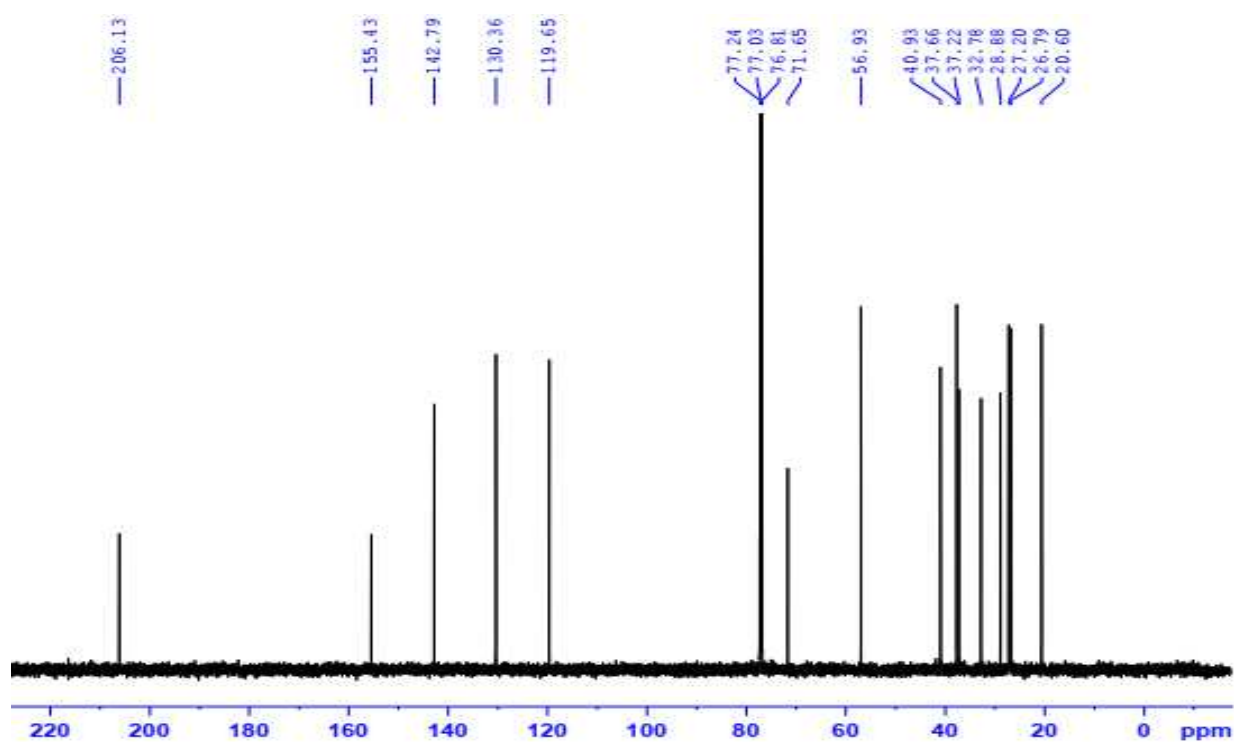
13.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL13



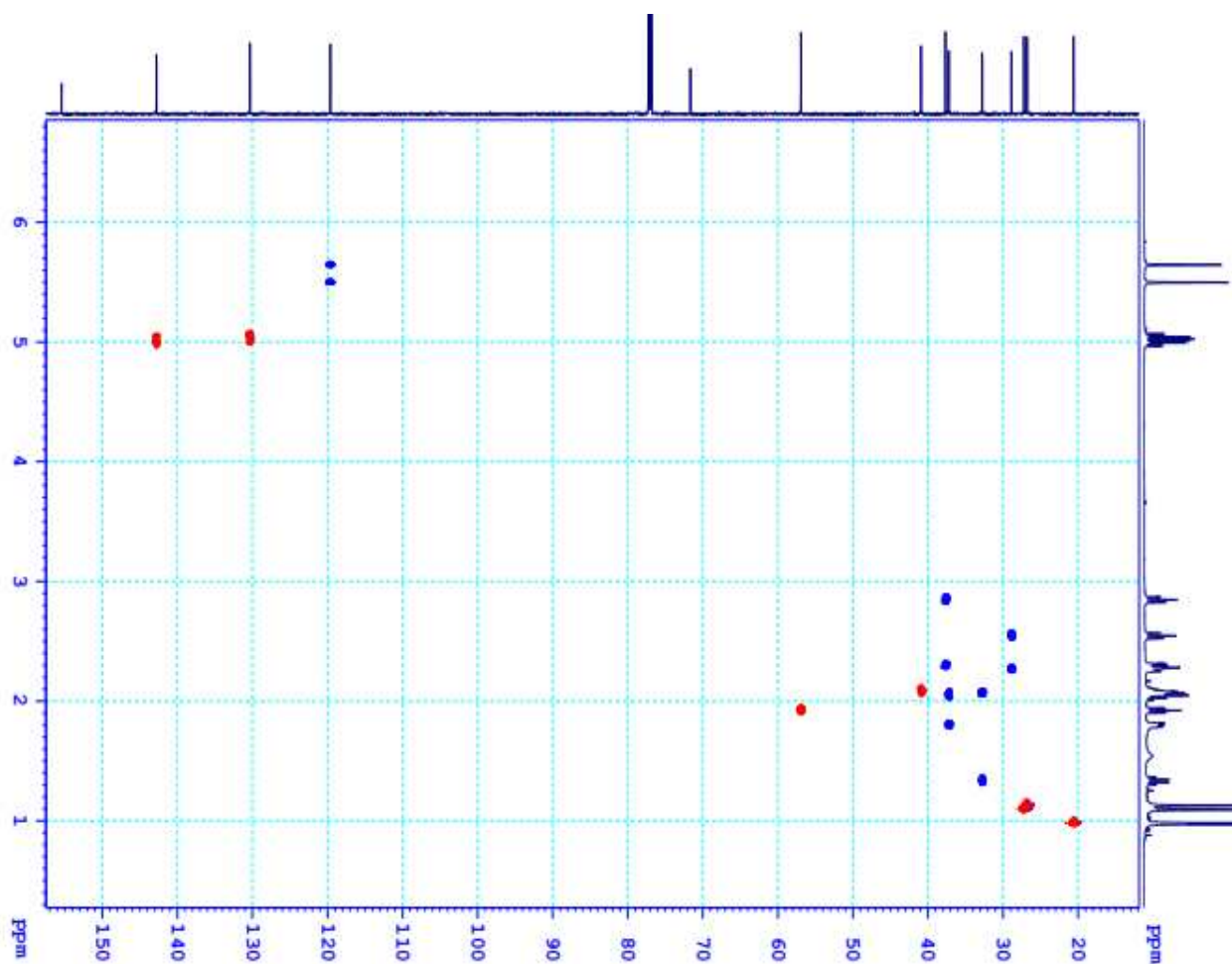
13.2. Phổ 1H NMR của hợp chất SL13



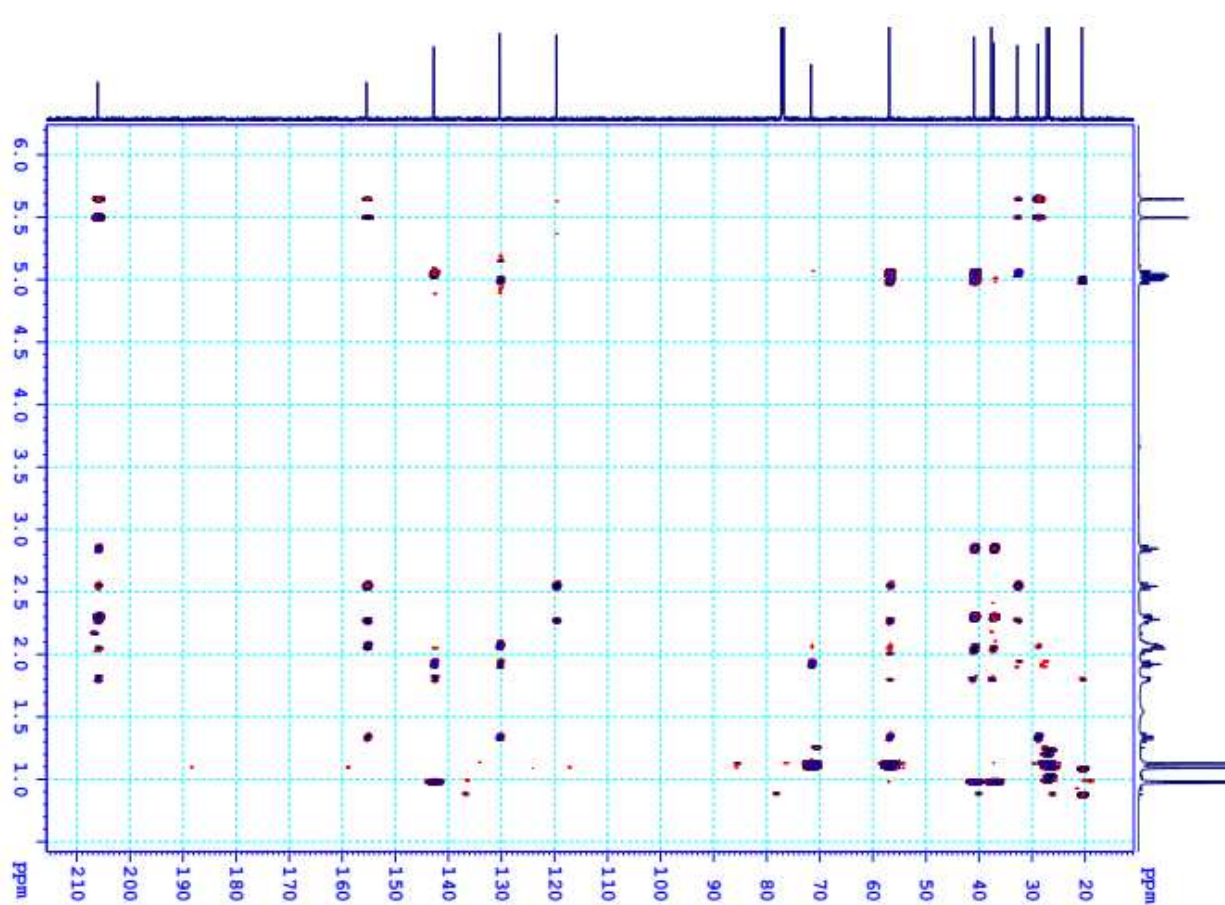
13.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL13



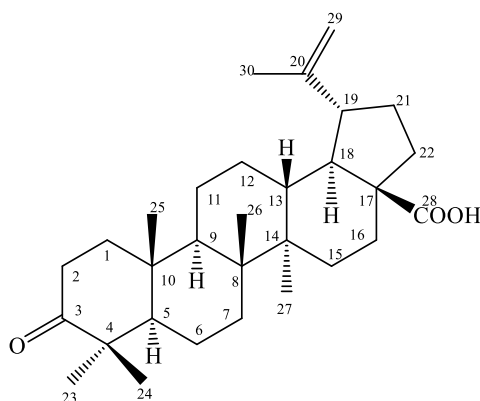
13.4. Phổ HSQC của hợp chất SL13



13.5. Phổ HMBC của hợp chất SL13

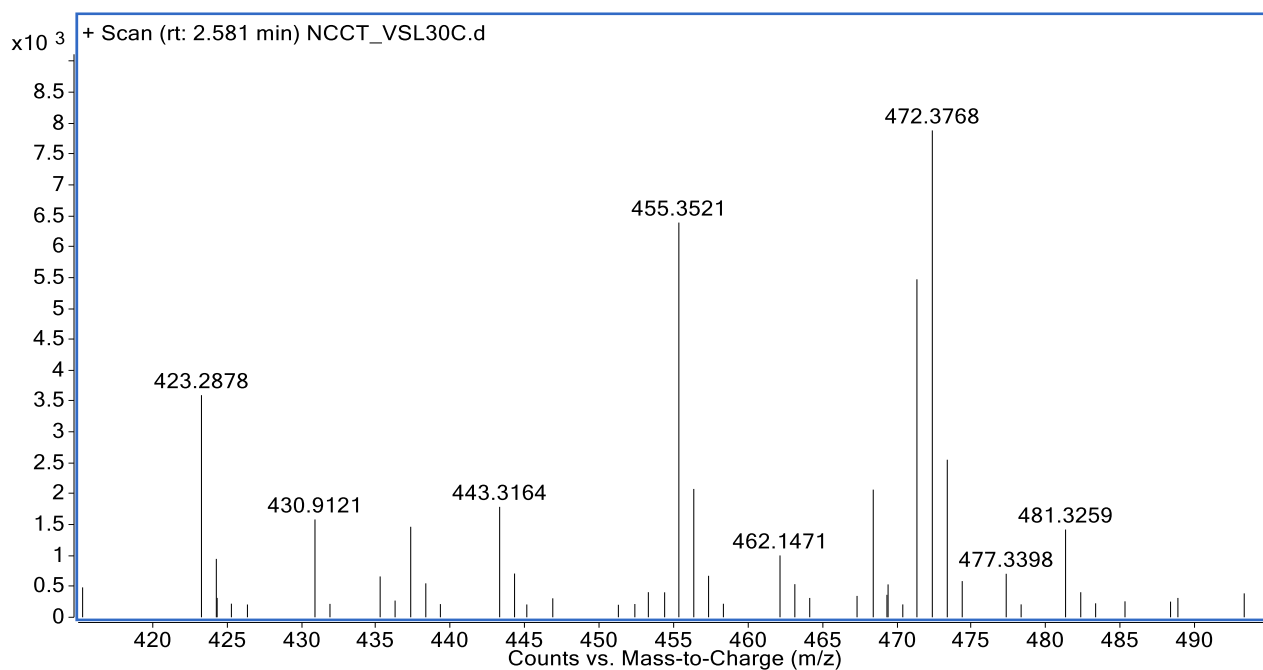


14. Hợp chất SL14

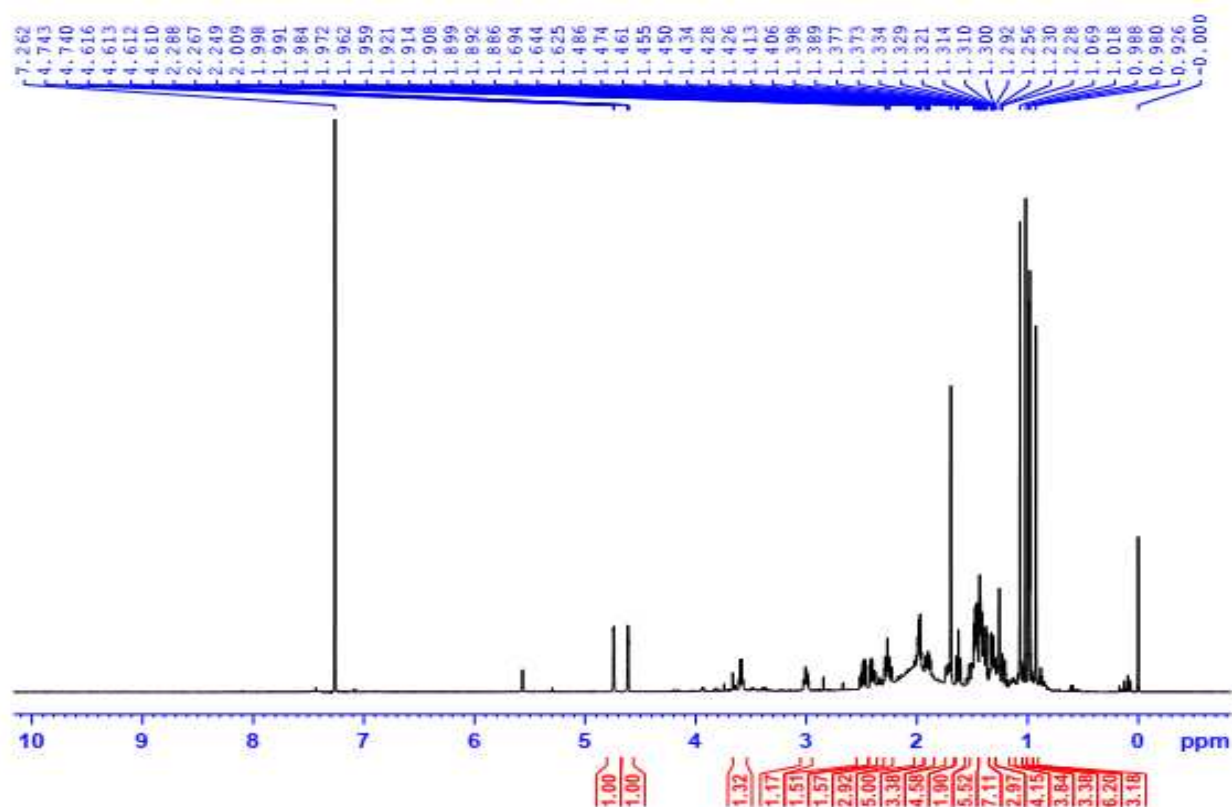


CTPT: $C_{30}H_{46}O_3$. $M = 454$

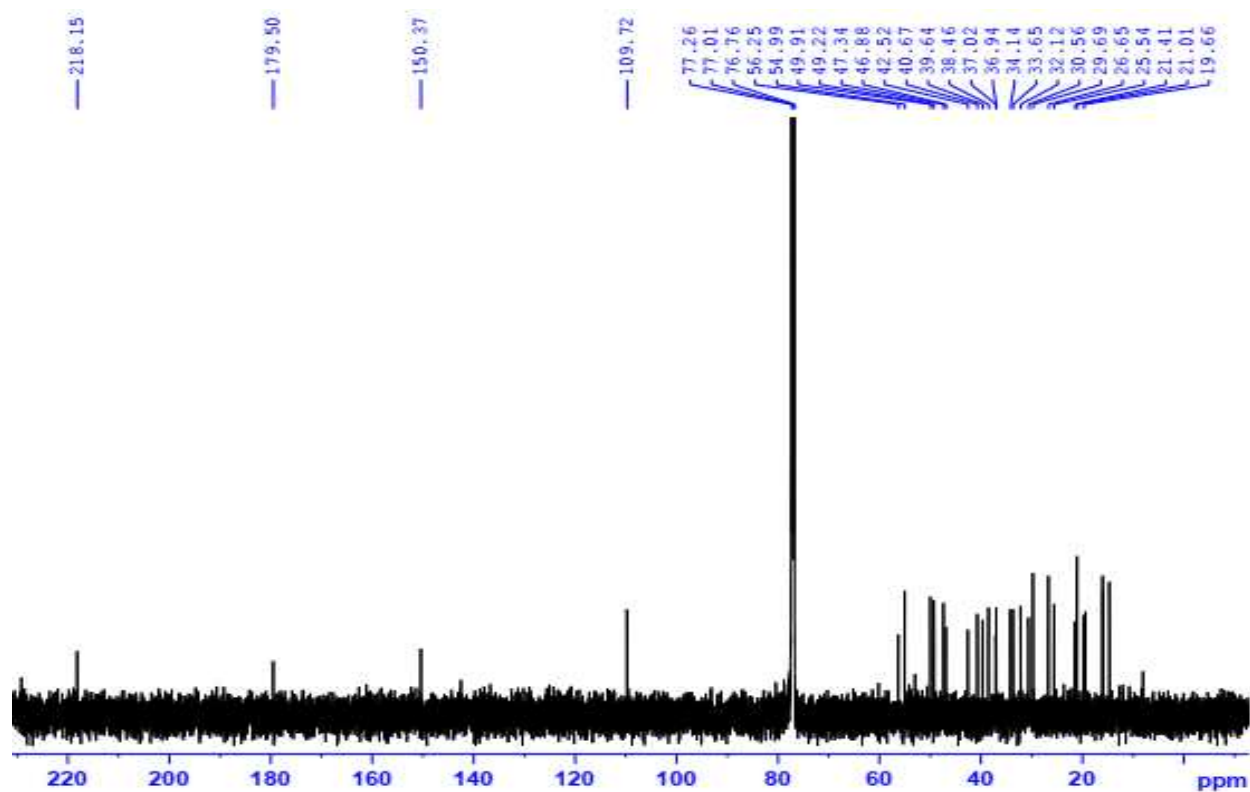
14.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL14



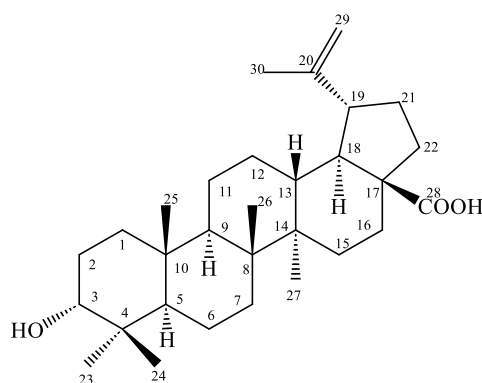
14.2. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL14



14.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL14

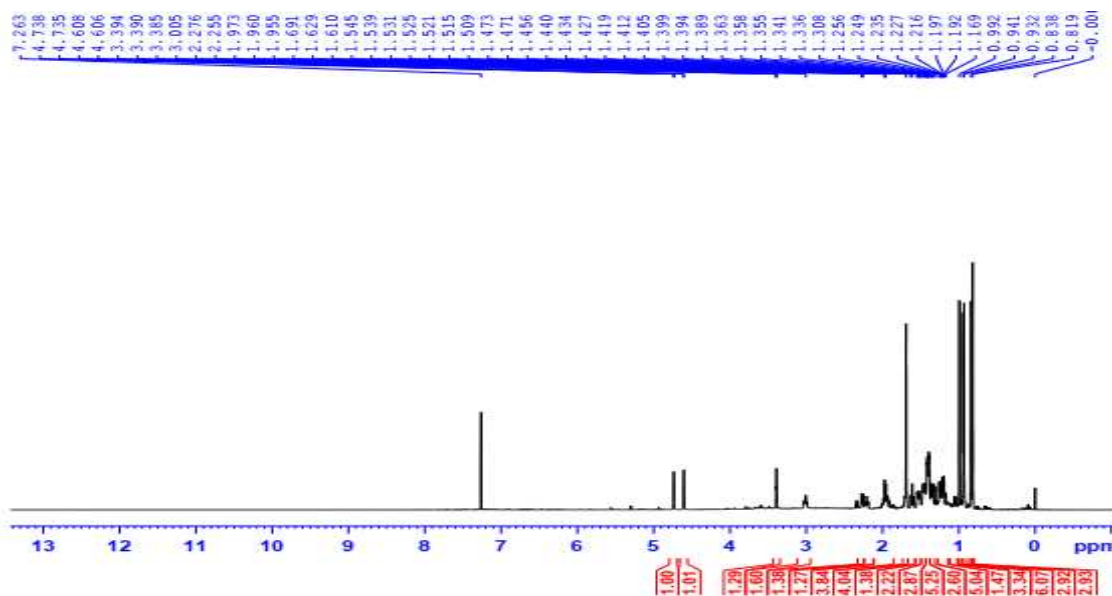


15. Hợp chất SL15

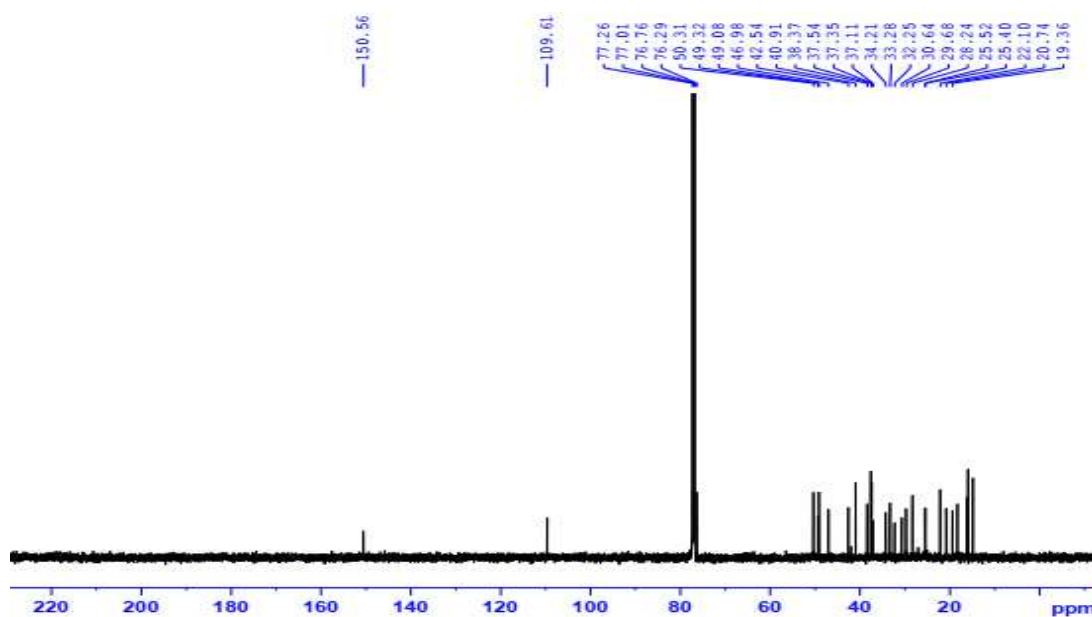


CTPT: $C_{30}H_{48}O_3$, $M = 456$

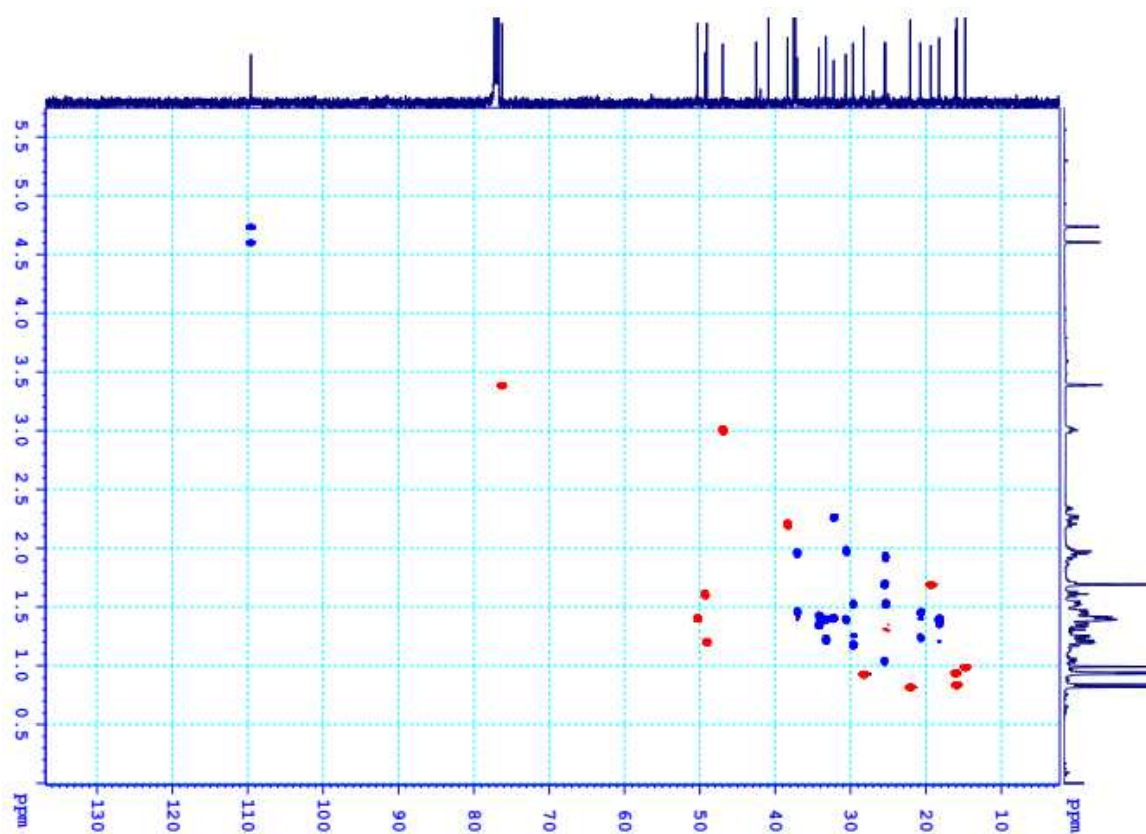
15.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SL15



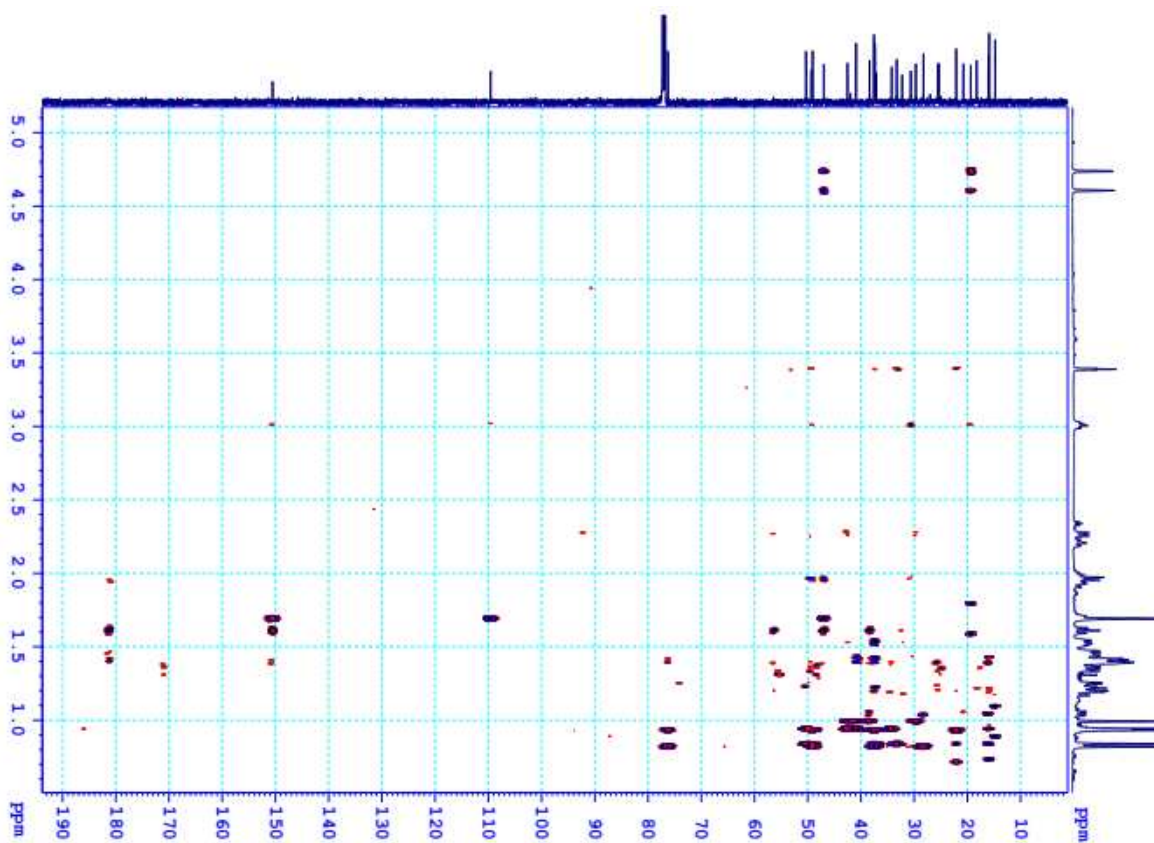
15.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL15



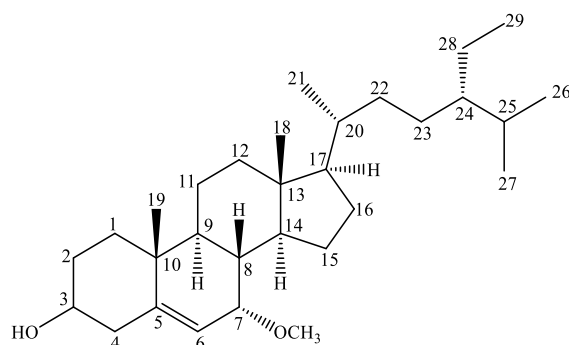
15.3. Phổ HSQC của hợp chất SL15



15.4. Phổ HMBC của hợp chất SL15

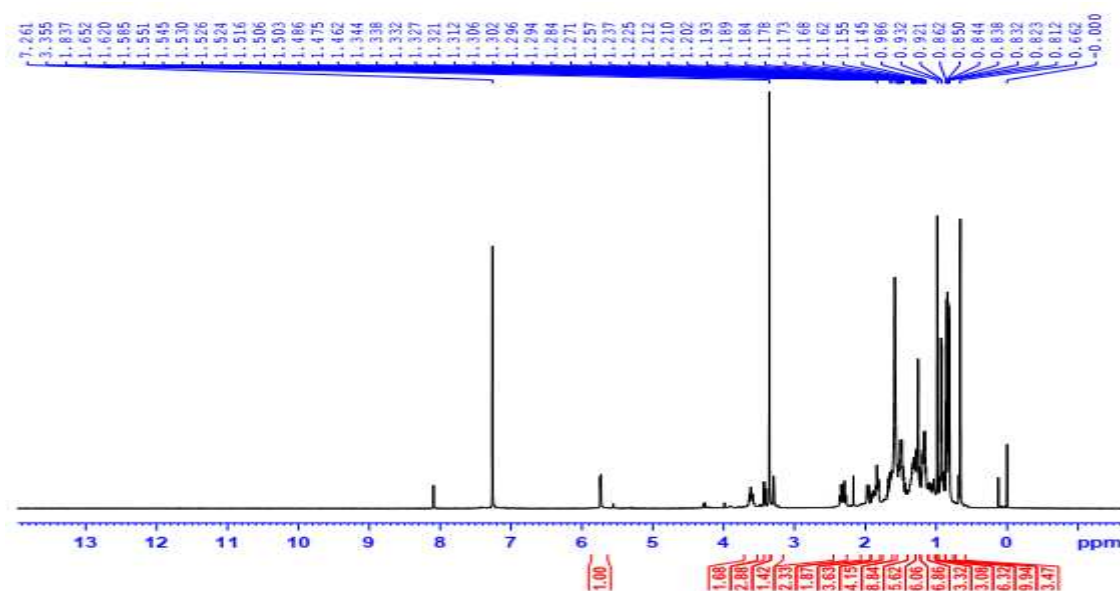


16. Hợp chất SL16

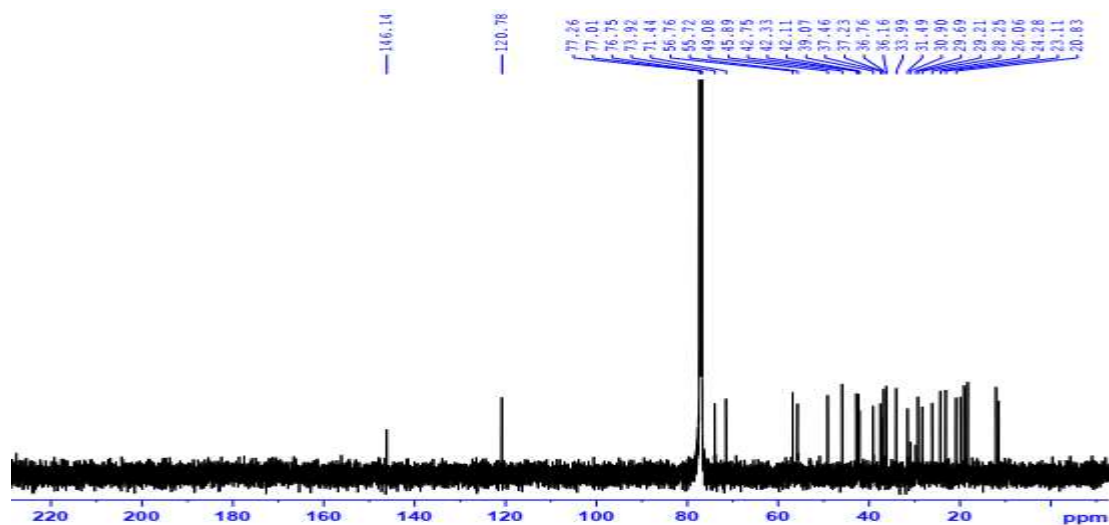


CTPT: $C_{30}H_{52}O_2$. $M = 444$

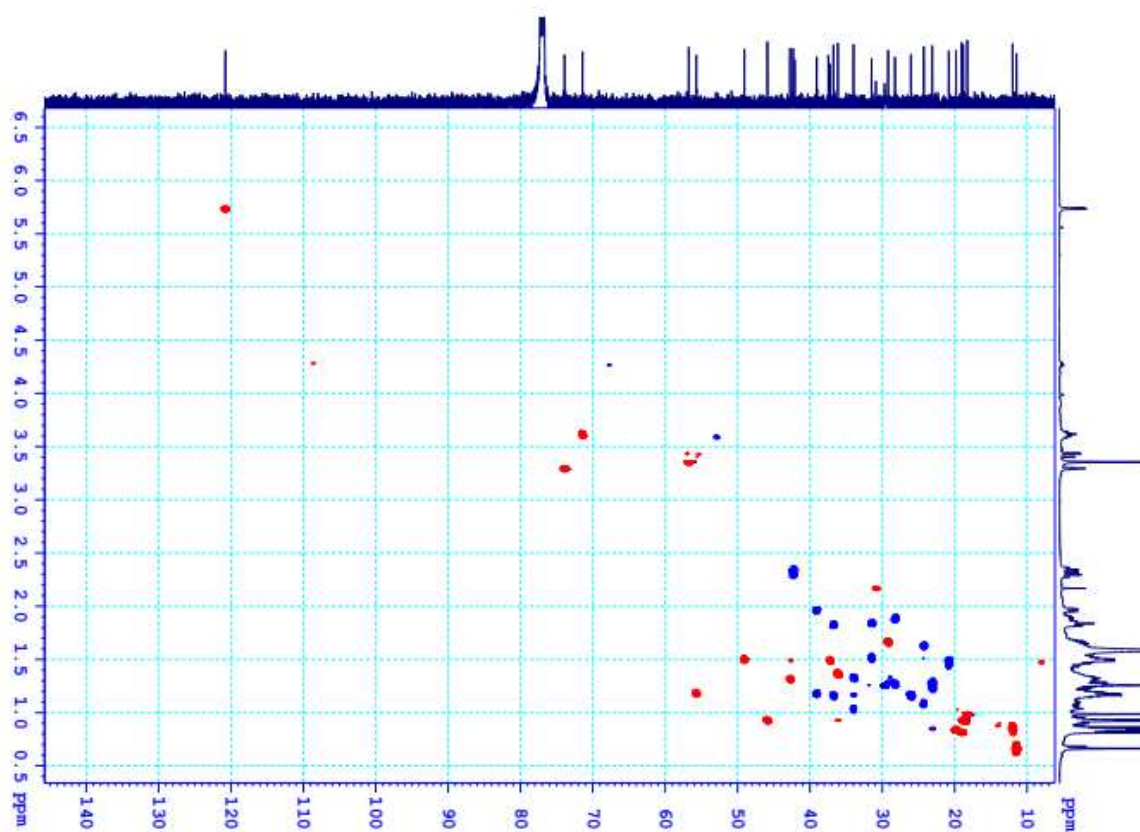
16.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SL16



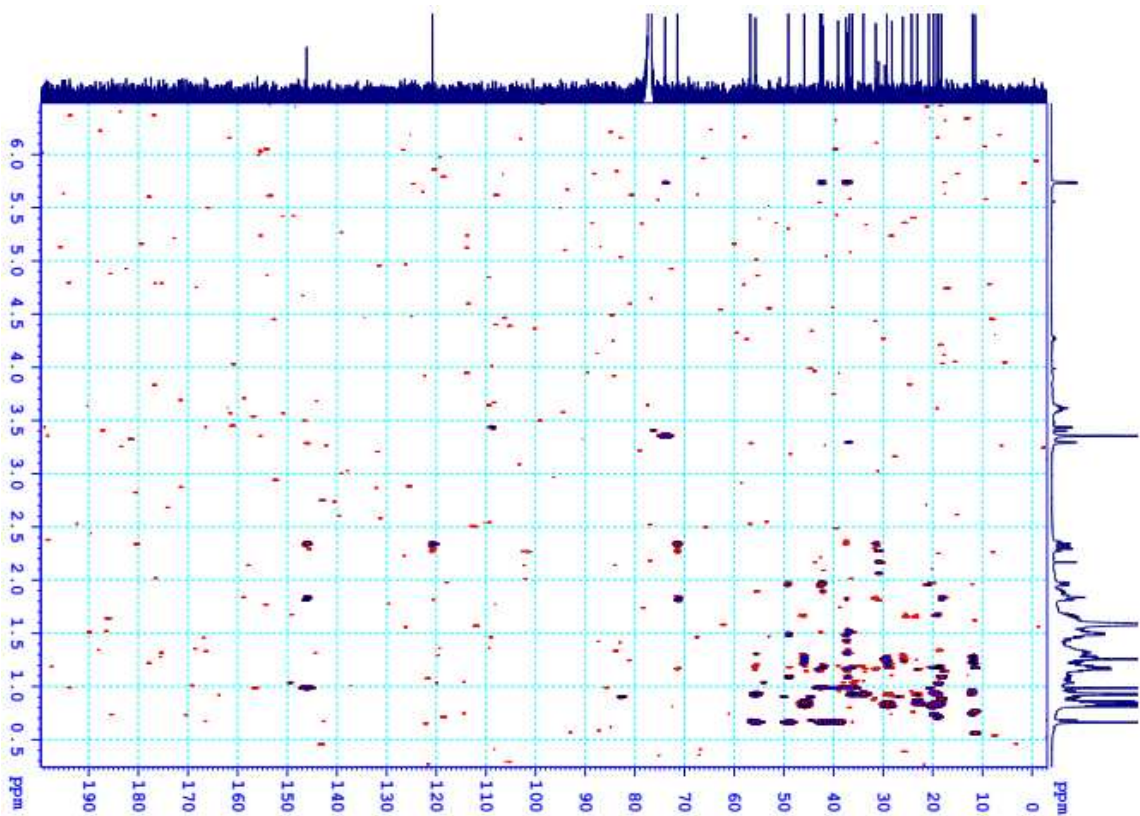
16.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL16



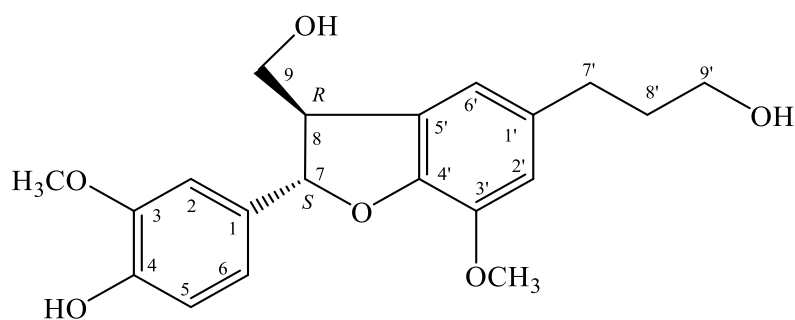
16.3. Phổ HSQC của hợp chất SL16



16.4. Phổ HMBC của hợp chất SL16

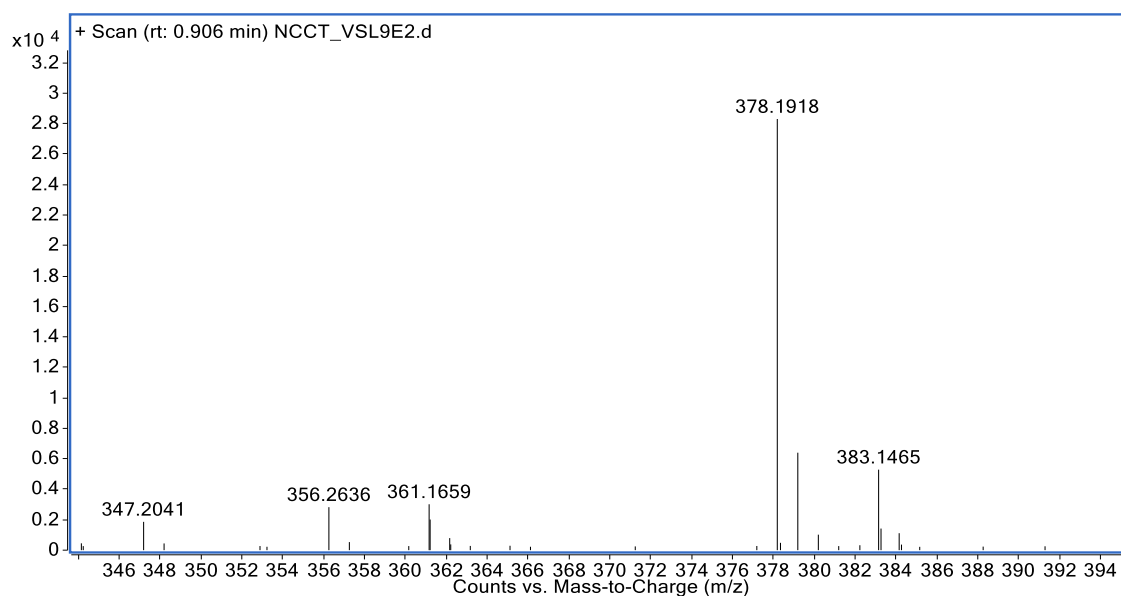


17. Hợp chất SL17

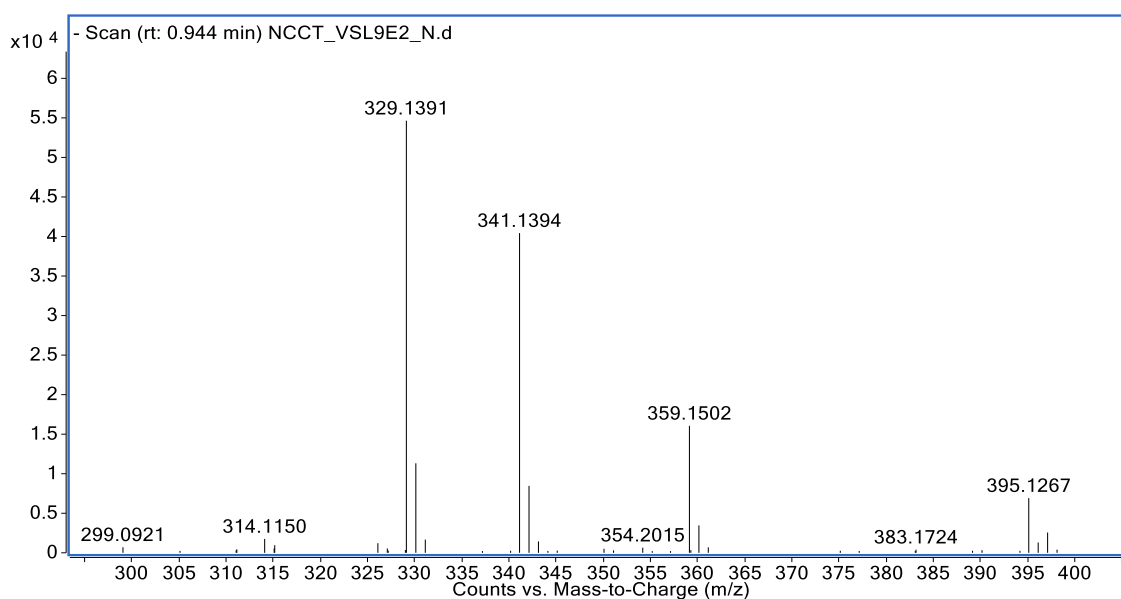


CTPT: $C_{20}H_{24}O_6$. $M = 360$.

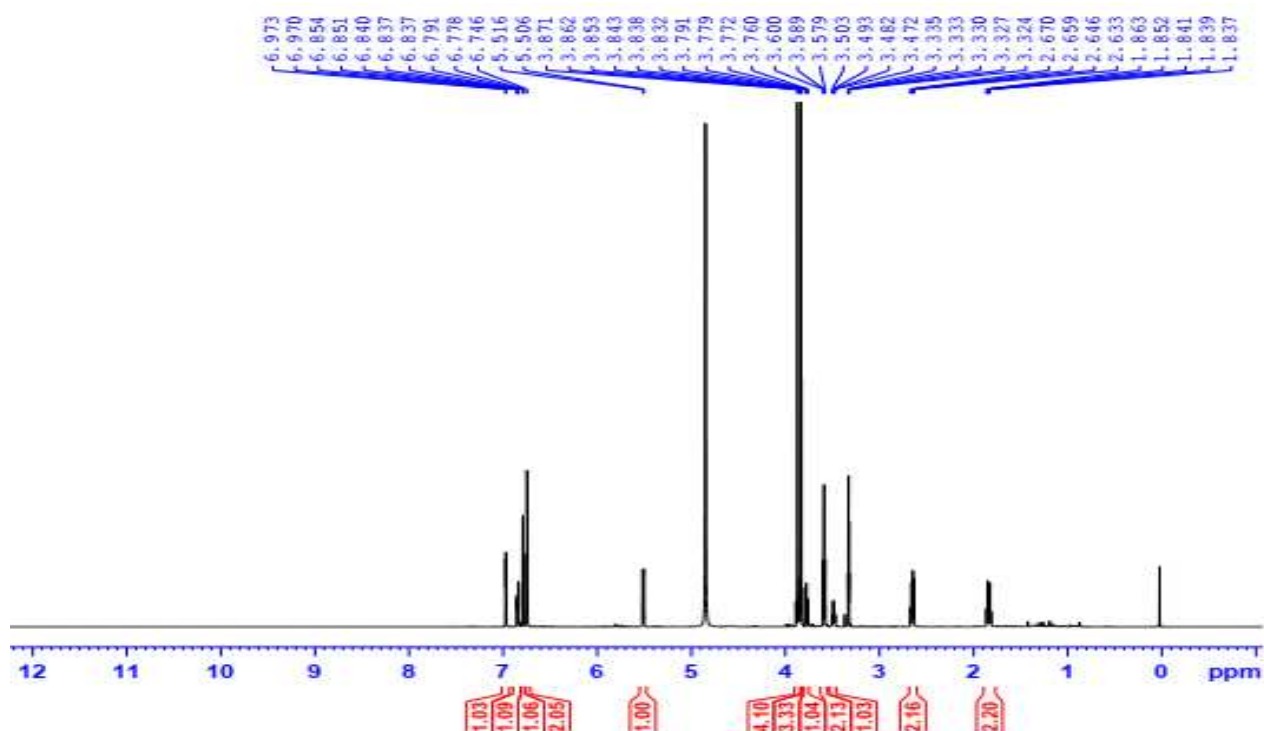
17.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL17



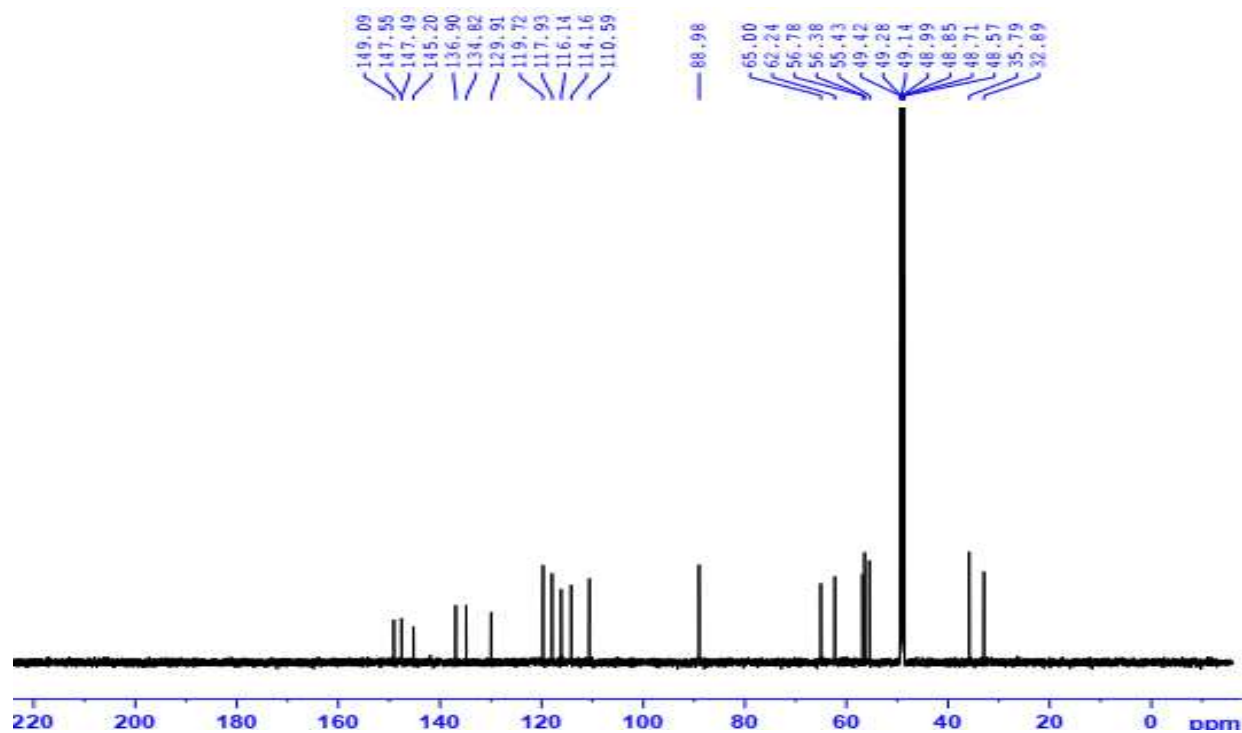
17.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL17



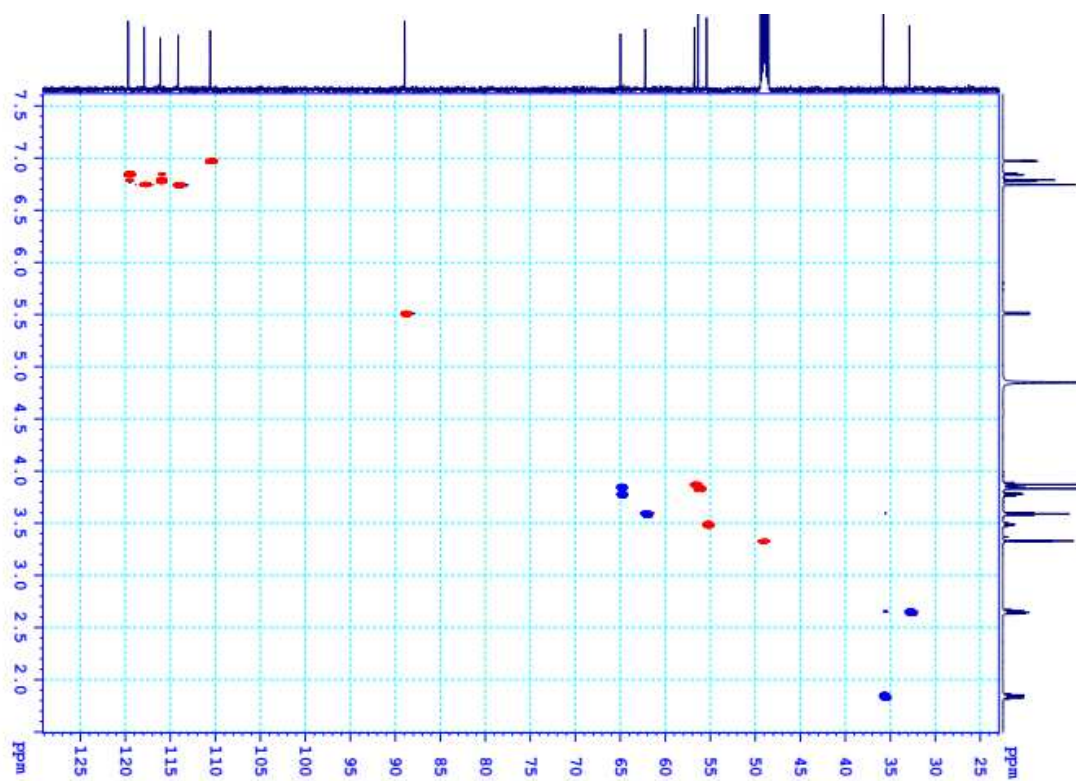
17.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SL17



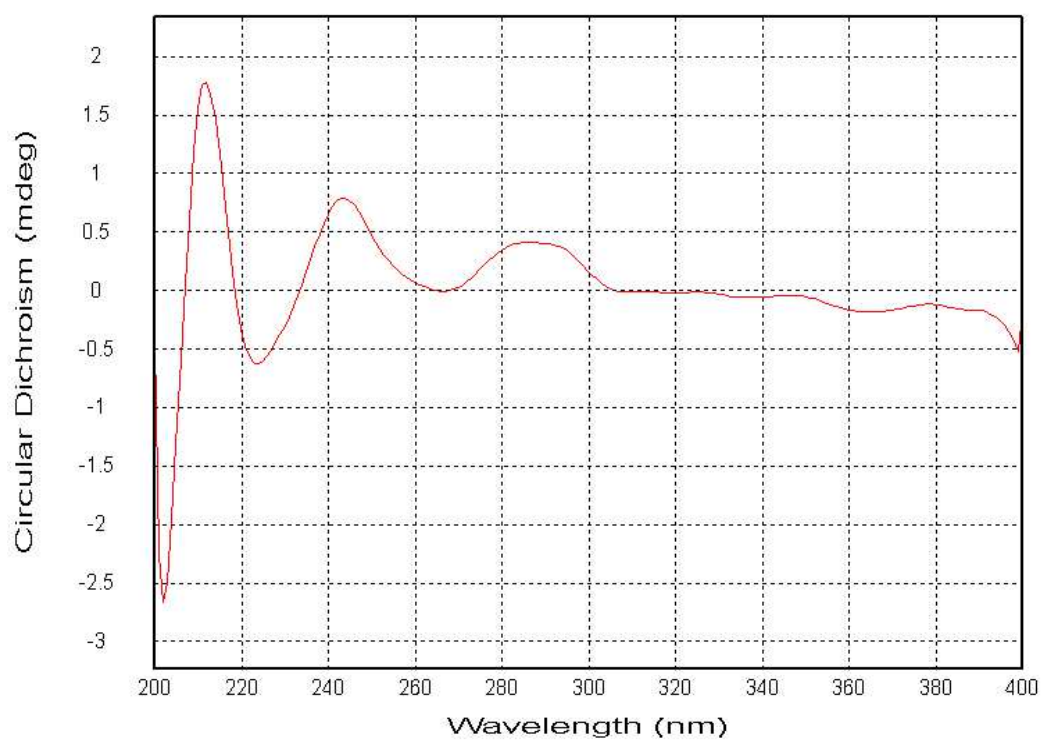
17.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL17



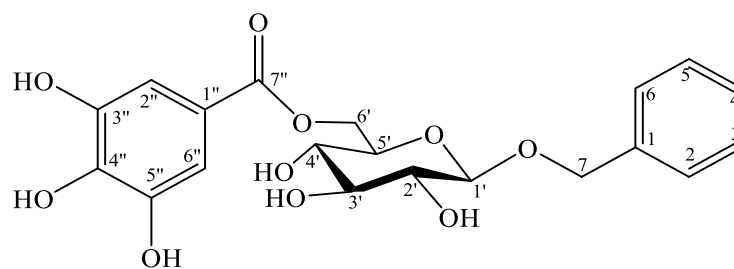
17.5. Phổ HSQC của hợp chất SL17



17.6. Phổ ECD của hợp chất SL17

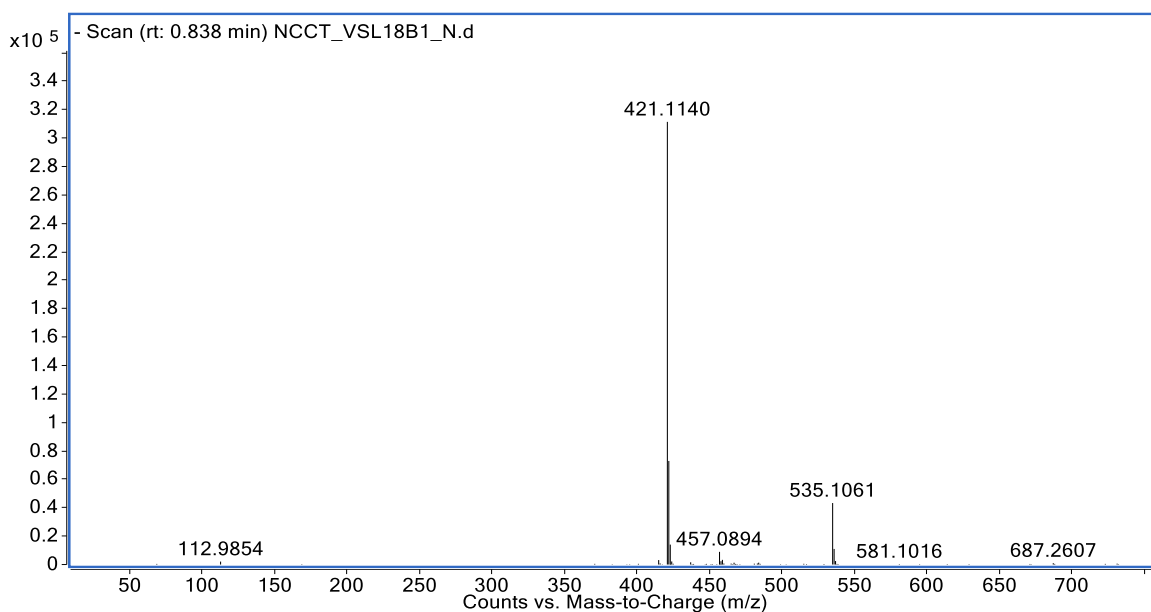


18. Hợp chất SL18:

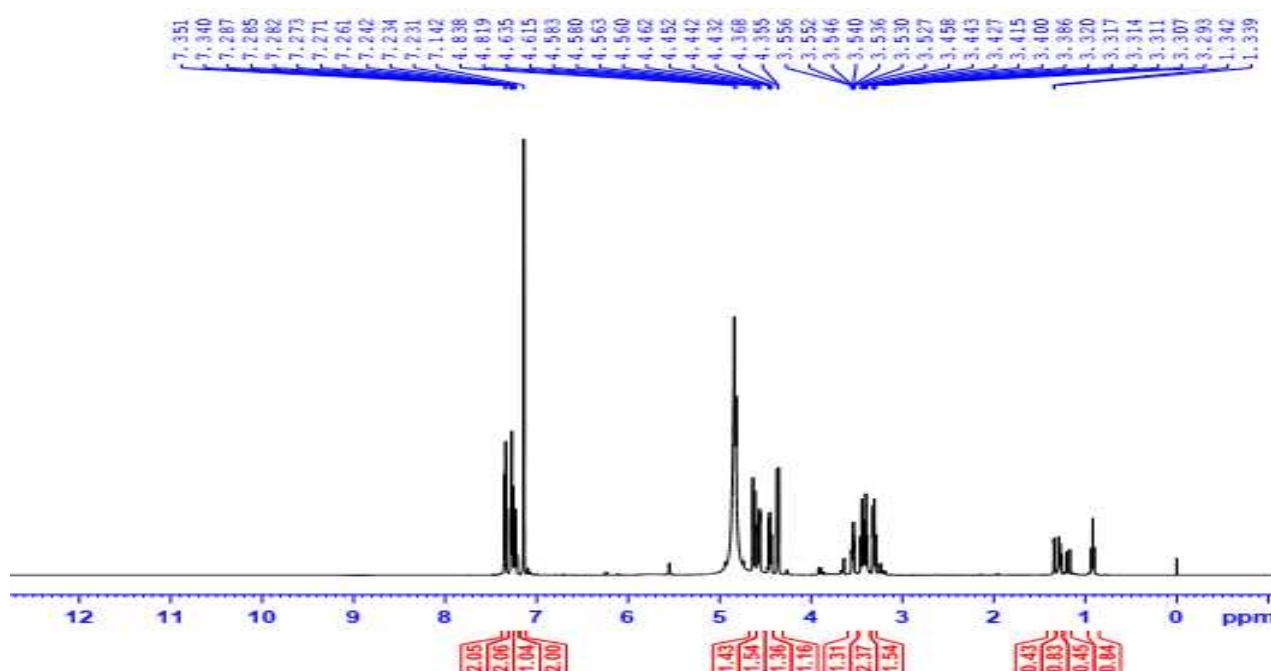


CTPT: $C_{20}H_{22}O_{10}$. $M = 422$

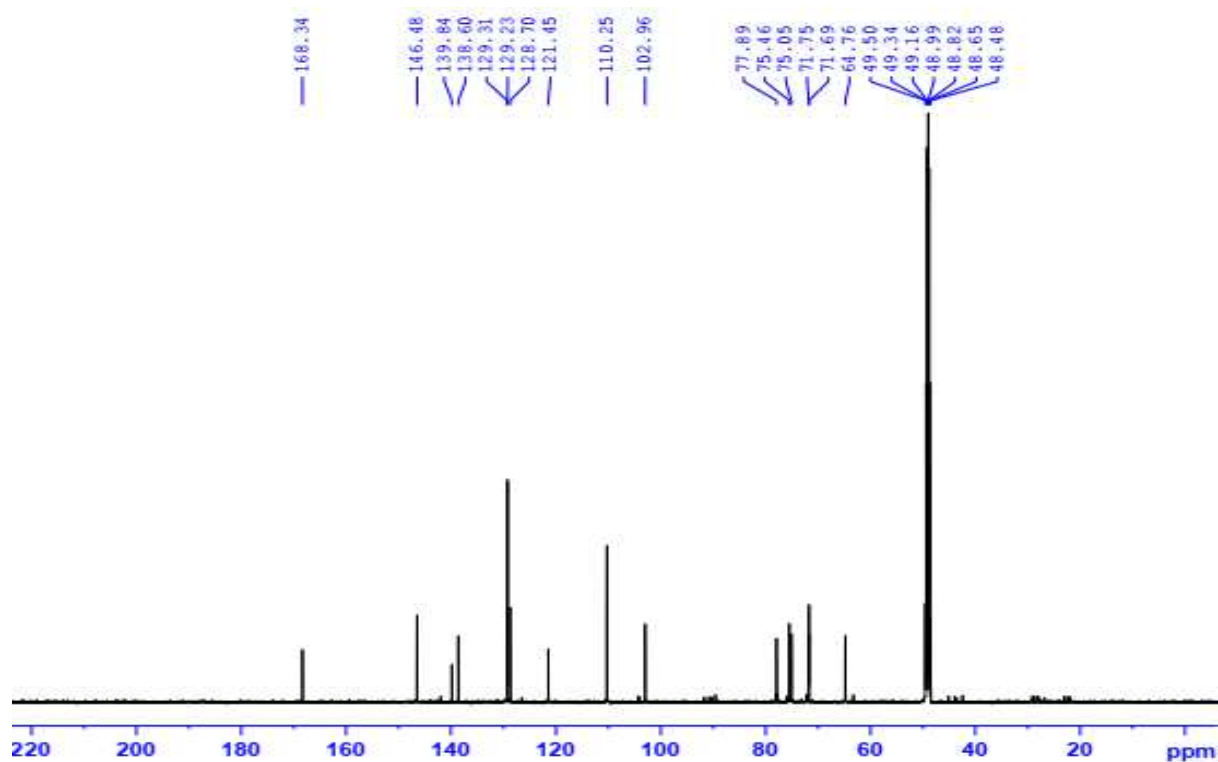
18.1. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL18



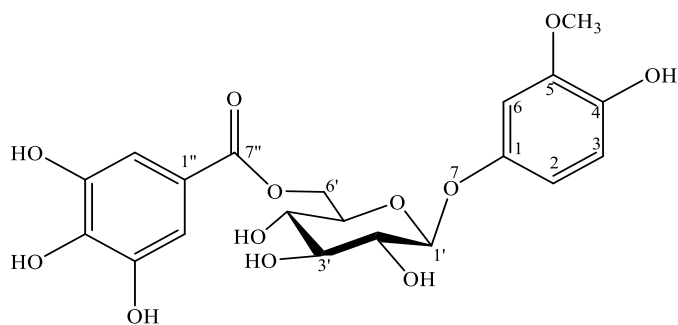
18.2. Phổ 1H NMR của hợp chất SL18



18.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL18

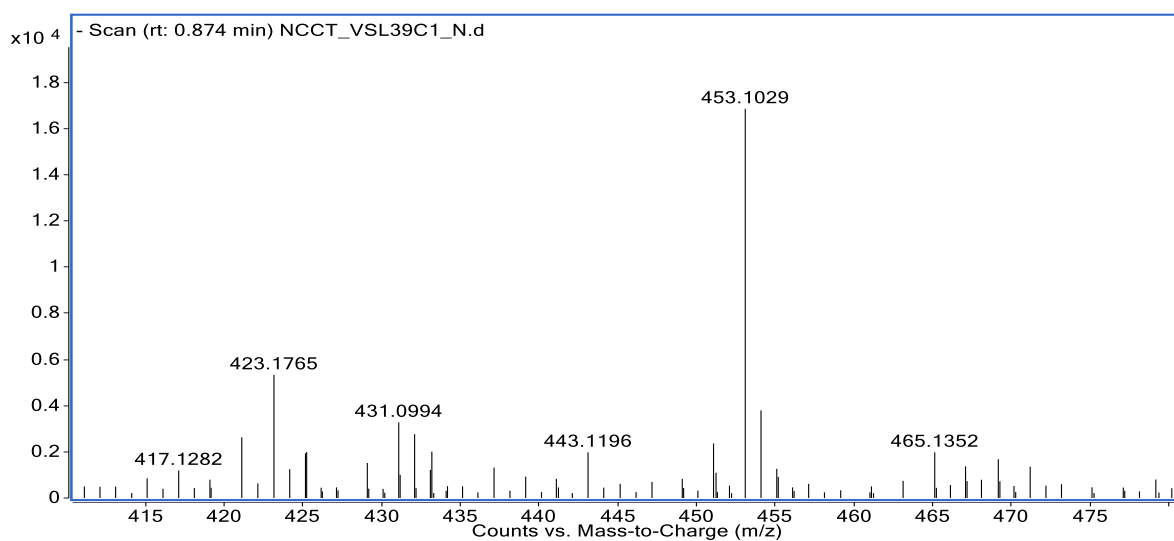


19. Hợp chất SL19

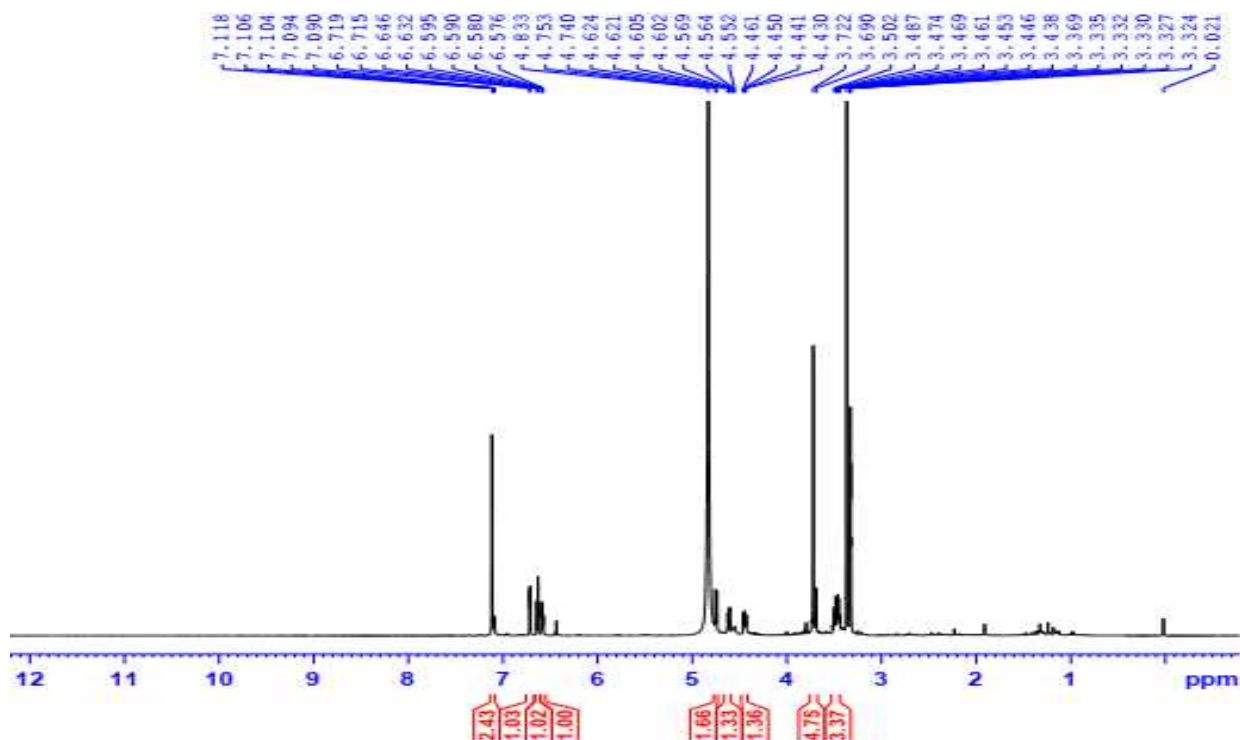


CTPT: $C_{20}H_{22}O_{12}$. $M = 454$

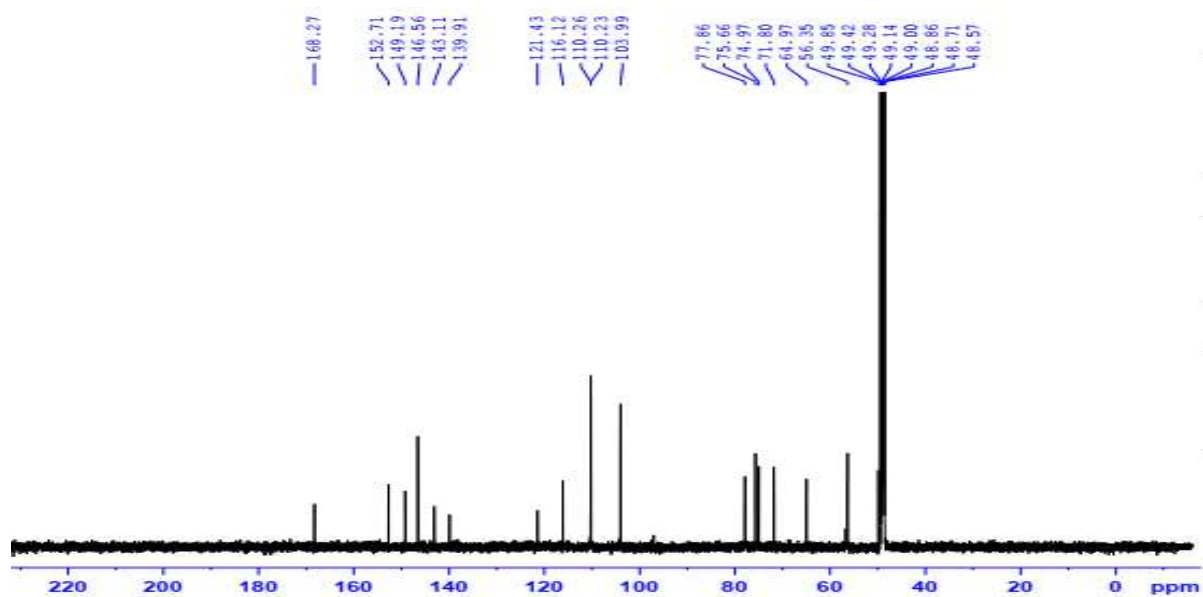
19.1. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL19



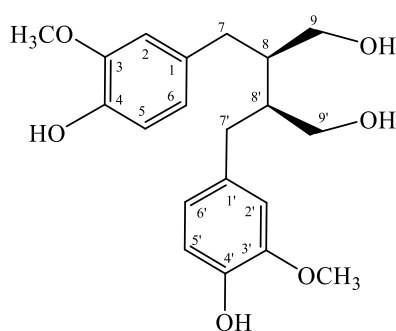
19.2. Phổ 1H NMR của hợp chất SL19



19.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL19

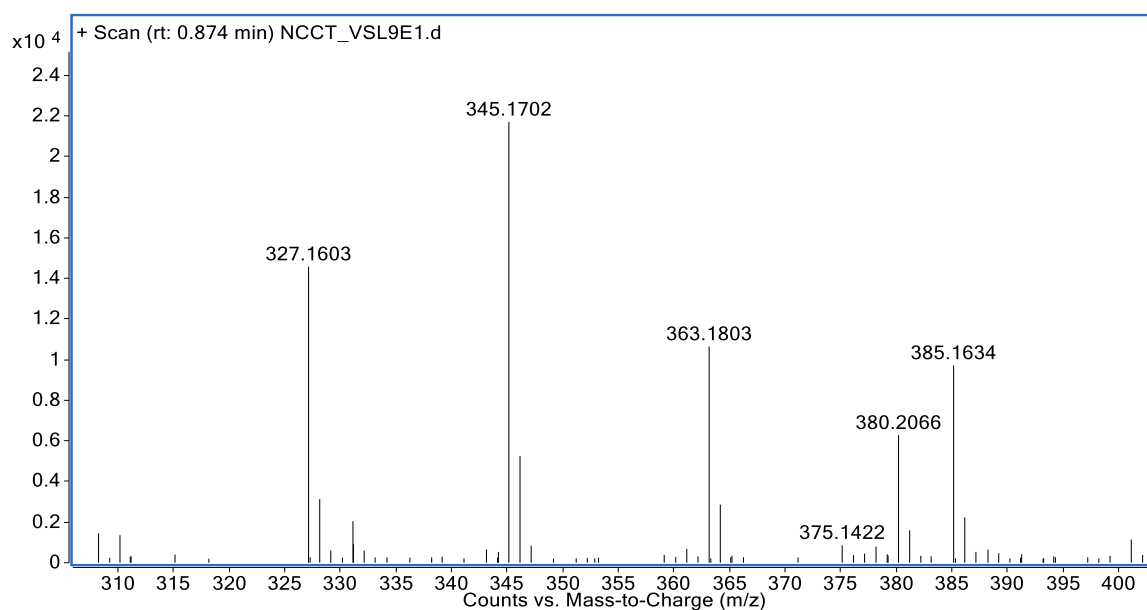


20. Hợp chất SL20

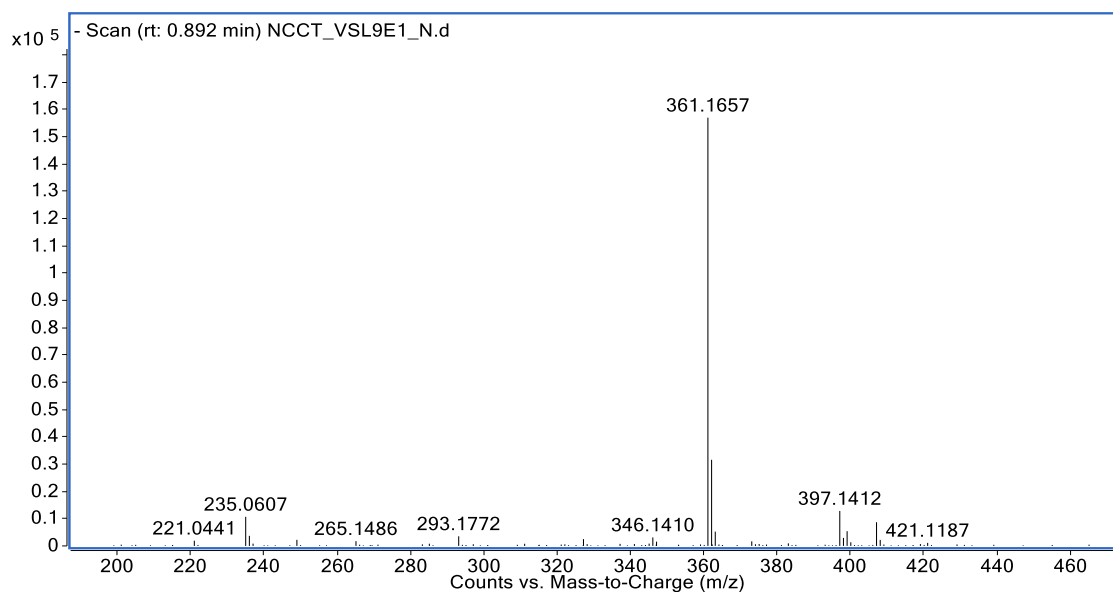


CTPT: $C_{20}H_{26}O_6$. $M = 362$

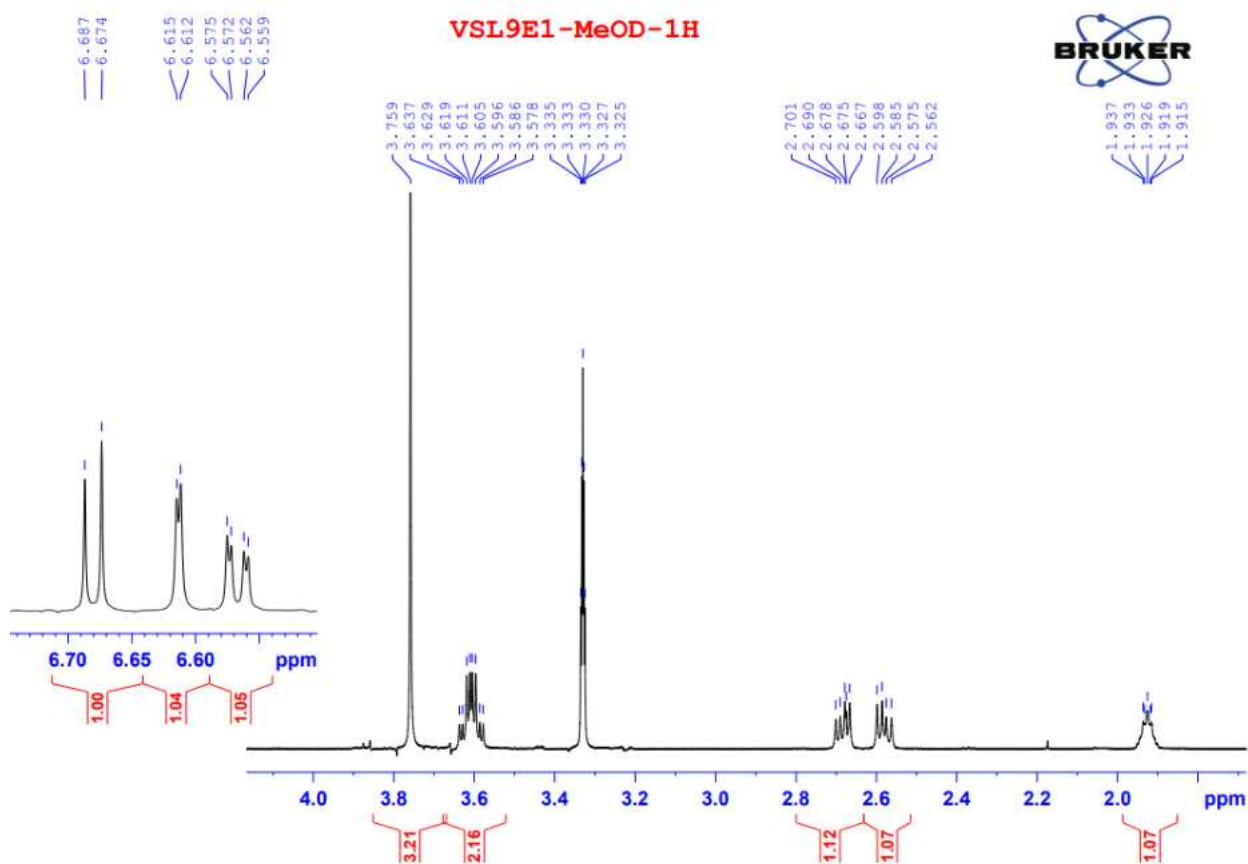
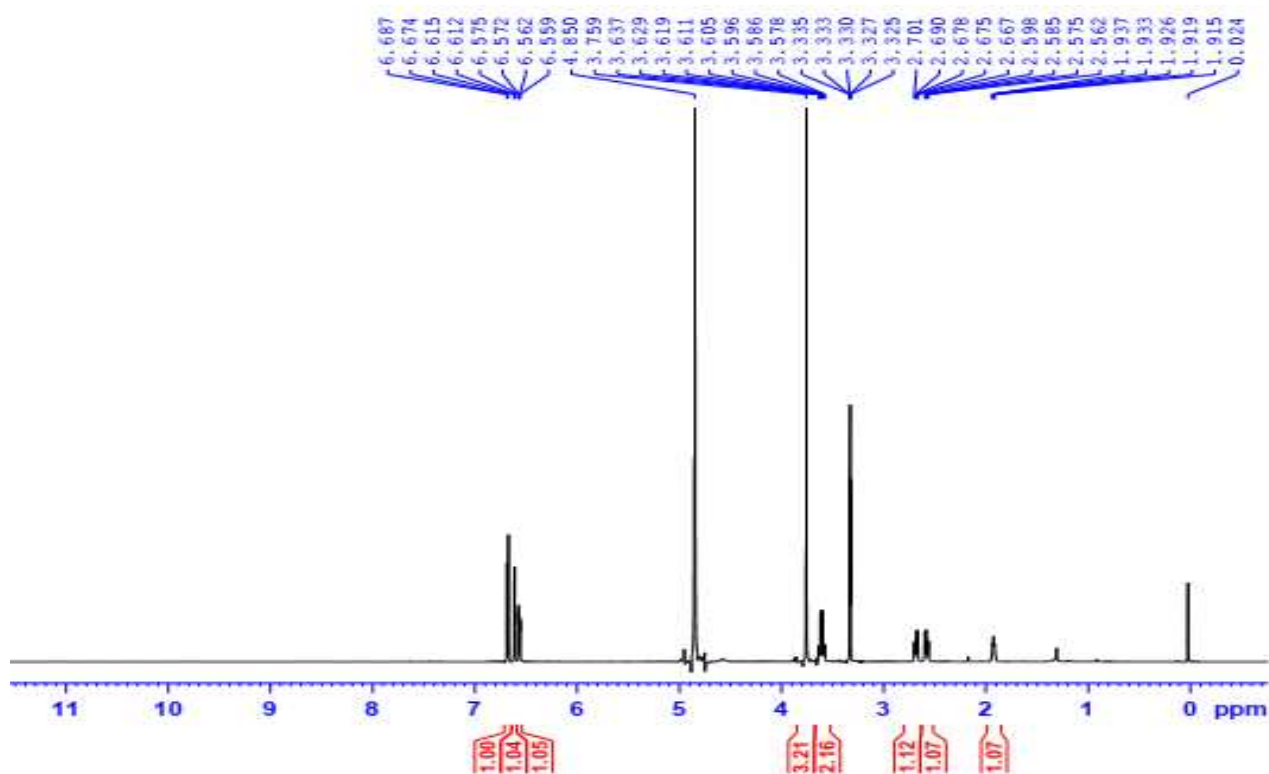
20.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SL20



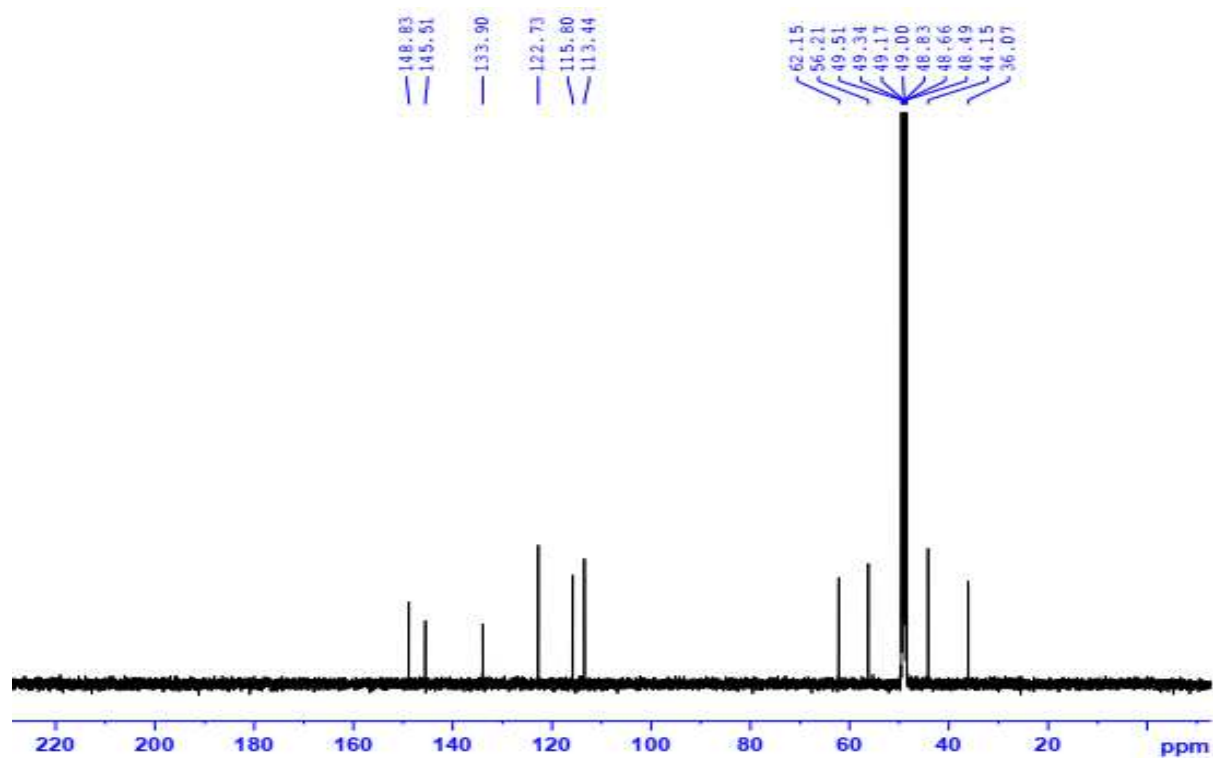
20.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SL20



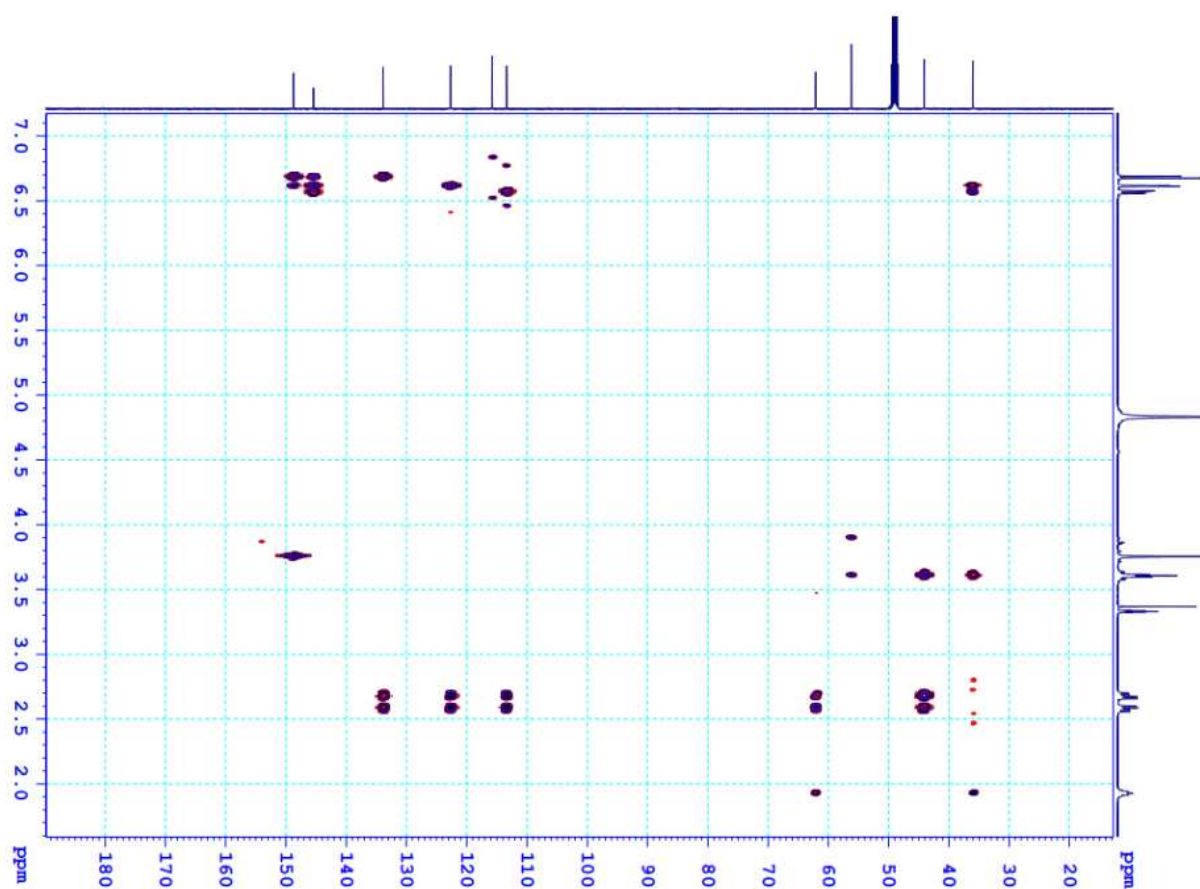
20.3. Phổ ^1H NMR và ^1H NMR giãn rộng của hợp chất SL20



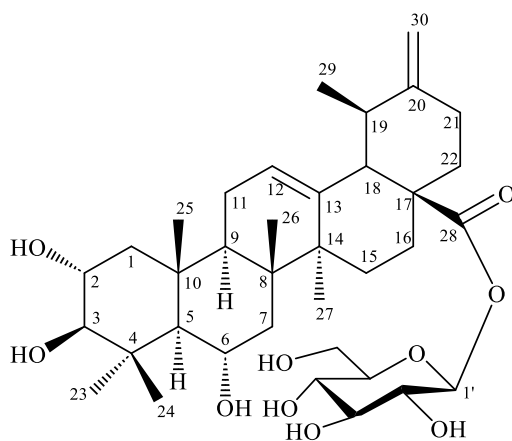
20.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SL20



20.5. Phổ HMBC của hợp chất SL20

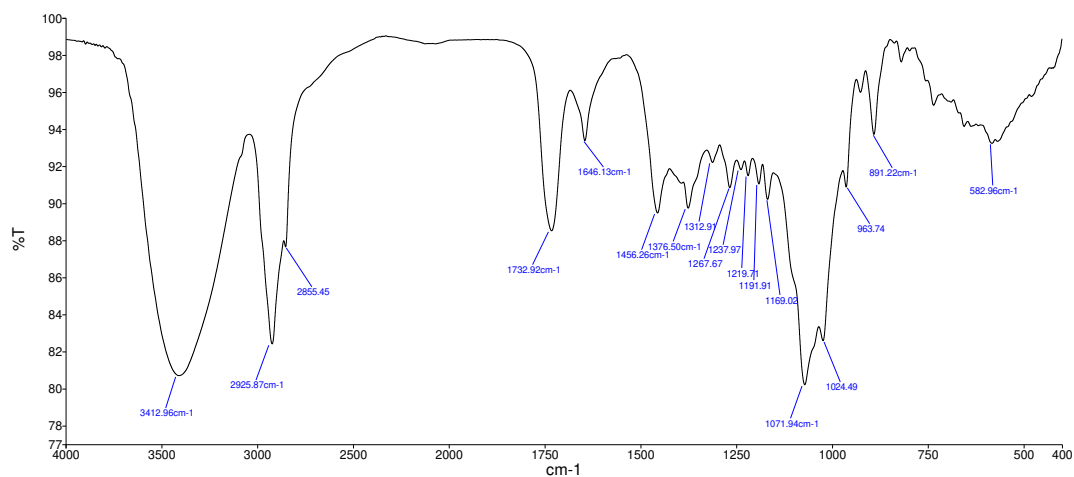


21. Hợp chất SP1

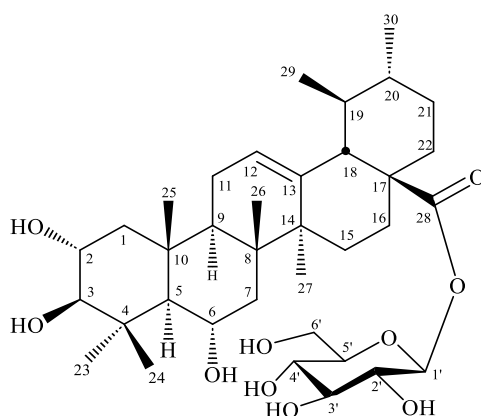


CTPT: $C_{36}H_{56}O_{10}$. $M = 648$

21.1. Phổ IR của hợp chất SP1

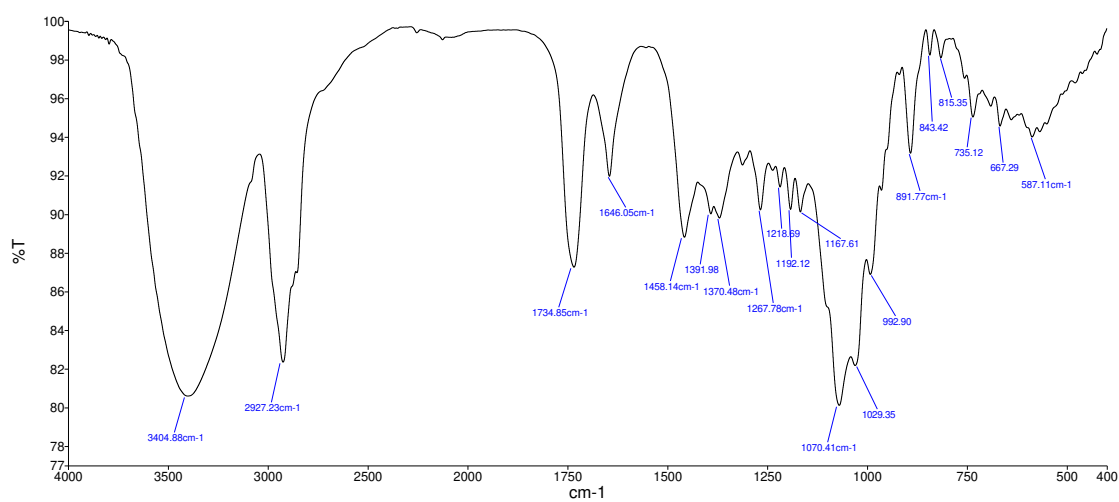


22. Hợp chất SP2

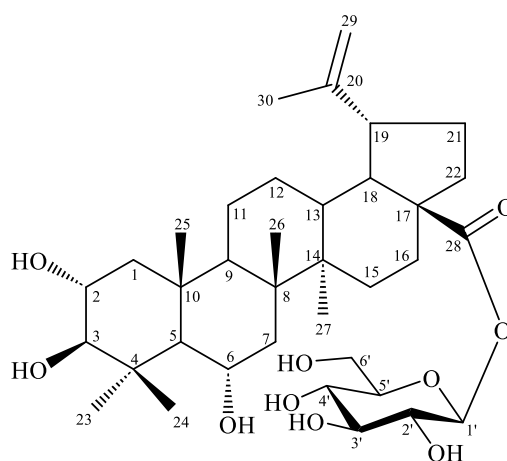


CTPT: $C_{36}H_{58}O_{10}$. $M = 650$

22.1. Phổ IR của hợp chất SP2

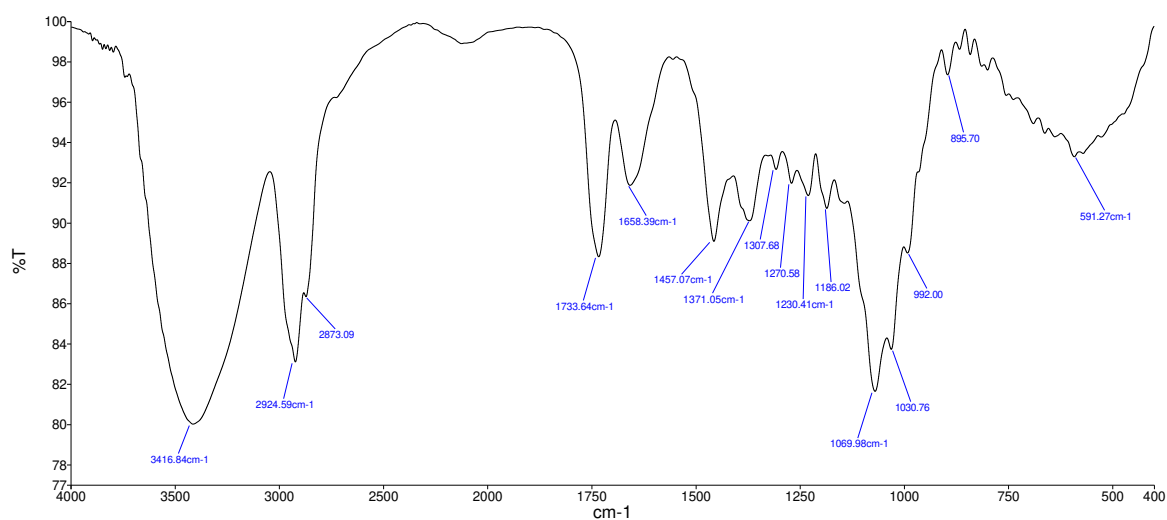


23. Hợp chất SP3

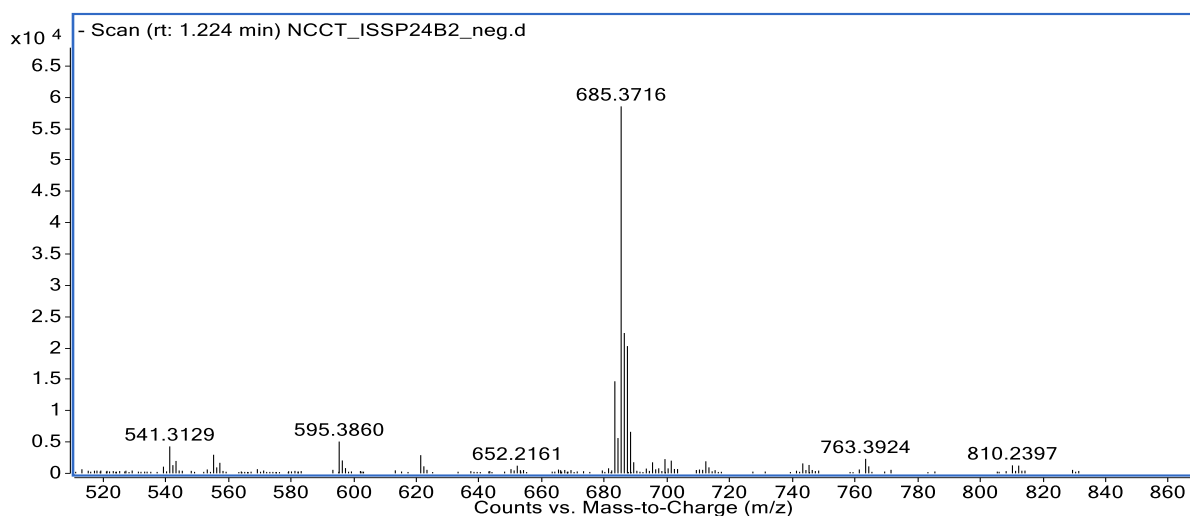


CTPT: $C_{36}H_{58}O_{10}$. $M = 650$

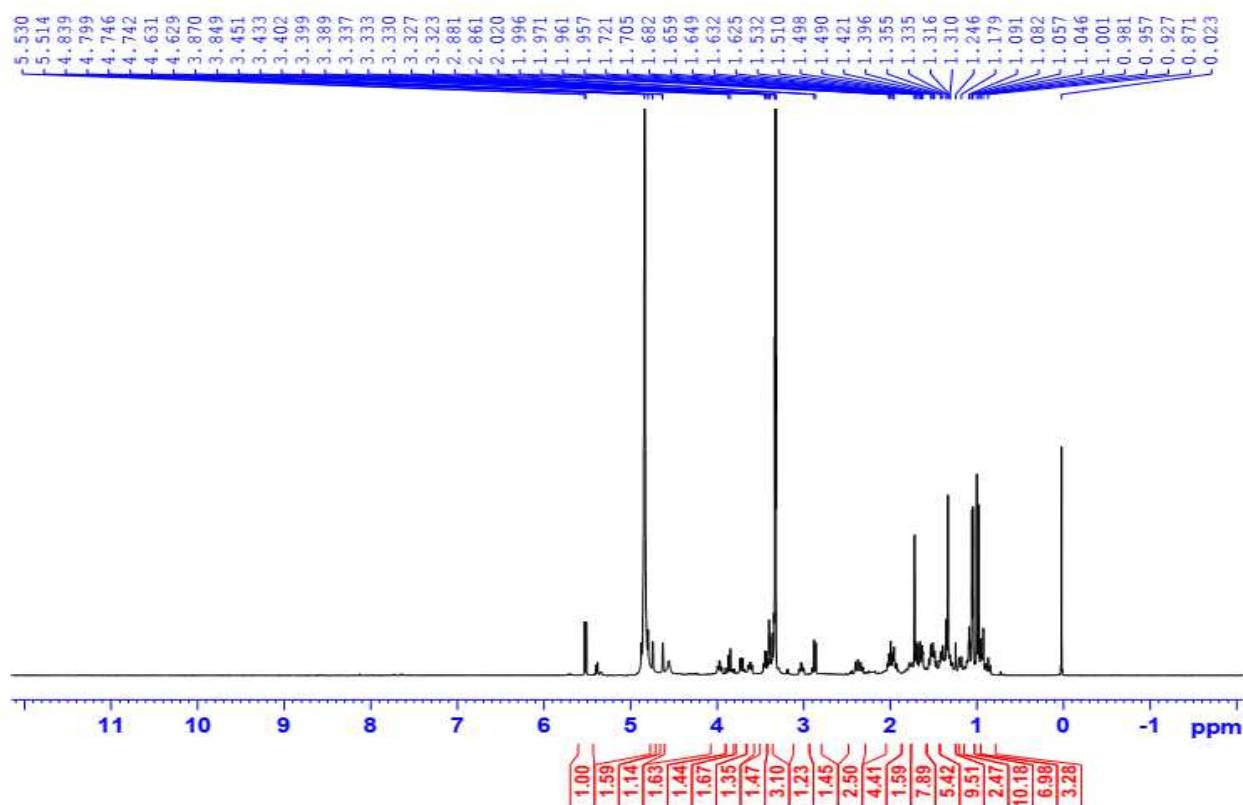
23.1. Phổ IR của hợp chất SP3



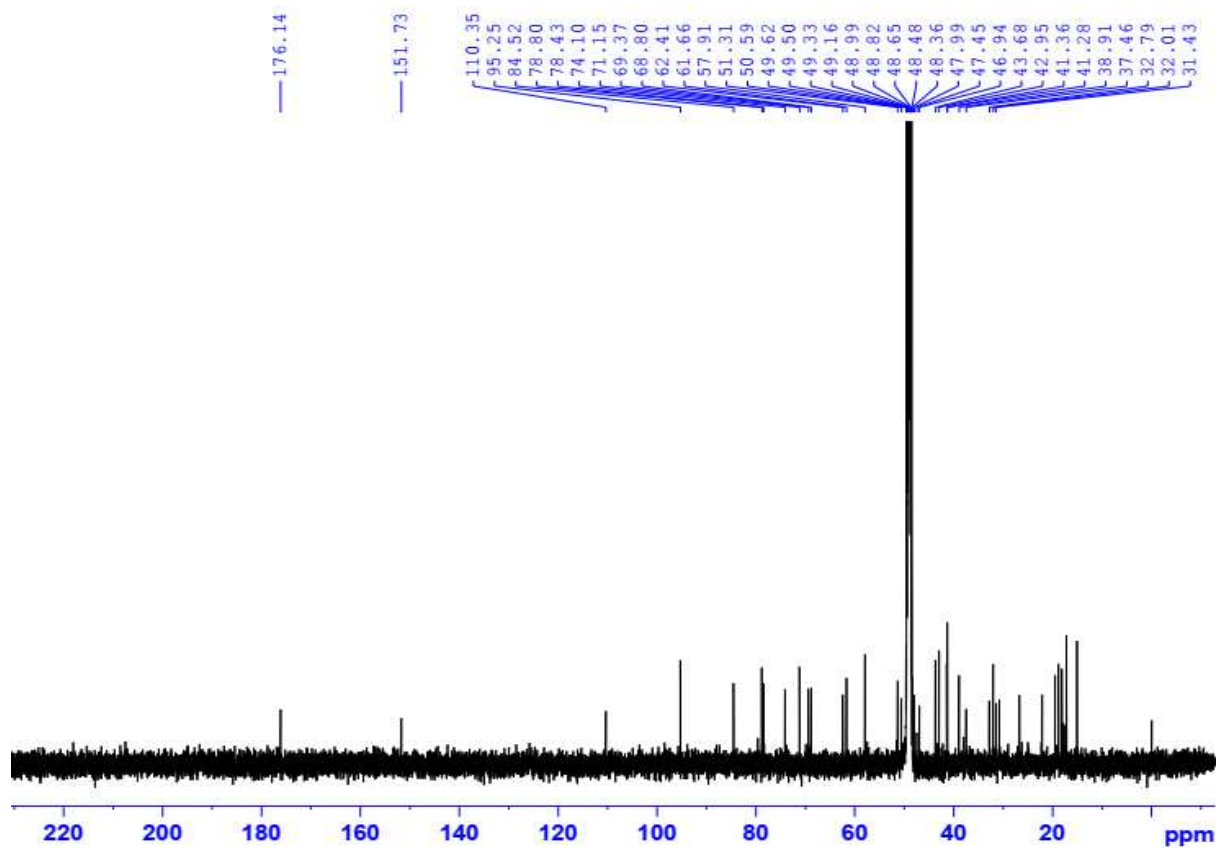
23.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SP3



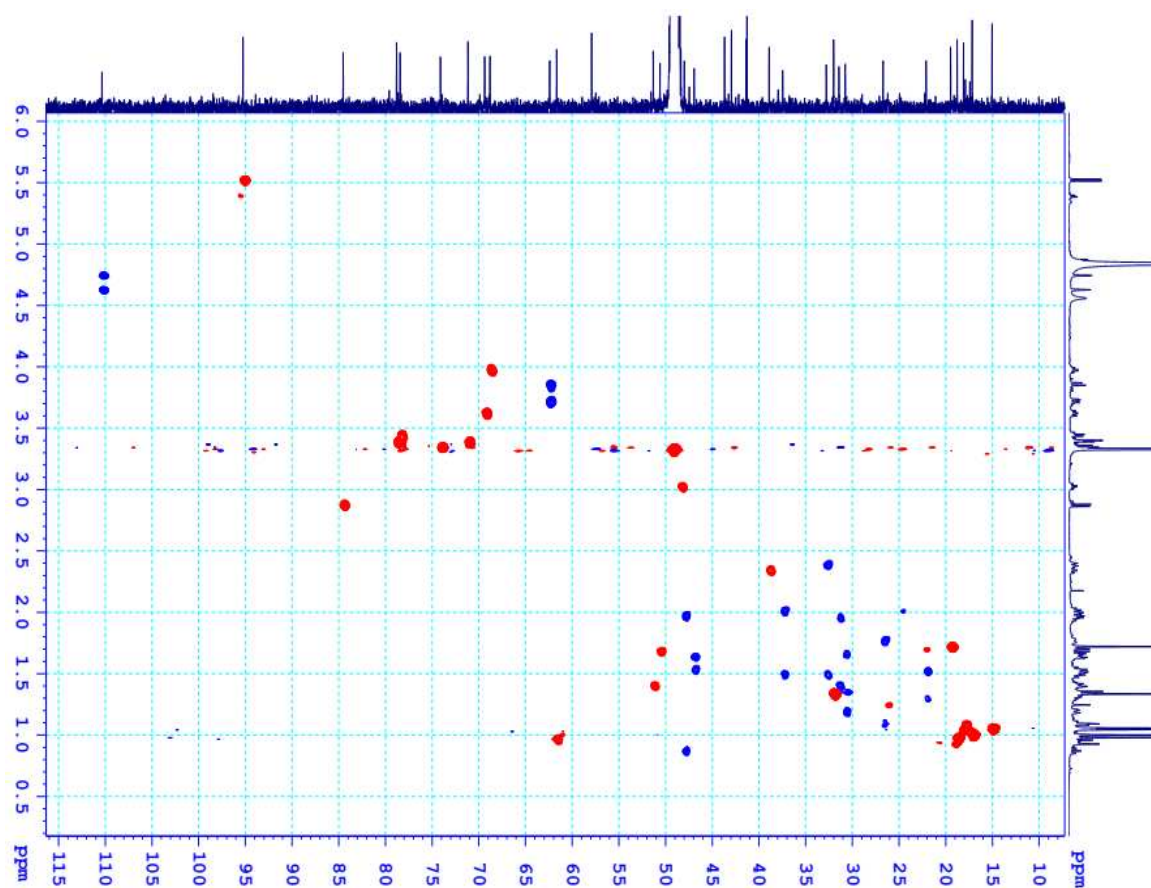
23.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SP3



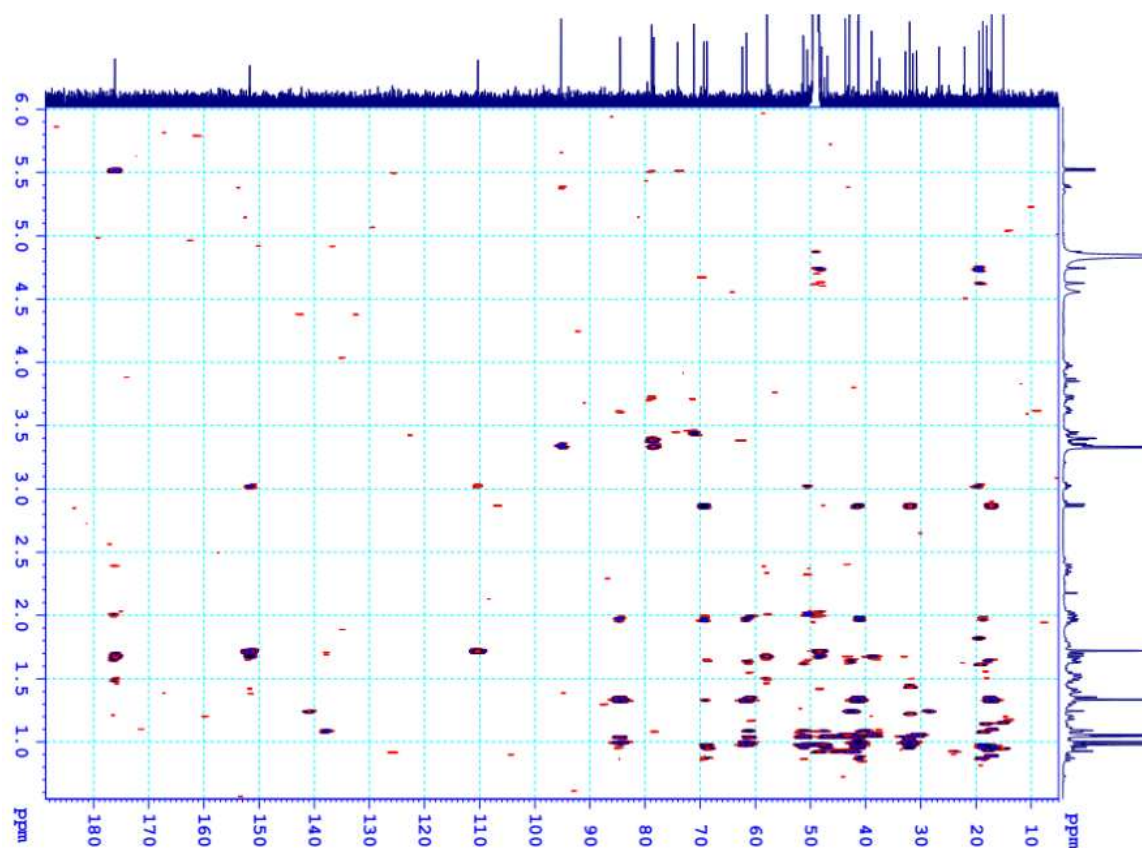
23.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP3



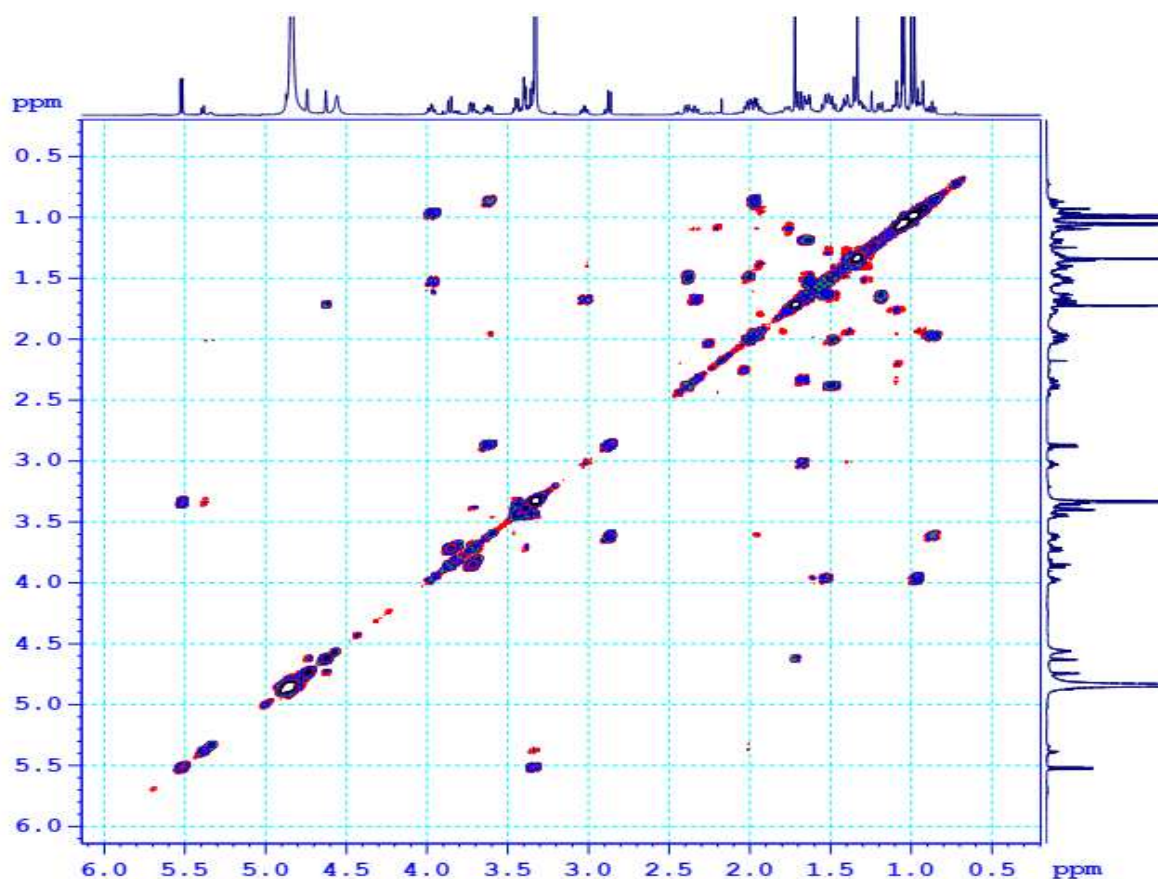
23.5. Phổ HSQC của hợp chất SP3



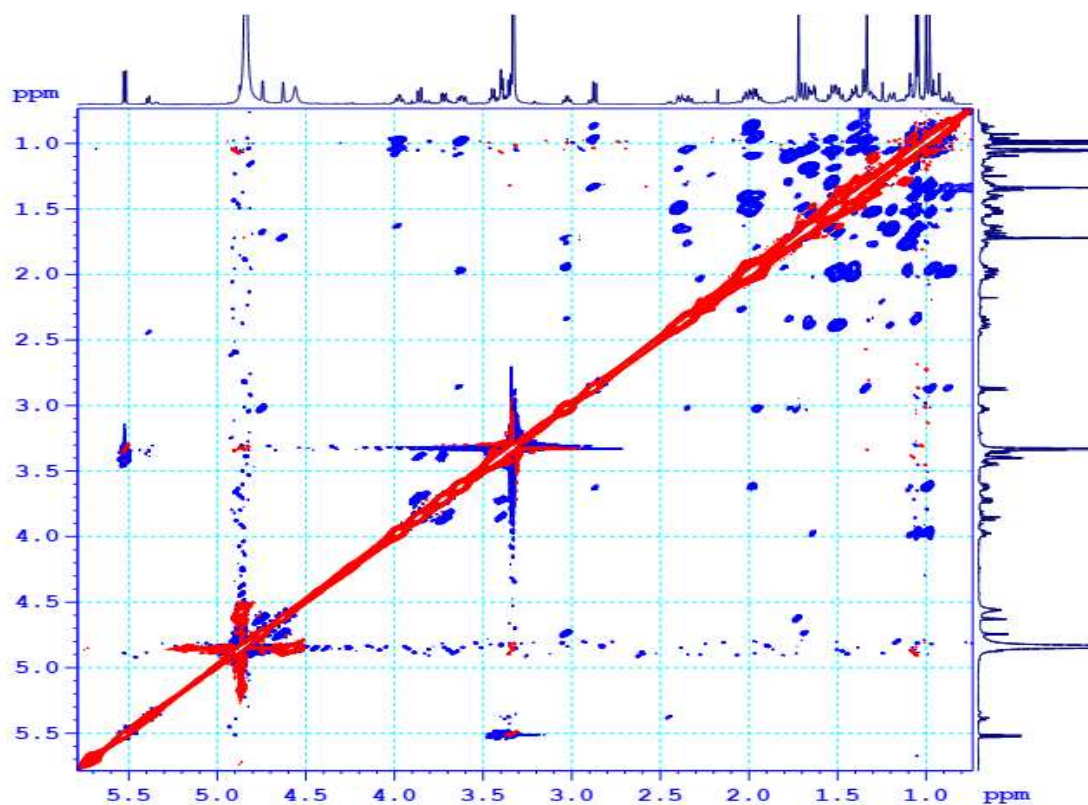
23.6. Phổ HMBC của hợp chất SP3



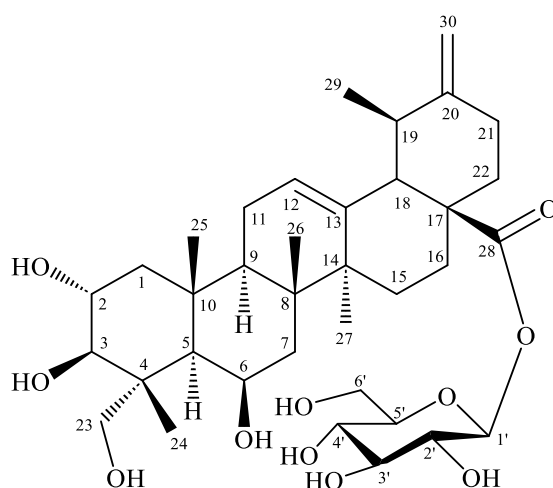
23.7. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất SP3



23.8. Phổ NOESY của hợp chất SP3

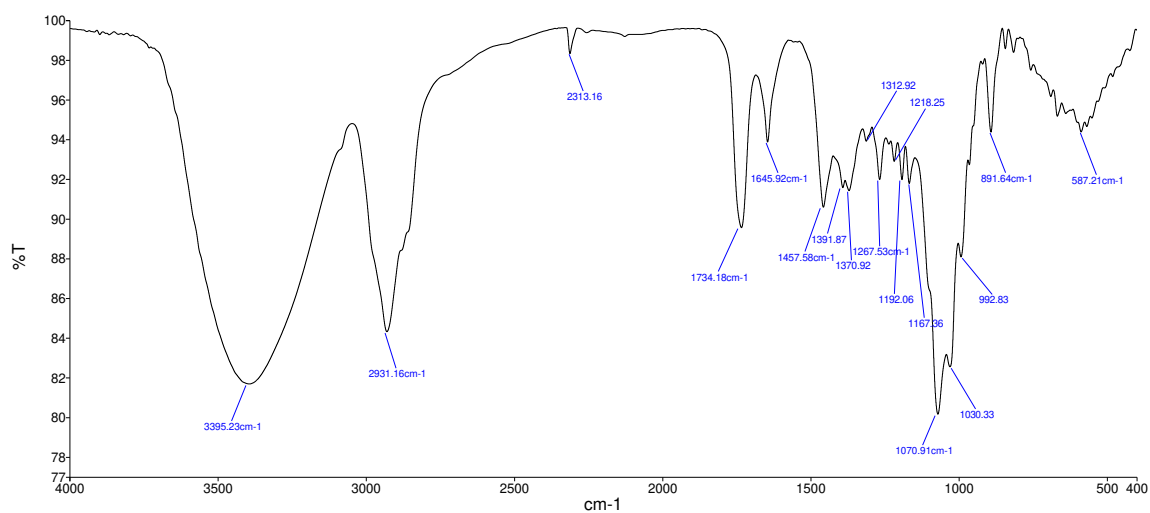


24. Hợp chất SP4

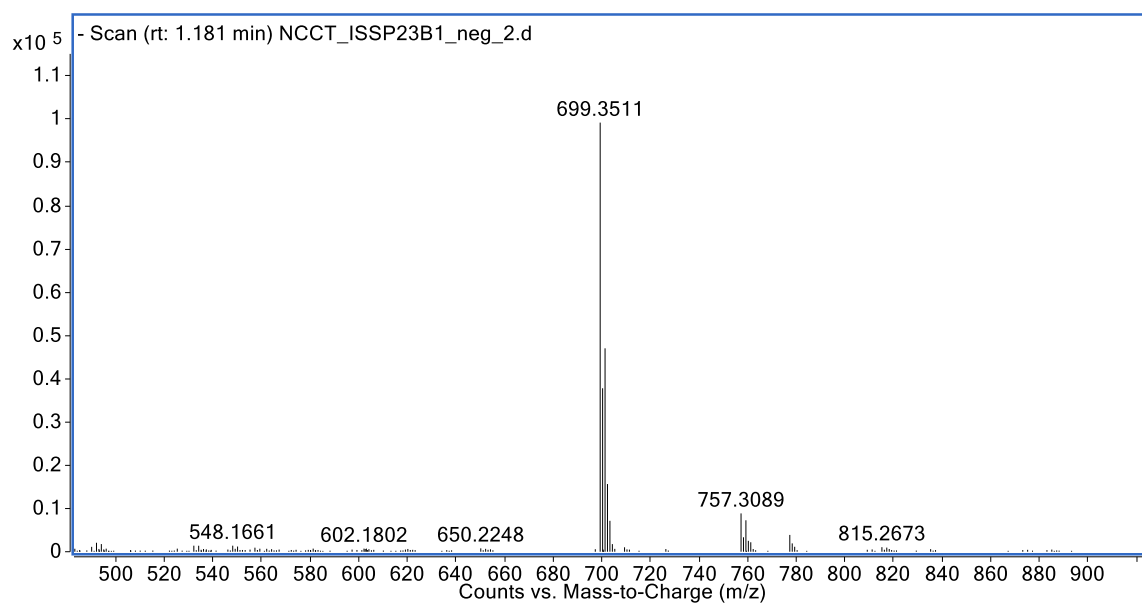


CTPT: $C_{36}H_{56}O_{11}$. $M = 664$

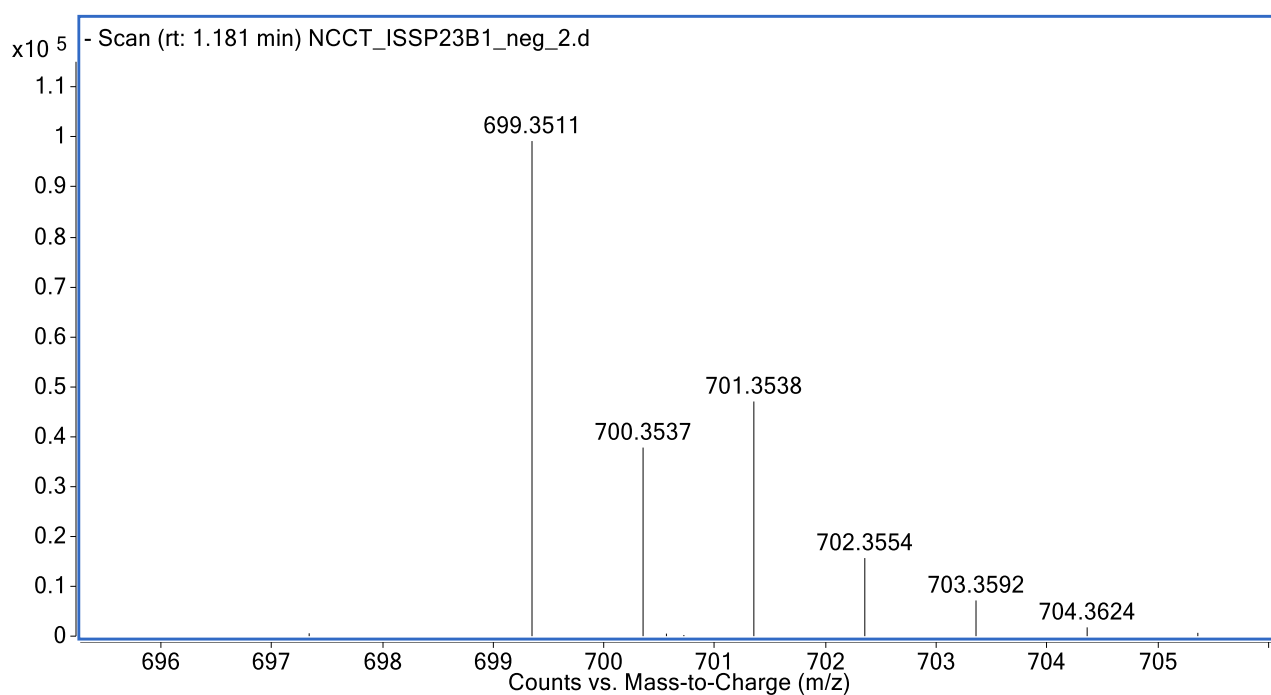
24.1. Phổ IR của hợp chất SP4



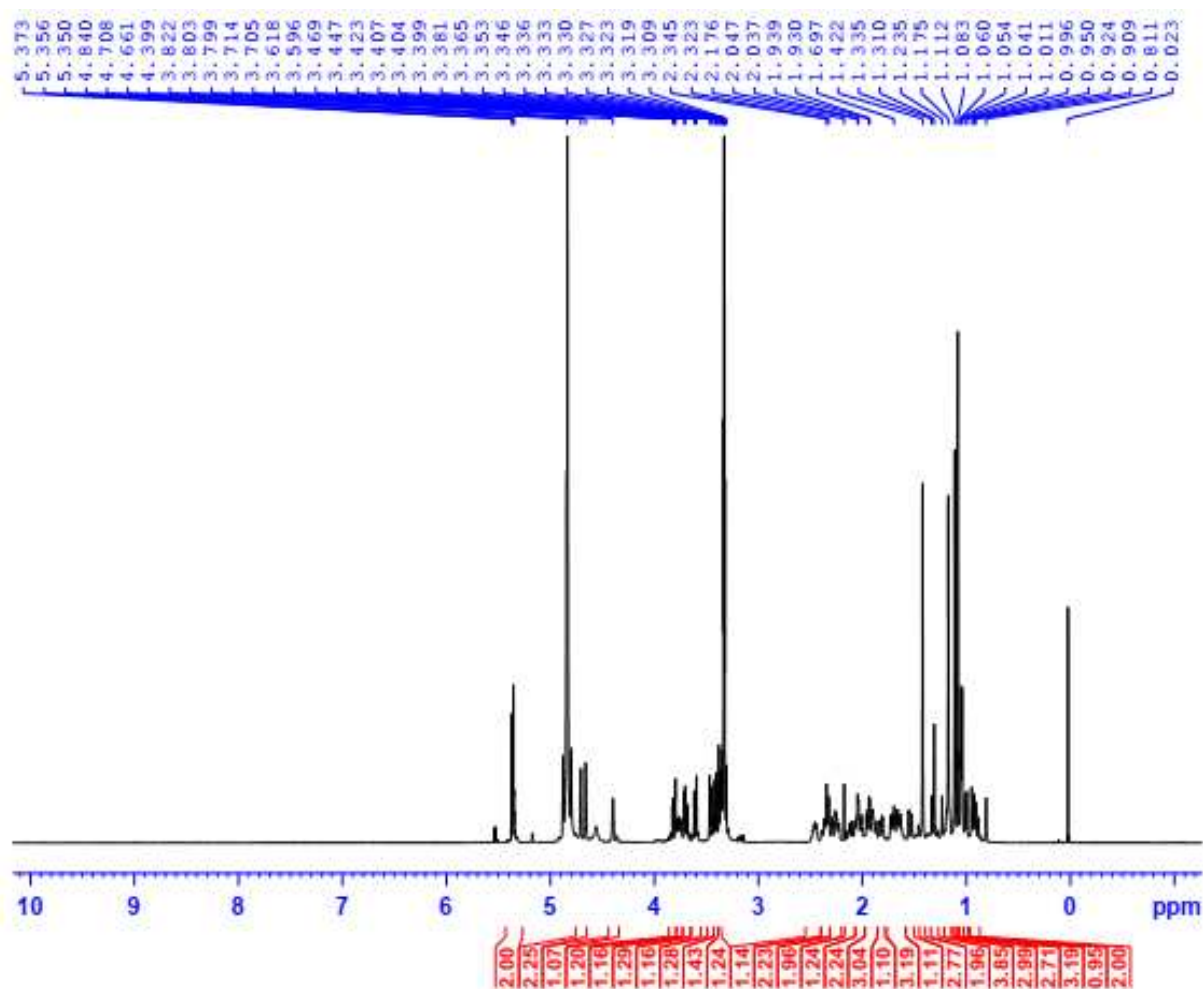
24.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SP4



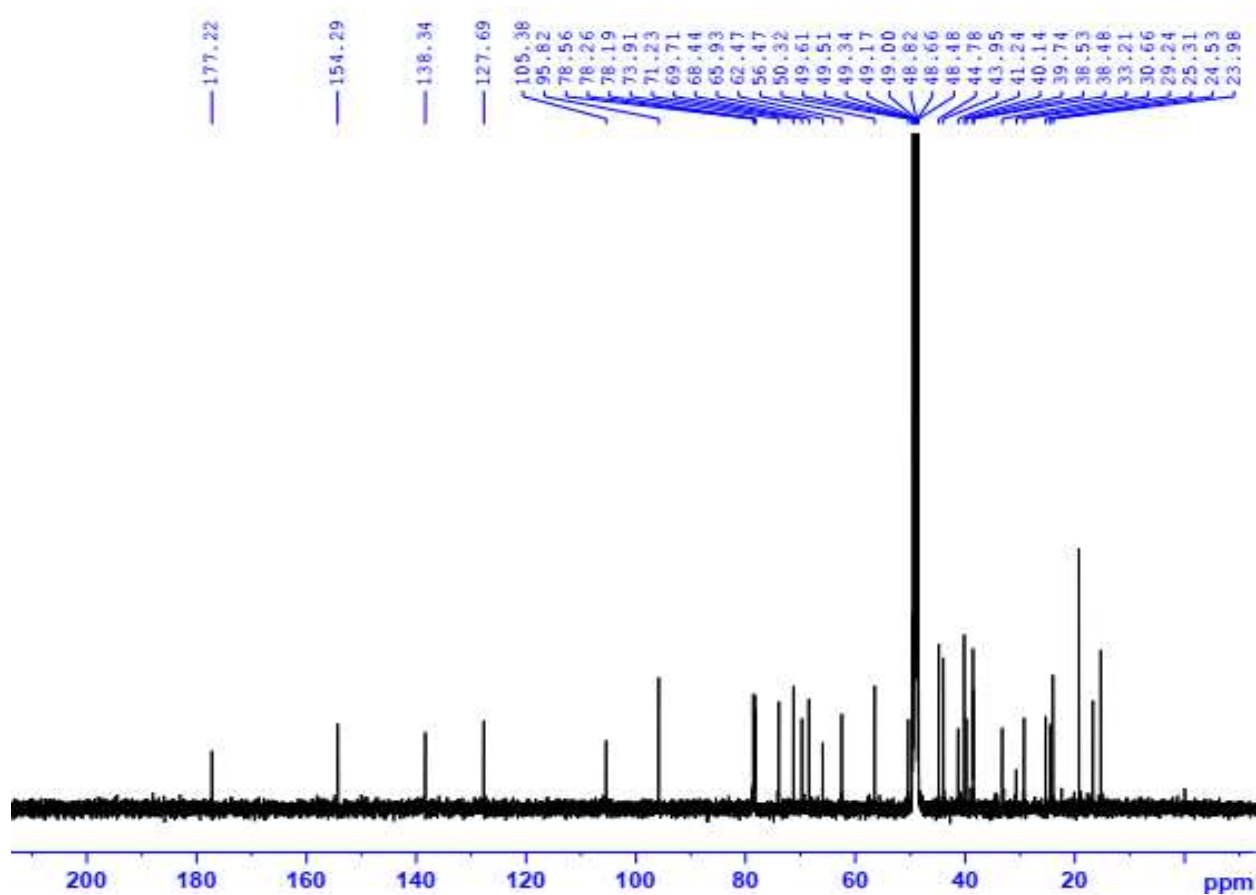
24.3. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SP4



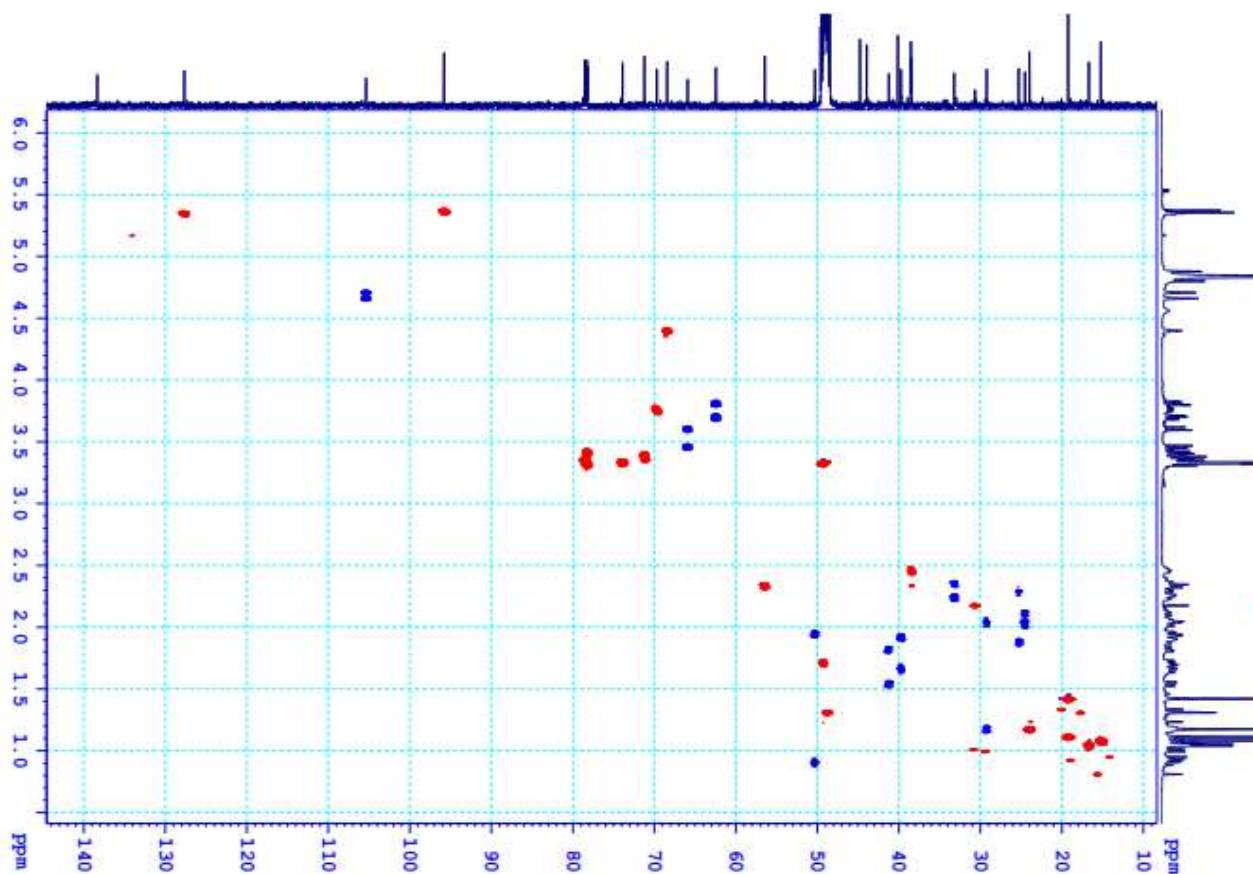
24.4. Phổ ¹H NMR của hợp chất SP4



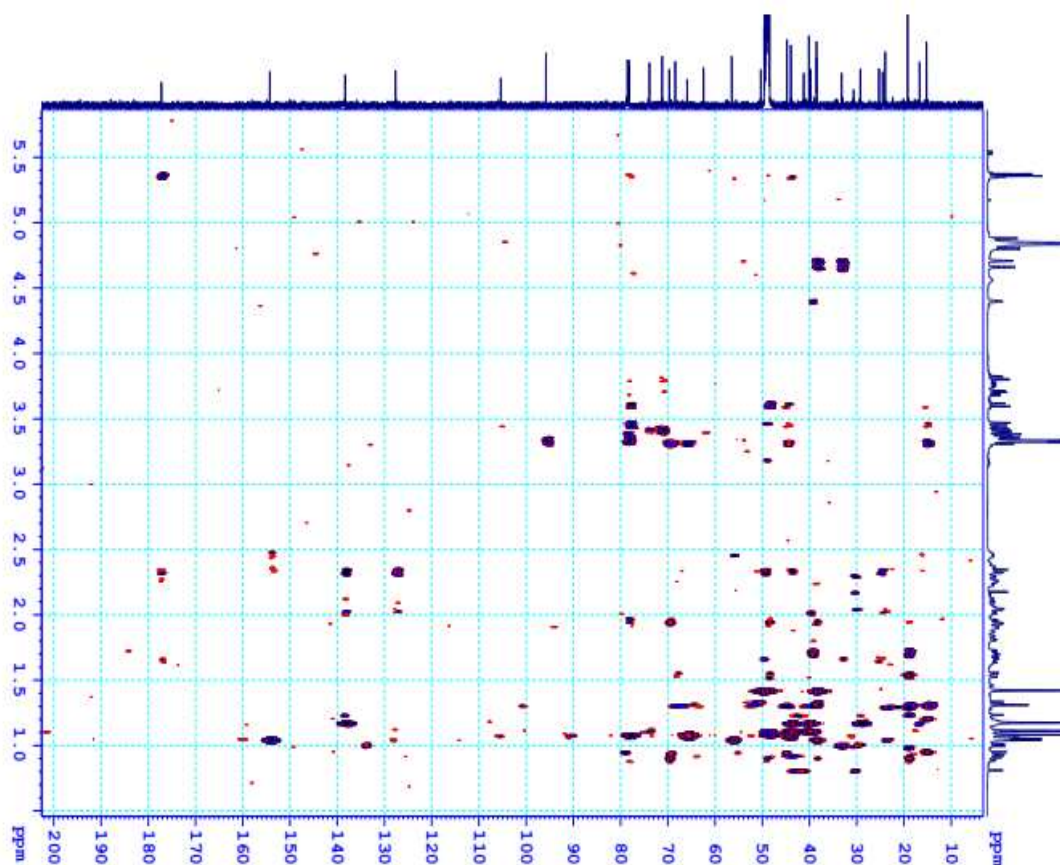
24.5. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP4



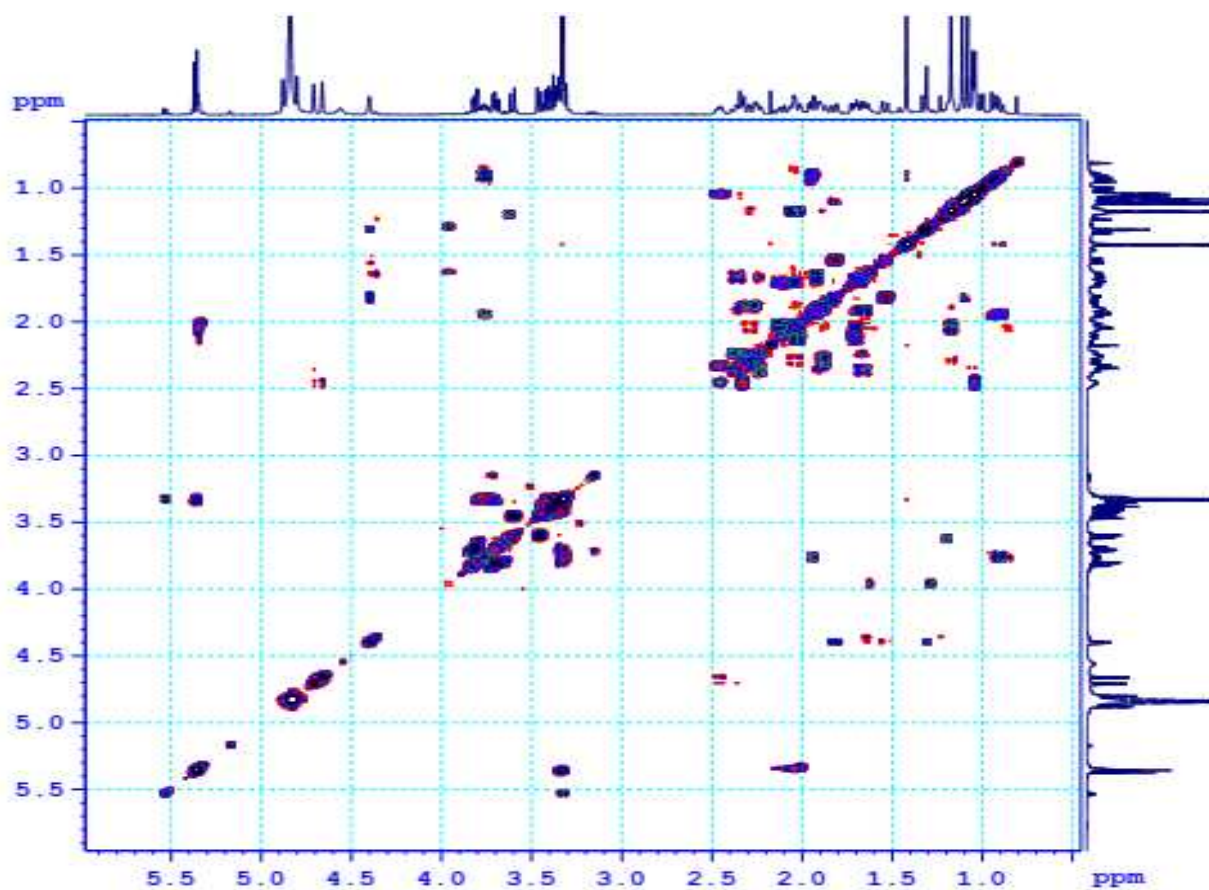
24.6. Phổ HSQC của hợp chất SP4



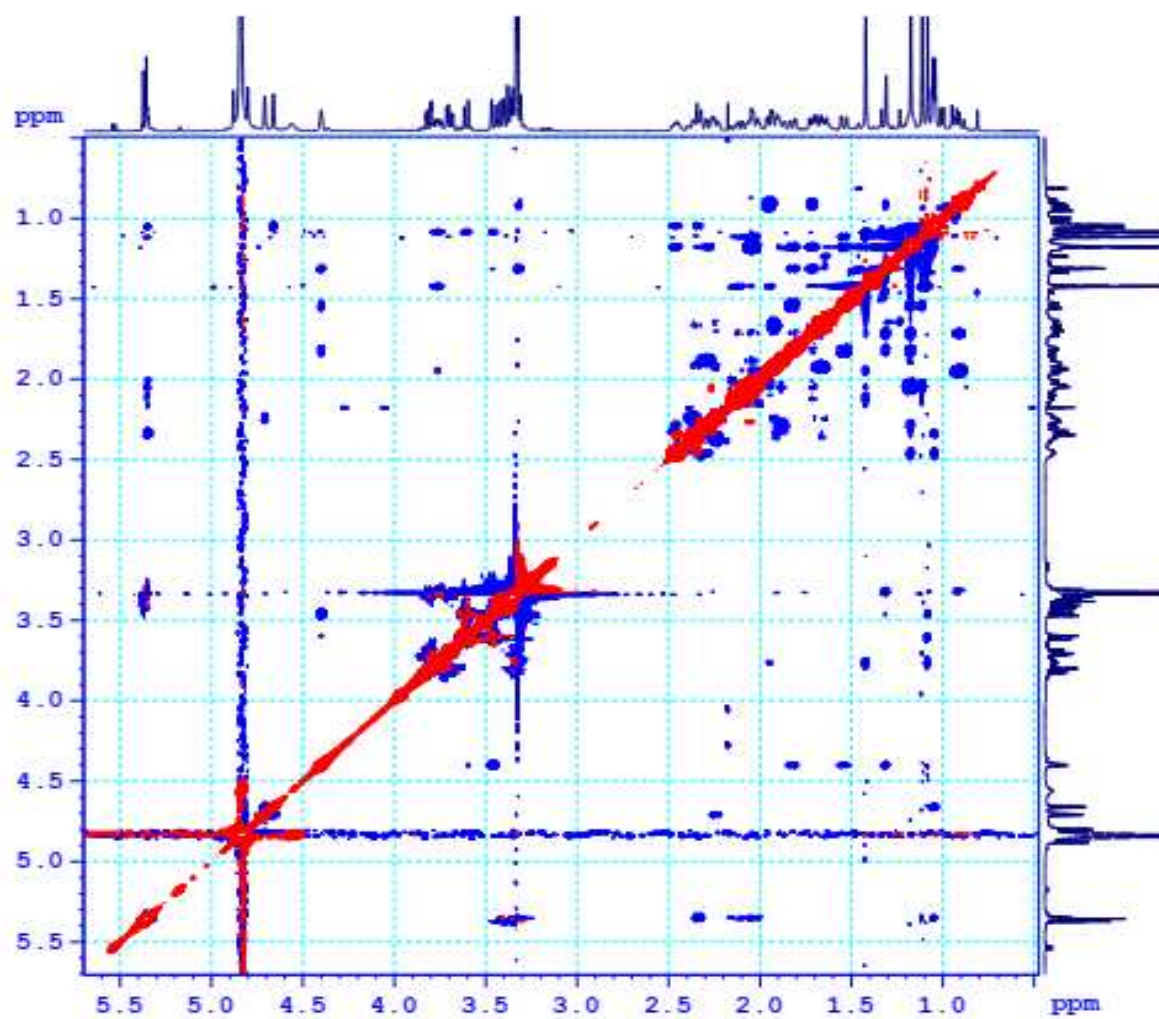
24.7. Phổ HMBC của hợp chất SP4



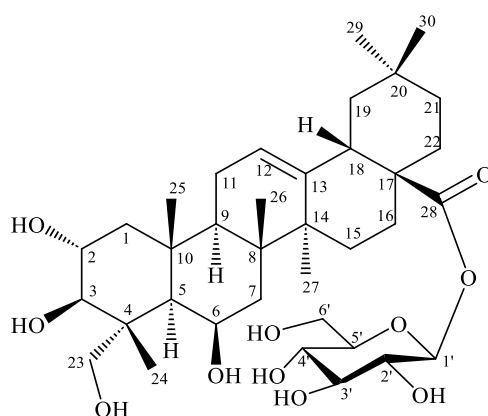
24.8. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất SP4



24.9. Phổ NOESY của hợp chất SP4

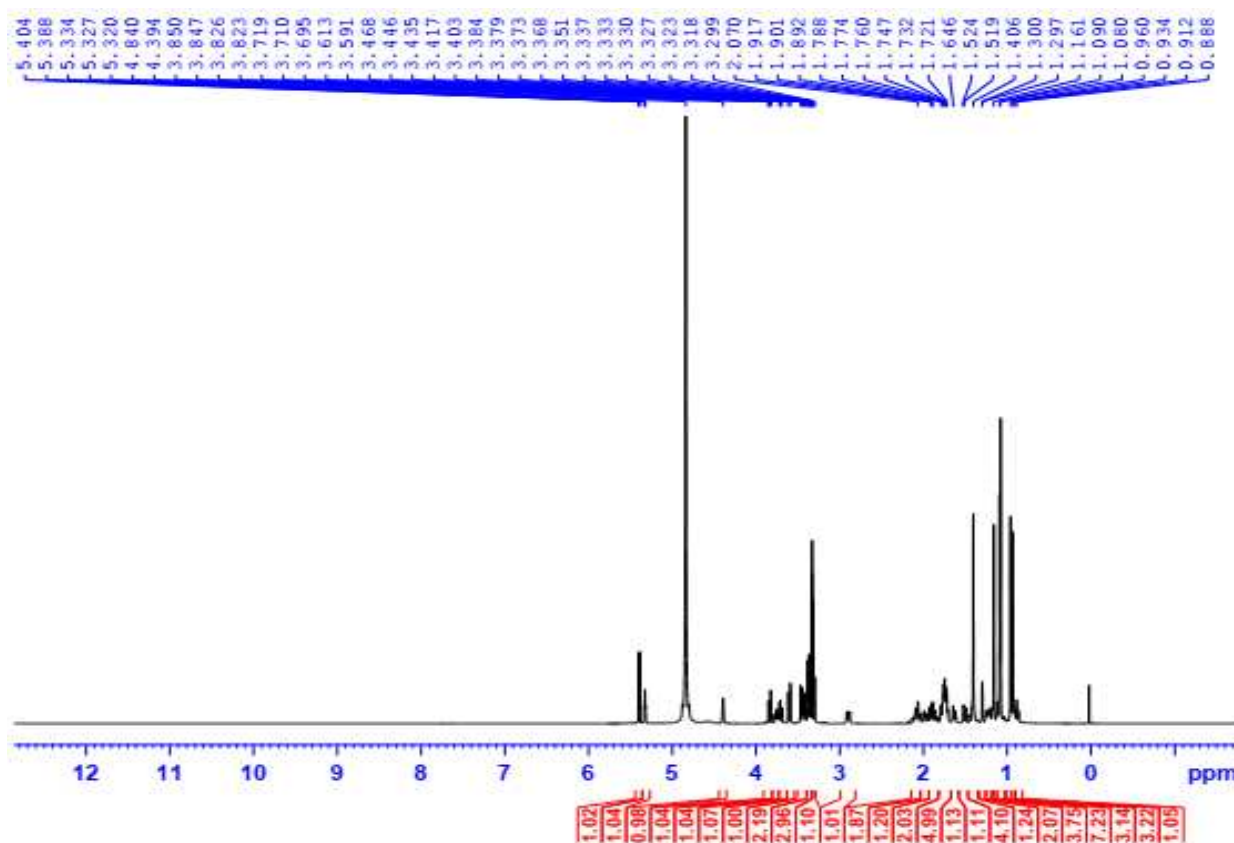


25. Hợp chất SP5

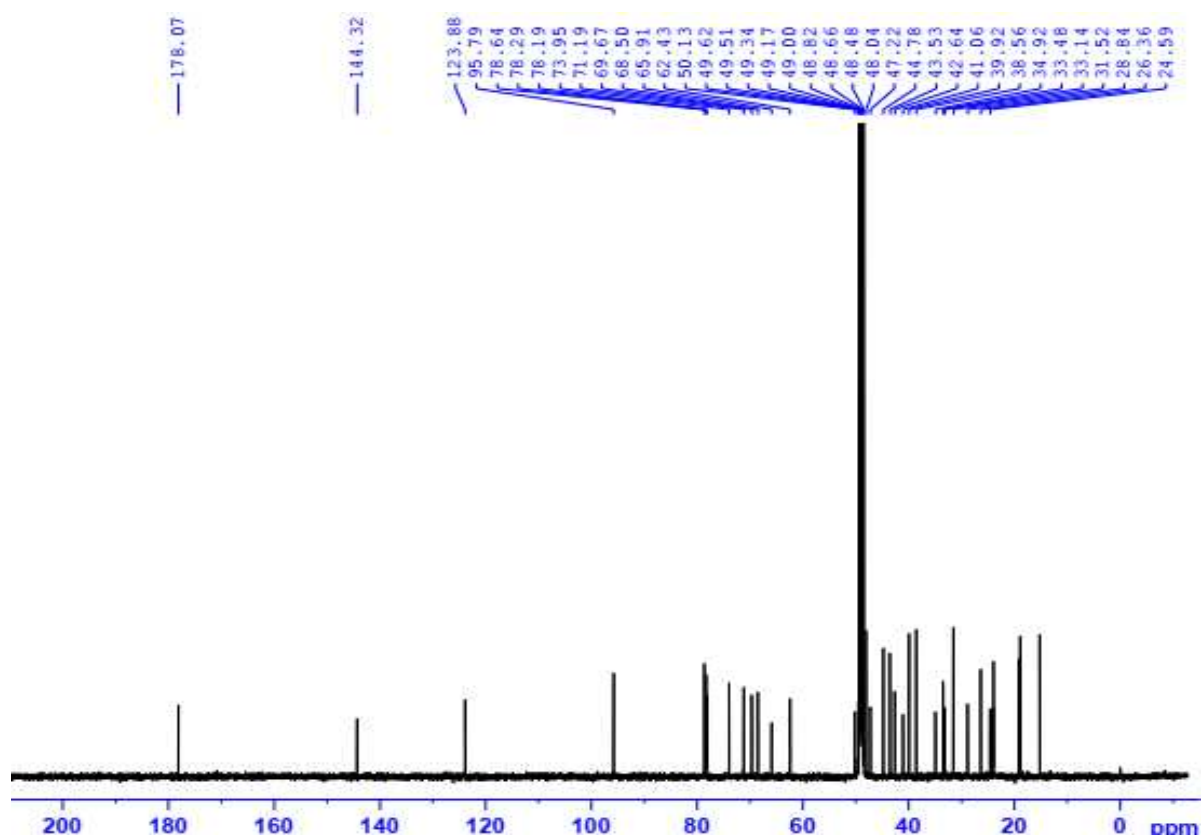


CTPT: $C_{36}H_{58}O_{11}$. $M = 666$

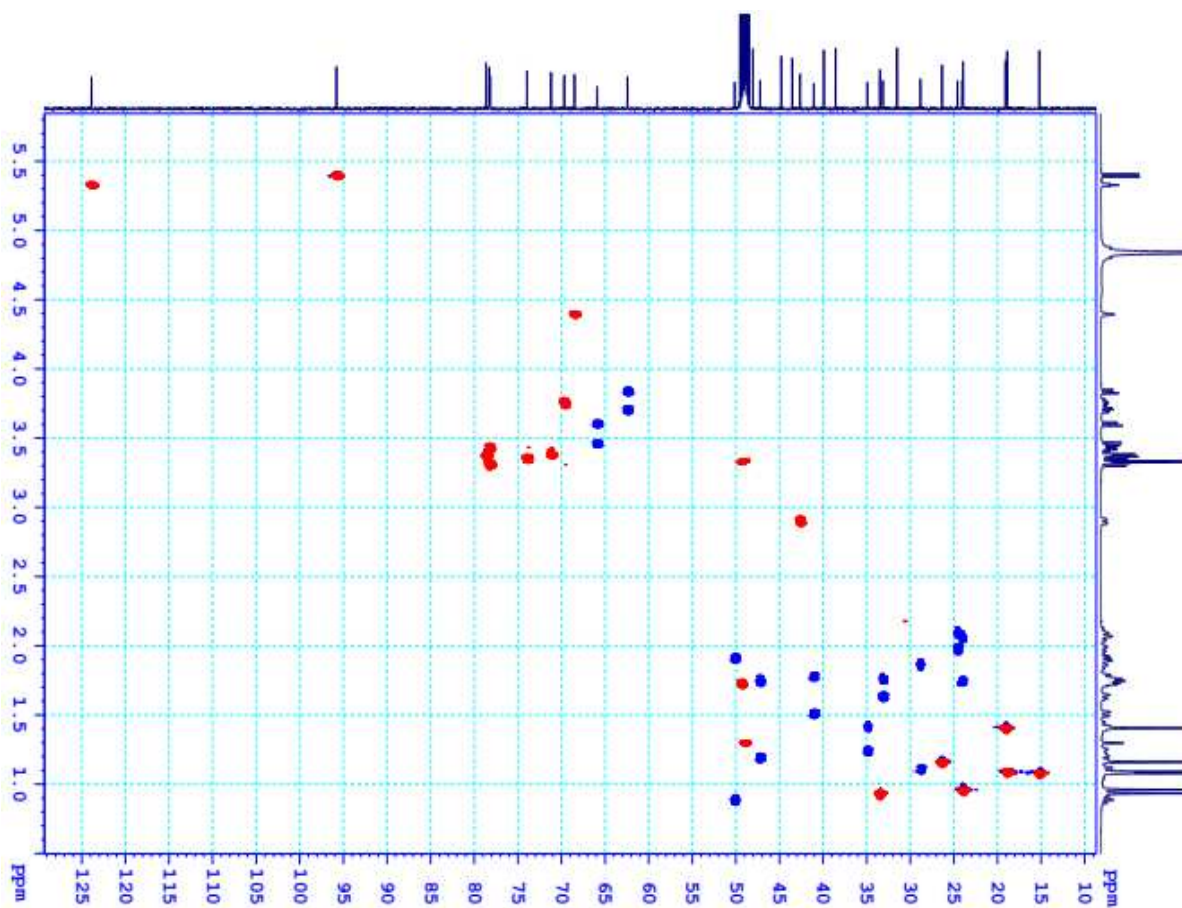
25.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SP5



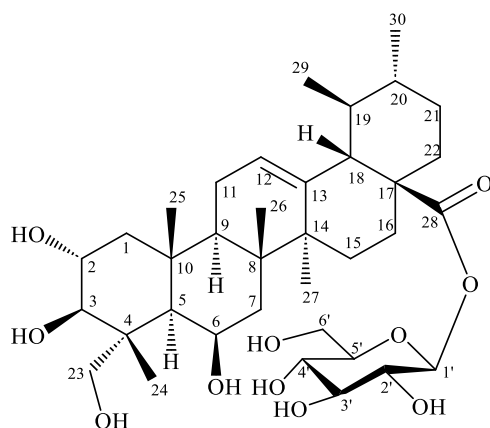
25.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP5



25.3. Phổ HSQC của hợp chất SP5

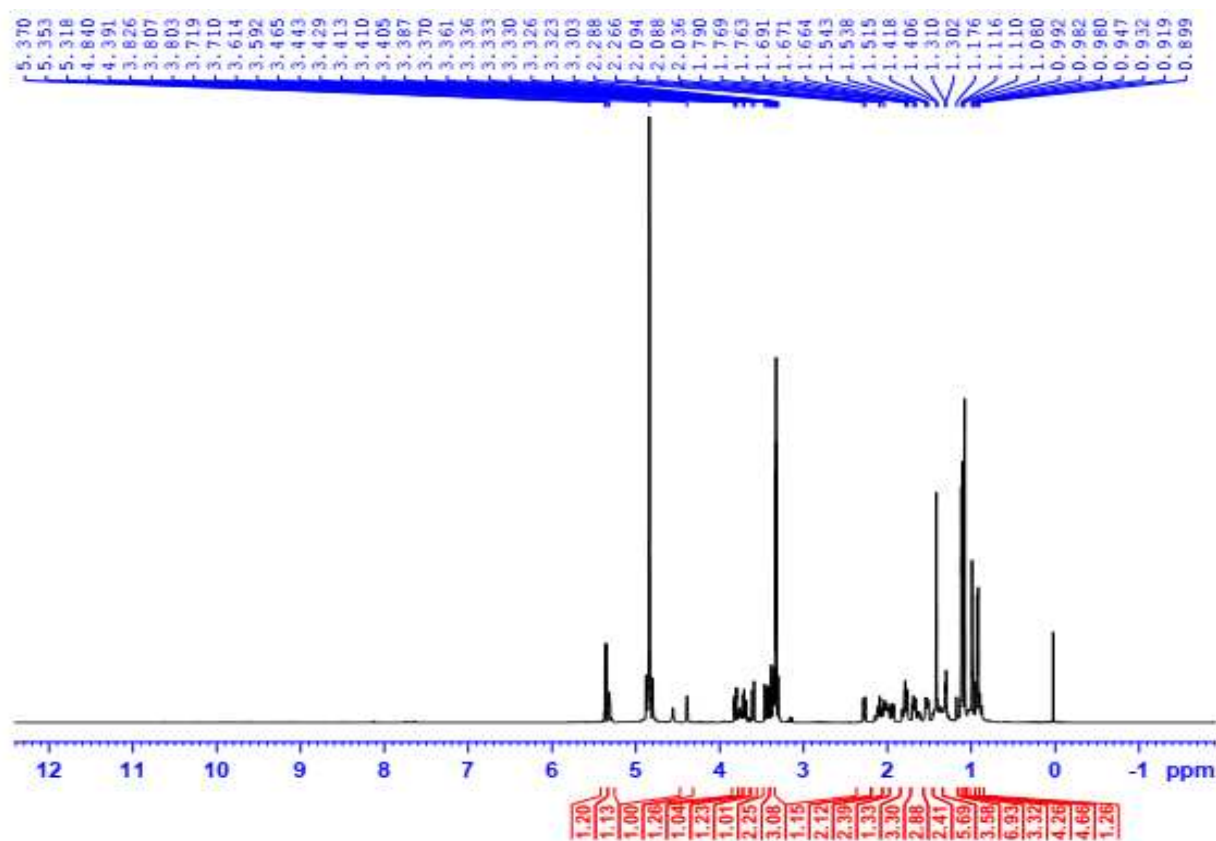


26. Hợp chất SP6

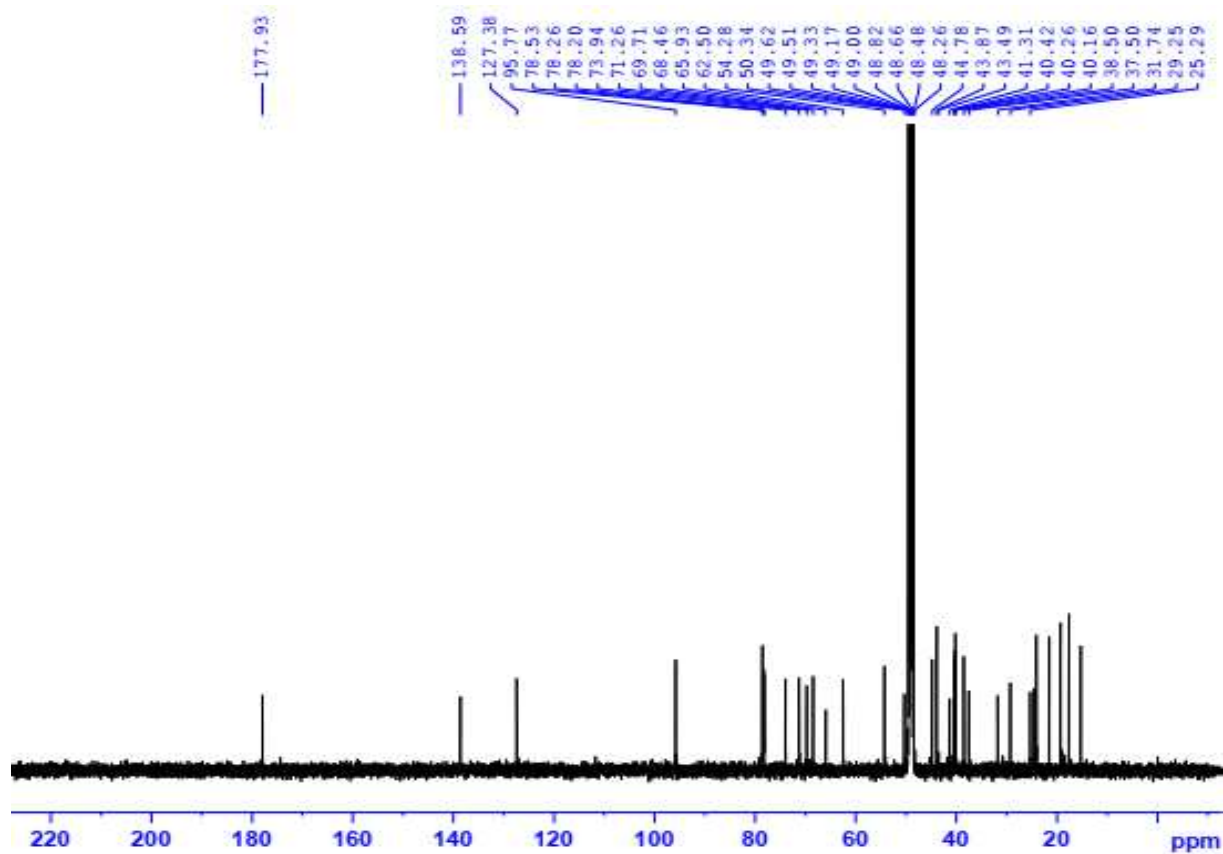


CTPT: $C_{36}H_{58}O_{11}$. $M = 666$

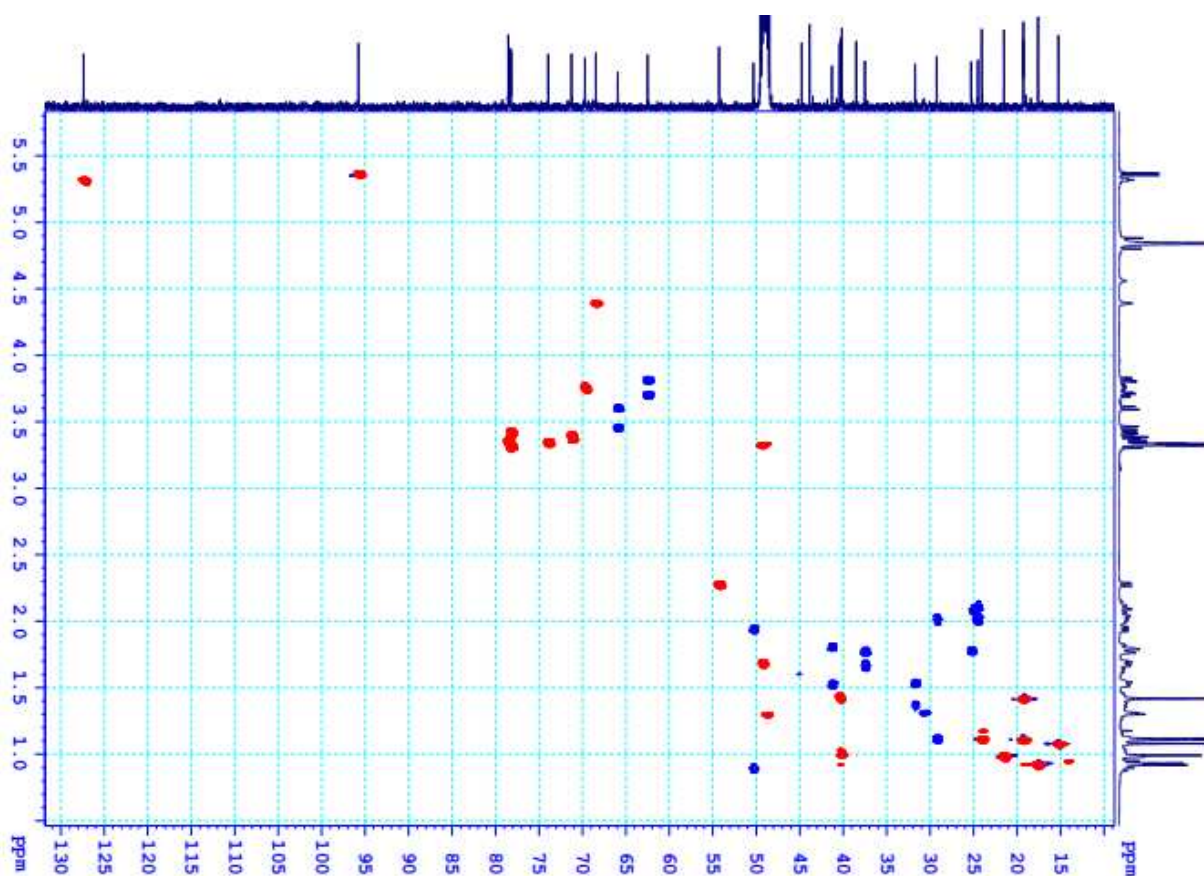
26.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SP6



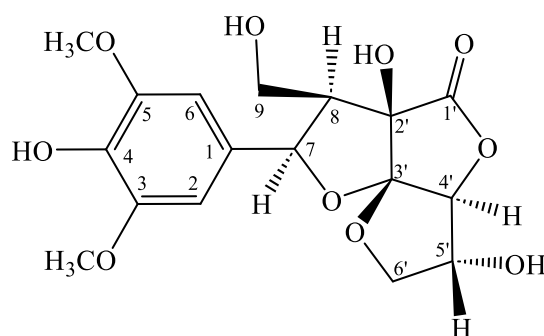
26.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP6



26.3. Phổ HSQC của hợp chất SP6

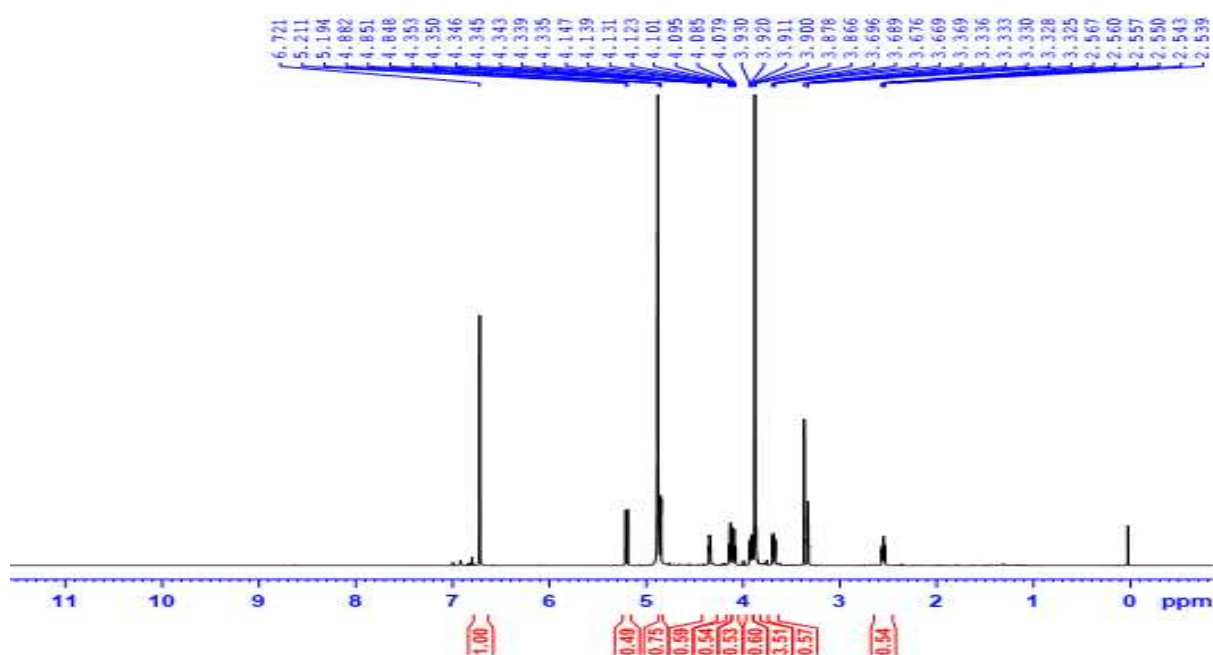


27. Hợp chất SP7

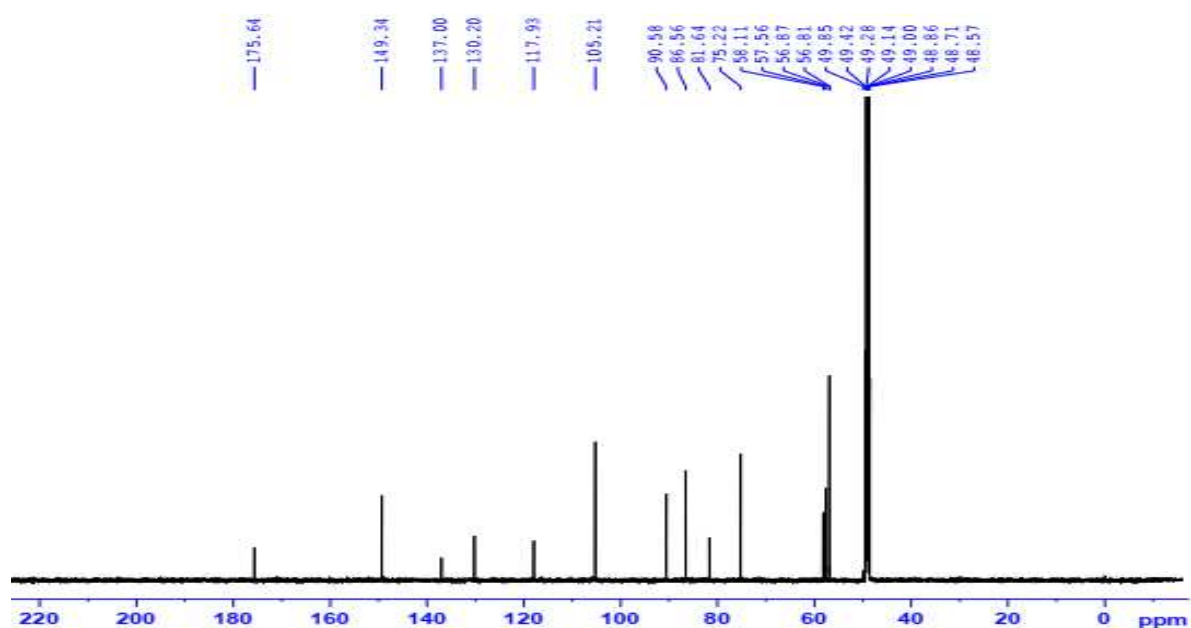


CTPT: $C_{17}H_{20}O_{10}$. $M = 384$

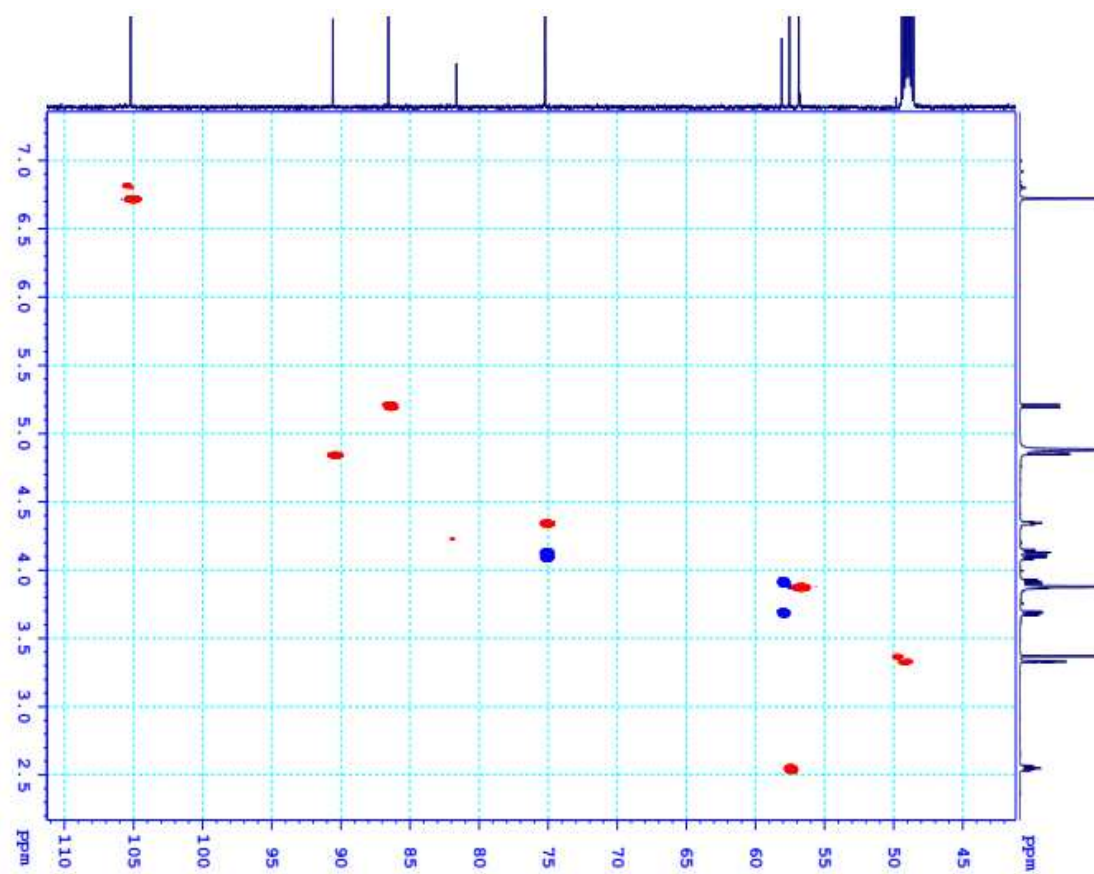
27.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SP7



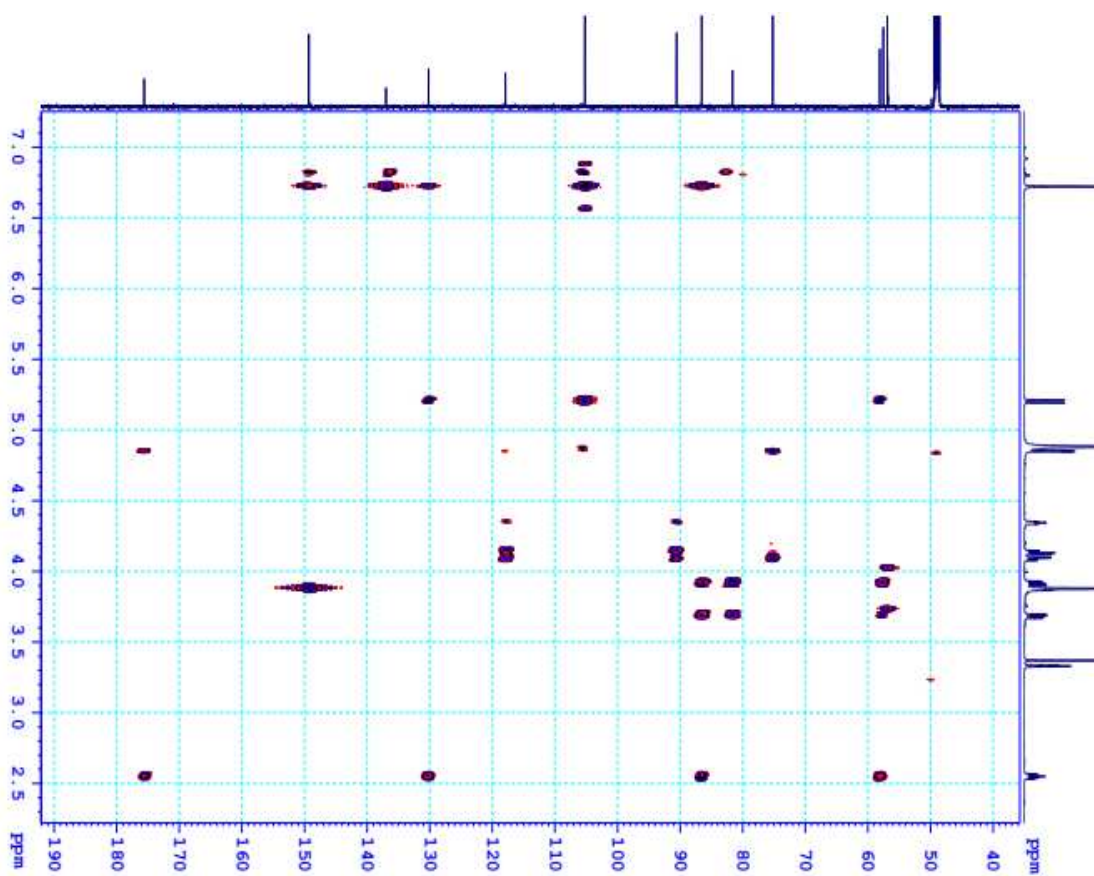
27.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP7



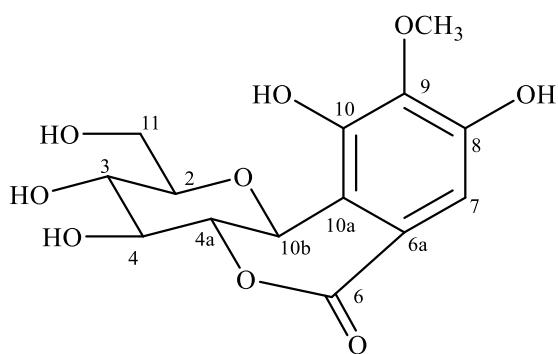
27.3. Phổ HSQC của hợp chất SP7



27.4. Phổ HMBC của hợp chất SP7

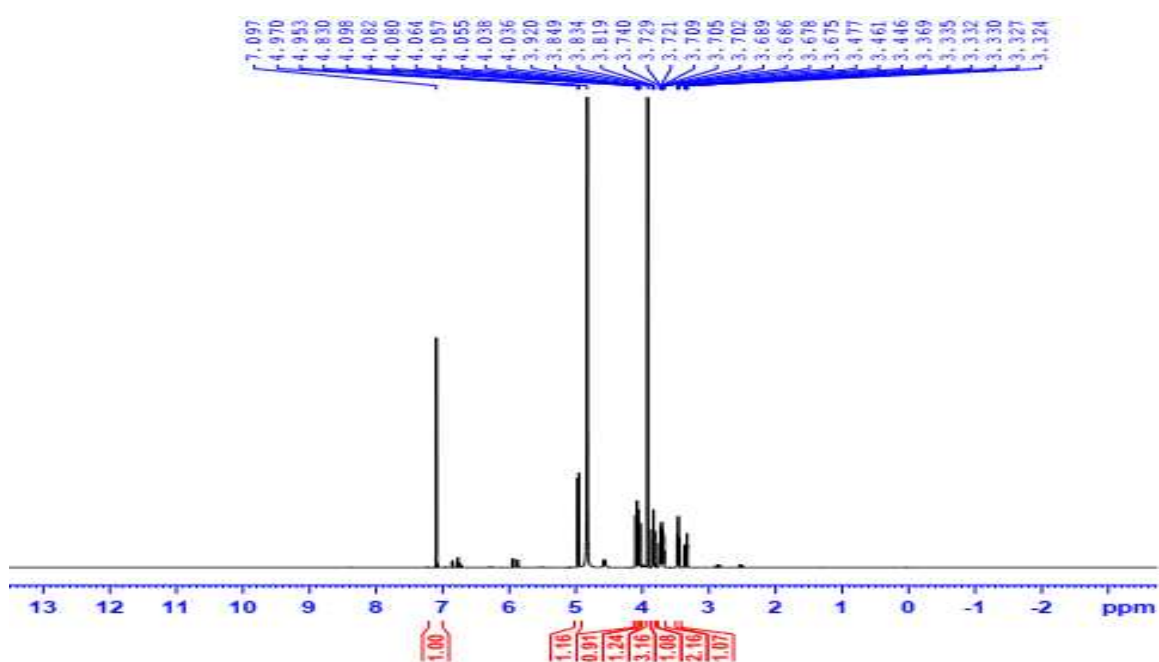


28. Hợp chất SP8

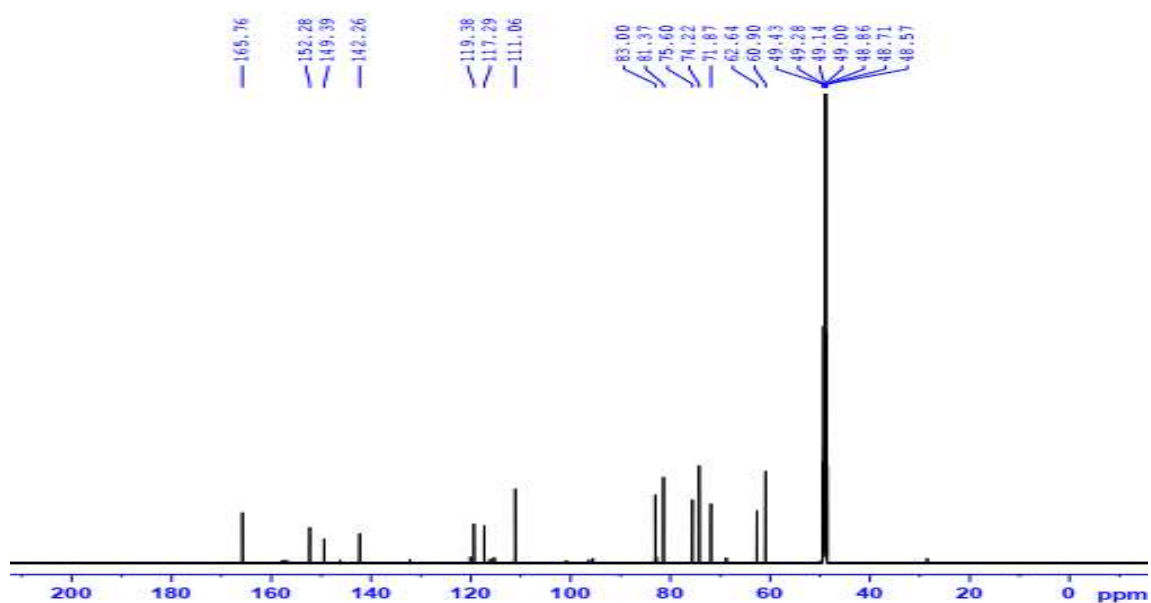


CTPT: $C_{14}H_{16}O_9$. $M = 328$

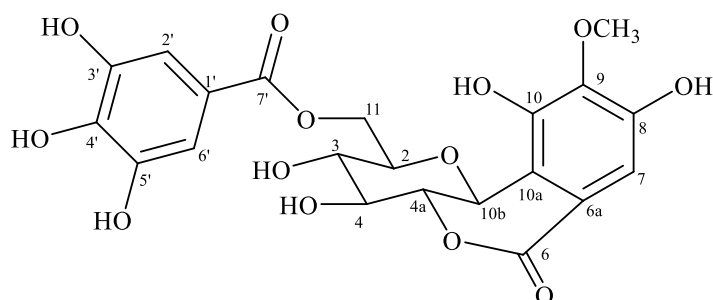
28.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SP8



28.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP8

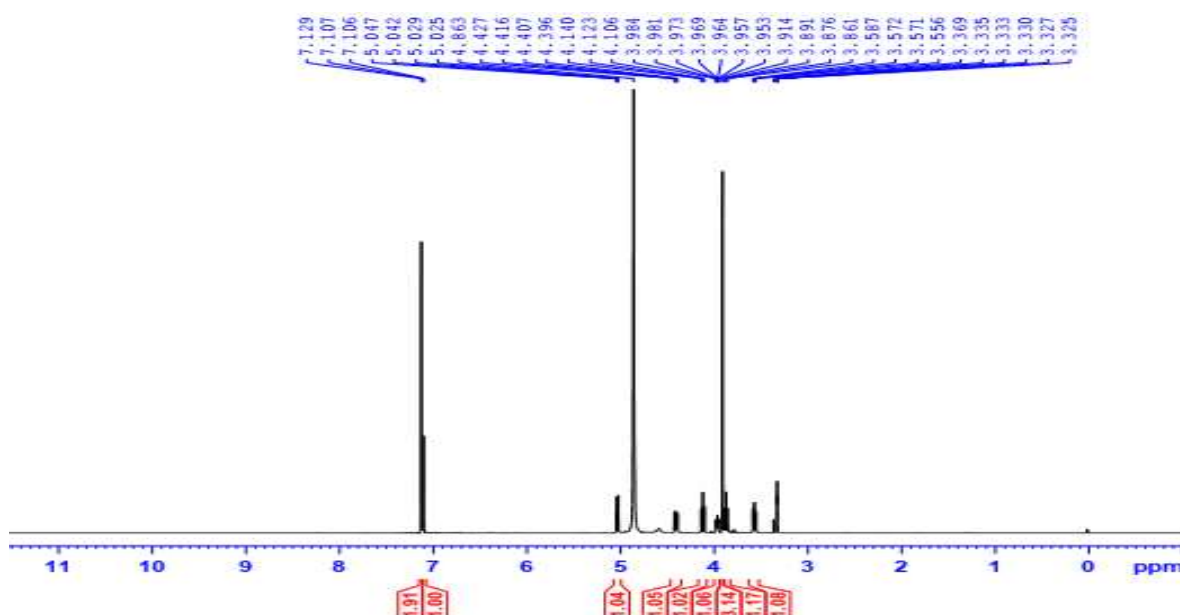


29. Hợp chất SP9

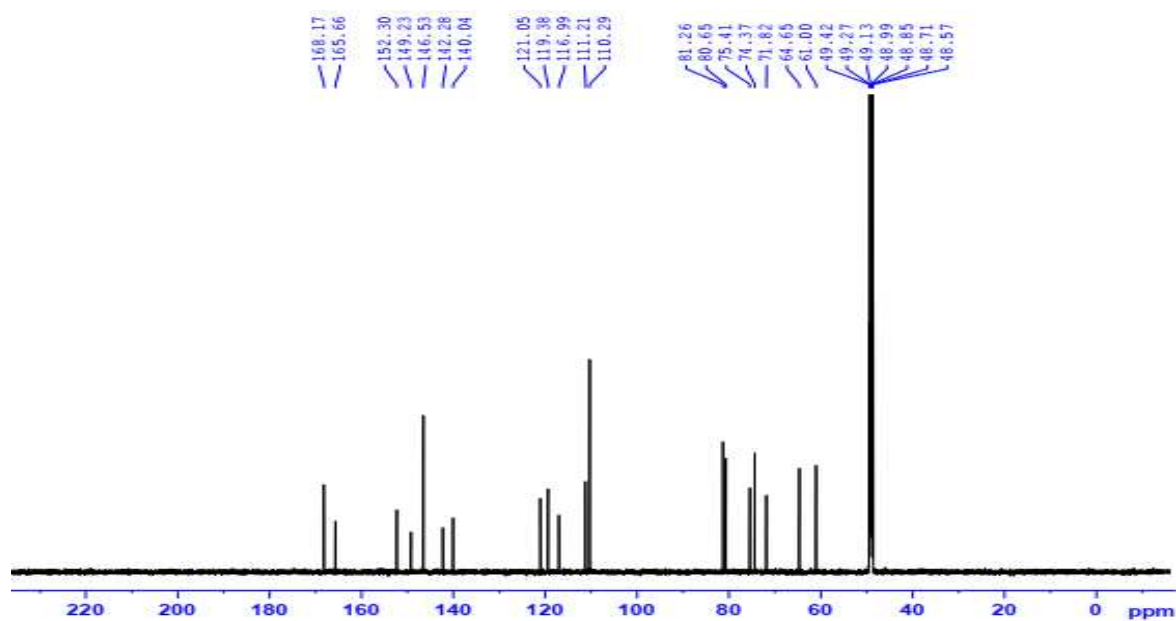


CTPT: $C_{21}H_{20}O_{13}$. $M = 480$

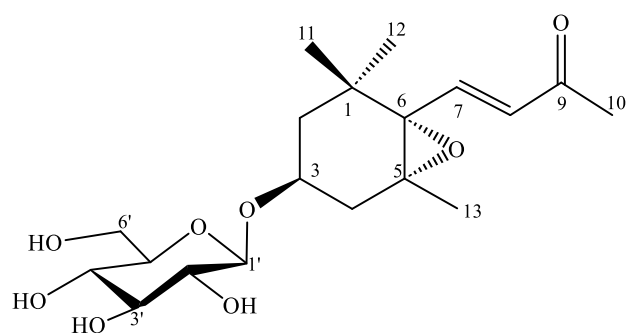
29.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SP9



29.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP9

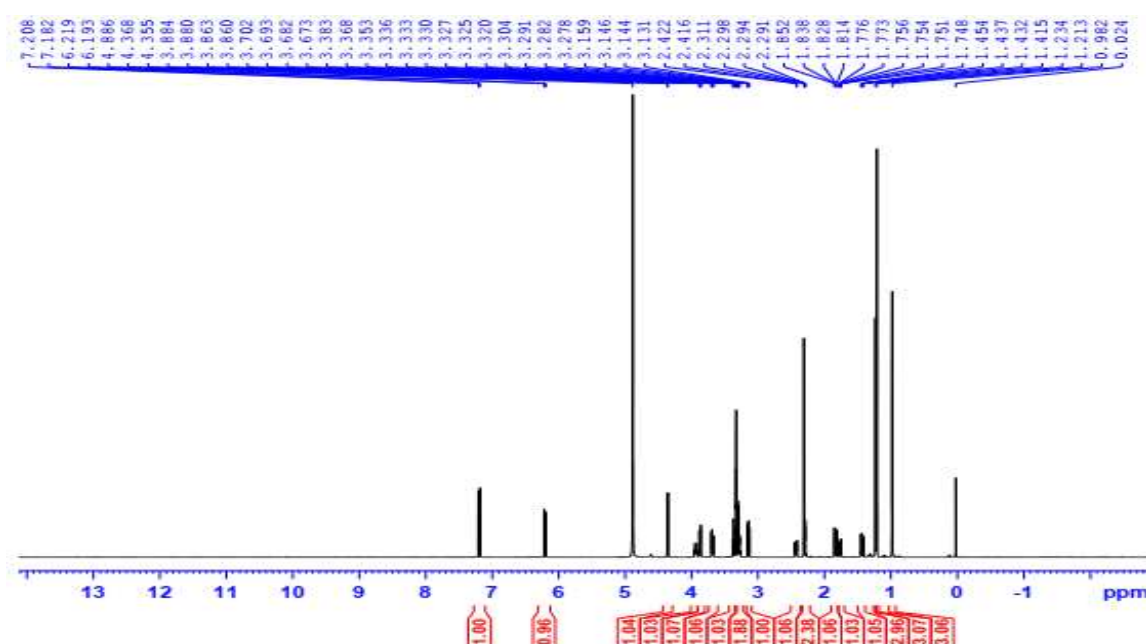


30. Hợp chất SP10

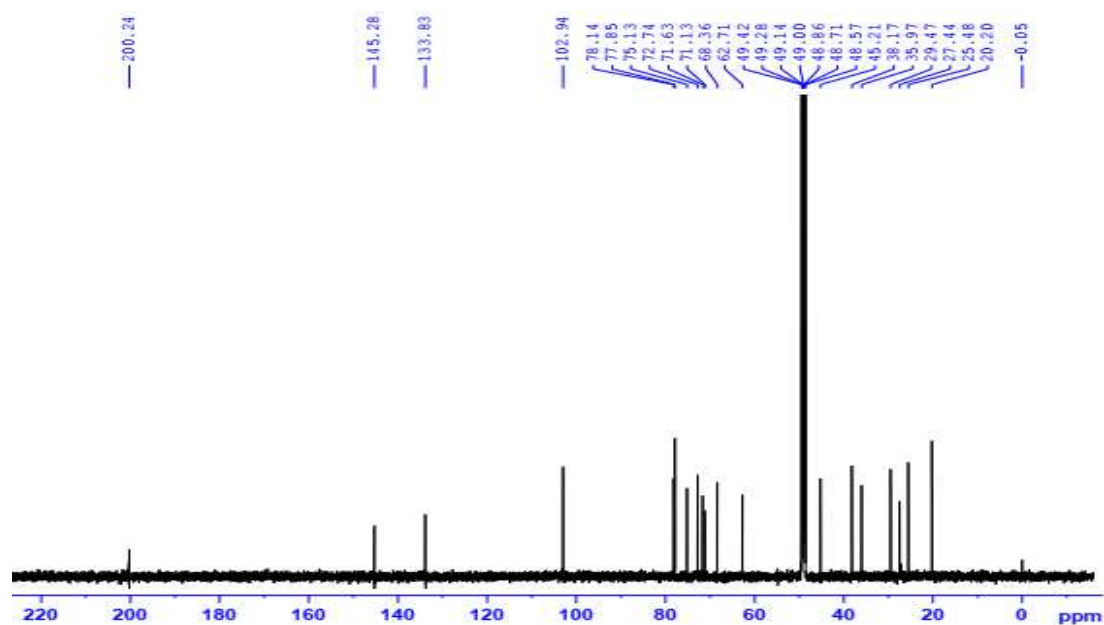


CTPT: $C_{19}H_{30}O_8$. $M = 386$

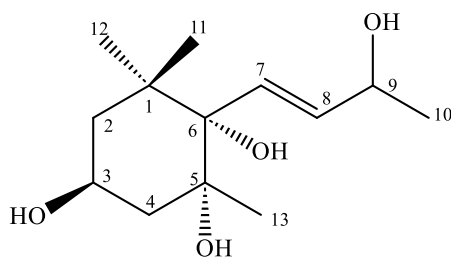
30.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SP10



30.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP10

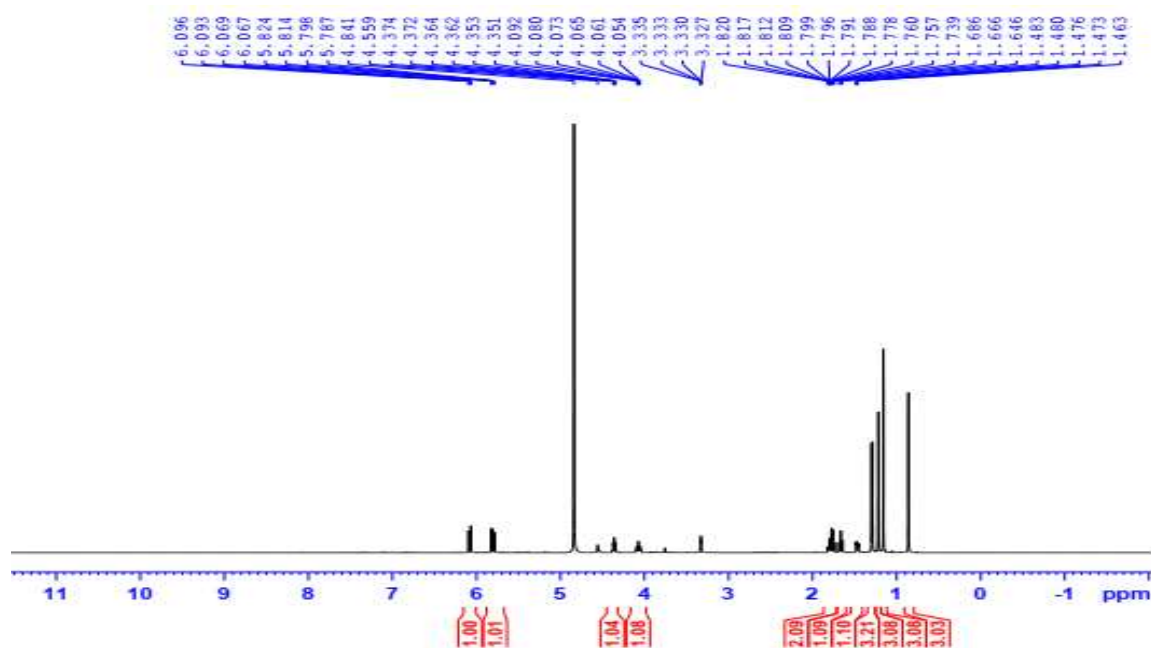


31. Hợp chất SP11

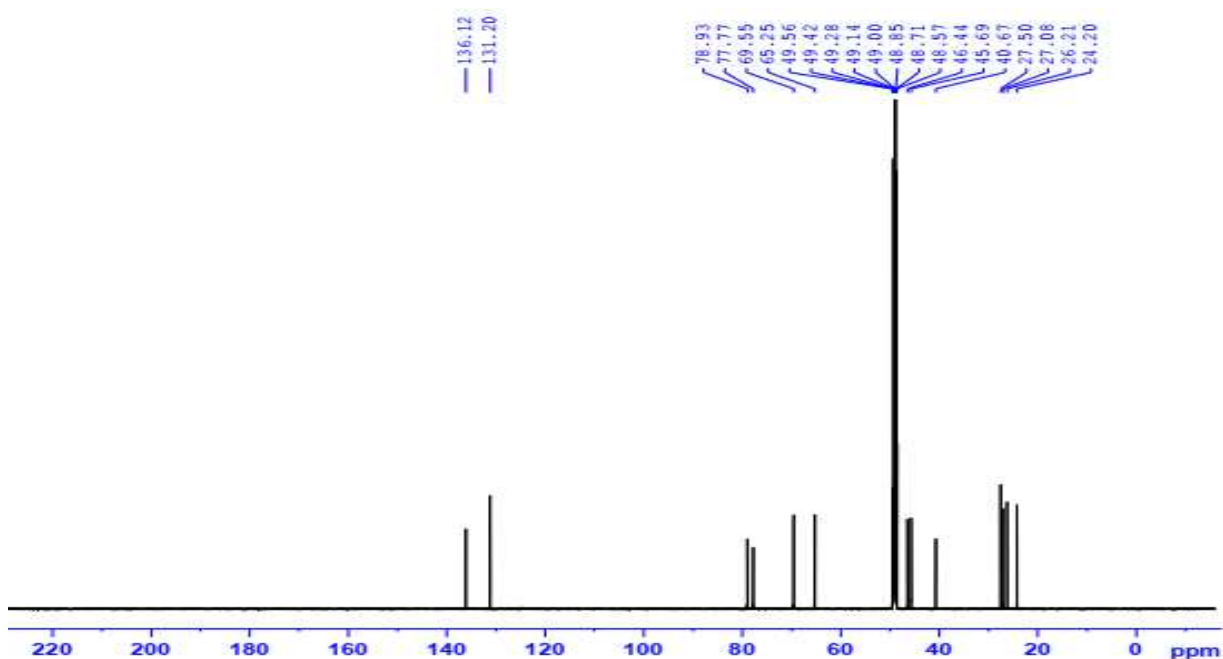


CTPT: $C_{13}H_{24}O_4$. $M = 244$

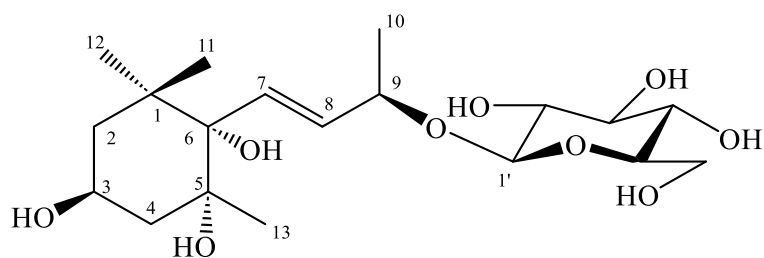
31.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SP11



31.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP11

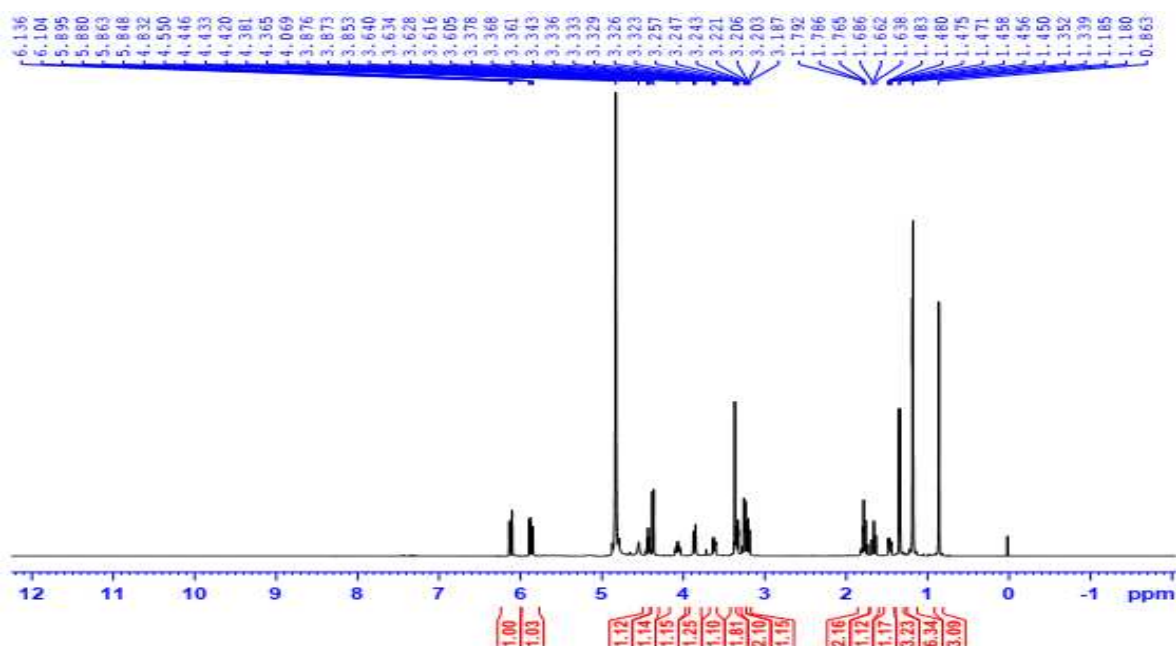


32. Hợp chất SP12

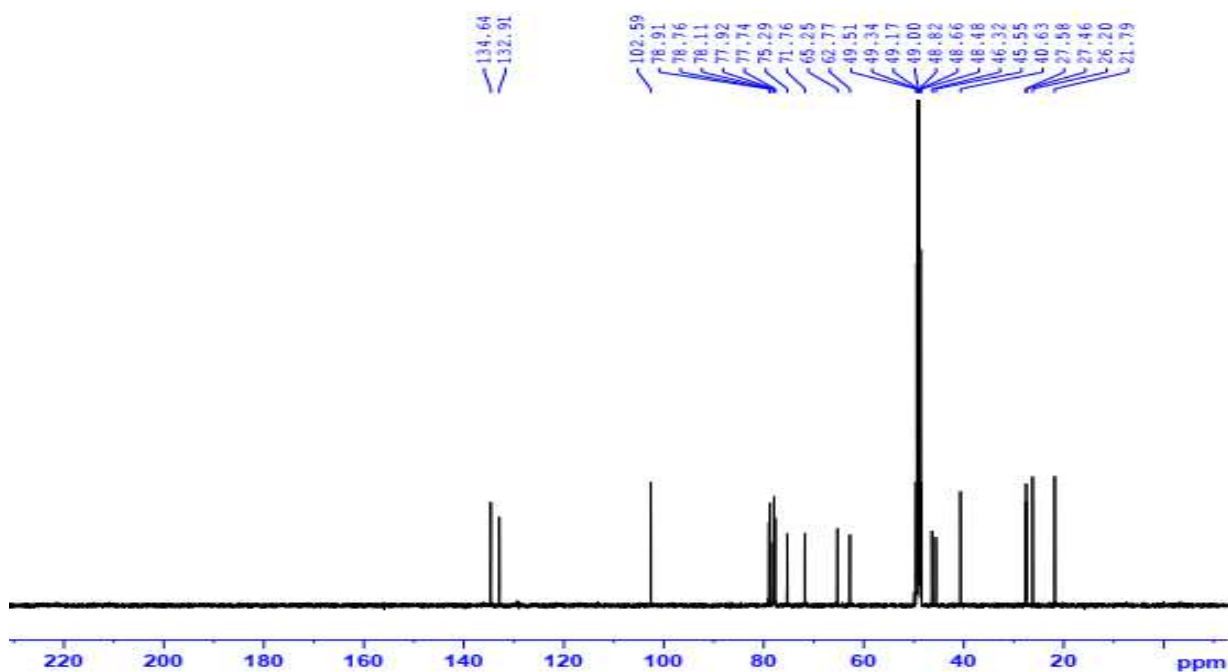


CTPT: $C_{19}H_{34}O_9$. $M = 406$

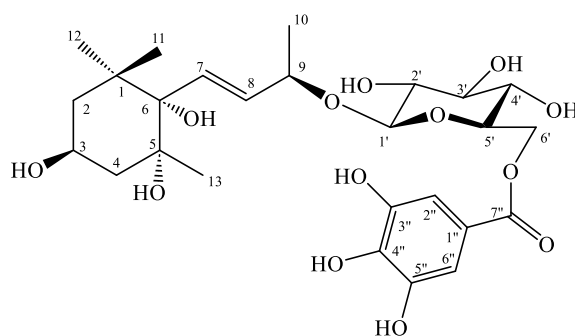
32.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SP12



32.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP12

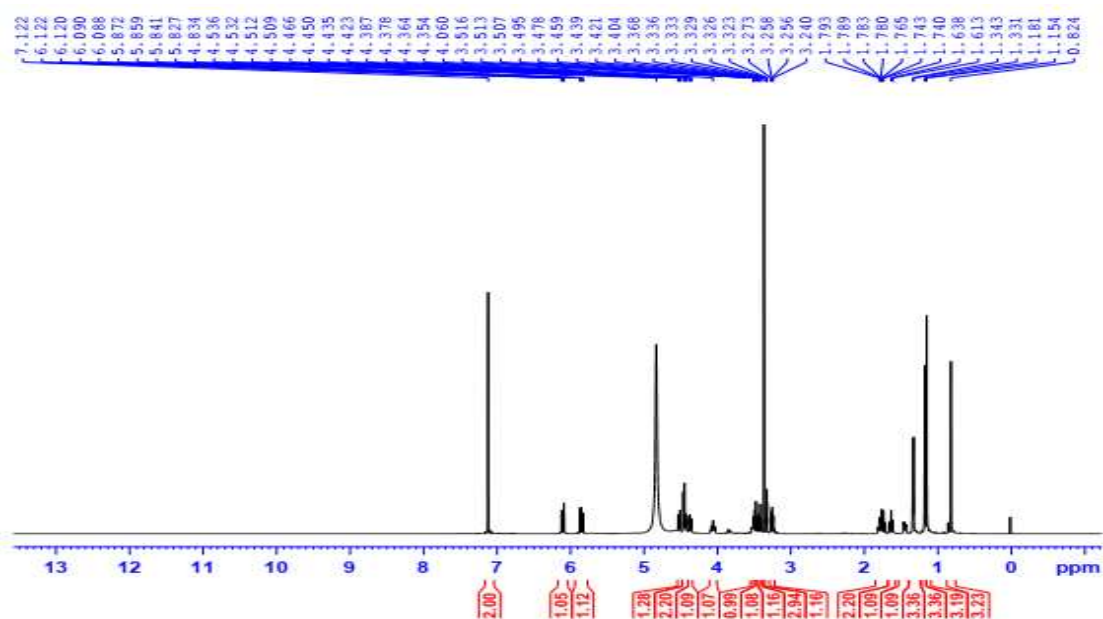


33. Hợp chất SP13

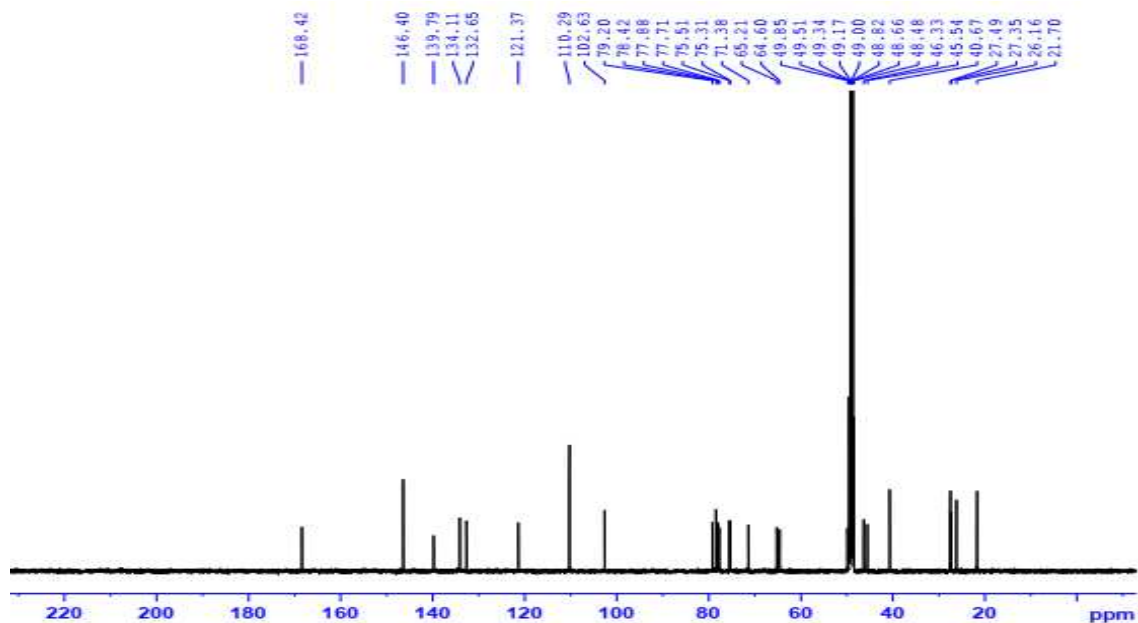


CTPT: $C_{26}H_{38}O_{13}$. $M = 558$

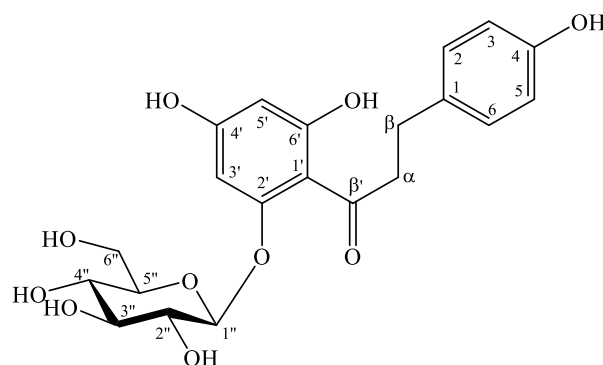
33.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SP13



33.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP13

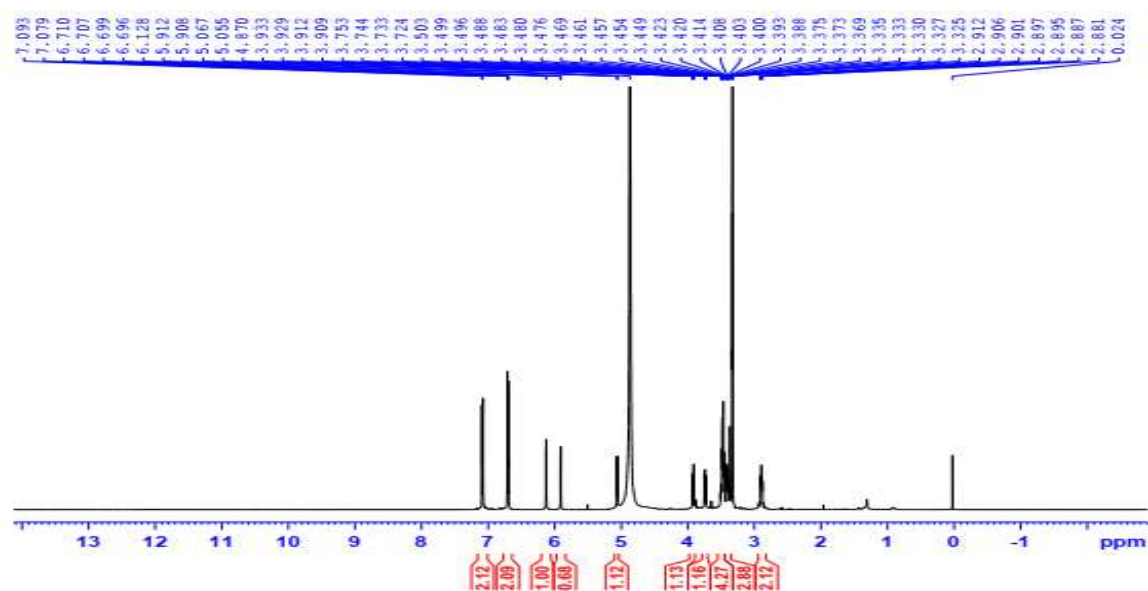


34. Hợp chất SP14

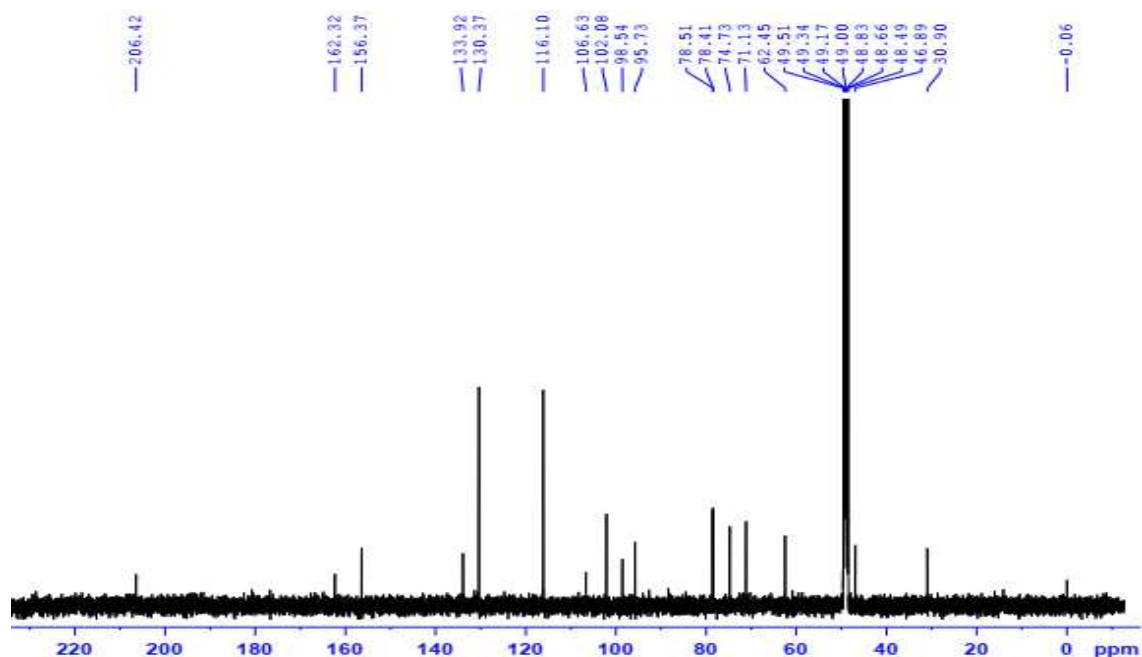


CTPT: $C_{21}H_{24}O_{10}$. $M = 436$

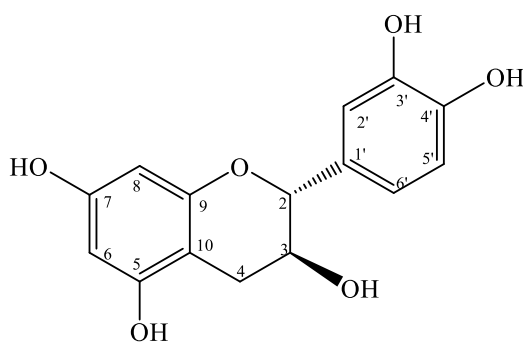
34.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SP14



34.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP14

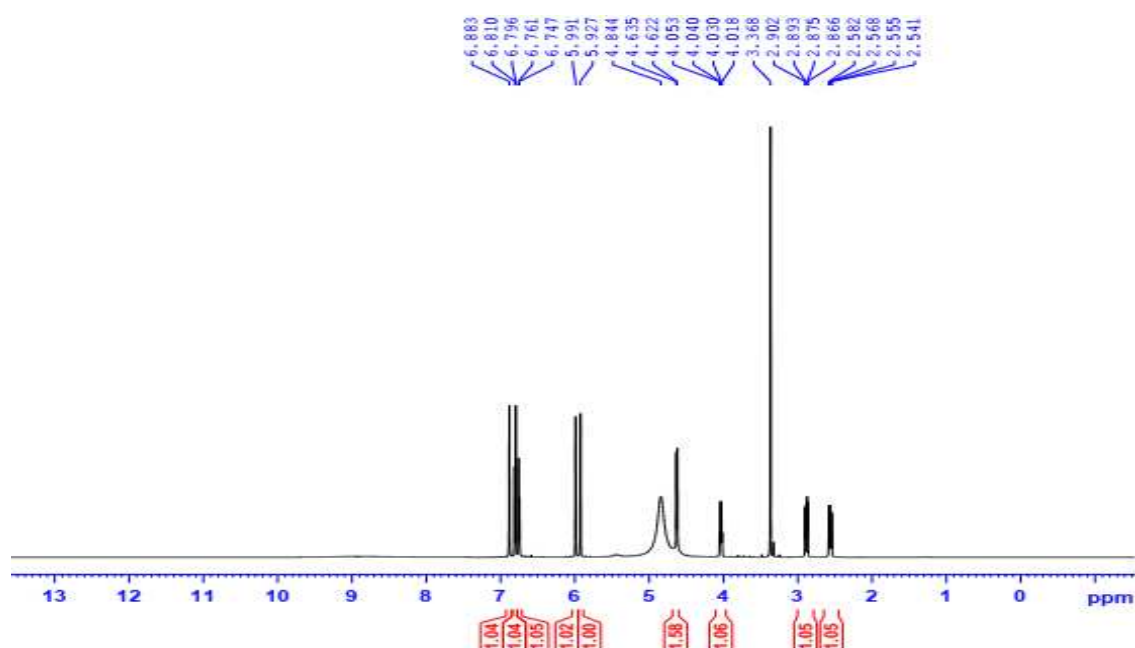


35. Hợp chất SP15

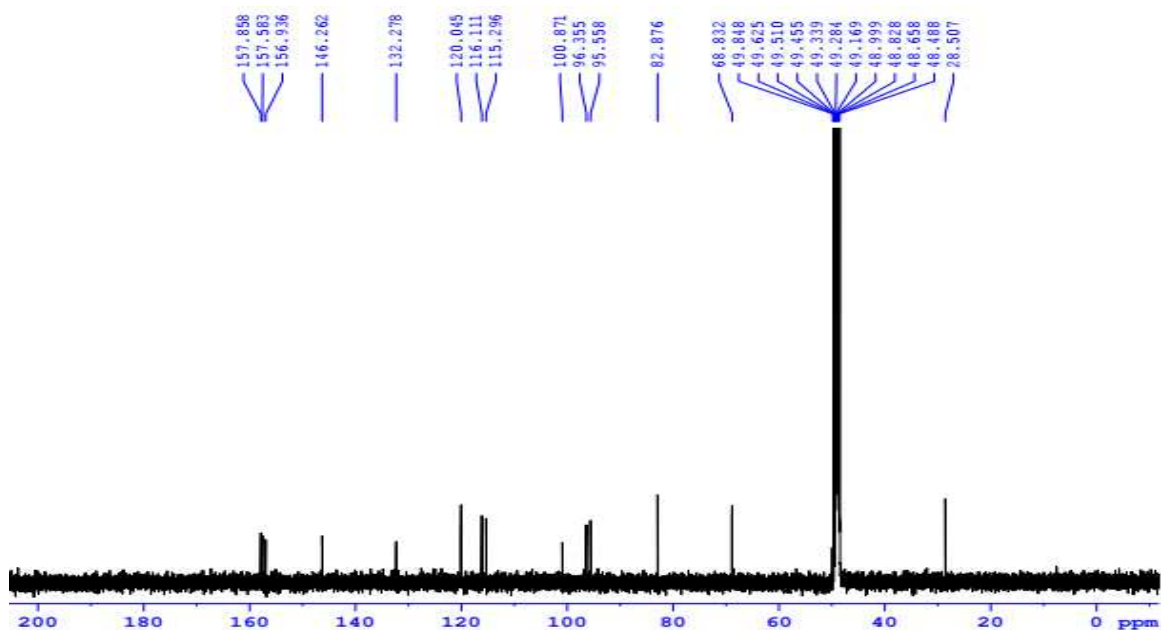


CTPT: $C_{15}H_{14}O_6$. $M = 290$

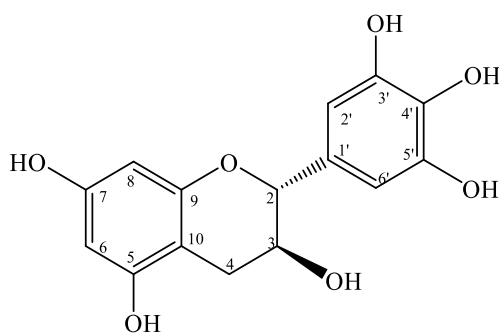
35.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SP15



35.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP15

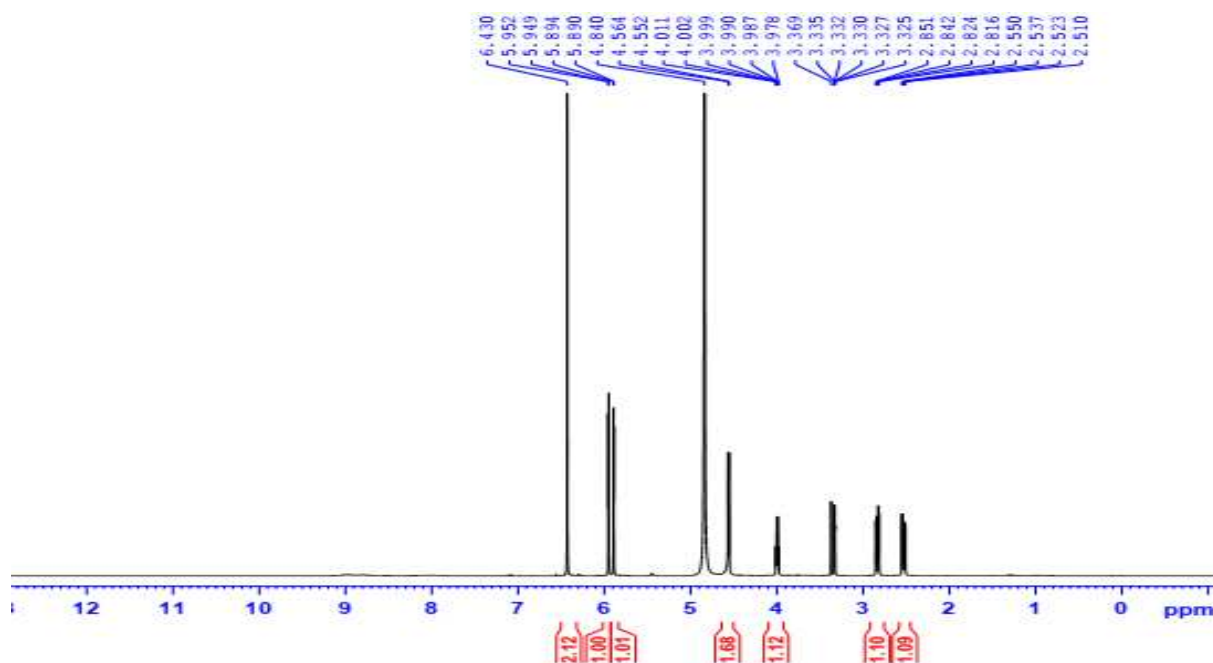


36. Hợp chất SP16

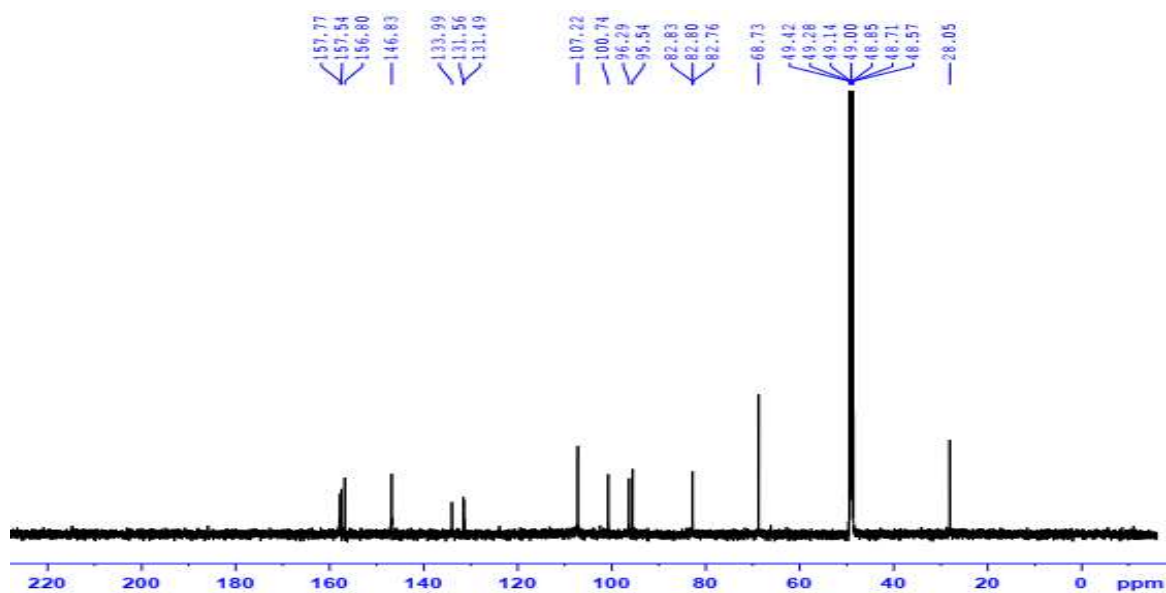


CTPT: $C_{15}H_{14}O_7$. $M = 306$

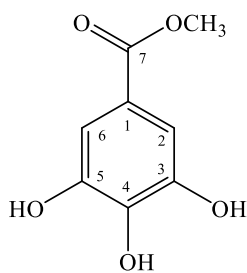
36.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SP16



36.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP16

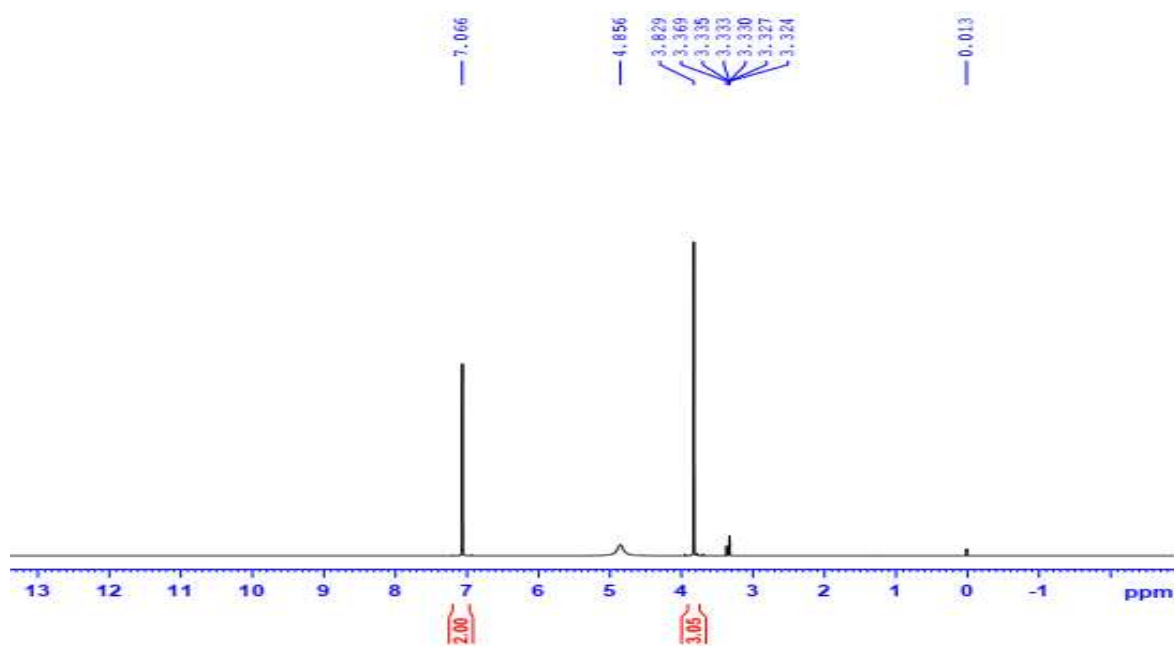


37. Hợp chất SP17

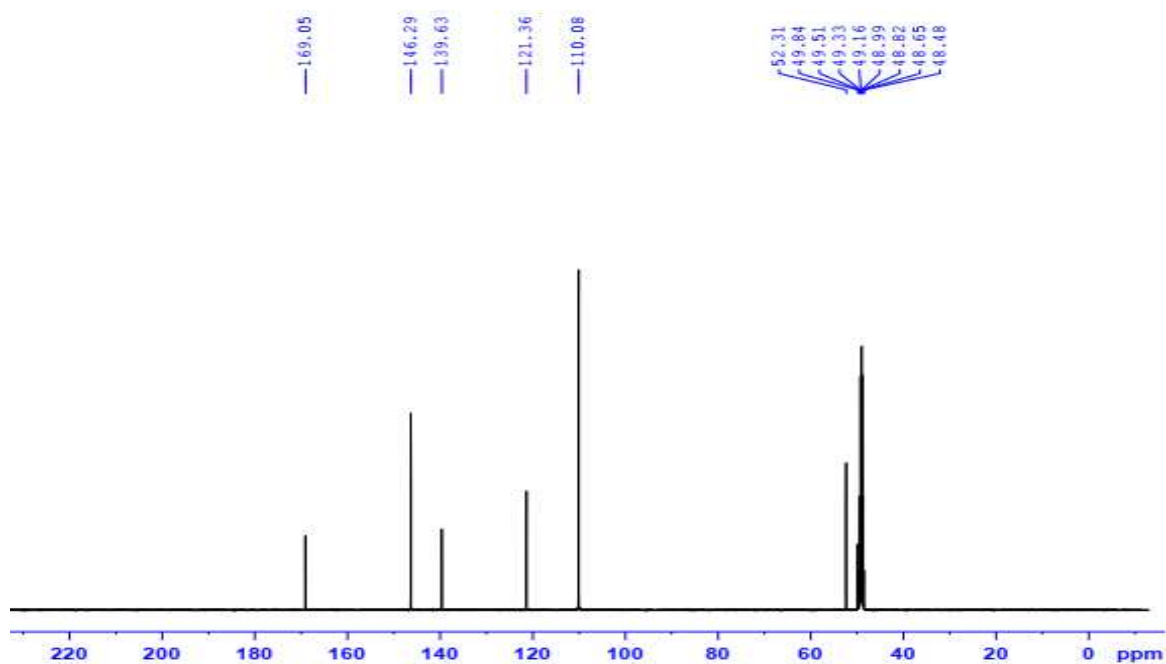


CTPT: $C_8H_8O_5$. $M = 184$

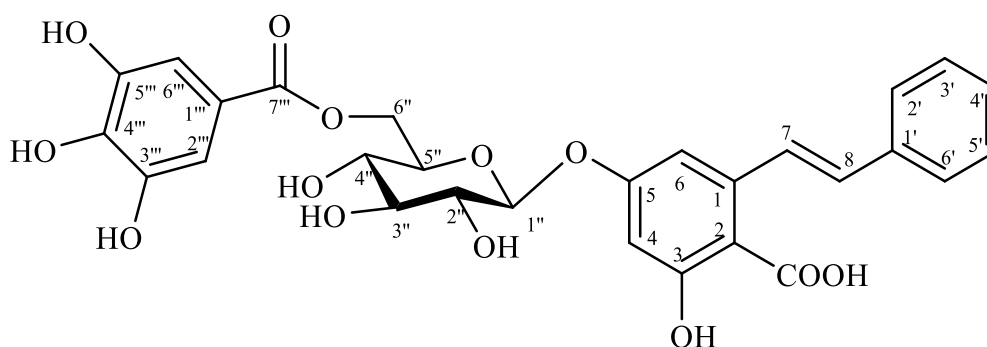
37.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SP17



37.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SP17

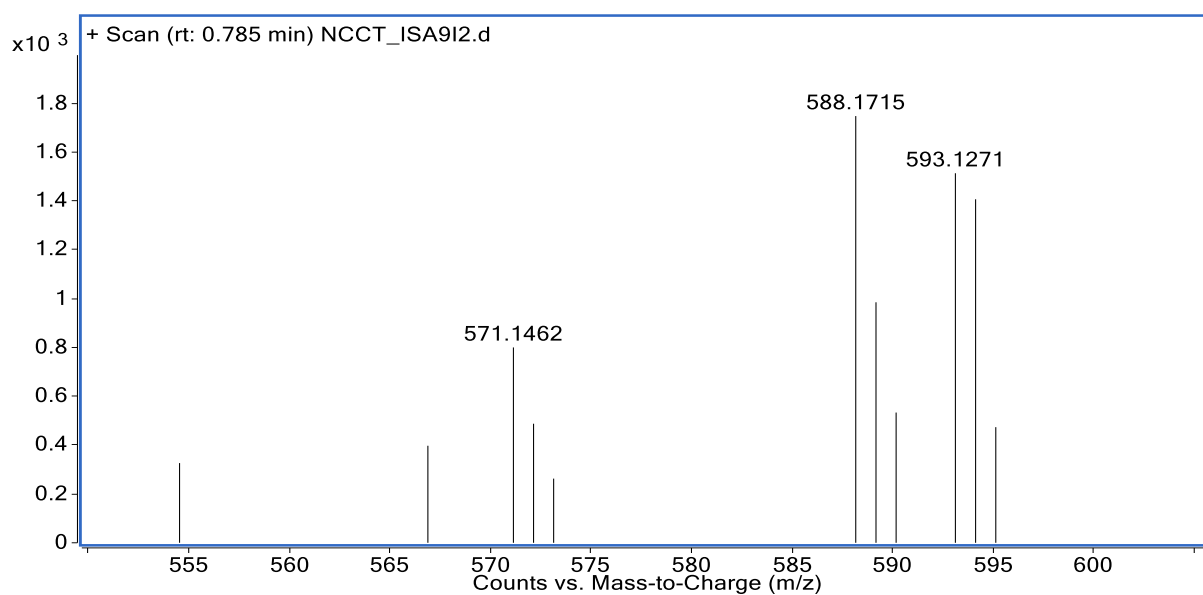


38. Hợp chất SA3

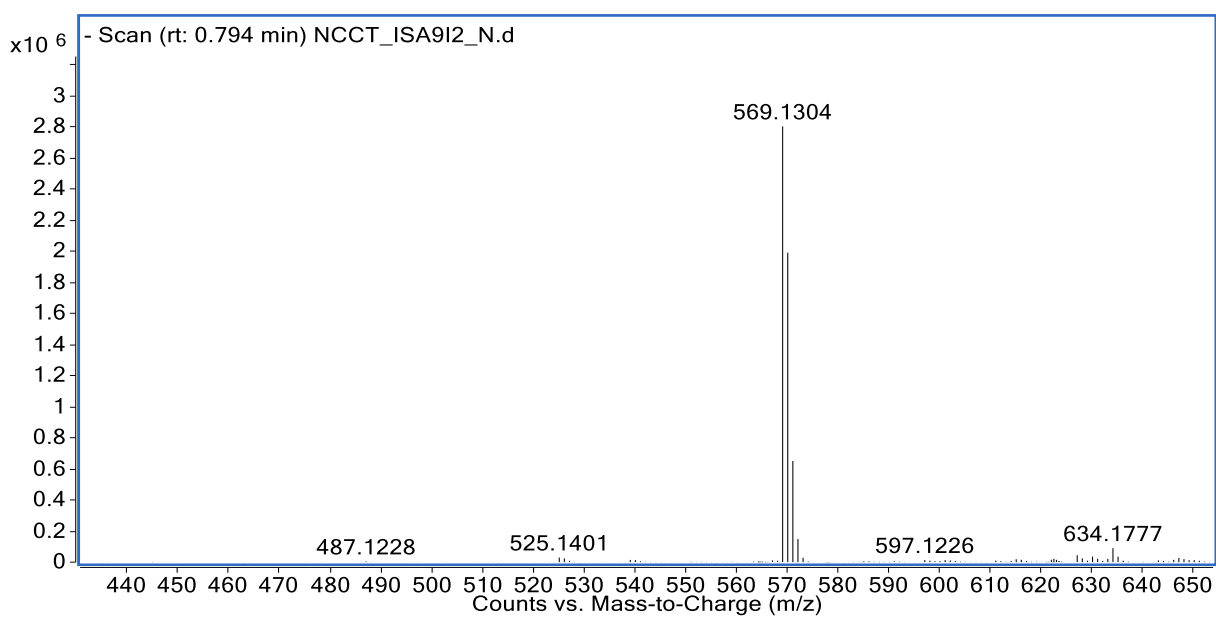


CTPT: $C_{28}H_{26}O_{13}$. $M = 570$

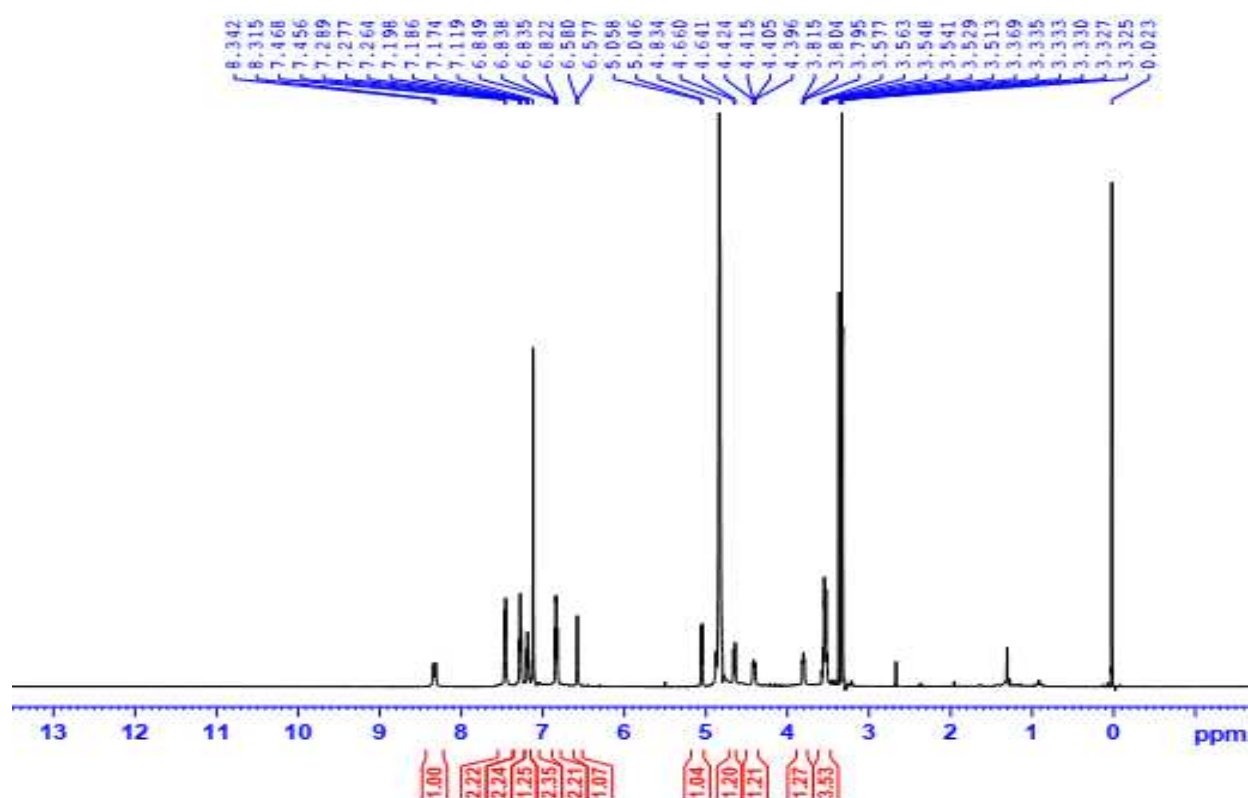
38.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SA3



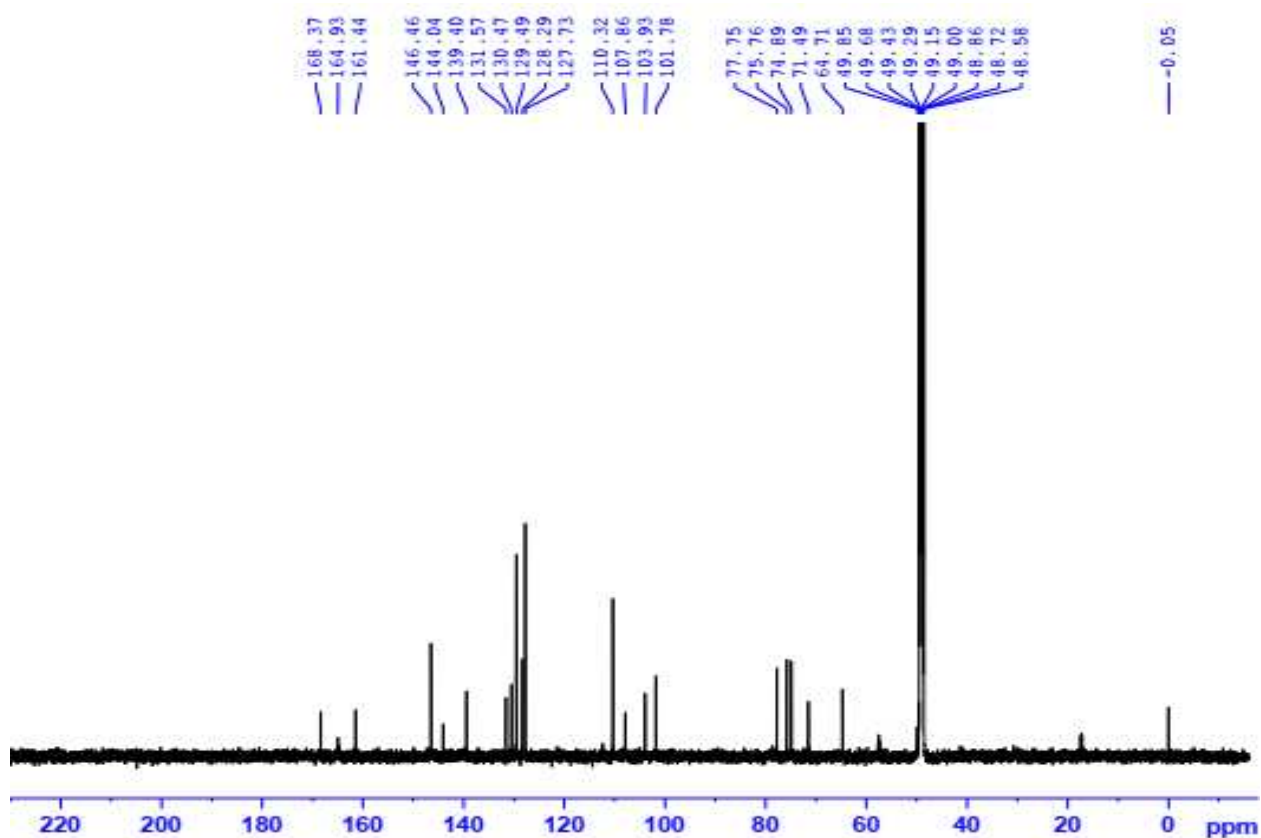
38.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SA3



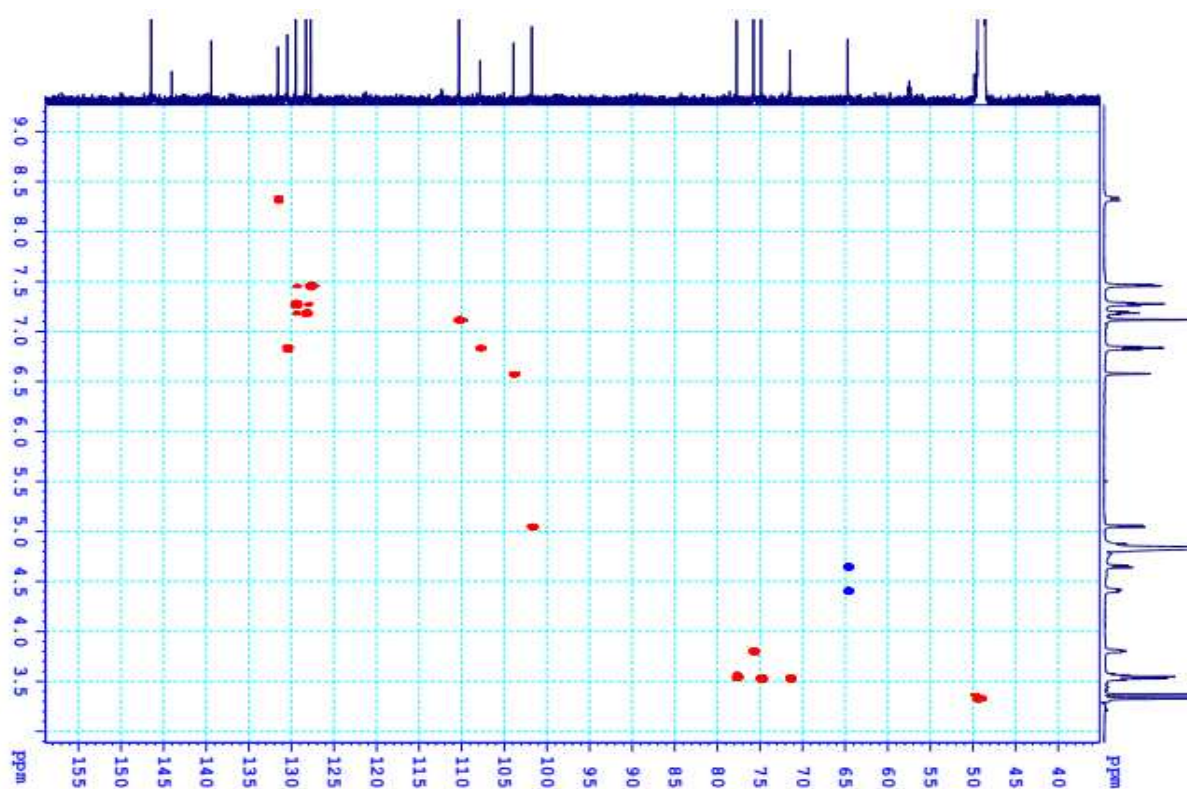
38.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA3



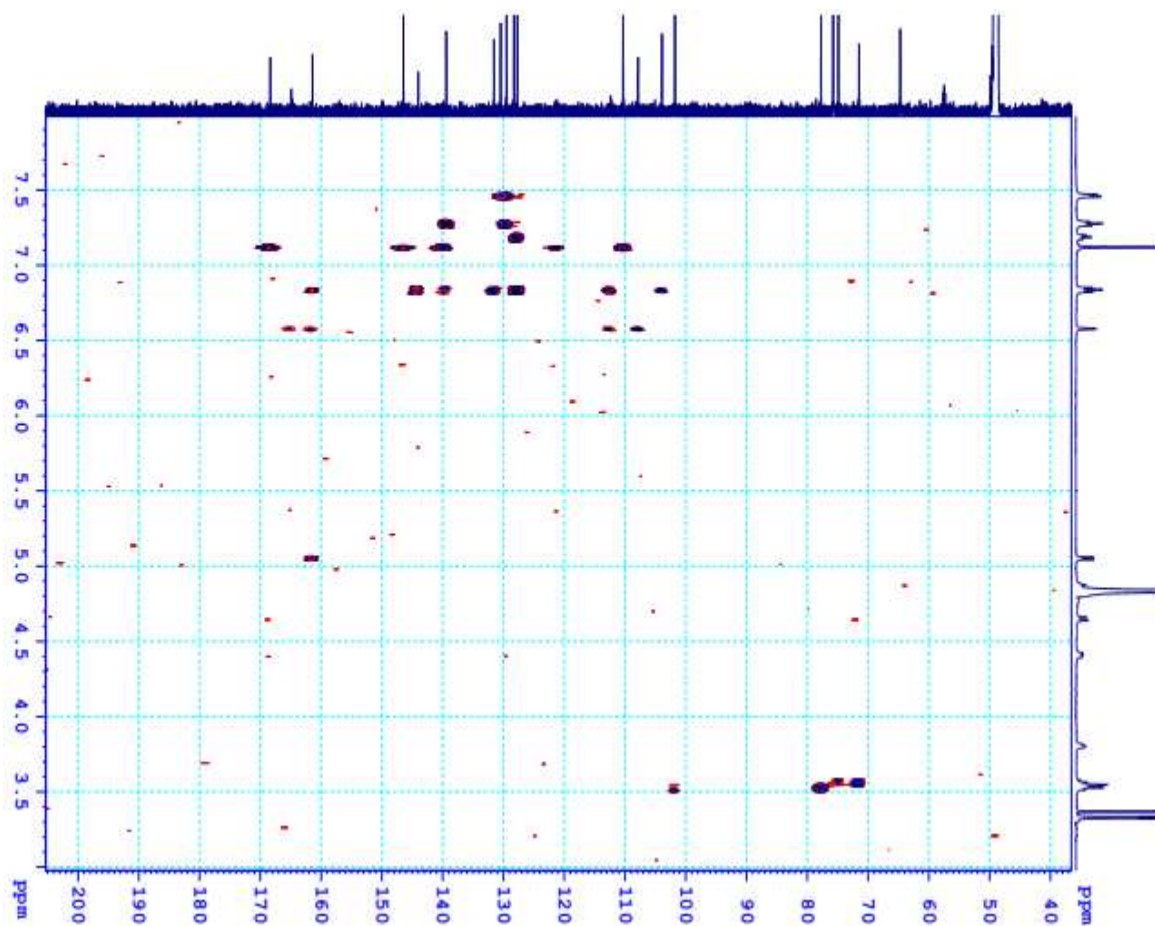
38.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA3



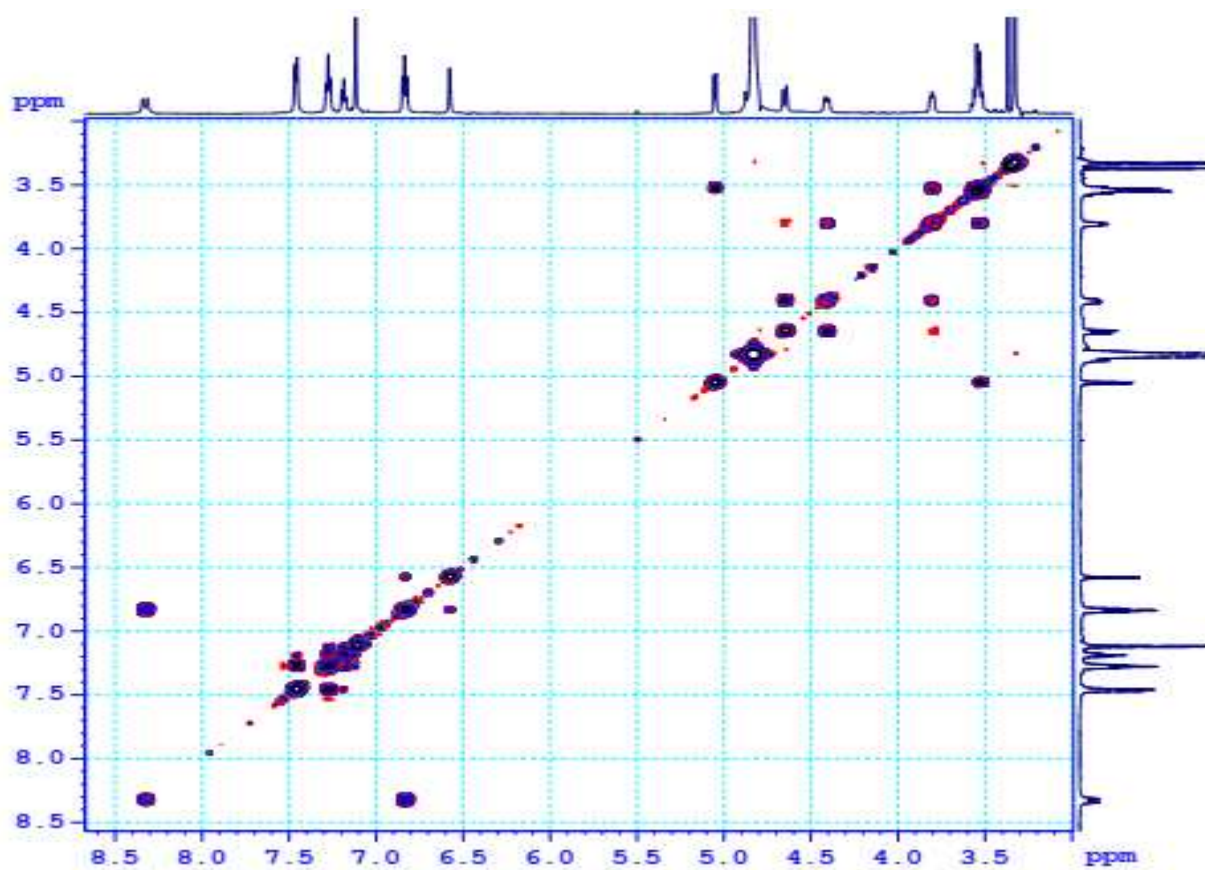
38.5. Phổ HSQC của hợp chất SA3



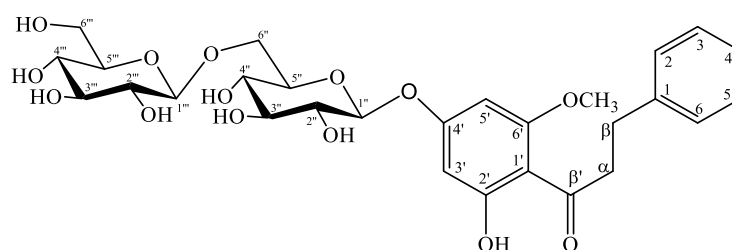
38.6. Phổ HMBC của hợp chất SA3



38.7. Phổ ^1H - ^1H COSY của hợp chất SA3

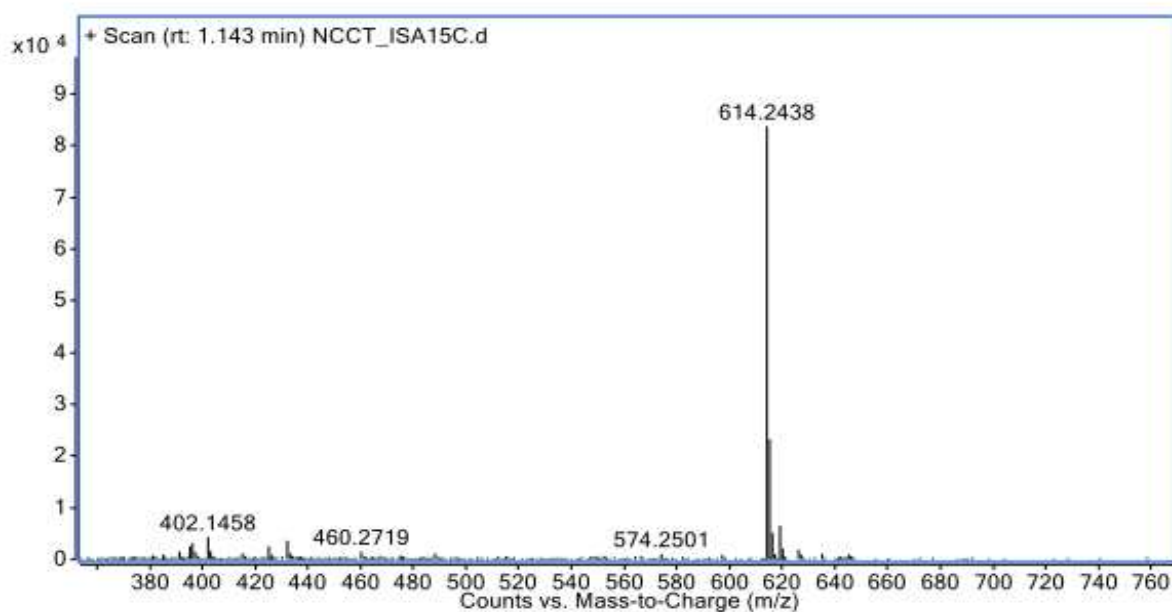


39. Hợp chất SA4

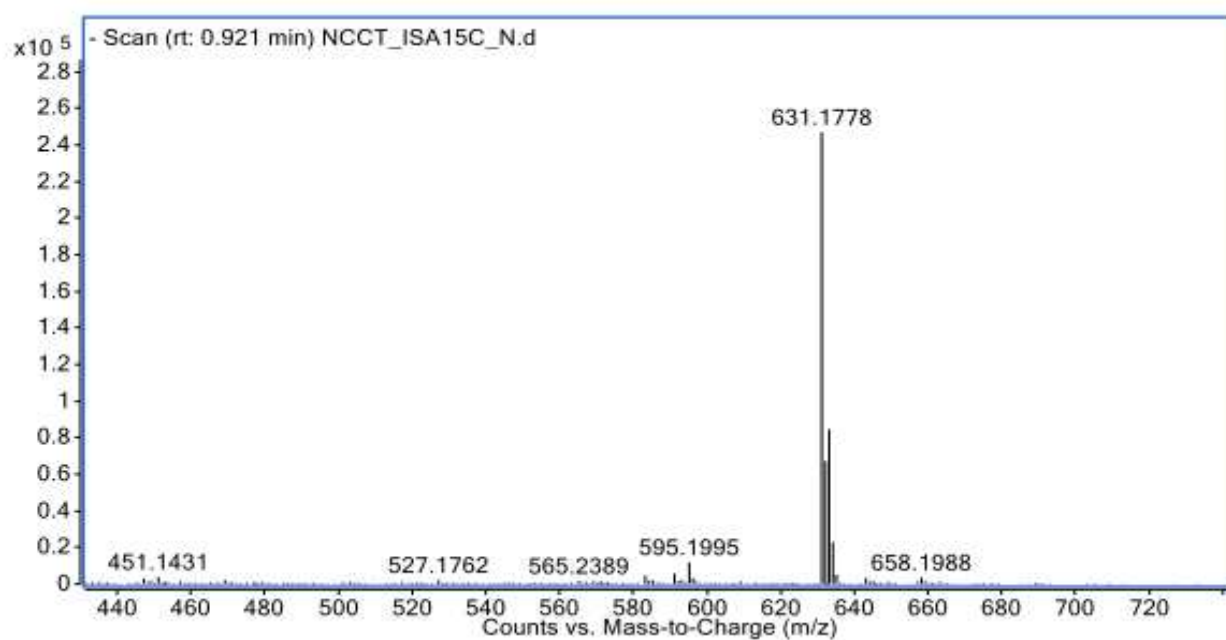


CTPT: $C_{28}H_{36}O_{14}$. $M = 596$

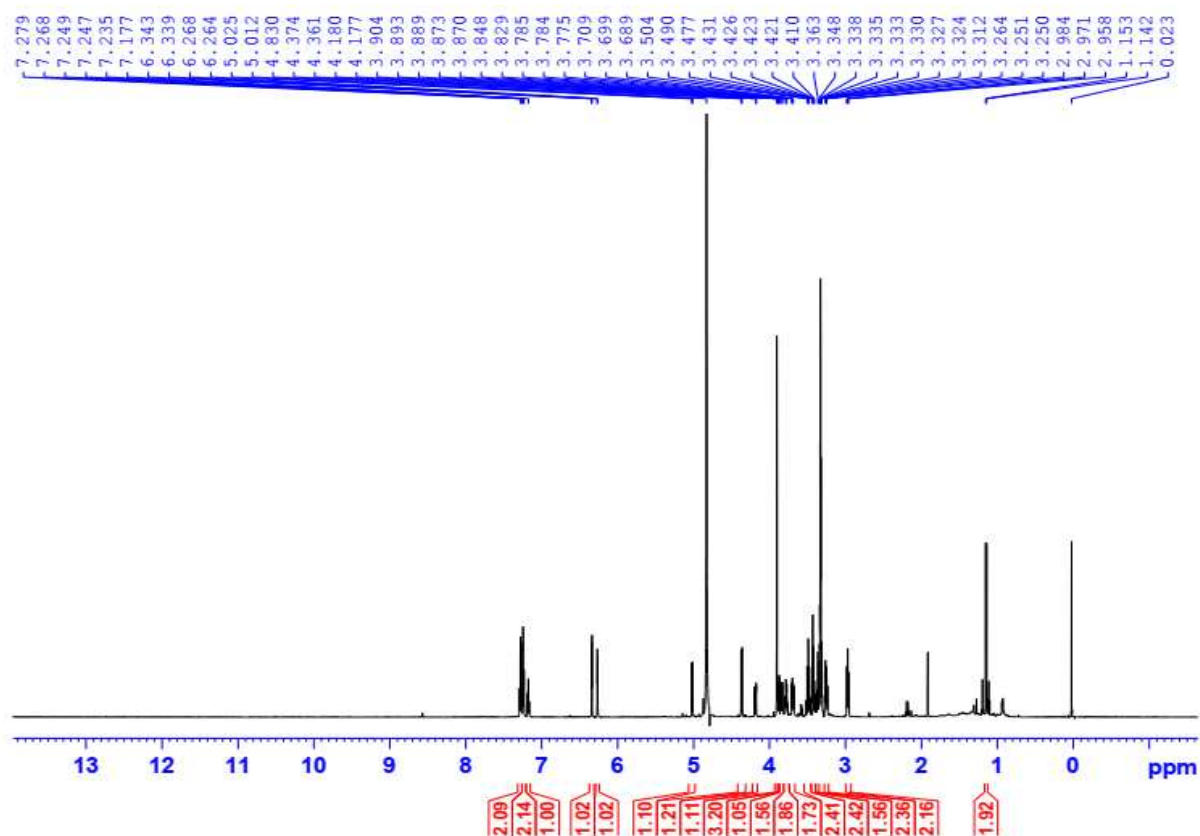
39.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SA4



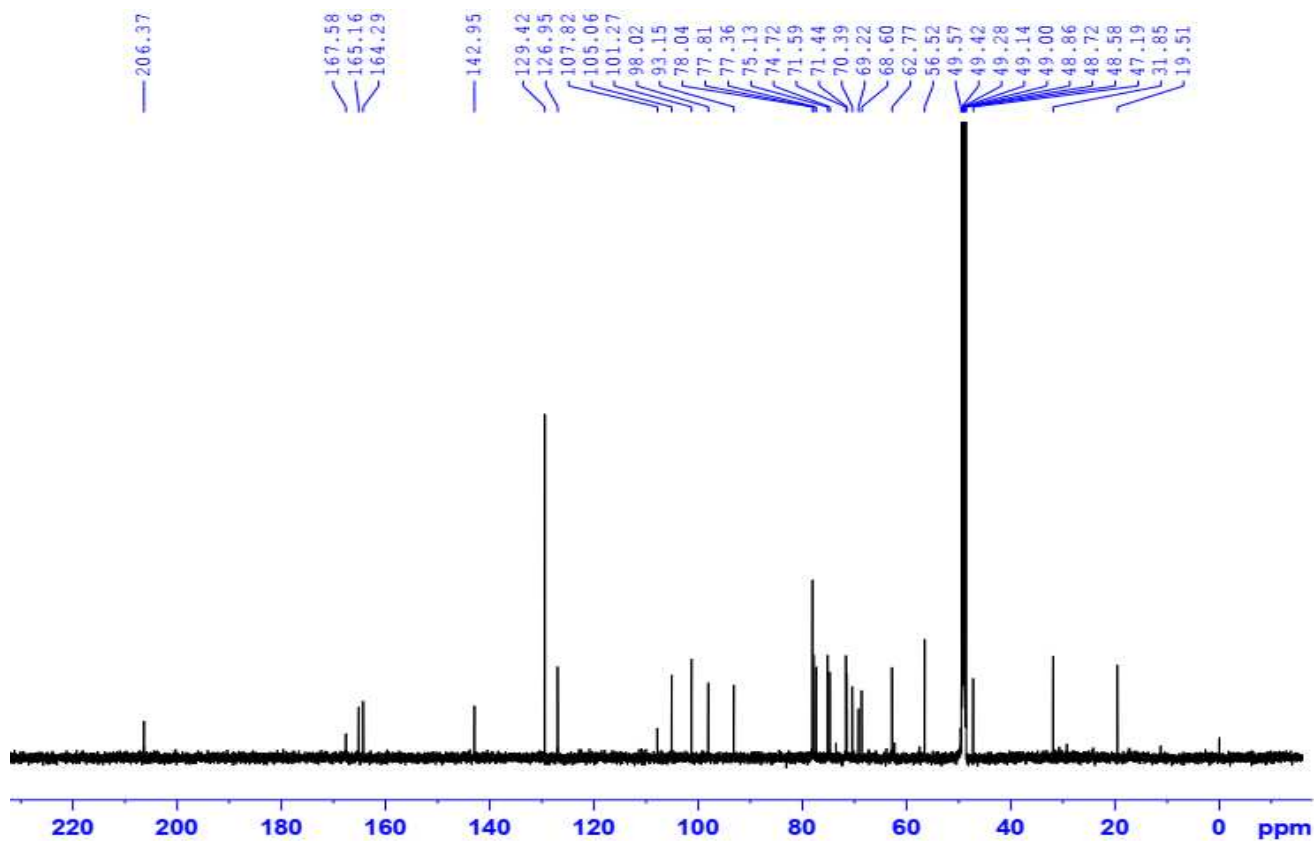
39.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SA4



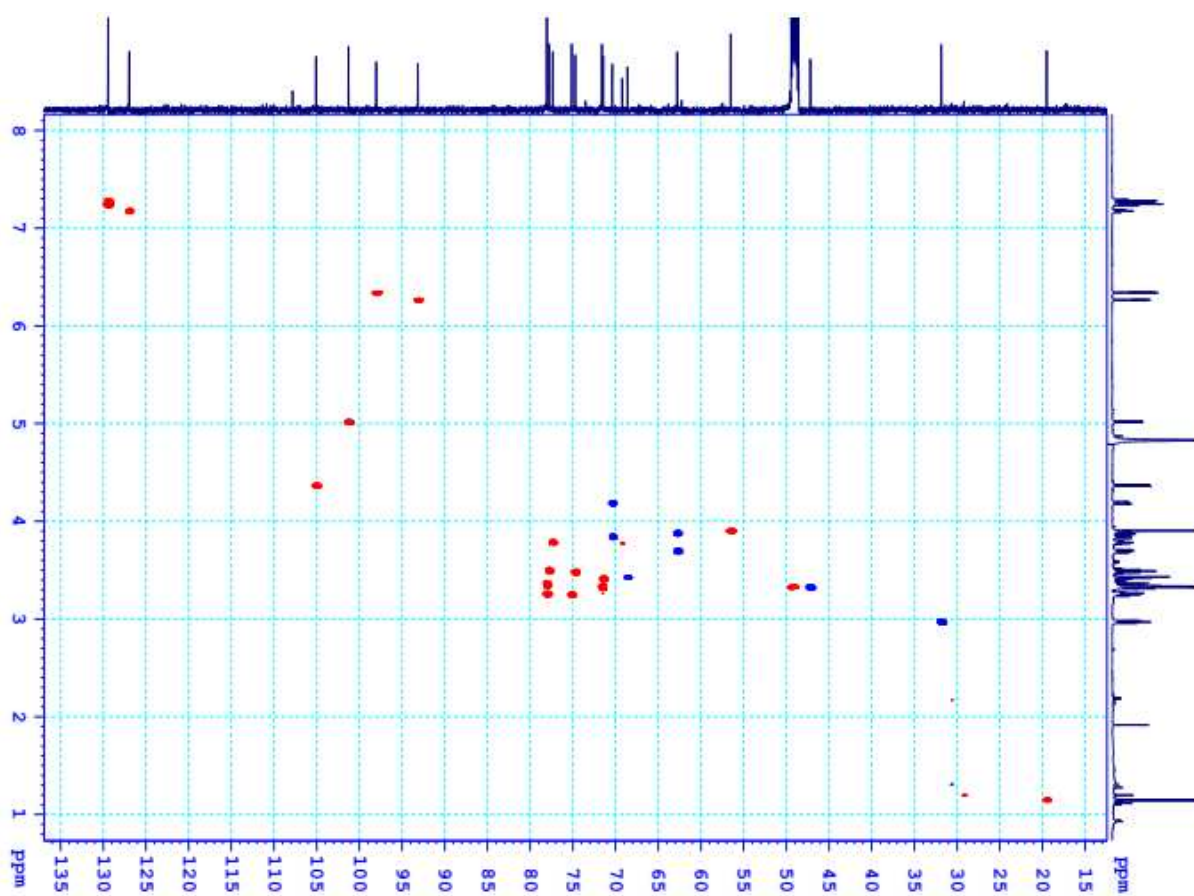
39.4. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA4



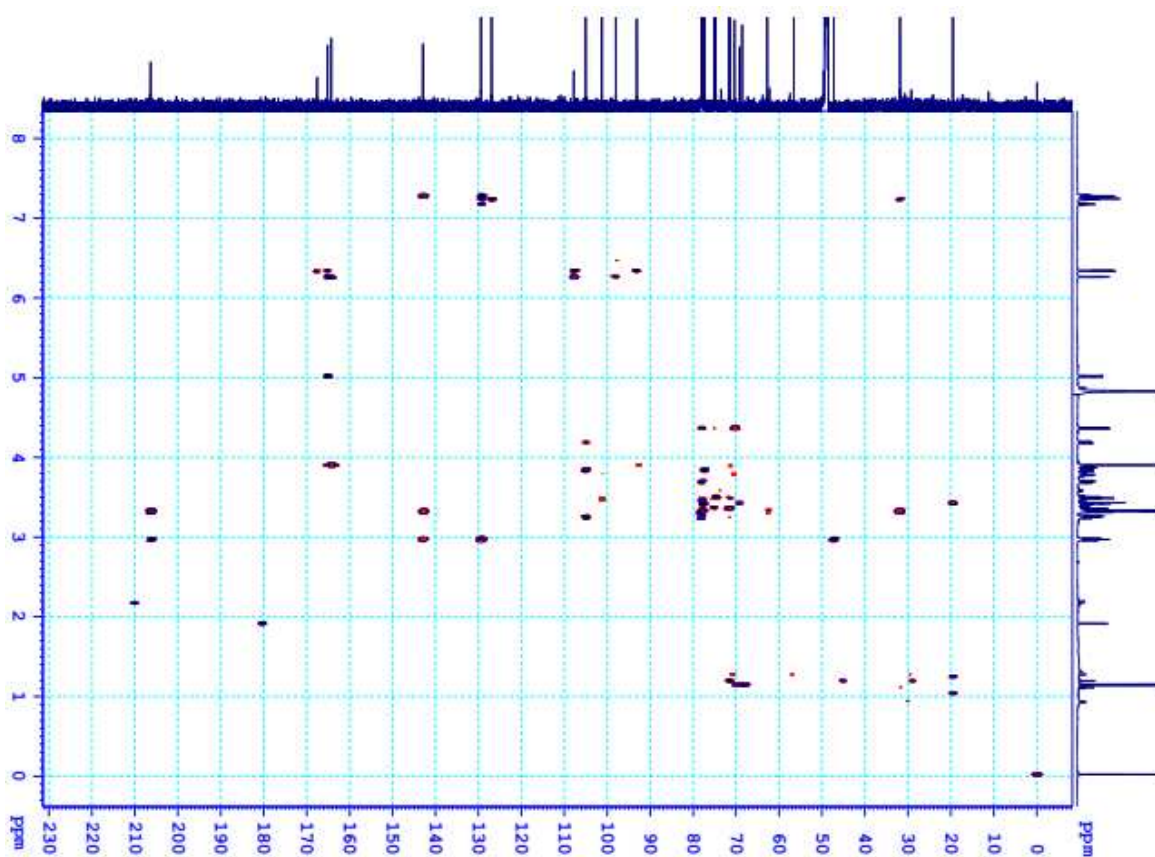
39.5. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA4



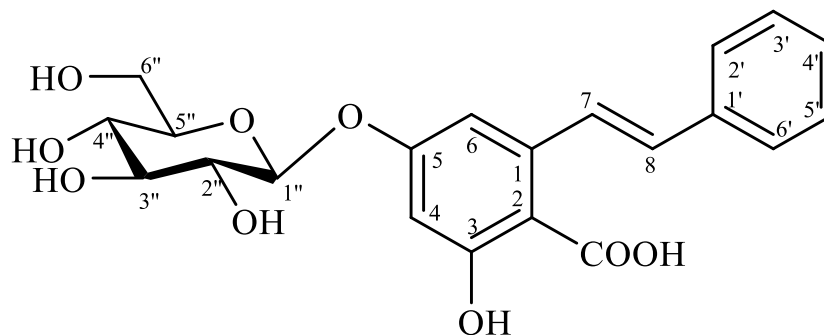
39.6. Phổ HSQC của hợp chất SA4



39.7. Phổ HMBC của hợp chất SA4

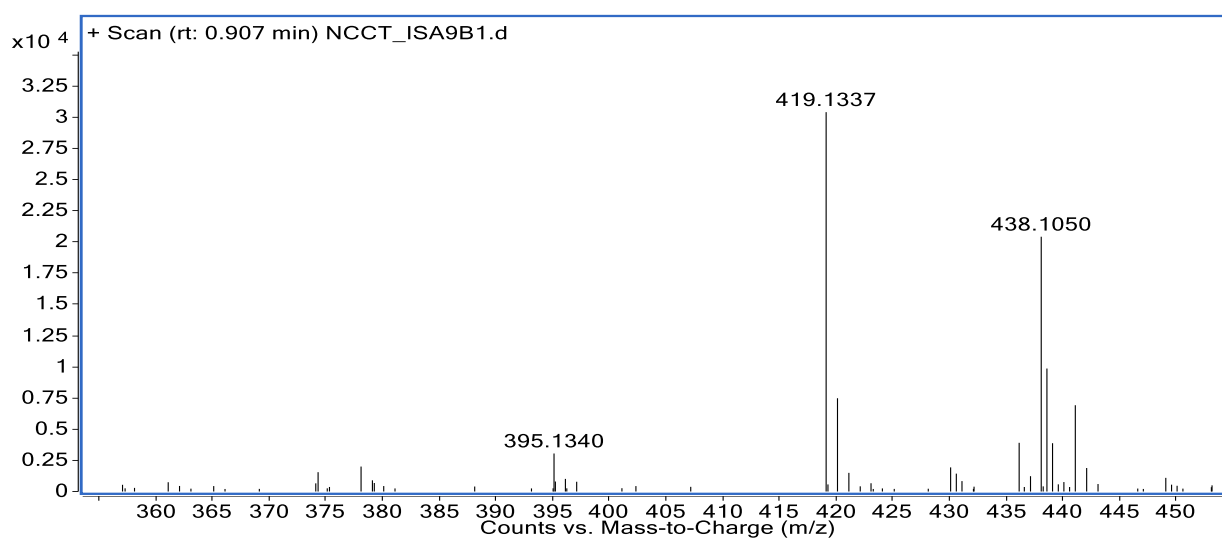


40. Hợp chất SA5

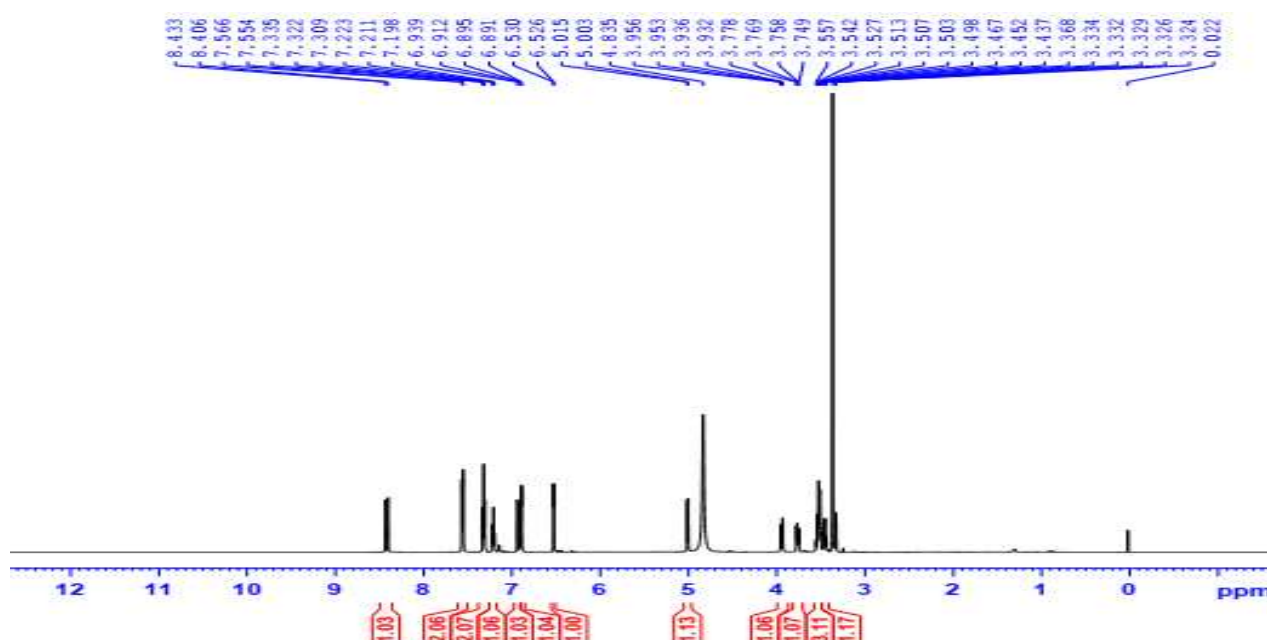


CTPT: $C_{21}H_{22}O_9$. $M = 418$

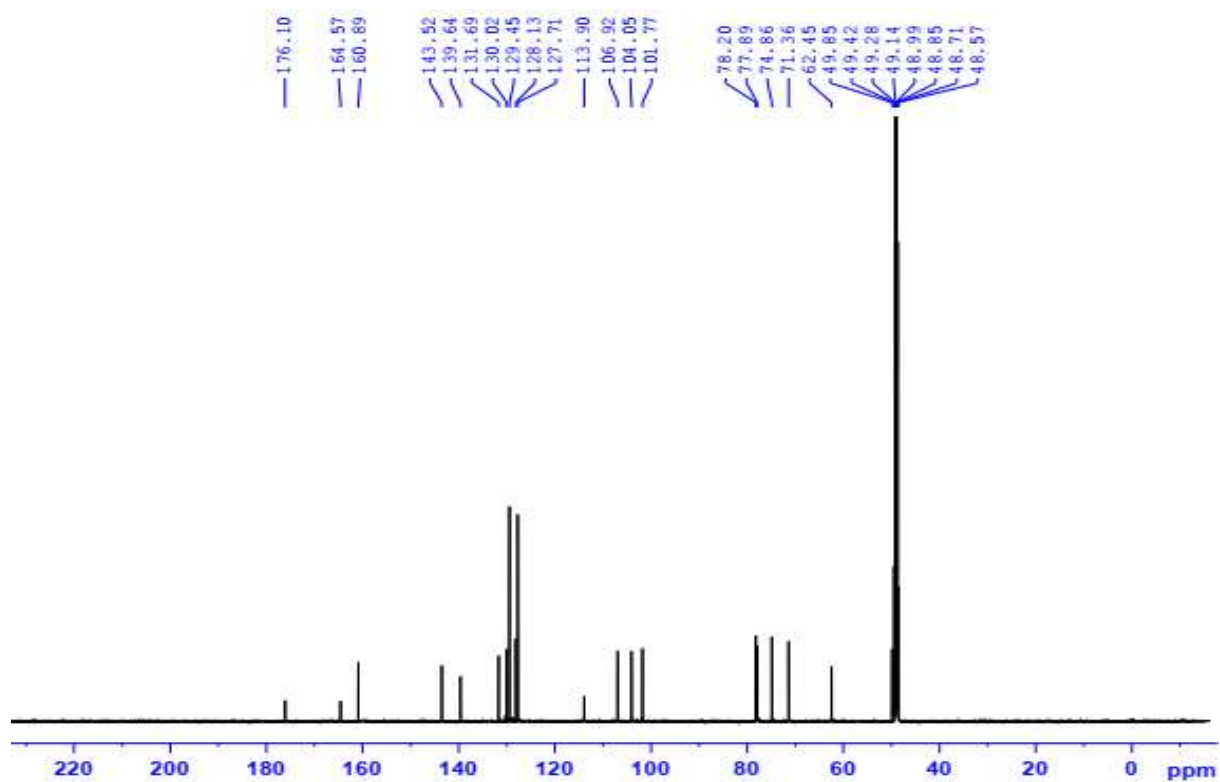
40.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SA5



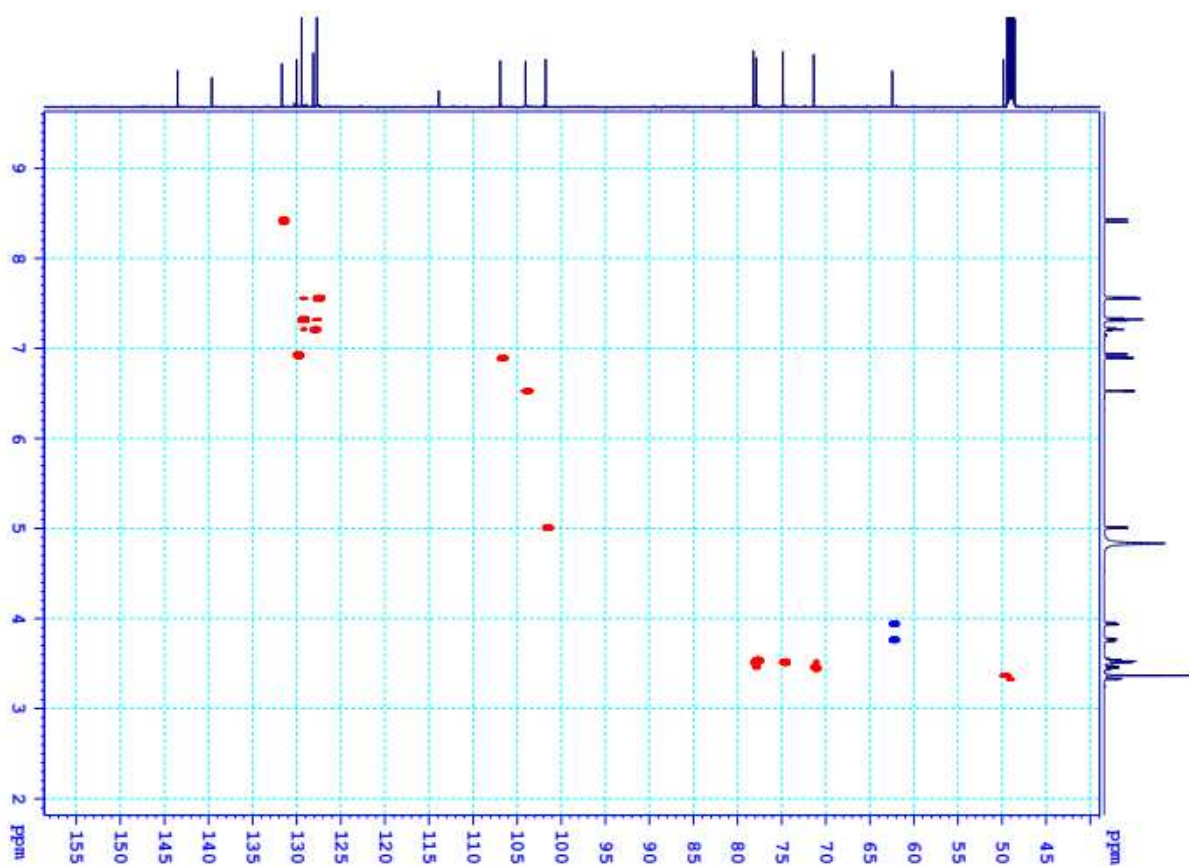
40.2. Phổ 1H NMR của hợp chất SA5



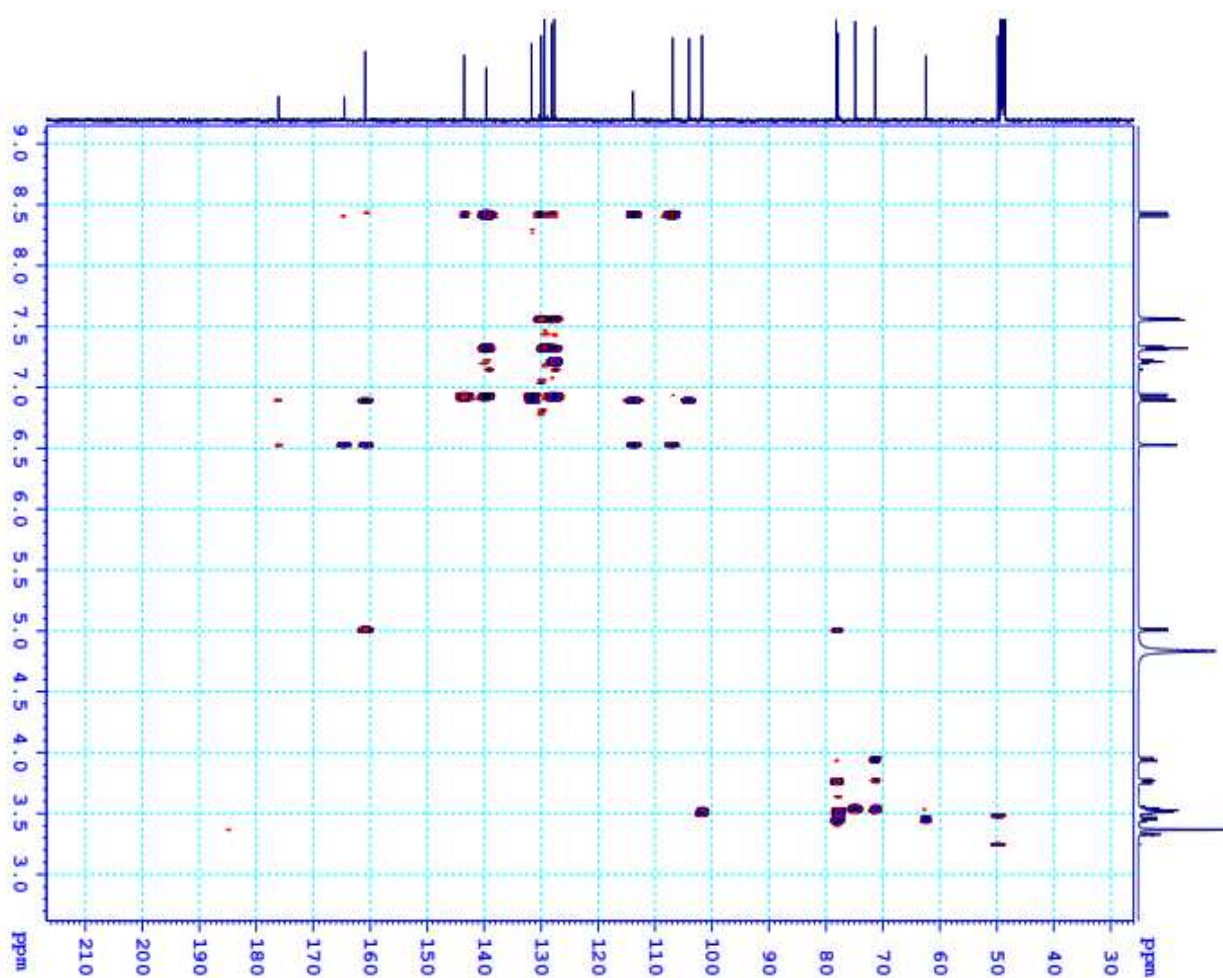
40.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA5



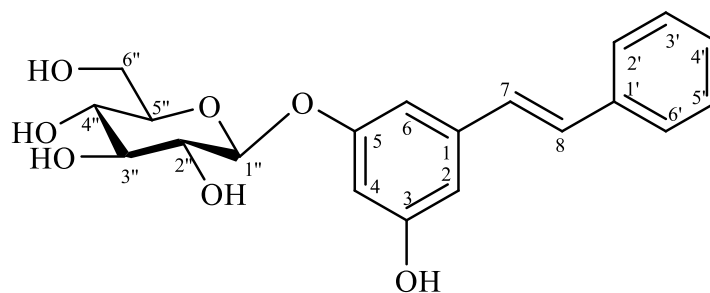
40.4. Phổ HSQC của hợp chất SA5



40.5. Phổ HMBC của hợp chất SA5

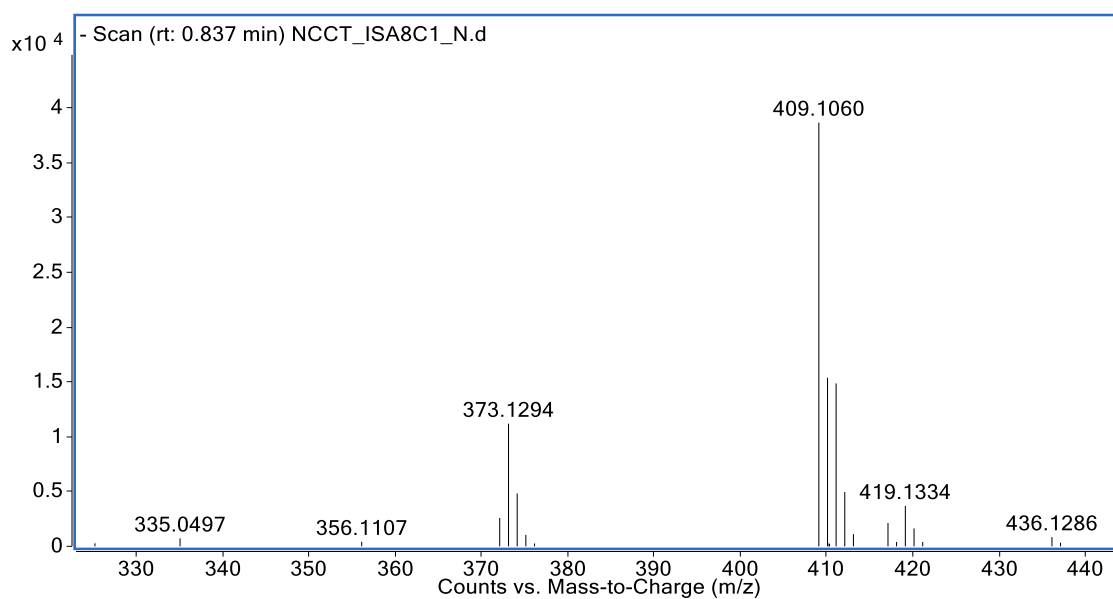


41. Hợp chất SA6

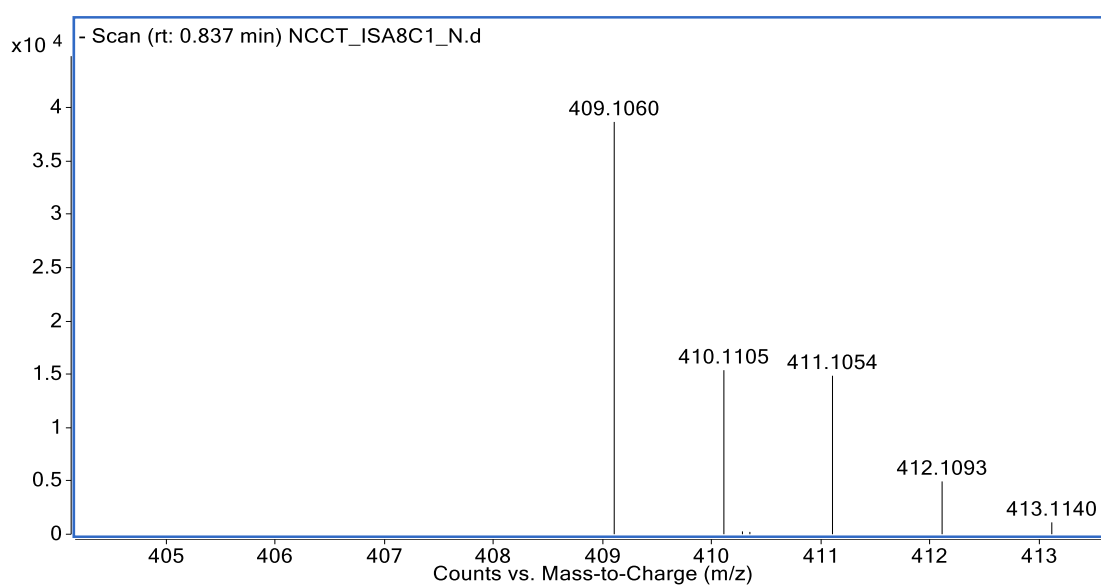


CTPT: $C_{20}H_{22}O_7$. $M = 374$

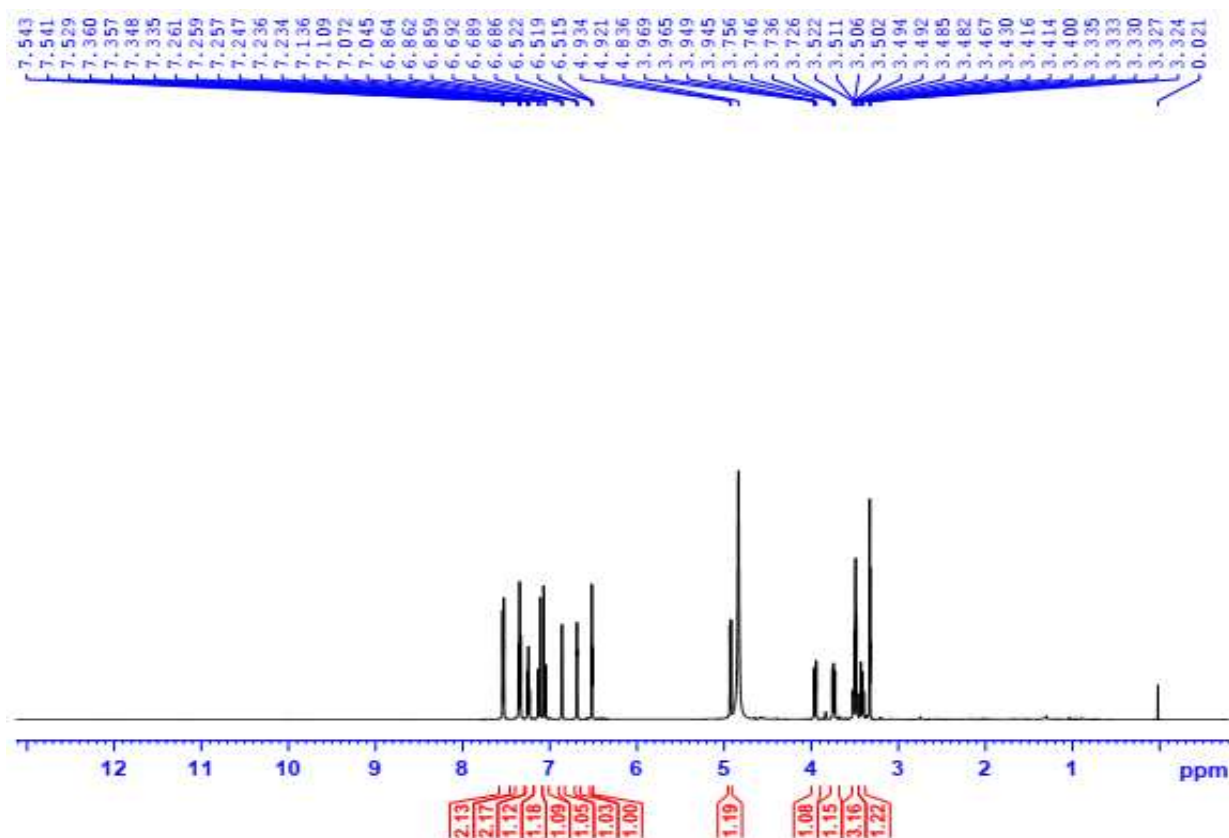
41.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SA6



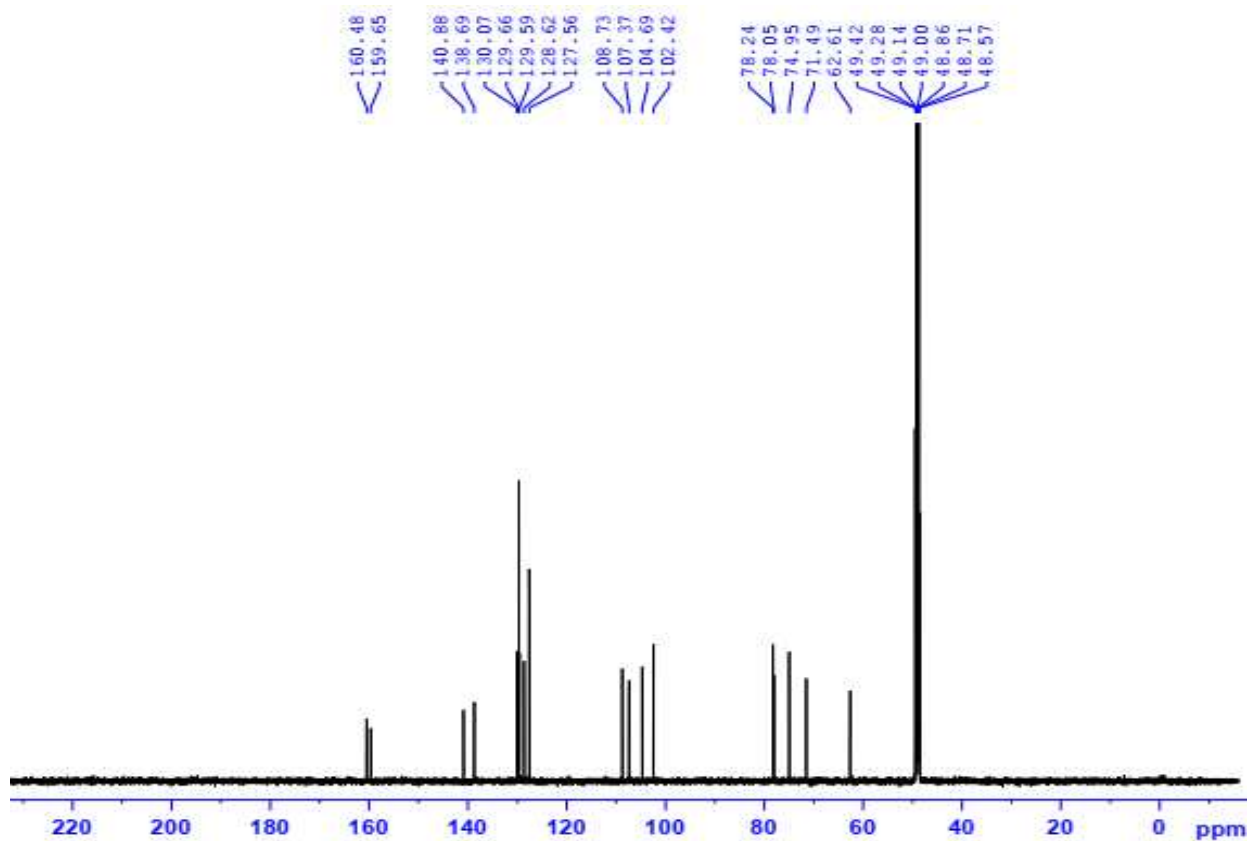
41.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SA6



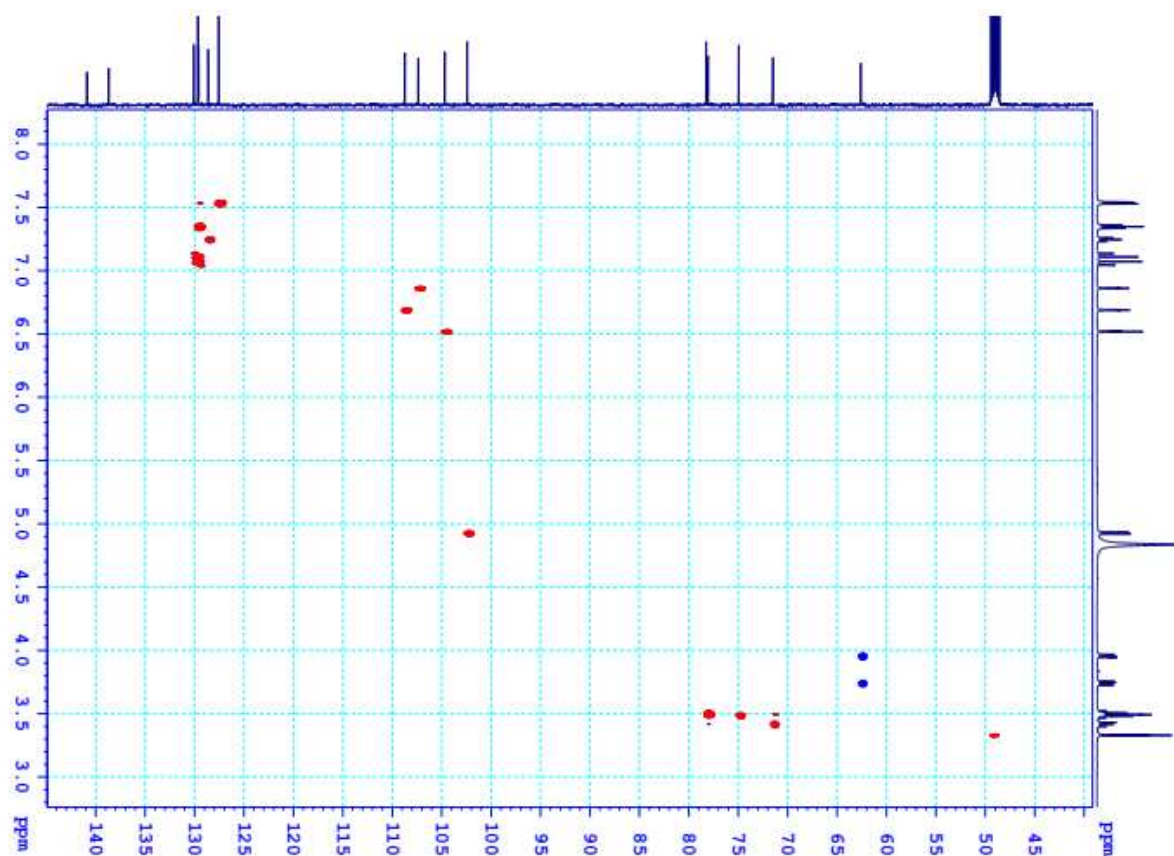
41.2. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA6



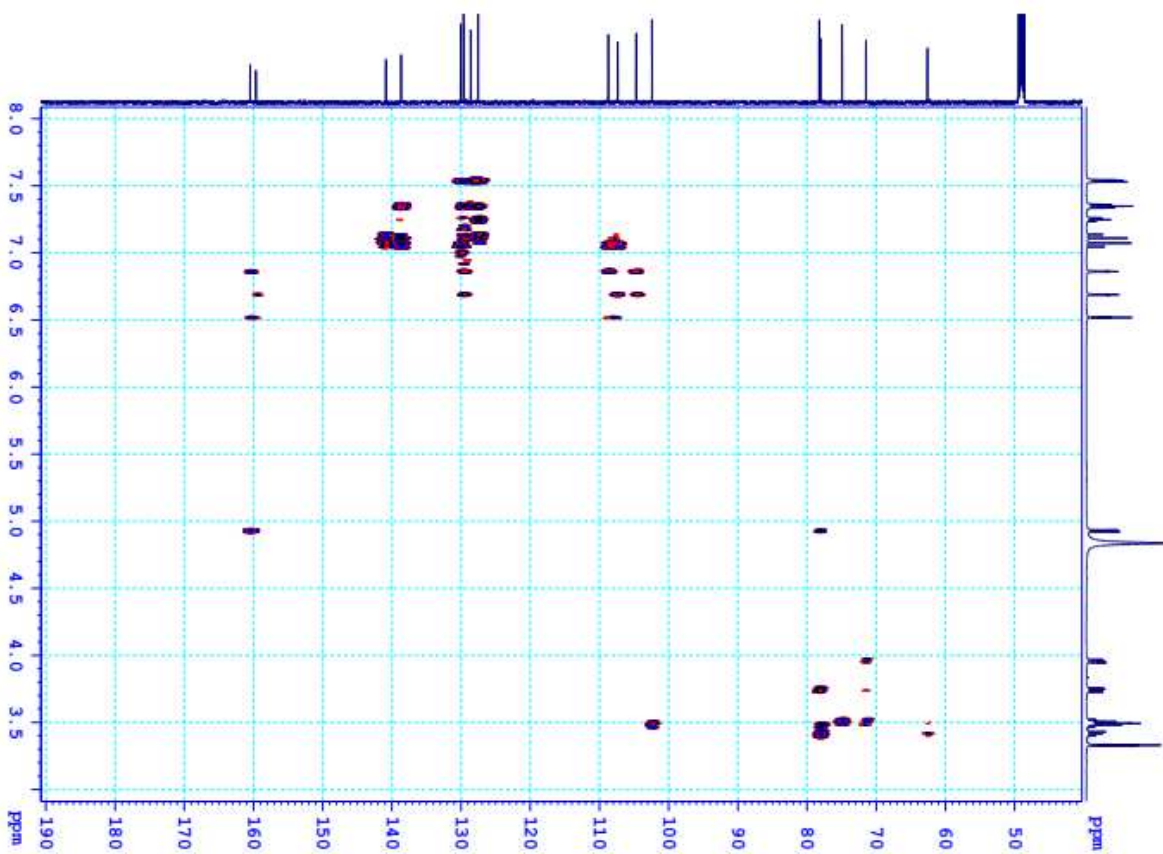
41.3. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA6



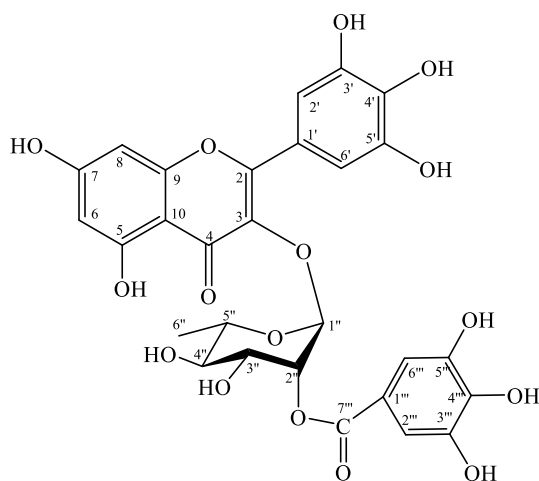
41.4. Phổ HSQC của hợp chất SA6



41.5. Phổ HMBC của hợp chất SA6

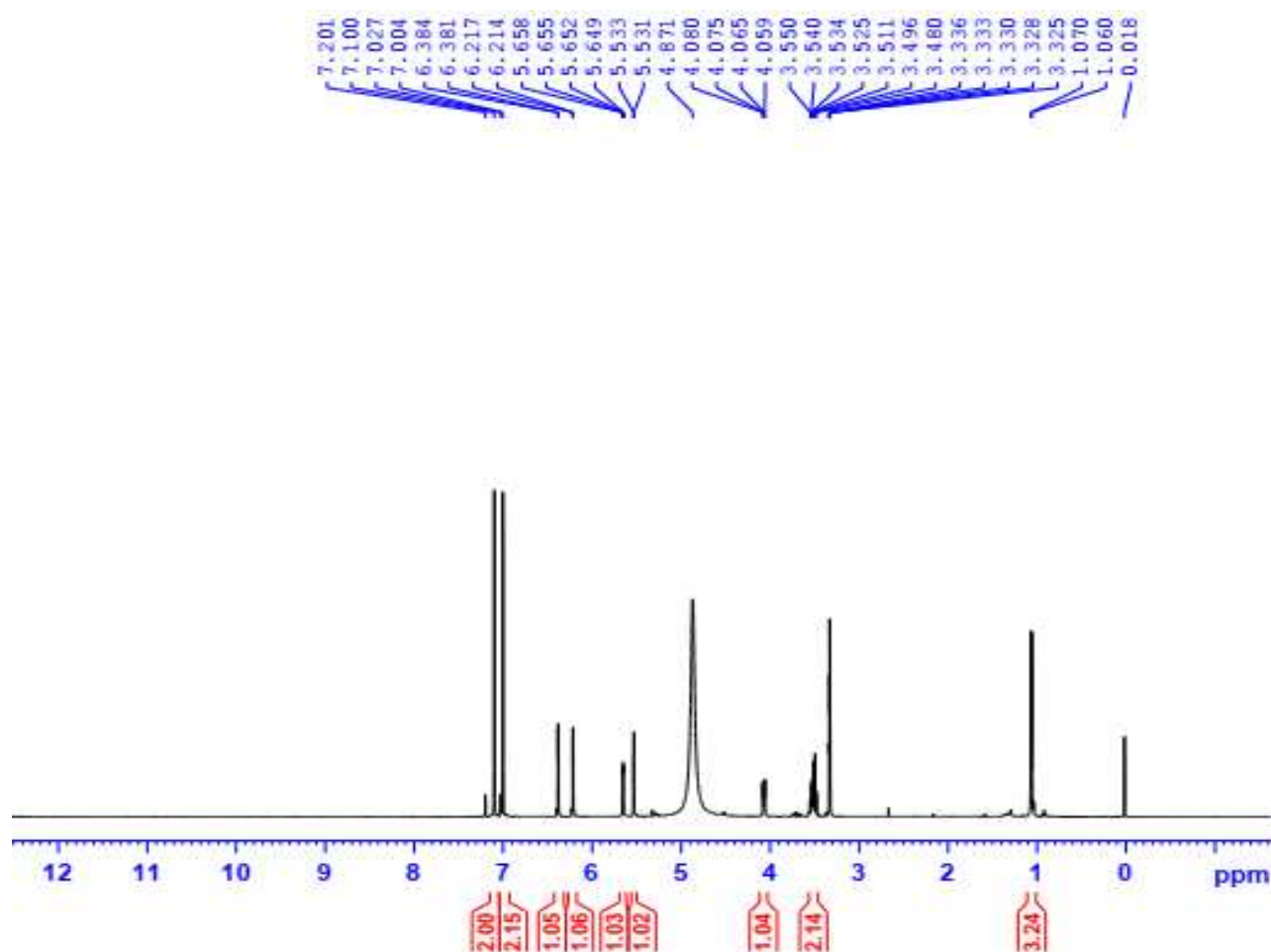


42. Hợp chất SA7

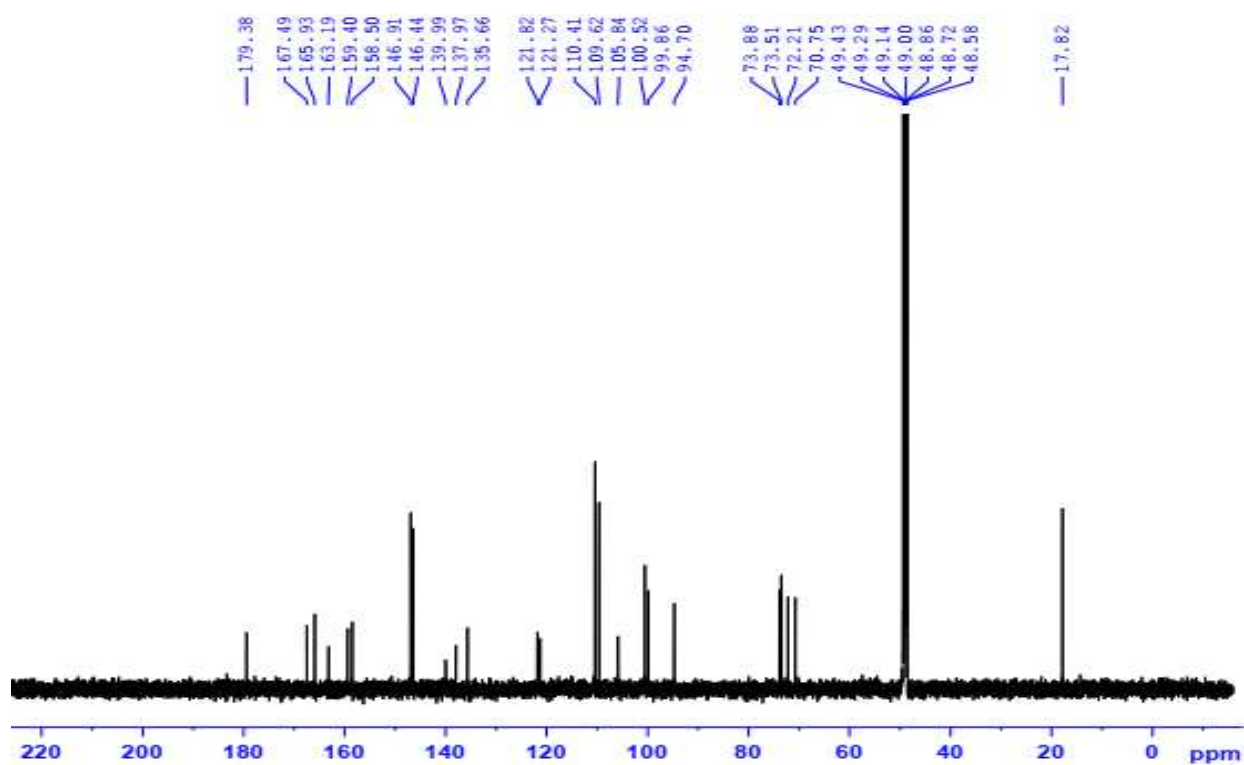


CTPT: $C_{28}H_{24}O_{16}$. $M = 616$.

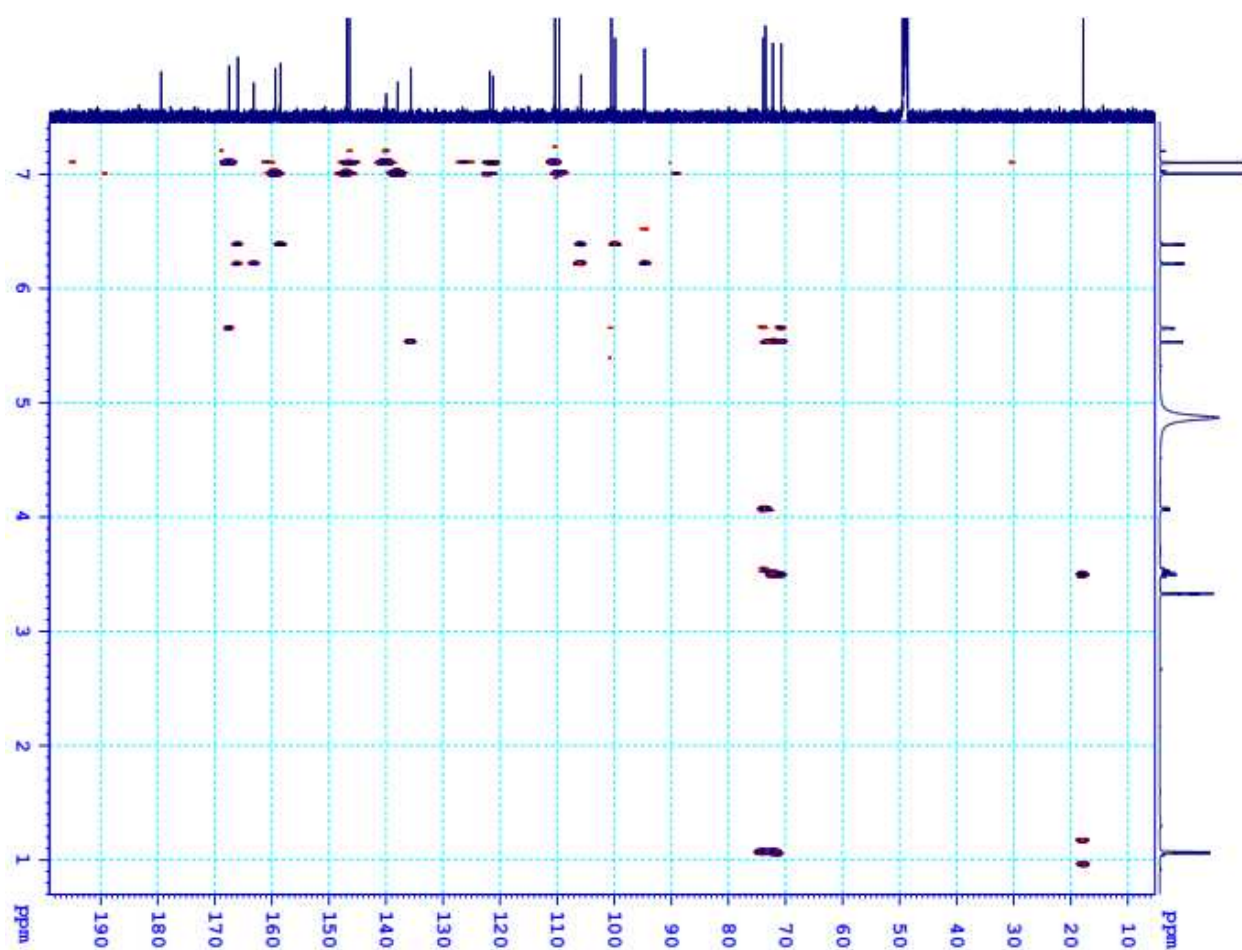
42.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SA7



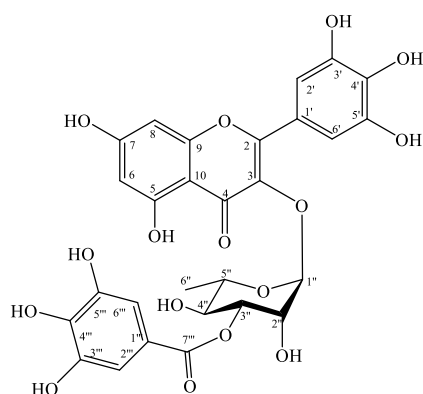
42.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA7



42.3. Phổ HMBC của hợp chất SA7

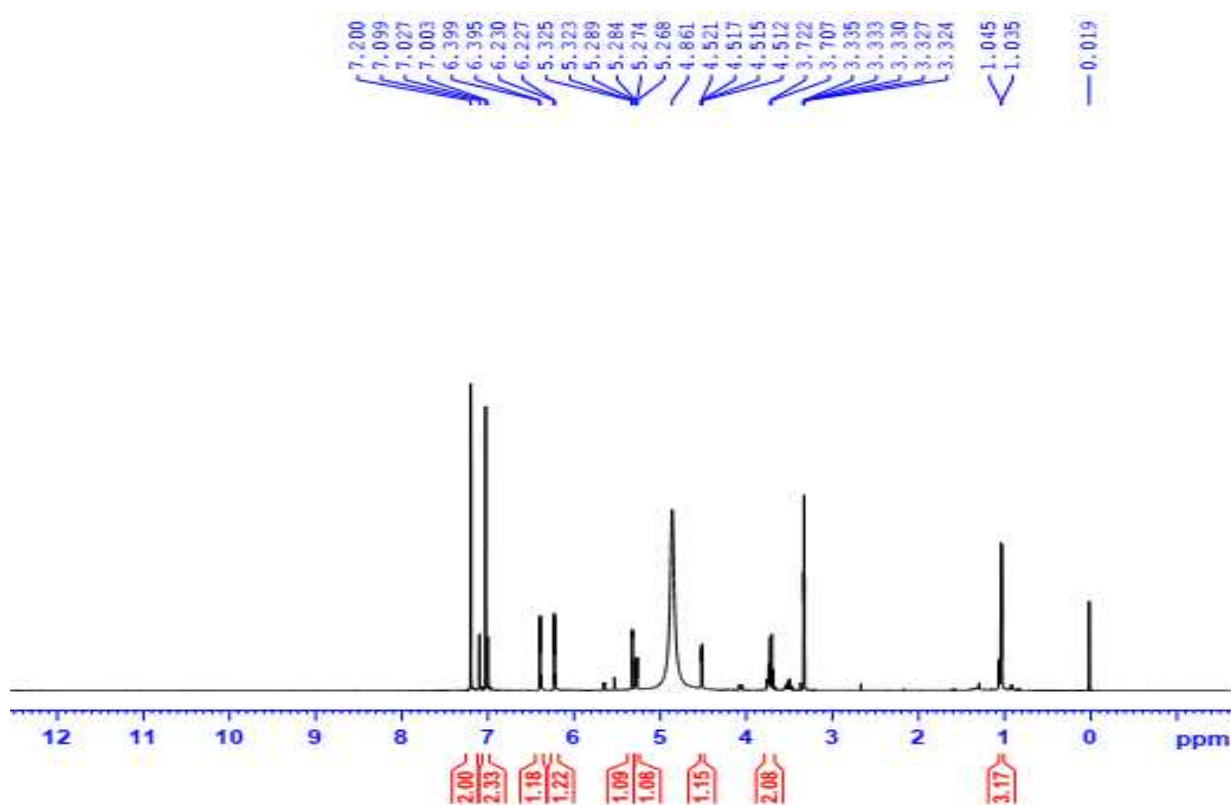


43. Hợp chất SA8

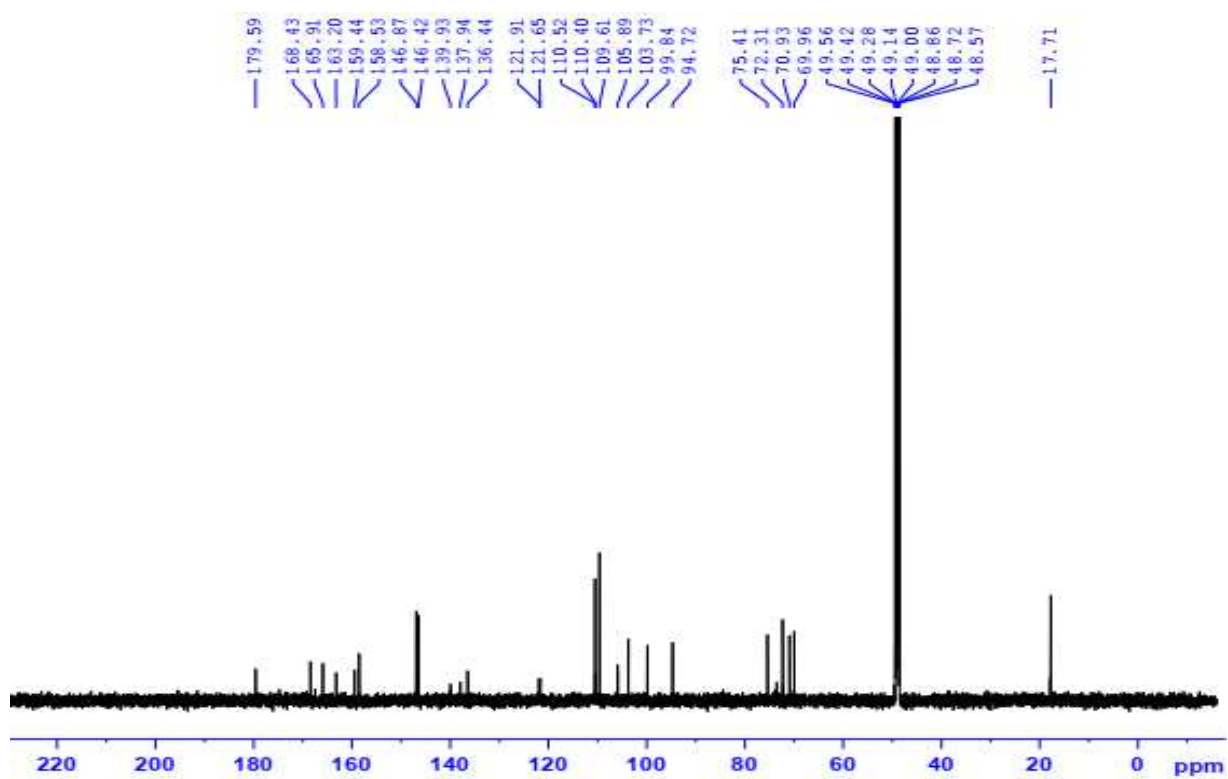


CTPT: $C_{28}H_{24}O_{16}$. $M = 616$.

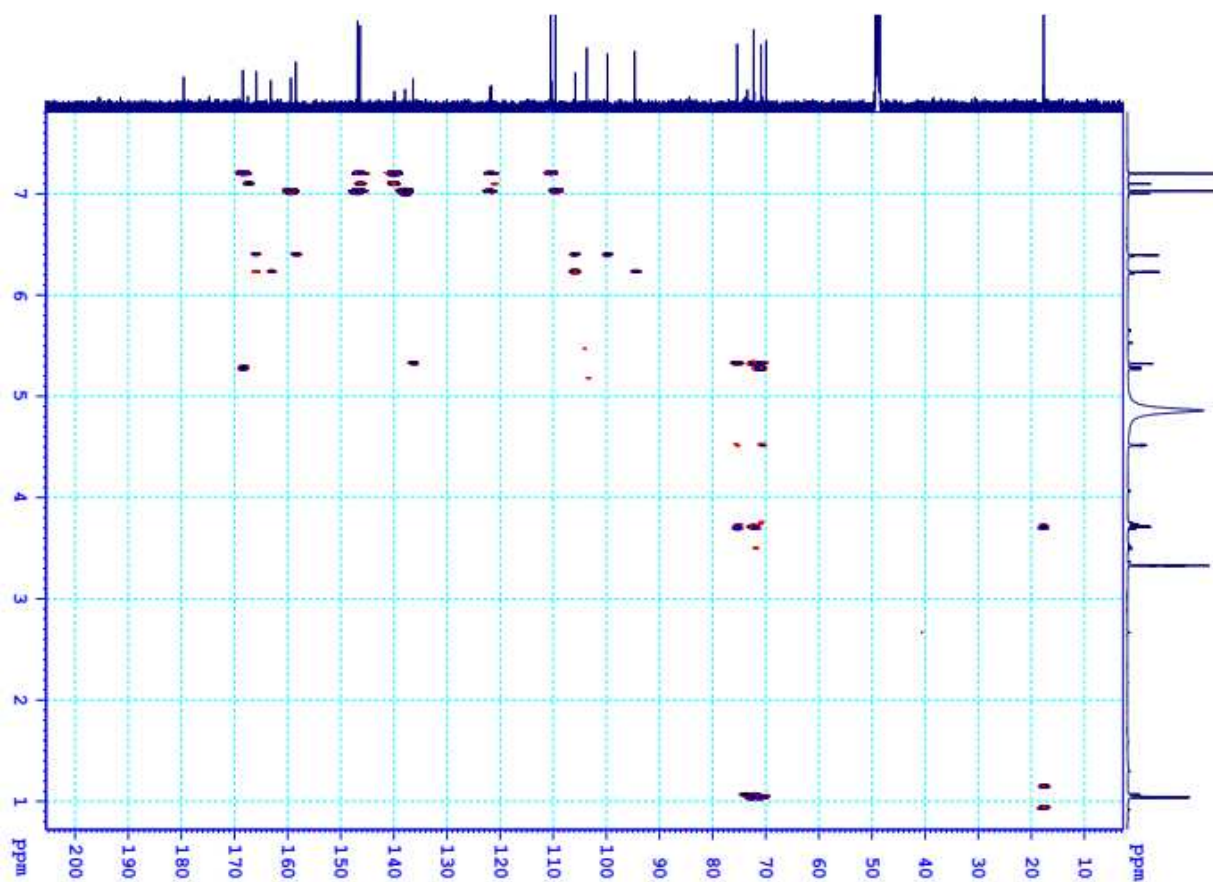
43.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SA8



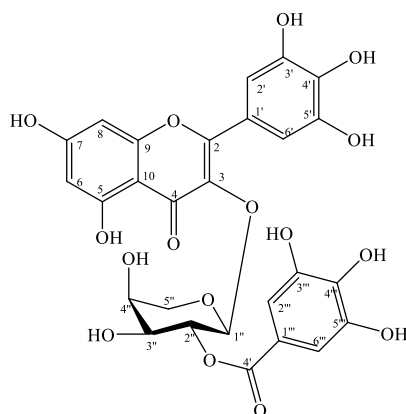
43.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA8



43.3. Phổ HMBC của hợp chất SA8

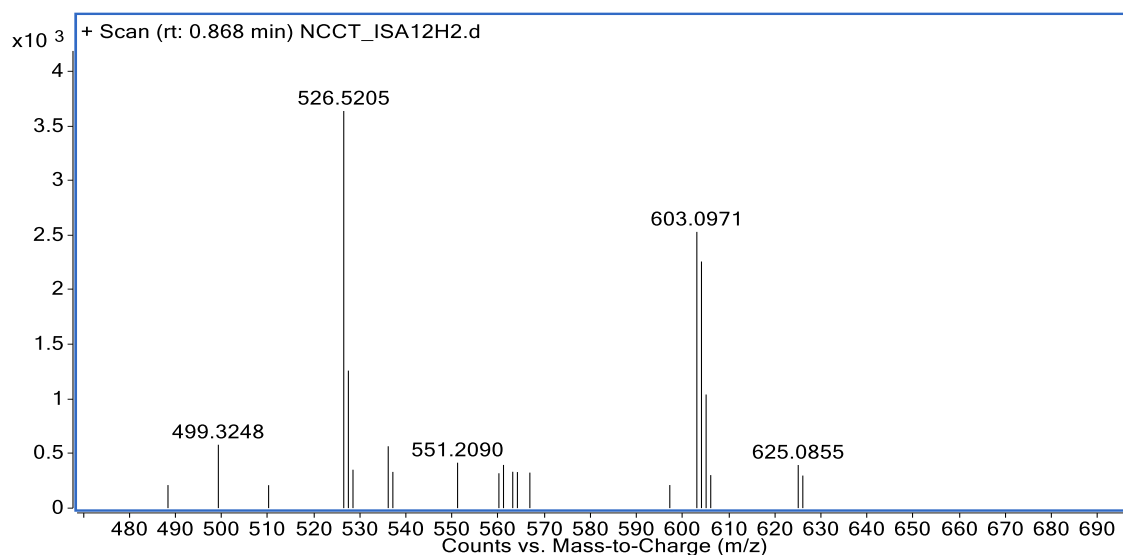


44. Hợp chất SA9

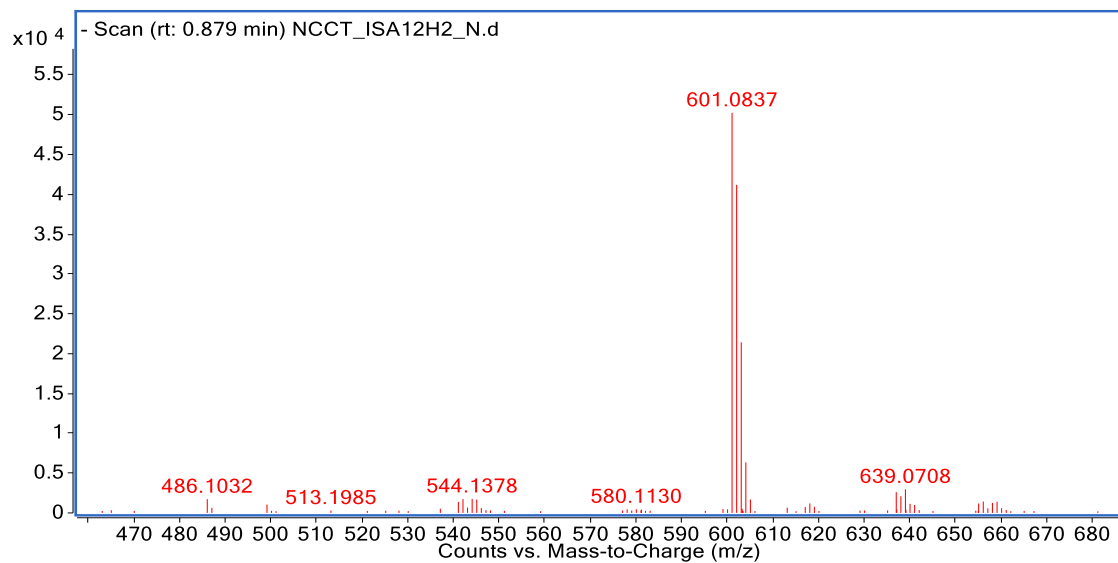


CTPT: $C_{21}H_{22}O_9$. $M = 418$.

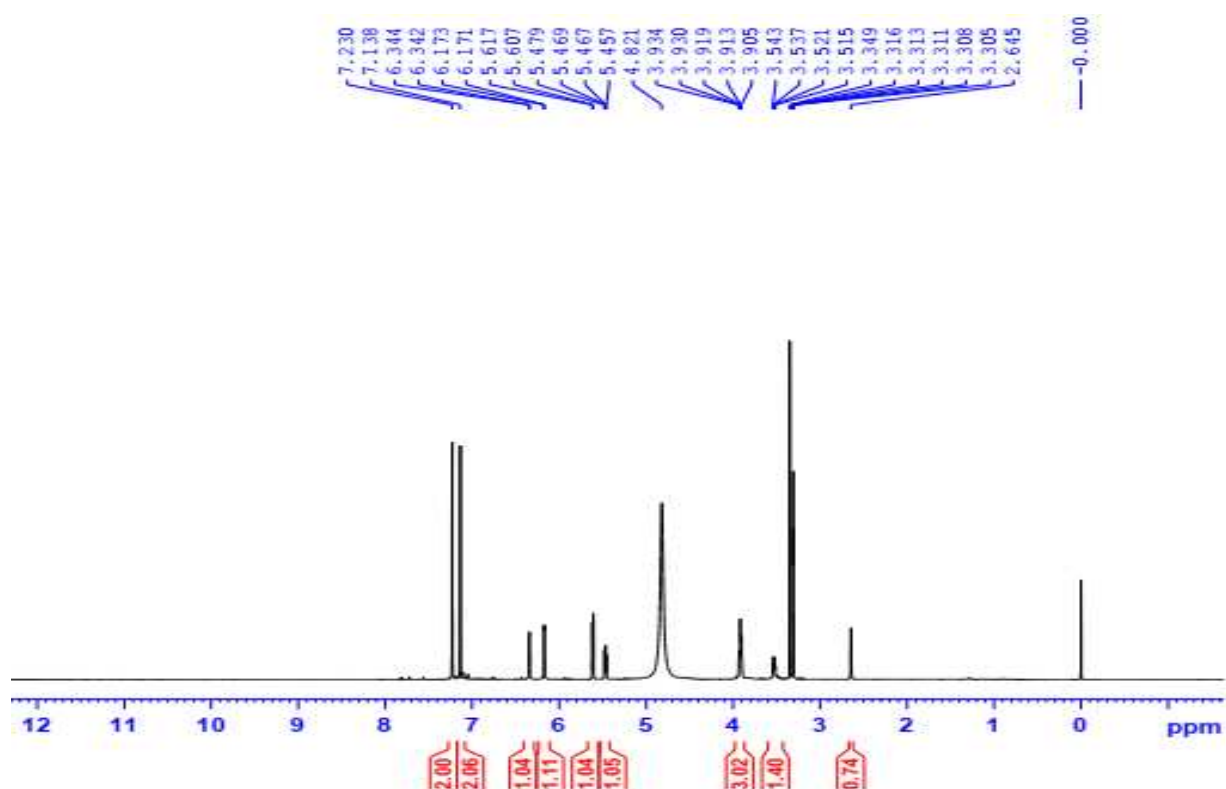
44.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SA9



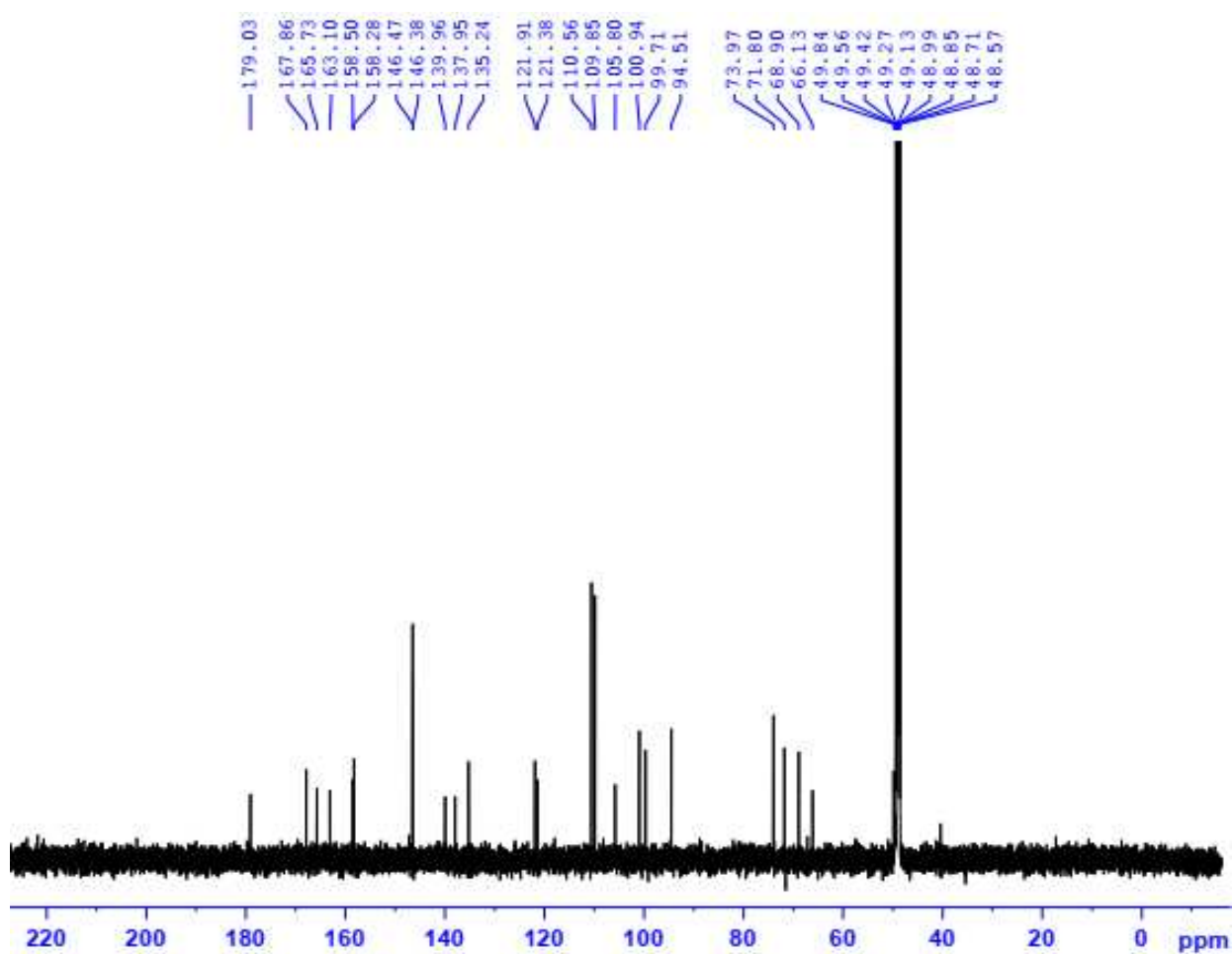
44.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SA9



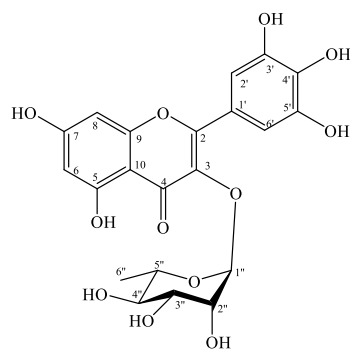
44.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA9



44.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA9

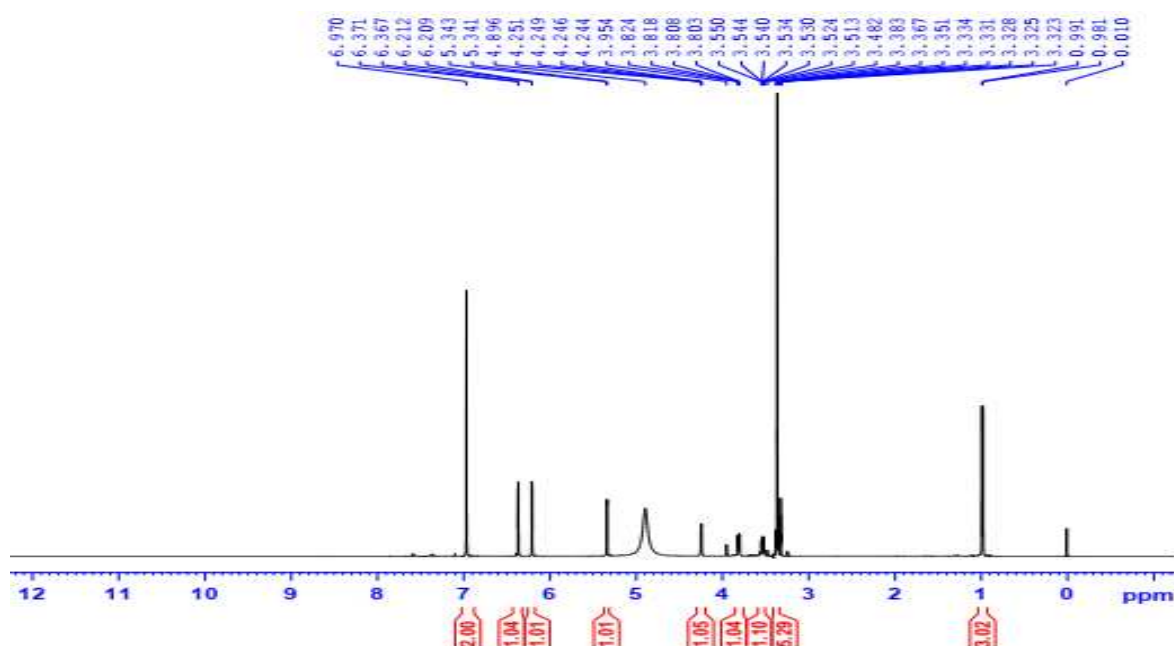


45. Hợp chất SA10

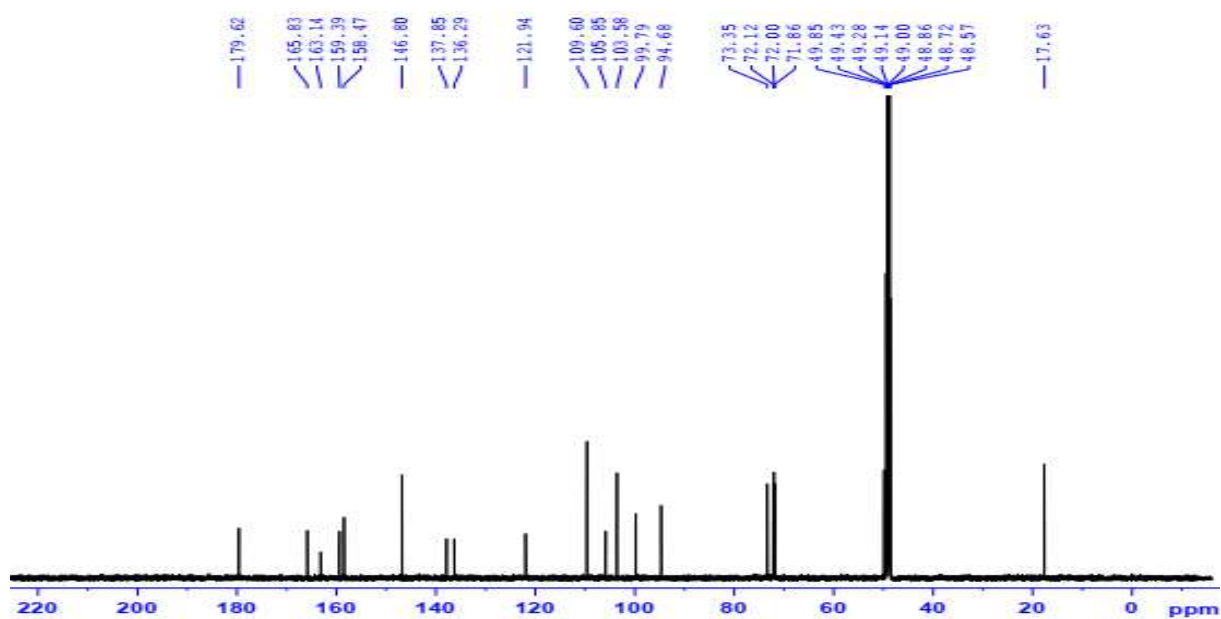


CTPT: $C_{21}H_{20}O_{12}$. $M = 464$.

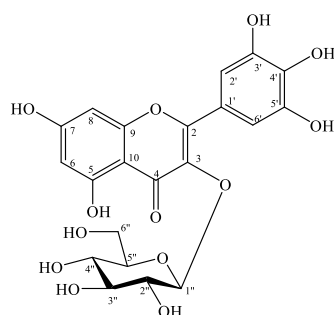
45.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SA10



45.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA10

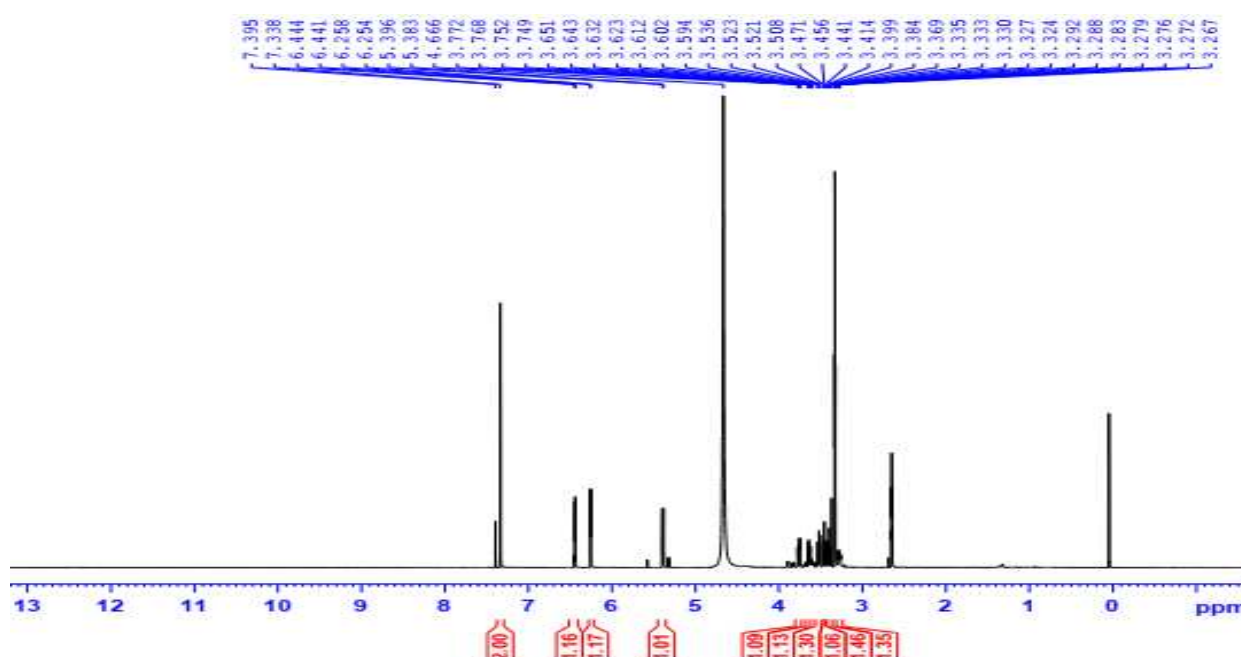


46. Hợp chất SA11

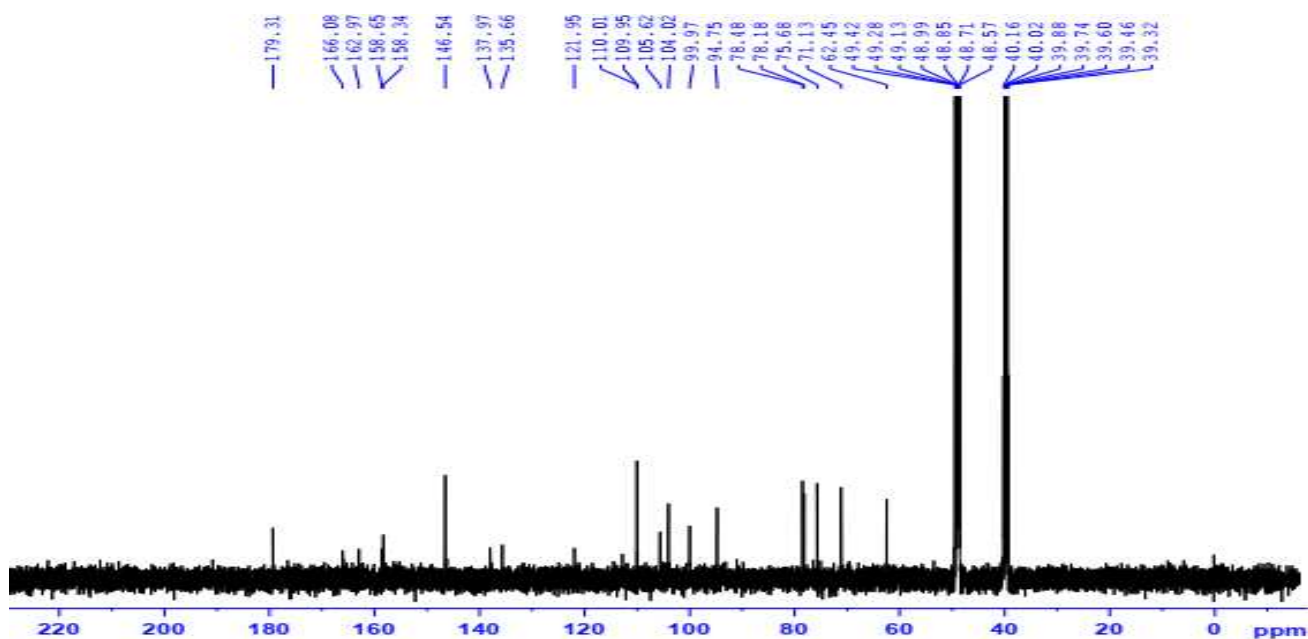


CTPT: $C_{21}H_{20}O_{13}$. $M = 480$.

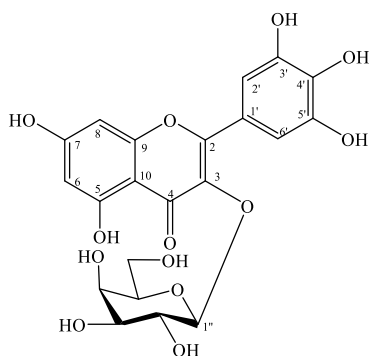
46.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SA11



46.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA11

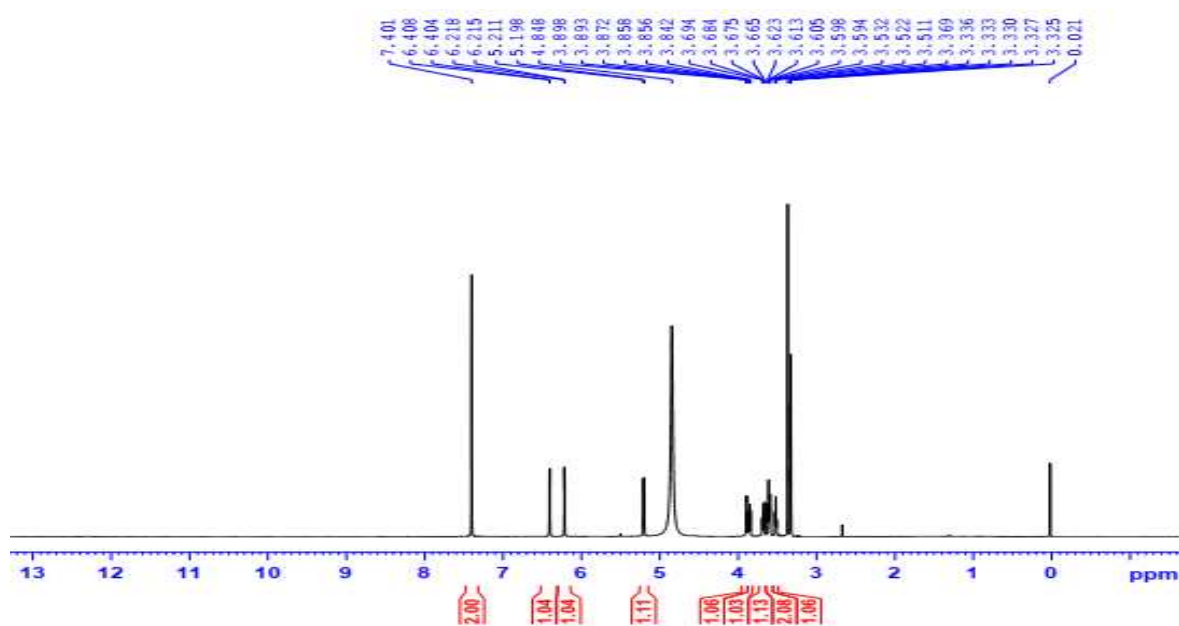


47. Hợp chất SA12

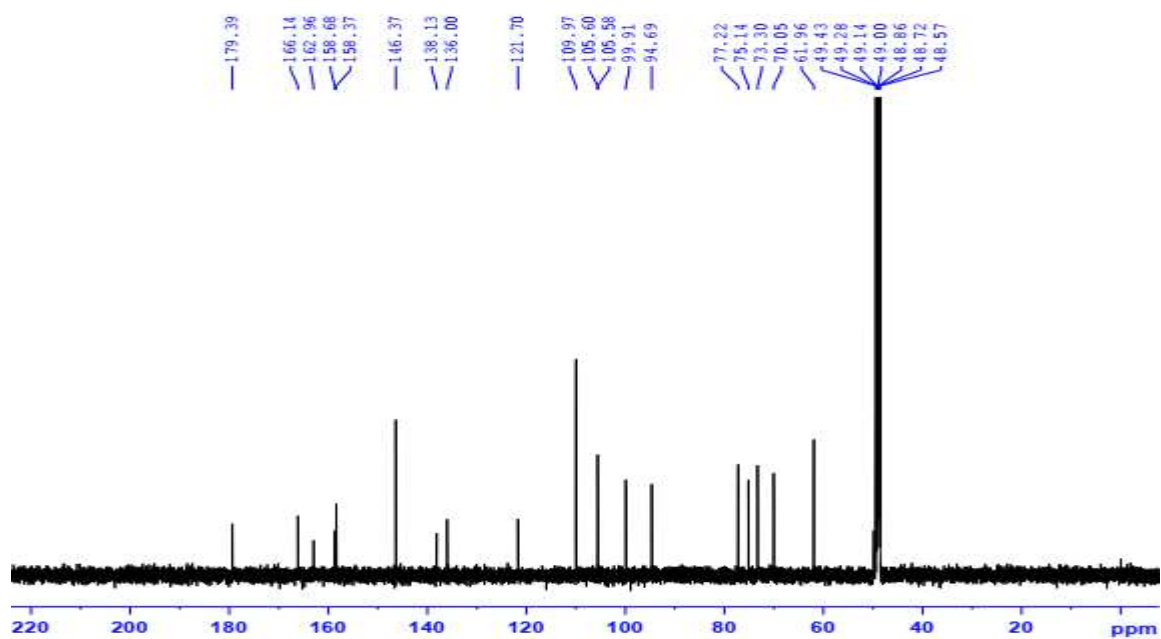


CTPT: $C_{21}H_{20}O_{13}$. $M = 480$.

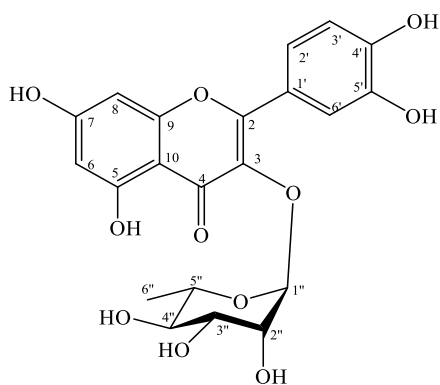
47.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SA12



47.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA12

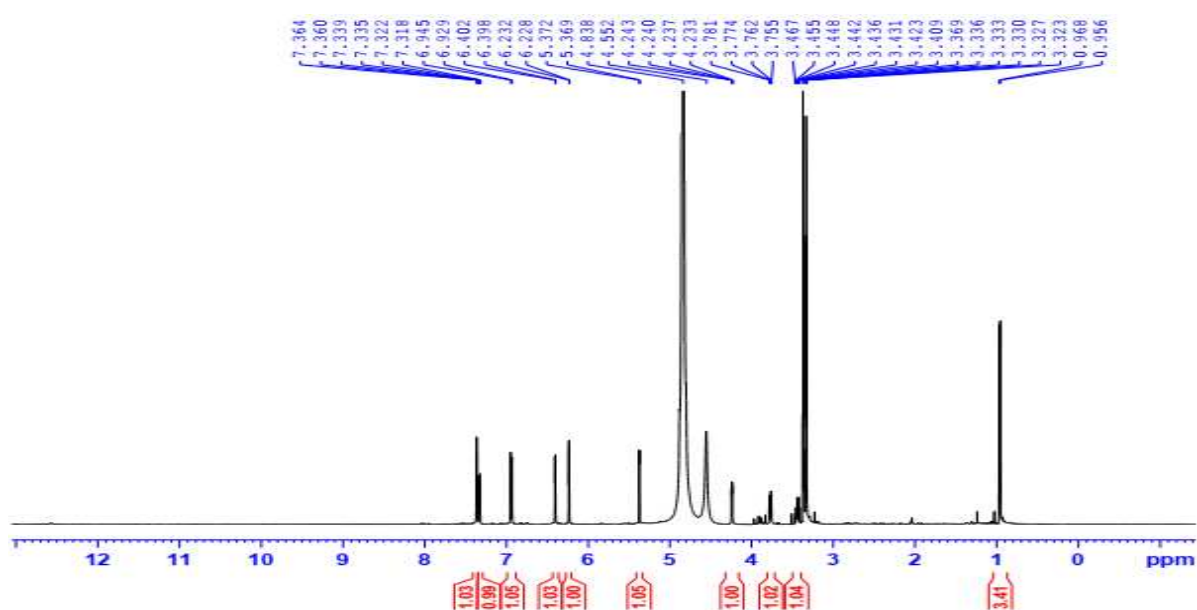


48. Hợp chất SA13

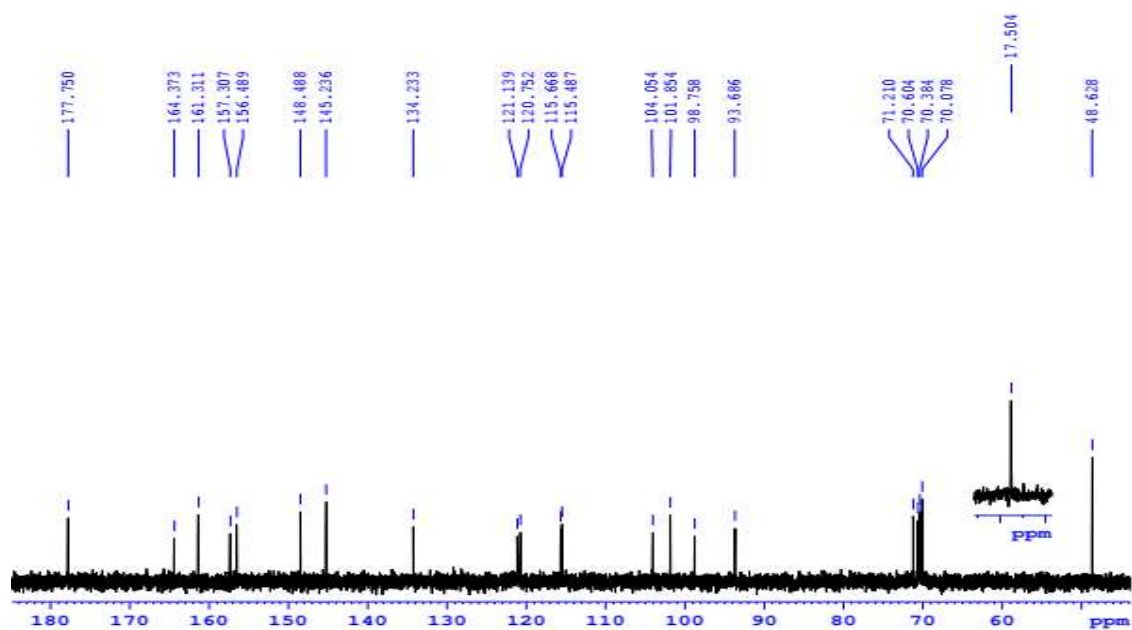


CTPT: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{11}$. $M = 448$.

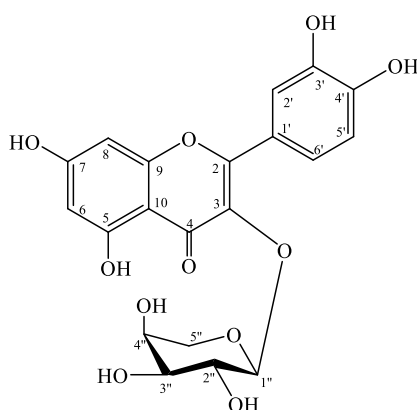
48.1. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA13



48.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA13

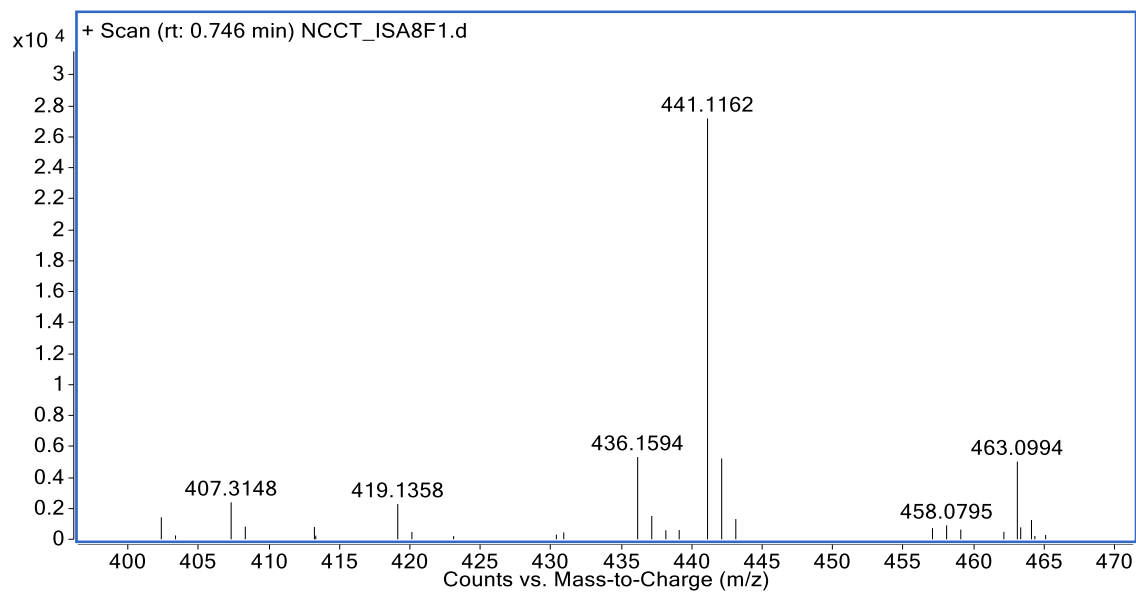


49. Hợp chất SA14

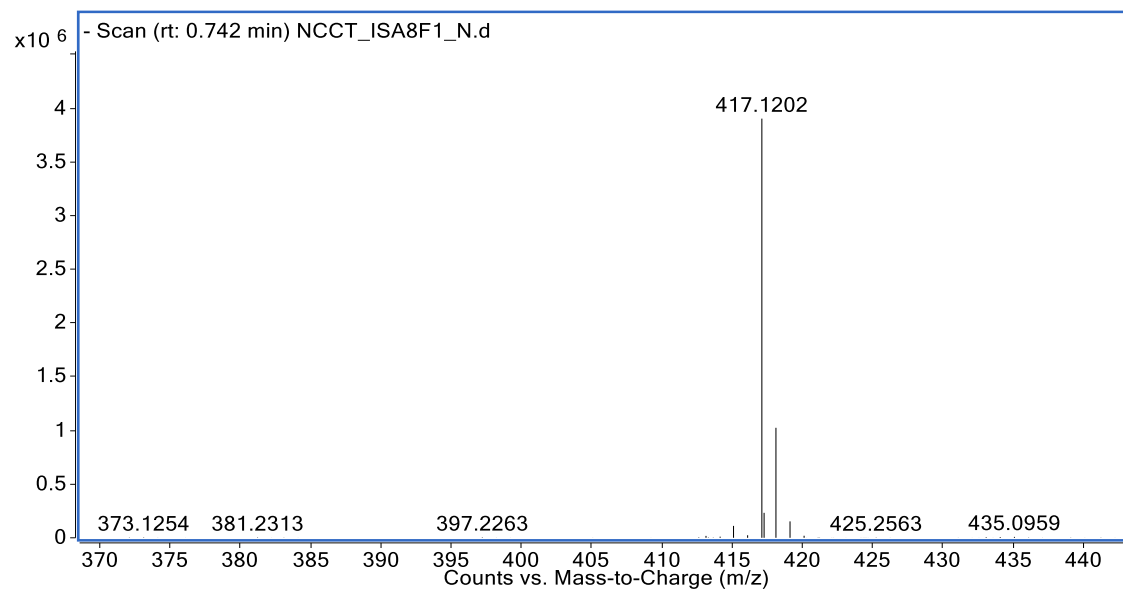


CTPT: C₂₀H₁₈O₁₁. M = 494.

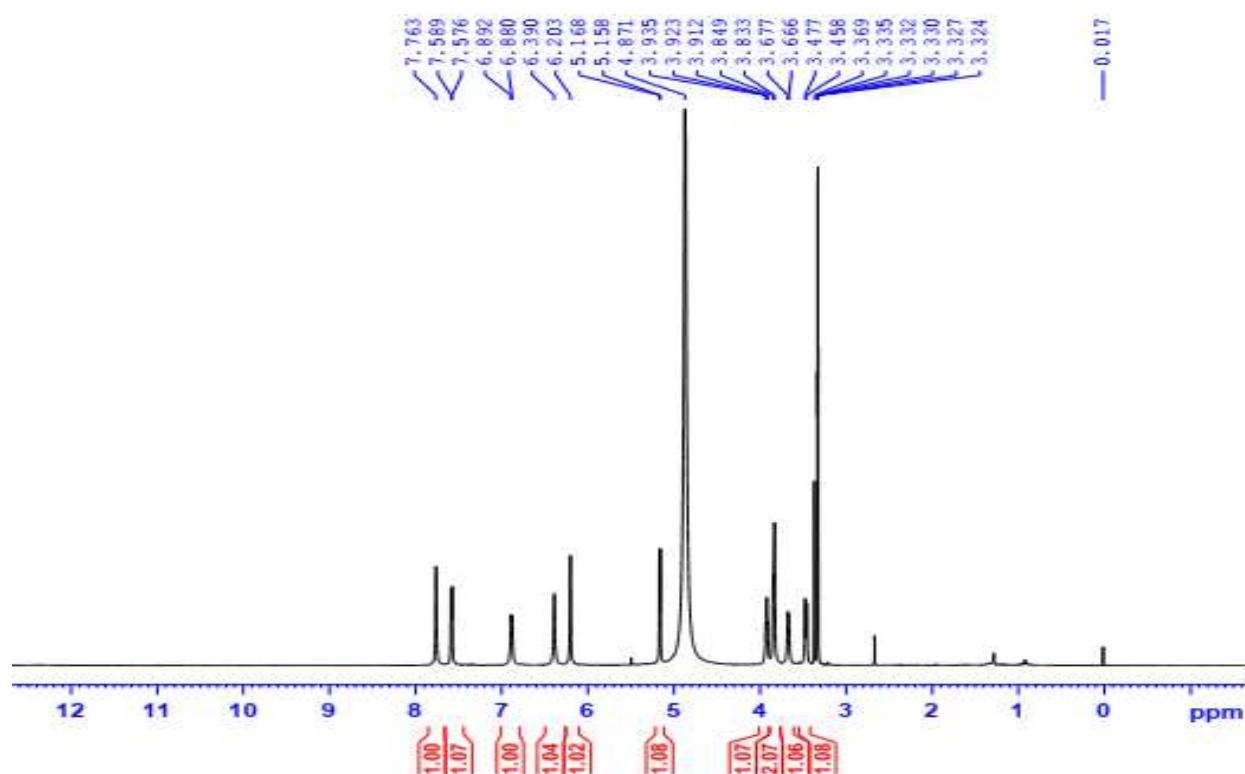
49.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SA14



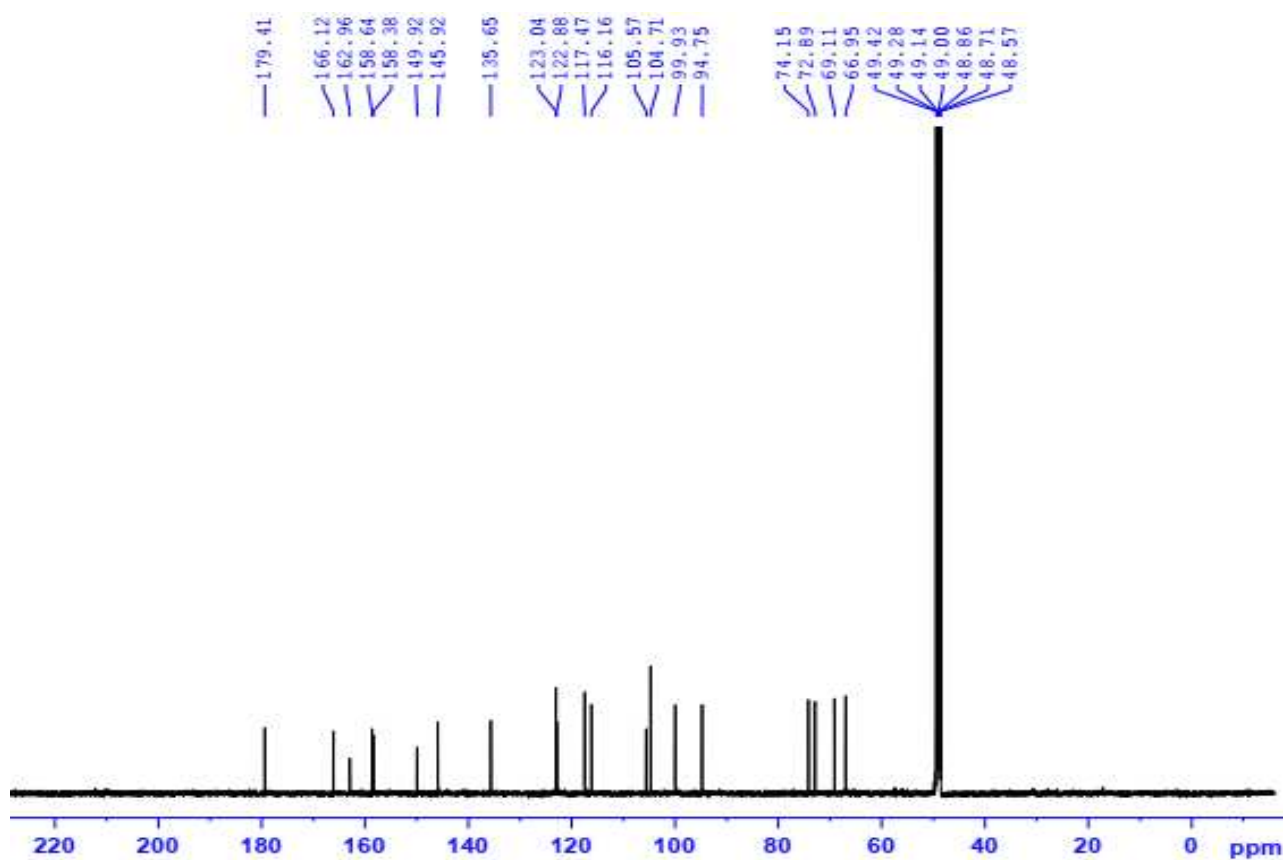
49.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SA14



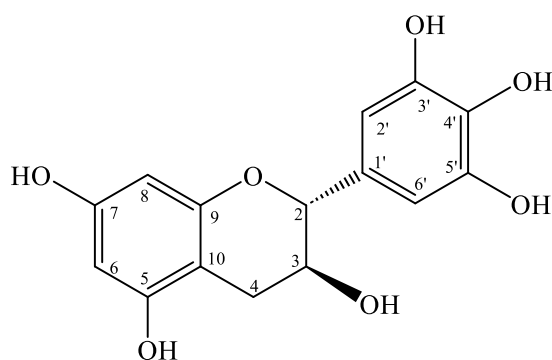
49.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA14



49.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA14

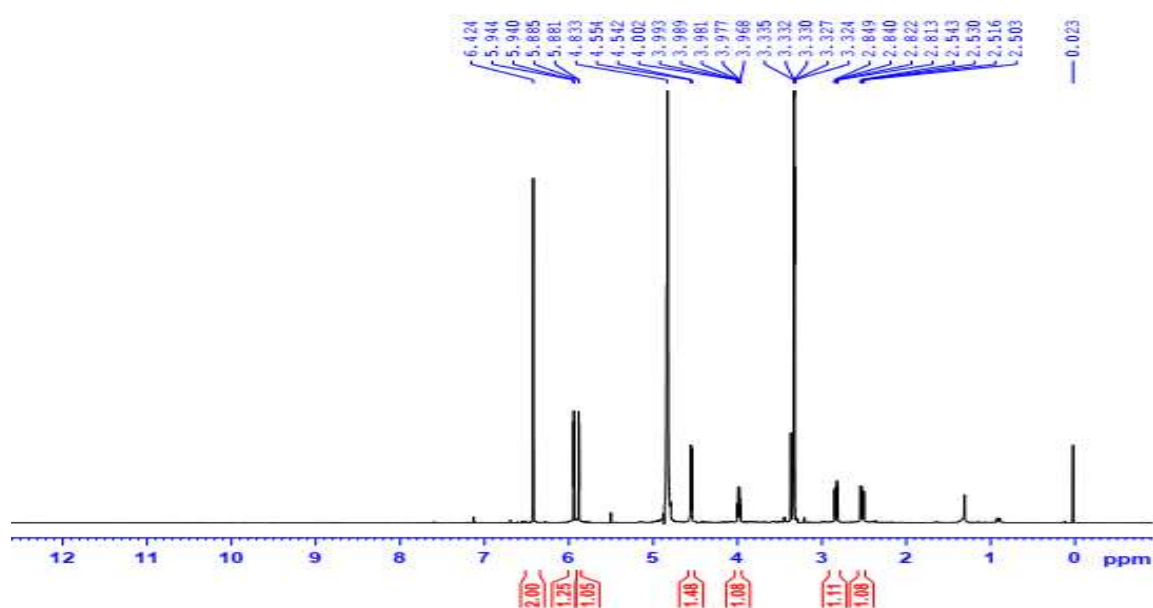


50. Hợp chất SA15

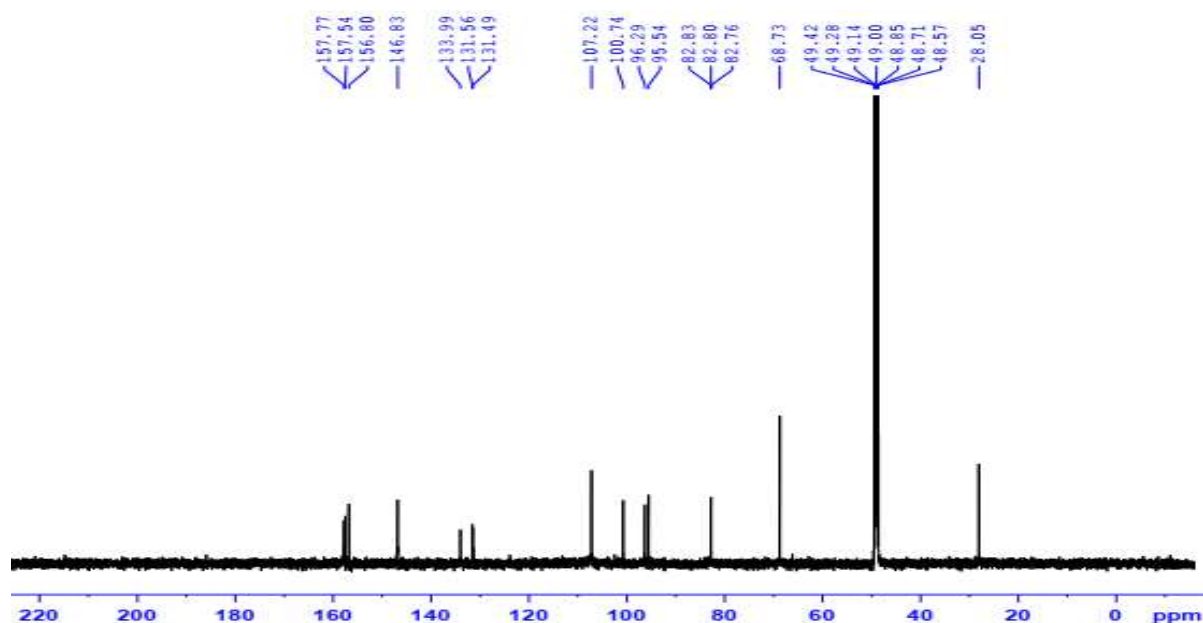


CTPT: $C_{15}H_{14}O_7$. $M = 306$.

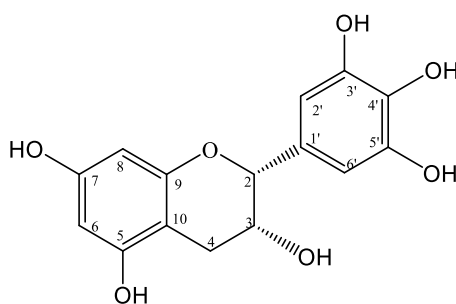
50.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SA15



50.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA15

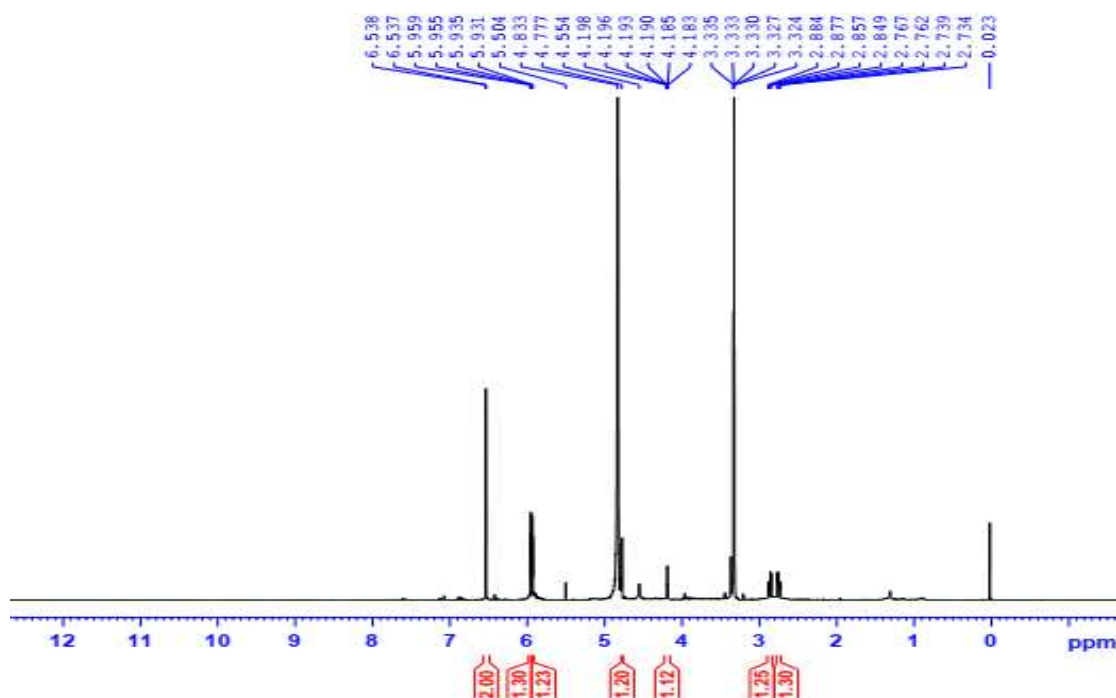


51. Hợp chất SA16

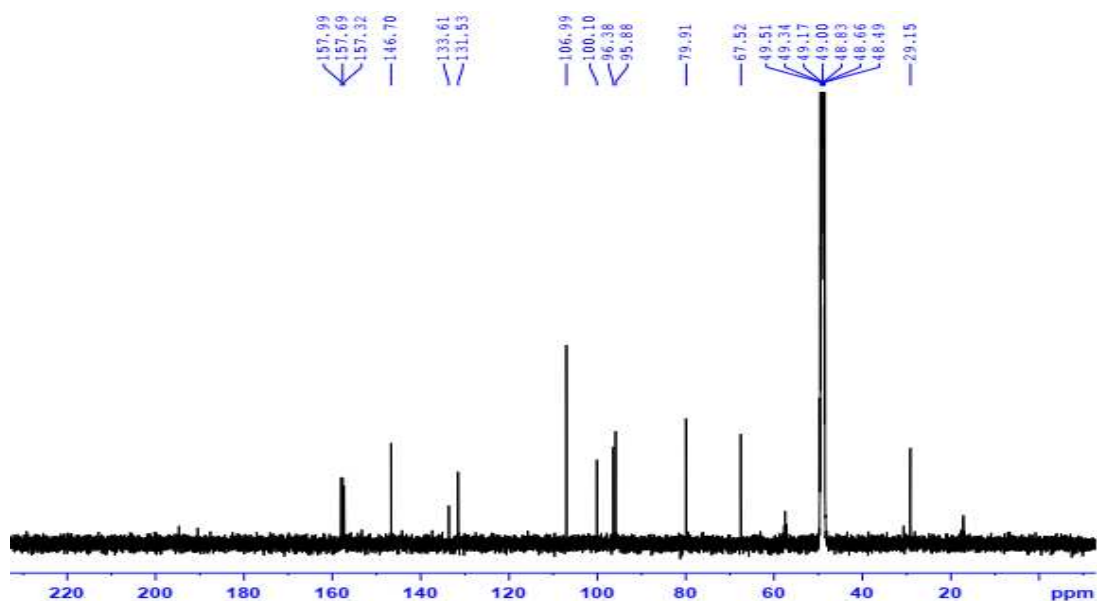


CTPT: $C_{15}H_{14}O_7$. $M = 306$.

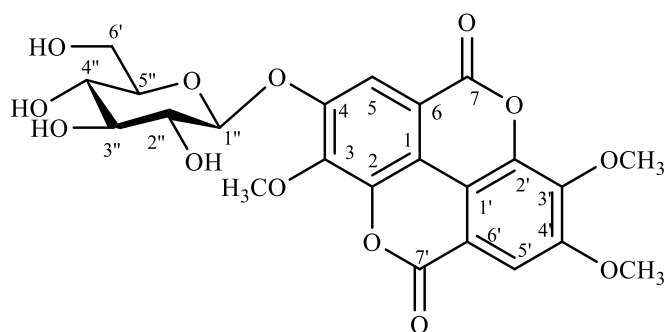
51.1. Phổ 1H NMR của hợp chất SA16



51.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA16

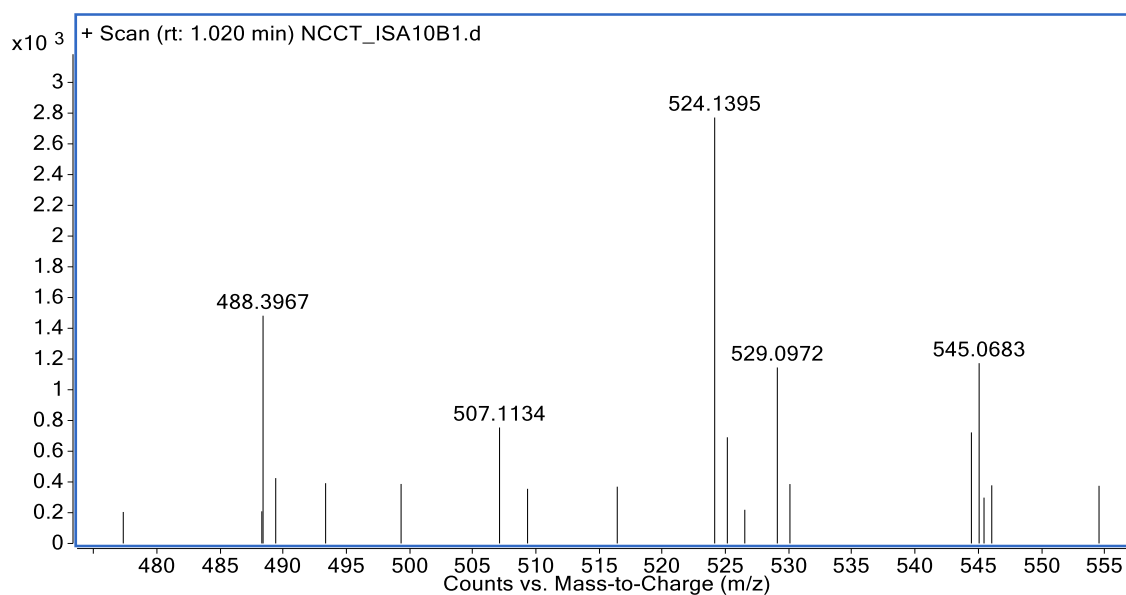


52. Hợp chất SA17

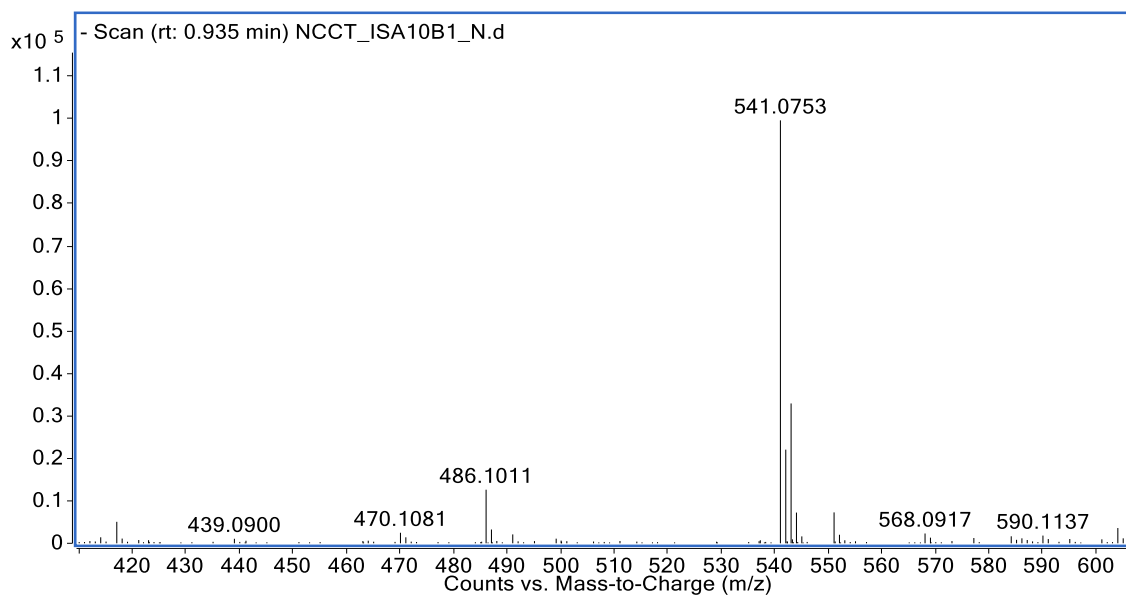


CTPT: $C_{21}H_{22}O_9$. $M = 418$

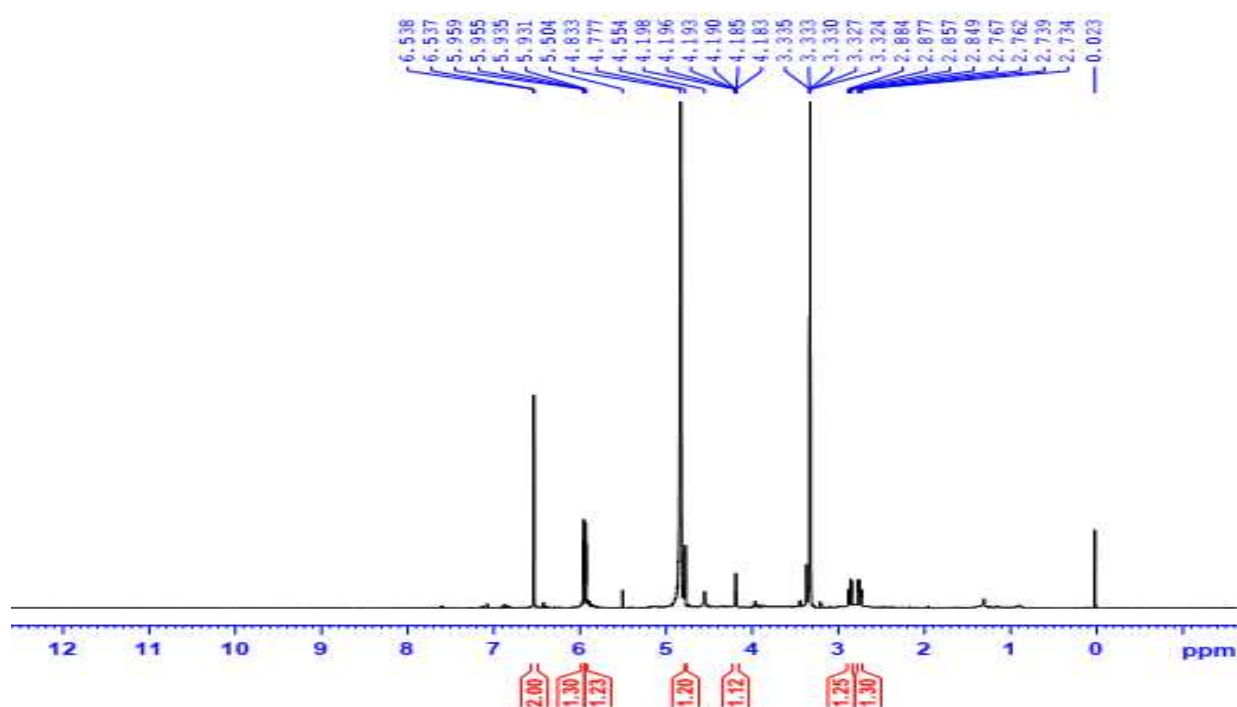
52.1. Phổ (+)-HR-ESI-MS của hợp chất SA17



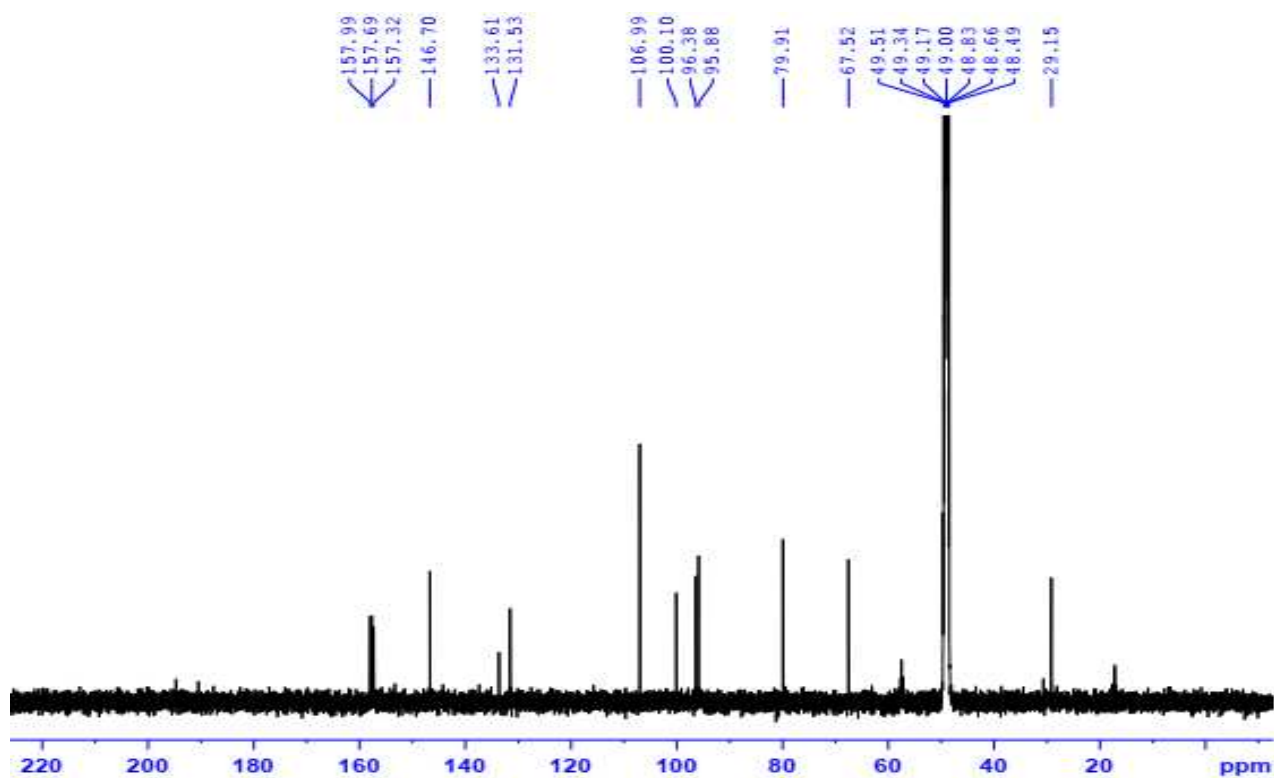
52.2. Phổ (-)-HR-ESI-MS của hợp chất SA17



52.3. Phổ ^1H NMR của hợp chất SA17



52.4. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất SA17



Số: 1493/QĐ-HVKHCN

Hà Nội, ngày 22 tháng 12 năm 2023

QUYẾT ĐỊNH
Về việc thành lập Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện

GIÁM ĐỐC
HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

Căn cứ Quyết định số 303/QĐ-VHL ngày 01/03/2023 của Chủ tịch Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam về việc ban hành Quy chế tổ chức và hoạt động của Học viện Khoa học và Công nghệ;

Căn cứ Thông tư số 08/2017/TT-BGDĐT ngày 04/4/2017 của Bộ trưởng Bộ Giáo dục và Đào tạo về việc ban hành Quy chế Tuyển sinh và Đào tạo trình độ Tiến sĩ;

Căn cứ Quyết định số 1948/QĐ-HVKHCN ngày 28/12/2018 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc ban hành Quy định đào tạo trình độ tiến sĩ tại Học viện Khoa học và Công nghệ;

Căn cứ Quyết định số 2019/QĐ-HVKHCN ngày 10/12/2020 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc công nhận nghiên cứu sinh đợt 2 năm 2020 chương trình thông thường;

Xét đề nghị của Trưởng phòng Đào tạo.

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Thành lập Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện cho nghiên cứu sinh Bùi Hải Ninh với đề tài:

“Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO của ba loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopeuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry ở Việt Nam”

Chuyên ngành: Hóa hữu cơ Mã số: 9 44 01 14

Danh sách thành viên Hội đồng đánh giá luận án kèm theo Quyết định này.

Điều 2. Hội đồng có trách nhiệm đánh giá luận án tiến sĩ theo đúng quy chế hiện hành của Bộ Giáo dục và Đào tạo, Học viện Khoa học và Công nghệ.

Quyết định có hiệu lực tối đa 90 ngày kể từ ngày ký. Hội đồng tự giải thể sau khi hoàn thành nhiệm vụ.

Điều 3. Trưởng phòng Tổ chức - Hành chính và Truyền thông, Trưởng phòng Đào tạo, Trưởng phòng Kế toán, các thành viên có tên trong danh sách Hội đồng và nghiên cứu sinh có tên tại Điều 1 chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này. /.

Nơi nhận:

- Như Điều 3;
- Lưu hồ sơ NCS;
- Lưu: VT, ĐT, TN16.

GIÁM ĐỐC,

GS.TS. Vũ Đình Lãm

**DANH SÁCH HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN ÁN TIẾN SĨ
CẤP HỌC VIỆN**



(Kèm theo Quyết định số 1493/QĐ-HVKHCN ngày 22/12/2023
của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ)

Cho luận án của nghiên cứu sinh: **Bùi Hải Ninh**

Về đề tài: **“Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO của ba
loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance)
Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopeuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry ở Việt
Nam”**.

Chuyên ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 9 44 01 14

Người hướng dẫn 1: GS.TS. Nguyễn Văn Tuyền – Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm KHCNVN.

Người hướng dẫn 2: PGS.TS. Phan Văn Kiệm - Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

TT	Họ và tên, học hàm, học vị	Chuyên ngành	Cơ quan công tác	Trách nhiệm trong Hội đồng
1	GS.TS. Ngô Quốc Anh	Hóa hữu cơ	Viện Hóa học, Viện Hàn lâm KHCNVN	Chủ tịch
2	PGS.TS. Vũ Đình Hoàng	Hóa hữu cơ	Trường Hóa và Khoa học sự sống, Đại học Bách khoa Hà Nội	Phản biện 1
3	PGS.TS. Phạm Thế Chính	Hóa hữu cơ	Trường Đại học KHTN, Đại học Thái Nguyên	Phản biện 2
4	PGS.TS. Lê Thị Huyền	Hóa hữu cơ	Trường Đại học KHTN, Đại học Quốc gia Hà Nội	Phản biện 3
5	PGS.TS. Đặng Thị Tuyết Anh	Hóa hữu cơ	Viện Hóa học, Viện Hàn lâm KHCNVN	Ủy viên - Thư ký
6	TS. Lê Thị Huyền Trâm	Hóa hữu cơ	Trường Hóa và Khoa học sự sống, Đại học Bách khoa Hà Nội	Ủy viên
7	TS. Phạm Hải Yến	Hóa hữu cơ	Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm KHCNVN	Ủy viên

Hội đồng gồm 07 thành viên./ *Me*

NHẬN XÉT LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC

Tên luận án: “*Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của một số loài thuộc chi Trâm (Syzygium) ở Việt Nam*”

Nghiên cứu sinh: Bùi Hải Ninh

Chuyên ngành: Hoá Hữu cơ

Mã số: 9.44.01.14

Người nhận xét: GS.TS. Ngô Quốc Anh, Viện Hoá Học

1. Tính thời sự, tính cấp thiết, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của luận án.

Việc nghiên cứu, khảo sát thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của các loài thuộc chi *Syzygium* trên thế giới đã được thực hiện từ rất lâu và có những kết quả đáng kể. Tuy nhiên ở Việt Nam thì nghiên cứu về các loài thuộc chi này còn chưa nhiều đặc biệt là 3 loài mà NCS đã lựa chọn thì dữ liệu để xác định về cấu trúc hoá học và hoạt tính sinh học còn rất hạn chế. Vì vậy, việc nghiên cứu thành phần hoá học và hoạt tính của 3 loài *S.cerasiforme*, *S. bullockii* và *S. attopuense* sẽ là đóng góp quan trọng vào kho tàng dữ liệu các hợp chất thiên nhiên nói chung và chi *Syzygium* nói riêng.

Mục tiêu đặt ra của luận án là nghiên cứu để làm rõ thành phần hóa học của ba loài *S.cerasiforme*, *S. bullockii* và *S. attopuense* ở Việt Nam. Đánh giá hoạt tính ức chế sản sinh NO đối với tế bào RAW264.7 được kích thích bởi LPS trên mô hình *in vitro* của các hợp chất phân lập được làm cơ sở khoa học cho những nghiên cứu tiếp theo để tạo ra sản phẩm chăm sóc sức khỏe cho cộng đồng. Do vậy đề tài nghiên cứu của luận án có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.

2. Đề tài và nội dung của luận án có trùng lặp với các công trình của tác giả khác đã công bố hay không?:

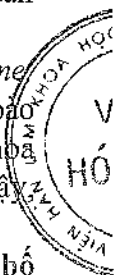
Đây là một đề tài mới, tên đề tài và nội dung không trùng lặp với bất kỳ đề tài, luận án hay các công trình đã công bố khác.

3. Sự phù hợp giữa đề tài và nội dung, giữa nội dung và chuyên ngành:

Các kết quả của Luận án phù hợp với các nội dung đặt ra và hoàn toàn phù hợp với tên đề tài là: “*Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của một số loài thuộc chi Trâm (Syzygium) ở Việt Nam*”. Các nội dung nghiên cứu trong luận án phù hợp với một luận án chuyên ngành Hoá Hữu cơ có Mã số: 9.44.01.14.

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp nghiên cứu:

Các phương pháp nghiên cứu: phương pháp chiết xuất, phân lập; xác định cấu trúc của các hợp chất phân lập bằng phương pháp hóa lý hiện đại như phổ khối lượng phân giải cao (HR-ESI-MS), phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), phổ lưỡng sắc tròn (CD); phương pháp đánh giá hoạt tính kháng viêm



invitro, ... Đây đều là phương pháp thường quy và được thực hiện tại các đơn vị nghiên cứu chuyên sâu và mạnh. Do đó, các kết quả, số liệu thu được có chính xác và độ tin cậy cao.

5. Các kết quả mới của luận án; Độ tin cậy của các kết quả đó:

Các kết quả mới của luận án :

- Từ loài *S. cerasiforme* đã phân lập và xác định cấu trúc 20 hợp chất (SL1-SL20), bao gồm 2 hợp chất mới SL1 (5,7-dihydroxy-2-isopropyl-6,8-dimethyl-4H chromen-4-one), SL2 (5,7-dihydroxyflavanone 7-O-β-D-(6''-O-galloyl glucopyranoside) và 18 hợp chất đã biết (SL3-SL20): pinocembrin-7-O-β-D-glucopyranoside, strobopinin, demethoxymatteucinol, (2S)-hydroxynaringenin-7-O-β-D-glucopyranoside, afzelin, quercetin, kaplanin, endoperoxide G3, vomifoliol, litseagermacrane, 3-epibetulinic acid, betulonic acid, schleicheol 2, (7S,8R)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol, benzyl-6'-O-galloyl-β-D-glucopyranoside, 3-methoxy-4-hydroxyphenol 1-O-β-D-(6'-O-galloyl)-glucopyranoside, 1,6-hexanediol-3,4-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl).

- Từ loài *S. bullockii* đã phân lập và xác định cấu trúc 17 hợp chất (SP1-SP17), bao gồm 3 hợp chất mới (SP1-SP3) được đặt tên là syzybulloside (A-C) và 14 hợp chất đã biết (SP4-SP17): chebuloside II, 2α,3β,6β,23-tetrahydroxyurs-12-en-28-oic acid 28-O-β-D-glucopyranosyl ester, amarusine A, bergenin, 11-O-galloylbergenin, icaraside B2, (3S,5R,6S,7E,9S)-megastigman-7-one-3,5,6,9-tetraol, actinidioionoside, actinidioionoside 6'-O-gallate, phloridzoid, (+)-catechin, (+)-gallo catechin, methyl gallate.

- Từ loài *S. attopeuense* đã phân lập và xác định cấu trúc 17 hợp chất (SA1-SA17), bao gồm 4 chất mới (SA1-SA4) được đặt tên là syzyceroside A-D (SA1-SA4) và 13 hợp chất đã biết: quadranoside IV, pinosilvin 3-O-β-D-glucopyranoside, gaylussacin, myricetin-3-O-(2''-O-galloyl)-α-L-rhamnopyranoside, myricetin-3-O-(3''-O-galloyl)-α-L-rhamnopyranoside, myricetin 3-O-β-D-(2''-galloyl)-α-arabinopyranoside, myricetin-3-O-α-L-rhamnopyranoside, myricetin-3-O-β-D-glucopyranoside, myricetin-3-O-β-D-galactopyranoside, quercitrin, guaijaverin, (+)-gallo catechin, ellagic acid 3,3',4'-tri-O-methyl ether 4-O-β-D-glucopyranoside.

Đã đánh giá khả năng kháng viêm thông qua thử hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của dòng tế bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS của 54 hợp chất phân lập được từ 3 loài *S. cerasiforme*, *S. bullockii*, *S. attopeuense*, kết quả cho thấy:

- Trong số 20 hợp chất từ loài *S. cerasiforme*, hợp chất SL1, SL2, SL5, SL6, SL10, SL17 có khả năng ức chế hiệu quả quá trình sản xuất NO trên dòng tế bào đã được hoạt hóa bằng LPS với nồng độ ức chế IC₅₀ trong khoảng từ 6,69 ± 0,34 đến 12,28 ± 1,15 μM và SL19 ức chế mức trung bình IC₅₀ 25,51 ± 1,02 μM so với chất đối chứng dương N^G-monomethyl-L-arginine acetate (L-NMMA) với giá trị IC₅₀ 32,50 ± 1,00 μM. Các hợp chất còn lại thể hiện hoạt tính ức chế yếu hơn với giá trị IC₅₀ trong khoảng từ 33,17 ± 0,78 đến 86,51 ± 2,98 μM.

- Trong số 17 hợp chất phân lập từ loài *S. bullockii*, trừ hợp chất SP11 không có hoạt tính, còn lại các hợp chất đều thể hiện hoạt tính ức chế rất mạnh sự sản sinh NO trên dòng tế bào RAW 264.7 được hoạt hóa Lipopolysaccharide với IC₅₀ trong khoảng 1,42 đến 13,70 μM, thấp hơn nhiều so với đối chứng dương là L-NMMA (IC₅₀ = 33,8 μM).

- Trong số 17 hợp chất phân lập từ loài *S. attopuense*, hợp chất SA1-SA3, SA5 và SA6 có khả năng ức chế trung bình đối với sự sản sinh NO trên dòng tế bào RAW 264.7 được kích hoạt LPS với IC₅₀ từ 18,37 ± 1,38 đến 35,12 ± 2,53 µM so với đối chứng dương dexamethasone (IC₅₀ 15,37 ± 1,42 µM). Các hợp chất SA7, SA8, SA10, SA15, SA16 ức chế yếu với IC₅₀ từ 76,39 ± 2,41 đến 95,14 ± 3,67 µM. Các hợp chất còn lại không thể hiện khả năng ức chế sự sản sinh NO với IC₅₀ > 100 µM.

Đây là các kết quả nghiên cứu mới có ý nghĩa khoa học và độ tin tưởng cao, có thể làm tiền đề để tiếp tục nghiên cứu và ứng dụng vào thực tế.

6. Giá trị khoa học của các công trình khoa học của tác giả đã công bố liên quan đến luận án:

Kết quả luận án đã được nghiên cứu sinh công bố trong 4 công trình trên các tạp chí quốc tế: trong đó có 3 bài trên tạp chí SCIE và 1 bài trên scopus.

7. Những góp ý và câu hỏi (nếu có):

8. Ý kiến kết luận:

Luận án hoàn thành một khối lượng công việc lớn, thu được nhiều kết quả khoa học có giá trị, đáp ứng đầy đủ yêu cầu và hình thức và nội dung của luận án tiến sĩ. Bản tóm tắt luận án phản ánh trung thành nội dung cơ bản của luận án. Tôi đồng ý đề NCS được bảo vệ luận án này tại hội đồng cấp Học viện và nhận học vị tiến sĩ.

Xác nhận của Viện Hóa học

Hà Nội, ngày 22 tháng 01 năm 2024

Người nhận xét

(Ký và ghi rõ họ tên)

**TL. VIỆN TRƯỞNG
TRƯỞNG PHÒNG QUẢN LÝ TỔNG HỢP**



Nguyễn Thị Lan Anh

GS.TS. Ngô Quốc Anh



BẢN NHẬN XÉT/ PHẢN BIỆN LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN

Tên đề tài luận án: “Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO của ba loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry ở Việt Nam”.

Chuyên ngành: Hoá Hữu cơ

Mã số: 9.44.01.14

Nghiên cứu sinh: Bùi Hải Ninh

Người hướng dẫn: 1. GS. TS. Nguyễn Văn Tuyên

2. PGS. TS. Phan Văn Kiệm

Người phản biện: PGS. TS. Vũ Đình Hoàng

Cơ quan công tác: Trường Hoá và Khoa học Sự sống, Đại học Bách khoa HN

NỘI DUNG NHẬN XÉT

1. Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài luận án

Nghiên cứu tìm kiếm các chất có hoạt tính sinh học thu hút được sự quan tâm đặc biệt của nhiều nhà khoa học. Theo hướng đó, các nghiên cứu phân lập các hoạt chất từ thực vật Việt Nam đặc biệt được coi trọng. Các loài thuộc chi *Syzygium* đã được nhiều nhà khoa học trên thế giới tập trung nghiên cứu. Các nghiên cứu về thành phần hóa học của 1 số loài trong chi này đã cho thấy có chưa nhiều thành phần hoá học và hoạt tính sinh học phong phú. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học về chi này ở Việt Nam.

Do đó, đề tài “Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO của ba loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry ở Việt Nam” có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.

2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo.

Đề tài luận án không trùng lặp với các công trình, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; việc trích dẫn tài liệu tham khảo có tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ.

3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.

Tên đề tài và nội dung, nội dung với chuyên ngành hoá hữu cơ và mã số chuyên ngành 9.44.01.14 là hoàn toàn phù hợp.

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu.

Đề tài đã sử dụng các phương pháp sắc ký để phân lập chất, các phương pháp phổ để xác định cấu trúc hoá học các chất, các phương pháp thử nghiệm hoạt tính ức chế sản sinh NO. Các phương pháp này hiện đại, tin cậy khoa học, và phù hợp với nội dung nghiên cứu.

5. Kết quả nghiên cứu mới của tác giả

Từ ba loài thực vật chi *Syzygium* là *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry đã lần đầu tiên phân lập được tổng cộng 54 hợp chất, trong đó có 9 hợp chất mới.

Các hợp chất phân lập được đánh giá hoạt tính ức chế sản sinh NO của dòng tế bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS, kết quả cho thấy một số hợp chất có hoạt tính đáng quan tâm.

6. Ưu điểm và nhược điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của luận án

Luận án có nội dung khoa học phong phú, khối lượng nghiên cứu lớn với nhiều kết quả mới có ý nghĩa khoa học.

Về hình thức, luận án có bố cục hợp lý, trình bày đẹp, ít lỗi.

Một số góp ý chỉnh sửa:

- Tác giả kiểm tra lại cấu hình hợp chất SL11 (trang 65) so với chất trong TLTK.
- Kiểm tra lại hằng số tương tác giữa H-7 và H-8 của hợp chất SA2 trong bảng 4.33 (trang 117).
- Một số lỗi trình bày, thuật ngữ ... như: i) có chất mô tả là vô định hình nhưng lại có điểm nóng chảy (chất SA15 trang 44), nói chung không nên sử dụng thuật ngữ “vô định hình” nếu chỉ thông qua cảm quan; ii) về giá trị số khối tính toán không cần thêm từ “lý thuyết”, vì đã tính toán (calculated) thì đã phân biệt với giá trị thực nghiệm rồi; iii) một số lỗi chính tả ...

7. Nội dung luận án đã được công bố trên tạp chí, kỷ yếu hội nghị khoa học nào và giá trị khoa học của các công trình đã công bố

Các kết quả nghiên cứu của luận án được đăng trên các tạp chí chuyên ngành uy tín trong và ngoài nước, bao gồm 3 bài trên các tạp chí ISI và 1 bài trên tạp chí Scopus. Các bài báo đều có giá trị khoa học cao.

8. Kết luận chung

- Luận án đáp ứng đầy đủ các yêu cầu của một luận án tiến sĩ chuyên ngành.
- Tóm tắt luận án phản ánh trung thành nội dung cơ bản của luận án.
- Luận án có thể đưa ra bảo vệ cấp Học viện để nhận học vị tiến sĩ.

Hà Nội, ngày 11 tháng 1 năm 2024

Người nhận xét

Vũ Đình Hoàng

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

BẢN NHẬN XÉT LUẬN ÁN TIẾN SĨ

Tên đề tài: Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO của ba loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry ở Việt Nam.

Chuyên ngành: Hóa Hữu cơ

Mã số: 9.44.01.14

Nghiên cứu sinh: Bùi Hải Ninh

Người hướng dẫn: GS.TS. Nguyễn Văn Tuyên

PGS. TS. Phan Văn Kiệm

Người nhận xét luận án: PGS.TS. Phạm Thế Chính

Cơ quan công tác: Trường Đại học Khoa học – Đại học Thái Nguyên

Số điện thoại liên hệ: 0988113933

Nội dung nhận xét:

Sau khi đọc quyển luận án và bản tóm tắt luận án, người nhận xét có một số ý kiến như sau:

1. Tính cấp thiết, tính khoa học và thực tiễn của luận án.

Hiện nay, các hợp chất thiên nhiên được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu để nhằm tìm kiếm các ứng dụng mới trong y dược và thực phẩm chức năng do các lớp chất thiên nhiên thường có độc tính thấp lại ít tác dụng phụ. Mặt khác, việc sử dụng cây cỏ làm thuốc luôn gắn liền với lịch sử phát triển của loài người và các độc tính cũng như hiệu ứng phụ đã được kiểm chứng qua chiều dài lịch sử của nhân loại. Do đó, việc tiếp tục nghiên cứu tìm kiếm các hợp chất thiên nhiên có khả năng ứng dụng trong y dược và thực phẩm chức năng là rất có ý nghĩa khoa học và thực tiễn. Với ý tưởng kết nối những nghiên cứu cơ bản và định hướng ứng dụng, luận án đã có những định hướng rất phù hợp với xu thế hiện nay trong nghiên cứu hóa học các hợp chất thiên nhiên.

Chi *Syzygium* được phân bố rộng từ Châu Phi, Đông Nam Á và Thái Bình Dương vì vậy cũng đã có rất nhiều nghiên cứu về các loài thuộc chi này. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, trong các loài thuộc chi *Syzygium* đều có chứa các hợp chất terpenoid, flavonoid, sterol... và các hợp chất này thể hiện hoạt tính oxi hóa,

kháng nấm, kháng khuẩn,... Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học về chi này ở Việt Nam. Vì vậy, đề tài: “Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO của ba loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry ở Việt Nam” rất có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.

2. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung. Giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.

Tên đề tài của luận án phù hợp với nội dung của luận án. Nội dung của luận án phù hợp với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.

3. Sự không trùng lặp của đề tài luận án so với các công trình, luận án đã công bố trong và ngoài nước. Tính trung thực rõ ràng, đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo

Theo hiểu biết của người nhận xét và kết hợp với việc tra cứu tài liệu khoa học thì kết quả nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO của ba loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry ở Việt Nam là các kết quả mới không trùng lặp với các luận án đã bảo vệ trong nước và nước ngoài.

Các số liệu được trích dẫn đầy đủ, rõ ràng và trung thực.

4. Kết quả nghiên cứu của luận án, những đóng góp mới.

Luận án thực hiện một khối lượng công việc rất lớn, giải quyết được rất nhiều vấn đề, đối tượng nghiên cứu của luận án là mới. Do đó các kết quả thu được cũng là những kết quả mới, rất đáng ghi nhận và đánh giá cao. Luận án đã thực hiện phân lập được 54 hợp chất, trong đó có 9 hợp chất mới. Cấu trúc các hợp chất được chứng minh bằng các phương pháp phổ hiện đại và thường quy. Các hợp chất được phân lập cũng được nghiên cứu hoạt tính ức chế NO và cho các kết quả đáng lưu ý. Những đóng góp mới của luận án gồm:

- Phân lập và xác định được 2 hợp chất mới từ lá của loài *S.cerasiforem*: SL1 (5,7-dihydroxy-2-isopropyl-6,8-dimethyl-4H chromen-4-one), SL2 (5,7-dihydroxyflavanone 7-O- β -D-(6''-O-galloyl glucopyranoside) đều thể hiện hoạt tính ức chế sự sản sinh NO trên dòng tế bào RAW264.7 với IC₅₀ tương ứng là $12,28 \pm 1,15$ và $8,52 \pm 1,62$ μ M.

- Phân lập và xác định được 3 hợp chất mới từ lá và cành của loài *S. bullockii*: **SP1-SP3** syzybulloside (A-C). Trong đó hai hợp chất mới **SP3** (syzybulloside C) và **SP4** thể hiện hoạt tính ức chế rất mạnh với IC_{50} tương ứng là $6,93 \pm 0,41$, $7,09 \pm 0,62 \mu M$, hai hợp chất mới **SP1** (syzybulloside A) và **SP2** (syzybulloside B) thể hiện hoạt tính mạnh $11,58 \pm 0,71$ và $13,61 \pm 2,55$ so với đối chứng dương là L-NMMA ($IC_{50} 33,8 \pm 2,6 \mu M$)

- Phân lập và xác định được 4 hợp chất mới từ lá và cành của loài *S. attopuense*: 3 hợp chất **SA1** (syzybulloside A), **SA2** (syzybulloside B), **SA3** (syzybulloside C) cho hoạt tính trung bình ức chế sự sản sinh NO đối với tế bào RAW264.7 được kích thích bởi LPS.

5. Chất lượng bài báo đã công bố

Luận án có 04 công trình công bố trên tạp chí chuyên ngành trong và ngoài nước thuộc danh mục ISI và scopus. Các nội dung của các công trình này đều phản ánh các nội dung trong nghiên cứu của luận án. Số lượng và chất lượng các bài báo này đều đạt ở ngưỡng cao so với yêu cầu của luận án tiến sĩ tại Việt Nam theo quy chế đào tạo tiến sĩ của Bộ Giáo dục và Đào tạo ở thời điểm hiện tại.

6. Những góp ý để luận án hoàn thiện hơn.

Luận án có ý tưởng khoa học tốt, logic vấn đề và có khối lượng công việc lớn. Tác giả luận án đã rất đầu tư cho việc viết và hoàn thành luận án, vì thế luận án ít sai sót lỗi chính tả. Tuy nhiên, để luận án được hoàn thiện hơn, người nhận xét có một số góp ý sau:

- Mục 1.2 trong tổng quan giới thiệu về 3 loài nghiên cứu còn ít thông tin, chưa nhấn mạnh được hết tại sao cần phải nghiên cứu 3 loài này.
- Hình 3.1, 3.2. và 3.3 nên sửa thành sơ đồ 3.1, 3.2 và 3.3. Ngoài ra trong hình 3.1 lời và sơ đồ lệch tên các phân đoạn SLD1 hay SLD3?
- Trước phần thảo luận về cấu trúc hóa học và hoạt tính ức chế sản sinh NO của các mục 4.1, 4.2 và 4.3 cũng nên có bình luận sâu hơn về tổng thể hoặc liên hệ so sánh với các dữ liệu tổng thể về các loài nghiên cứu này để làm nổi bật nội các kết quả nghiên cứu.

7. Kết luận

Luận án có khối lượng công việc lớn. Các số liệu được phân tích công phu, tỉ mỉ, logic. Luận án đạt được những kết quả rất đáng ghi nhận. Bản tóm tắt luận án phản ánh trung thực kết quả của luận án. Các kết quả thu được của luận án phù

hợp với chuyên ngành hóa hữu cơ và đáp ứng được các yêu cầu của luận án tiến sĩ Hóa học. Người nhận xét **đồng ý** cho nghiên cứu sinh bảo vệ luận án trước hội đồng bảo vệ luận án cấp Học viện để nhận học vị Tiến sĩ.

Thái Nguyên, ngày 22 tháng 01 năm 2024



Cơ quan công tác
TL. HIỆU TRƯỞNG
KT. TRƯỞNG PHÒNG TỔNG HỢP
PHÓ TRƯỞNG PHÒNG
TS. Bùi Trọng Tài

Người nhận xét


Phạm Thị Chinh



BẢN NHẬN XÉT LUẬN ÁN TIẾN SĨ

Đề tài luận án: Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO của ba loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry ở Việt Nam.

Chuyên ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 9440114

Nghiên cứu sinh: Bùi Hải Ninh

Người nhận xét: PGS.TS. Lê Thị Huyền

Cơ quan công tác: Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên

Nội dung nhận xét:

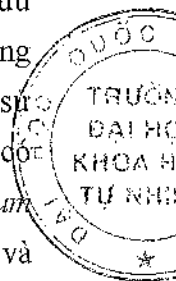
1. Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài luận án.

Ngày nay, phương pháp y học hiện đại, chữa trị được nhiều căn bệnh hiểm nghèo nhưng không thể phủ nhận vai trò của Y học Cổ truyền. Y học Cổ truyền đã đóng góp to lớn cho sự phát triển chung của xã hội cũng như công tác chăm sóc và bảo vệ sức khỏe cộng đồng từ xưa tới nay. Với những cây thuốc quý phương pháp điều trị bệnh hiệu quả, những bài thuốc hay đã và đang từng ngày phục vụ công tác chăm sóc sức khỏe của người dân. Do vậy việc nghiên cứu tìm kiếm các chất có hoạt tính sinh học đã và đang nhận được sự quan tâm của nhiều nhà khoa học trên thế giới. Trong những năm gần đây, rất nhiều công trình nghiên cứu về cây thuốc của hệ thực vật Việt Nam đã được thực hiện và có những đóng góp quan trọng vào việc chăm sóc và bảo vệ sức khỏe cộng đồng. Chi *Syzygium* ở nước ta cũng được sử dụng dưới nhiều dạng để làm thực phẩm hay chữa bệnh trong dân gian nhưng chưa có nhiều nghiên cứu về chi này. Luận án nghiên cứu về 3 cây thuốc thuộc chi này, *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry có ý nghĩa khoa học và thực tiễn cao, không những làm sáng tỏ thành phần hóa học của các cây thuốc này mà còn đóng góp phát hiện các hoạt chất có hoạt tính ức chế sản sinh NO là một trong những biểu hiện của viêm.

2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước, tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo

Đề tài và nội dung của luận án không trùng lặp với các công trình của tác giả khác đã công bố (trong nước và quốc tế).

3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành



Đề tài và nội dung đã thực hiện được của luận án, bao gồm việc nghiên cứu phân lập và xác định được thành phần hóa học chủ yếu của thân lá của ba loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry ở Việt Nam, đánh giá tác dụng ức chế sản sinh NO của các hợp chất phân lập được. Tác giả đã sử dụng các phương pháp phân lập và xác định cấu trúc được sử dụng trong hoá học các hợp chất thiên nhiên, các phương pháp đánh giá hoạt tính sinh học của các chất được phân lập. Vì vậy, giữa đề tài và nội dung, giữa nội dung và chuyên ngành là hoàn toàn phù hợp nhau.

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp nghiên cứu đã sử dụng để nghiên cứu

Các phương pháp nghiên cứu được sử dụng trong đề tài này là phù hợp với các nội dung đưa ra, các phương pháp nghiên cứu bao gồm kết hợp các phương pháp thường quy trong nghiên cứu chiết tách hợp chất như sắc ký cột, sắc ký bản mỏng, cũng như các phương pháp, kỹ thuật hiện đại HPLC, xác định cấu trúc hóa học bằng các phương pháp phổ IR, UV, NMR, phổ khối phân giải cao HR-MS, phổ lưỡng sắc tròn CD, phương pháp đo quang trong đánh giá hoạt tính kháng viêm. Kết quả của các phương pháp nghiên cứu được sử dụng đảm bảo tính hiện đại cho độ tin cậy và tính đặc hiệu cao.

5. Kết quả nghiên cứu mới của tác giả, đóng góp mới cho sự phát triển khoa học chuyên ngành; đóng góp mới phục vụ cho sản xuất, kinh tế, quốc phòng, xã hội và đời sống, ý nghĩa khoa học, giá trị và độ tin cậy các kết quả đó.

Luận án nghiên cứu 3 cây thuộc chi *Syzygium*, với hai nội dung chính là nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế sản sinh NO đối với cả 3 cây.

+ Lần đầu tiên loài *S. cerasiforme* của Việt Nam được nghiên cứu về thành phần hóa học. Kết quả đã phân lập và xác định cấu trúc 20 hợp chất, trong đó 2 hợp chất mới **SL1** (5,7-dihydroxy-2-isopropyl-6,8-dimethyl-4H chromen-4-one), **SL2** (5,7-dihydroxyflavanone 7-O-β-D-(6"-O-galloyl glucopyranoside).

+ Lần đầu tiên loài *S. bullockii* của Việt Nam được nghiên cứu về thành phần hóa học. Kết quả đã phân lập và xác định cấu trúc 17 hợp chất (**SP1-SP17**), trong đó có 3 hợp chất mới (**SP1-SP3**) được đặt tên là syzybulloside (A-C).

+ Lần đầu tiên loài *S. attopuense* của Việt Nam được nghiên cứu về thành phần hóa học. Kết quả đã phân lập và xác định cấu trúc 17 hợp chất (**SA1-SA17**), trong đó có 4 chất mới (**SA1-SA4**) được đặt tên là syzyceroside A-D (**SA1-SA4**).

Kết quả nghiên cứu hoạt tính ức chế sản sinh NO đối với các hợp chất phân lập được cho thấy:

+ 5 hợp chất SL1, SL2, SL5, SL6, SL10, SL17 từ *S. cerasiforme* có khả năng ức chế hiệu quả quá trình sản xuất NO trên dòng tế bào đã được hoạt hóa bằng LPS với nồng độ ức chế IC_{50} trong khoảng từ 6,69 đến 12,28 μM và SL19 ức chế mức trung bình (IC_{50} 25,51 μM) so với chất đối chứng dương L-NMMA (IC_{50} 32,50 μM).

+ 16 hợp chất từ *S. Bullockii* thể hiện hoạt tính ức chế rất mạnh sự sản sinh NO trên dòng tế bào RAW 264.7 được hoạt hóa LPS với IC_{50} trong khoảng 1,42-13,70 μM , thấp hơn nhiều so với đối chứng dương L-NMMA (IC_{50} = 33,8 μM).

+ Bốn hợp chất SA1-SA3, SA5 và SA6 từ *S. attopeuense* có khả năng ức chế trung bình đối với sự sản sinh NO trên dòng tế bào RAW 264.7 được kích hoạt LPS với IC_{50} từ 18,37 đến 35,12 μM so với đối chứng dương dexamethasone (IC_{50} 15,37 μM). Đây là các kết quả và đóng góp nổi bật, rất đáng quan tâm, đặc biệt, trong các nghiên cứu sàng lọc cây thuốc ở Việt Nam.

6. Ưu và nhược điểm về nội dung, kết cấu luận án. Chỉ ra các vấn đề cần phải điều chỉnh, làm rõ.

a) Ưu điểm

Luận án được thiết kế tốt, có nội dung nghiên cứu rõ ràng, phương pháp nghiên cứu hiện đại, có độ tin cậy cao. Luận án thu được nhiều kết quả có ý nghĩa, nhất là số lượng các hợp chất được phân lập và xác định cấu trúc khá lớn, trong đó đáng chú ý là có 9 hợp chất mới. Nhiều hợp chất có hoạt tính ức chế sản sinh NO được phát hiện từ 3 loài nghiên cứu. Những đóng góp này làm cơ sở khoa học tốt cho những nghiên cứu tiếp theo và có giá trị tham khảo.

Luận án được trình bày sạch, đẹp, rõ ràng, bố cục hợp lý, ít lỗi in ấn, các bảng biểu, hình vẽ được bố trí khoa học. Tài liệu tham khảo phong phú và cập nhật và được trích dẫn đầy đủ, chính xác.

Đây là một công trình nghiên cứu rất hay và hoàn chỉnh, có khối lượng nghiên cứu lớn và thu được nhiều kết quả có ý nghĩa khoa học và thực tiễn. Là cơ sở dữ liệu cho các nghiên cứu tiếp theo về hóa thực vật cũng như hoạt tính sinh học của các loài thuộc chi *Syzygium*.

b) Đóng góp sửa chữa: Luận án còn một vài lỗi in ấn, văn phong.

7. Kết luận chung cần khẳng định mức độ đáp ứng các yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ quy định tại Điều 20 Quy chế; luận án có thể đưa ra bảo vệ để nhận học vị Tiến sĩ hay không

Các kết quả trong luận án cho thấy đây là một luận án có khối lượng công việc lớn, chất lượng tốt và có mục tiêu rõ ràng, tốt, có nhiều đóng góp mới cho khoa học. Tác giả đã công bố được 4 công trình trên các tạp chí Khoa học quốc tế có uy tín. Bốn bài báo đăng

trên tạp chí ISI/Scopus khẳng định giá trị khoa học cao của luận án. Vì thế, Luận án của NCS đáp ứng được yêu cầu nội dung của một bản Luận án Tiến sĩ về Hoá học hữu cơ (về nội dung chuyên ngành và mã số chuyên ngành) theo qui định tại Điều 30 của Quy chế 10/2009 và sửa đổi tại Thông tư 05/2012/TT-BGDĐT. Do vậy, tôi đồng ý cho NCS Bùi Hải Ninh được bảo vệ luận án trước Hội đồng chấm luận án cấp Học viện để NCS nhận học vị tiến sĩ.

TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC TỰ NHIÊN XÁC NHẬN:

Chữ ký của ông bà

PGS. TS. Lê Thị Huyền...

Hà nội, Ngày 17 tháng 01 năm 2024

T/L HIỆU TRƯỞNG

P. TRƯỞNG PHÒNG ... *PGS. TS. Lê Thị Huyền...*



Ths. Nguyễn Tuấn Khanh

Hà nội, ngày 17 tháng 01 năm 2024

Người viết nhận xét

PGS. TS. Lê Thị Huyền

BẢN NHẬN XÉT LUẬN ÁN TIẾN SĨ (*)

Của nghiên cứu sinh: **Bùi Hải Ninh**

Tên đề tài luận án: “Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO của 3 loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr.&L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr.&L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gapnep) Merr.&L.M.Perry ở Việt Nam.

Chuyên ngành: **Hoá Hữu cơ**

Mã số: **9.44.01.14**

Người nhận xét (Chức danh, học vị, họ tên): **PGS.TS. Đặng Thị Tuyết Anh**

Cơ quan công tác: **Viện Hóa học- Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam**

Điện thoại liên hệ: **0982650338** E-mail:

Ý KIẾN NHẬN XÉT

1. Tính thời sự, tính cấp thiết, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của luận án.

Đề tài thực hiện các nghiên cứu về phân lập và xác định cấu trúc của các hợp chất từ lá của 3 loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr.&L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr.&L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gapnep) Merr.&L.M.Perry thu hái ở tỉnh Quảng Trị, Việt Nam. Đề tài cũng tiến hành nghiên cứu hoạt tính ức chế sự sản sinh NO trên dòng tế bào RAW264.7 của các hợp chất phân lập được để sàng lọc, lựa chọn hợp chất chính có tác dụng kháng viêm. Do vậy đề tài có ý nghĩa khoa học và cần thiết.

Các nghiên cứu là cơ sở để tiến tới tiêu định hướng sử dụng hiệu quả dược liệu này trong chăm sóc sức khỏe nhân dân nên có ý nghĩa thực tiễn.

Cách đặt vấn đề tương đối hợp lý và giải quyết các mục tiêu dự định khá trọn vẹn.

2. Đề tài và nội dung của luận án có trùng lặp với các công trình của tác giả khác đã công bố hay không?:

Hiện nay, chưa có nghiên cứu nào trên thế giới và Việt Nam về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của ba loài *Syzygium cerasiforme*, *Syzygium bullockii* và *Syzygium attopuense*. Do vậy, tên đề tài và các nội dung nghiên cứu trong luận án không trùng lặp với bất kỳ đề tài, luận án hay các công trình đã công bố nào khác.

3. Sự phù hợp giữa đề tài và nội dung, giữa nội dung và chuyên ngành:

Các nội dung nghiên cứu chính của luận án gồm: thu thập mẫu, nghiên cứu lựa chọn được phương pháp phân lập thành phần hóa học và xác định được cấu trúc chính xác của các hợp chất phân lập được từ 3 loài *S. cerasiforme*, *S. bullockii* và *S. attopuense*. Ngoài ra, đề tài còn thực hiện nghiên cứu khả năng ức chế quá trình sản sinh NO trên dòng tế bào RAW 264.7 của 17 hợp chất phân lập được. Các nội dung nghiên cứu của luận án là hoàn toàn phù hợp với chuyên ngành hóa hữu cơ mã số 9 44 01 14 và phù hợp với tên đề tài luận án là: “Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO”.

⁹ Người nhận xét đánh máy lại theo mẫu này.



4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp nghiên cứu:

Luận án sử dụng các phương pháp tách chiết, phân lập: sắc ký lớp mỏng TLC; sắc ký cột Silica gel CC, pha đảo RP-18, trao đổi ion và sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC. Phương pháp xác định cấu trúc của các hợp chất: phổ khối lượng phân giải cao (HR-ESI-MS), phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), phổ lưỡng sắc tròn (CD), phổ hồng ngoại IR, độ quay cực $[\alpha]_D$, đo điểm chảy. Khảo sát hoạt tính kháng viêm của các hợp chất bằng cách giá hoạt tính ức chế sự sản sinh NO trên những tế bào RAW264.7. Đây đều là phương pháp phân tích hiện đại, có độ tin cậy cao do được thực hiện tại Viện Hóa sinh biển, Viện hóa học, Viện công nghệ sinh học là các đơn vị nghiên cứu chuyên sâu và mạnh. Do đó, các kết quả, số liệu thu được có chính xác và độ tin cậy cao.

5. Các kết quả mới của luận án; Độ tin cậy của các kết quả đó:

Các kết quả mới của luận án :

- Từ loài *S. cerasiforme* đã phân lập và xác định cấu trúc 20 hợp chất (SL1-SL20), bao gồm 2 hợp chất mới SL1 (5,7-dihydroxy-2-isopropyl-6,8-dimethyl-4H chromen-4-one), SL2 (5,7-dihydroxyflavanone 7-O- β -D-(6''-O-galloyl glucopyranoside) và 18 hợp chất đã biết (SL3-SL20): pinocembrin-7-O- β -D-glucopyranoside, strobopinin, demethoxymatteucinol, (2S)-hydroxynaringenin-7-O- β -D-glucopyranoside, afzelin, quercetin, kaplanin, endoperoxide G3, vomifoliol, litseagermacrane, 3-epibetulinic acid, betulonic acid, schleicheol 2, (7S,8R)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol, benzyl-6'-O-galloyl- β -D-glucopyranoside, 3-methoxy-4-hydroxyphenol 1-O- β -D-(6'-O-galloyl)-glucopyranoside, 1,6-hexanediol-3,4-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl).

- Từ loài *S. bullockii* đã phân lập và xác định cấu trúc 17 hợp chất (SP1-SP17), bao gồm 3 hợp chất mới (SP1-SP3) được đặt tên là syzybulloside (A-C) và 14 hợp chất đã biết (SP4-SP17): chebuloside II, 2 α ,3 β ,6 β ,23-tetrahydroxyurs-12-en-28-oic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester, amarusine A, bergenin, 11-O-galloylbergenin, icaraside B2, (3S,5R,6S,7E,9S)-megastigman-7-ene-3,5,6,9-tetraol, actinidioionoside, actinidioionoside 6'-O-gallate, phloridzoid, (+)-catechin, (+)-gallocatechin, methyl gallate.

- Từ loài *S. atlopeuense* đã phân lập và xác định cấu trúc 17 hợp chất (SA1-SA17), bao gồm 4 chất mới (SA1-SA4) được đặt tên là syzyceroside A-D (SA1-SA4) và 13 hợp chất đã biết: quadranoside IV, pinosilvin 3-O- β -D-glucopyranoside, gaylussacin, myricetin-3-O-(2''-O-galloyl)- α -L-rhamnopyranoside, myricetin-3-O-(3''-O-galloyl)- α -L-rhamnopyranoside, myricetin 3-O- β -D-(2''-galloyl)- α -arabinopyranoside, myricetin-3-O- α -L-rhamnopyranoside, myricetin-3-O- β -D-glucopyranoside, myricetin-3-O- β -D-galactopyranoside, quercitrin, guaijaverin, (+)-gallocatechin, ellagic acid 3,3',4'-tri-O-methyl ether 4-O- β -D-glucopyranoside.

Đã nghiên cứu hoạt tính kháng viêm 54 hợp chất phân lập, kết quả cho thấy:

- Trong số 20 hợp chất từ loài *S. cerasiforme*, hợp chất SL1, SL2, SL5, SL6, SL10, SL17 có khả năng ức chế hiệu quả quá trình sản xuất NO trên dòng tế bào đã được hoạt hóa bằng LPS với nồng độ ức chế IC₅₀ trong khoảng từ 6,69 $\pm$ 0,34 đến 12,28 $\pm$ 1,15 μ M và SL19 ức chế mức trung bình IC₅₀ 25,51 $\pm$ 1,02 μ M so với chất đối chứng dương N^G-monomethyl-L-arginine acetate (L-NMMA) với giá trị IC₅₀ 32,50 $\pm$ 1,00 μ M.

Các hợp chất còn lại thể hiện hoạt tính ức chế yếu hơn với giá trị IC_{50} trong khoảng từ $33,17 \pm 0,78$ đến $86,51 \pm 2,98 \mu M$.

- Trong số 17 hợp chất phân lập từ loài *S. bullockii*, trừ hợp chất SP11 không có hoạt tính, còn lại các hợp chất đều thể hiện hoạt tính ức chế rất mạnh sự sản sinh NO trên dòng tế bào RAW 264.7 được hoạt hóa Lipopolysaccharide với IC_{50} trong khoảng 1,42 đến $13,70 \mu M$, thấp hơn nhiều so với đối chứng dương là L-NMMA ($IC_{50} = 33,8 \mu M$).

- Trong số 17 hợp chất phân lập từ loài *S. attopeuense*, hợp chất SA1-SA3, SA5 và SA6 có khả năng ức chế trung bình đối với sự sản sinh NO trên dòng tế bào RAW 264.7 được kích hoạt LPS với IC_{50} từ $18,37 \pm 1,38$ đến $35,12 \pm 2,53 \mu M$ so với đối chứng dương dexamethasone ($IC_{50} 15,37 \pm 1,42 \mu M$). Các hợp chất SA7, SA8, SA10, SA15, SA16 ức chế yếu với IC_{50} từ $76,39 \pm 2,41$ đến $95,14 \pm 3,67 \mu M$. Các hợp chất còn lại không thể hiện khả năng ức chế sự sản sinh NO với $IC_{50} > 100 \mu M$.

Đây là các kết quả nghiên cứu mới có ý nghĩa khoa học và độ tin tưởng cao, có thể làm tiền đề để tiếp tục nghiên cứu và ứng dụng vào thực tế.

6. Giá trị khoa học của các công trình khoa học của tác giả đã công bố liên quan đến luận án:

NCS và nhóm tác giả đã công bố được 4 công trình trên các tạp chí trong và ngoài nước: đó có 3 bài trên tạp chí thuộc danh mục SCIE: Chemistry and Biodiversity (2 bài), Journal of Natural Medicine (1 bài) và 1 bài trên tạp chí thuộc danh mục Scopus: Vietnam Journal Chemistry. Đây đều là các tạp chí của thuộc nhà xuất bản uy tín và có chỉ số ảnh hưởng cao.

7. Những góp ý và câu hỏi (nếu có):

- NCS sử dụng rất nhiều phương pháp sắc ký: sắc ký lớp mỏng TLC; sắc ký cột Silica gel CC, pha đảo RP-18, trao đổi ion và sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC để phân lập các hợp chất. NCS cho biết lý do lựa chọn các PP này, ưu nhược điểm của từng phương pháp.

8. Ý kiến kết luận:

Bản luận án: “Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của một số loài thuộc chi Trâm (*Syzygium*) ở Việt Nam” của NCS Bùi Hải Ninh là một công trình có ý nghĩa khoa học và thực tiễn, đáp ứng đầy đủ yêu cầu của một Luận án Tiến sĩ. NCS Bùi Hải Ninh xứng đáng được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá cấp học viện và nhận được học vị Tiến sĩ.

Xác nhận của cơ quan
TL. VIỆN TRƯỞNG
KT. TRƯỞNG PHÒNG QLTH
PHÒNG TRƯỞNG PHÒNG



Vương Thị Thu Quyên

Hà Nội, ngày 16 tháng 1 năm 2023

Người nhận xét

(Ký và ghi rõ họ tên)

PGS.TS. Đặng Thị Tuyết Anh

BẢN NHẬN XÉT LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN

Tên đề tài luận án: “Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO của ba loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M. Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M. Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. & L.M. Perry ở Việt Nam”

Chuyên ngành: Hóa Hữu cơ

Mã số: 9 44 01 14

Nghiên cứu sinh: **Bùi Hải Ninh**

Người hướng dẫn: 1. GS. TS. Nguyễn Văn Tuyền
2. PGS. TS. Phan Văn Kiệm

Người nhận xét: TS. Lê Huyền Trâm

Cơ quan công tác: Trường Hóa và Khoa học sự sống, Đại học Bách khoa Hà Nội

NỘI DUNG NHẬN XÉT

1. Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài luận án.

Việt Nam là một trong những quốc gia có nguồn tài nguyên thực vật phong phú và đa dạng. Nhiều loài thực vật của Việt Nam được đánh giá cao trong các bài thuốc y học cổ truyền, đồng thời là nguồn nguyên liệu tiềm năng trong việc nghiên cứu tìm kiếm các hoạt chất thiên nhiên có tác dụng sinh học, sử dụng làm thuốc điều trị bệnh có tính hiệu quả và an toàn.

Chi *Syzygium* (chi Trâm) thuộc họ Myrtaceae (họ Sim) khá đa dạng về loài, phân bố rộng rãi trên thế giới và được sử dụng trong các bài thuốc dân gian của nhiều quốc gia. Các nghiên cứu đã công bố về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của một số loài *Syzygium* cho thấy dịch chiết từ các bộ phận khác nhau của cây chứa các hợp chất thiên nhiên phong phú với nhiều hoạt tính sinh học quý như kháng viêm, kháng khuẩn, chống ung thư, chống oxy hóa, trị bệnh tiểu đường... Tuy nhiên, ở Việt Nam số nghiên cứu công bố về chi *Syzygium* còn ít và tản mạn, đặc biệt là ba loài *Syzygium cerasiforme* (Trâm khế), *Syzygium bullockii* (Trâm bullock) và *Syzygium attopuense* (Rù rì lá lớn). Do đó, đề tài luận án vừa có tính mới, vừa có ý nghĩa khoa học và thực tiễn, góp phần tạo cơ sở khoa học cho việc bảo tồn, nâng cao giá trị sử dụng của ba loài thực vật thuộc chi *Syzygium* của Việt Nam.

2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo.

Các kết quả nghiên cứu của luận án là mới, không trùng lặp với luận văn, luận án và các công trình khoa học đã công bố trong và ngoài nước của các tác giả khác.

Luận án có 135 tài liệu tiếng Việt và tiếng Anh cập nhật đến năm 2023. NCS đã trích dẫn chính xác và trung thực các tài liệu tham khảo này.

3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.

Nội dung của luận án phù hợp với tên đề tài của luận án. Đề tài và nội dung của luận án phù hợp với mã số 9440114 của chuyên ngành Hóa Hữu cơ.

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu.

Các phương pháp sử dụng trong luận án phù hợp với lĩnh vực nghiên cứu hóa học các hợp chất thiên nhiên, cụ thể sử dụng phương pháp chiết siêu âm trong dung môi hữu cơ để thu các cặn chiết, các phương pháp sắc ký (sắc ký lớp mỏng, sắc ký cột và sắc ký lỏng hiệu năng cao) để phân lập các hợp chất, các phương pháp vật lý thực hiện trên các thiết bị hiện đại [phổ hồng ngoại (IR), phổ tử ngoại (UV), phổ khối lượng phân giải cao (HR-ESI-MS), phổ lưỡng sắc tròn (CD), phổ cộng hưởng từ hạt nhân (1D-NMR và 2D-NMR)], phương pháp xác định đường kết hợp với đo điểm chảy và đo độ quay cực để xác định cấu trúc hóa học của các hợp chất phân lập được. Bên cạnh đó, luận án cũng sử dụng phương pháp đánh giá hoạt tính ức chế sự sản sinh NO trên dòng tế bào RAW264.7 được kích thích bởi LPS. Các phương pháp sử dụng trong luận án đáp ứng được yêu cầu về tính hiện đại và cho các kết quả nghiên cứu đáng tin cậy và chính xác cao.

5. Kết quả nghiên cứu mới của tác giả.

- Luận án được NCS thực hiện theo trình tự logic khoa học với cách đặt vấn đề và giải quyết vấn đề hợp lý. Luận án là công trình nghiên cứu khá hoàn chỉnh về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của ba loài thuộc chi *Syzygium* (chi Trâm), họ Myrtaceae (họ Sim) là *Syzygium cerasiforme*, *Syzygium bullockii* và *Syzygium attopeuense* thu hái ở Việt Nam.

- Luận án đã phân lập và xác định cấu trúc của 54 hợp chất, trong đó có 9 hợp chất mới từ các đối tượng nghiên cứu của đề tài. Các kết quả nghiên cứu mới có ý nghĩa khoa học, đóng góp vào việc phong phú và làm tăng giá trị của ba loài *Syzygium* của Việt Nam. Các đóng góp mới của luận án cụ thể là:

1. Đã nghiên cứu phân lập và xác định cấu trúc hóa học của 20 hợp chất thứ cấp từ lá của loài *S. cerasiforme*, trong đó có 2 hợp chất mới là 5,7-dihydroxy-2-isopropyl-6,8-dimethyl-4H-chromen-4-one (SL1), 5,7-dihydroxyflavanone-7-O- β -D-(6"-O-galloyl glucopyranoside (SL2) và 18 hợp chất đã biết. Cả hai hợp chất mới SL1 và SL2 đều thể hiện hoạt tính ức chế sự sản sinh NO tốt với giá trị IC₅₀ tương ứng 12,28 và 8,52 μ M.

2. Đã nghiên cứu phân lập và xác định cấu trúc hóa học của 17 hợp chất thứ cấp từ lá và cành của loài *S. bullockii*, trong đó có 3 hợp chất mới là syzybulloside A (SP1), syzybulloside B (SP2), syzybulloside C (SP3) và 14 hợp chất đã biết. Cả ba hợp chất mới này đều thể hiện hoạt tính ức chế sự sản sinh NO tốt với giá trị IC₅₀ tương ứng 11,58, 13,61 và 7,09 μ M.

3. Đã nghiên cứu phân lập và xác định cấu trúc hóa học của 17 hợp chất thứ cấp từ lá và cành của loài *S. attopuense*, trong đó có 4 hợp chất mới là syzyceroside A (SA1), syzyceroside B (SA2), syzyceroside C (SA3), syzyceroside D (SA4) và 13 hợp chất đã biết. Cả ba hợp chất mới SA1, SA2, SA3 thể hiện hoạt tính ức chế sự sản sinh NO trung bình với giá trị IC_{50} tương ứng 18,37, 31,23 và 35,12 μ M, còn hợp chất mới SA4 không thể hiện hoạt tính này.

6. Ưu điểm và nhược điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của luận án.

+ Ưu điểm của luận án:

- Về nội dung: luận án có đối tượng nghiên cứu tốt, các biện luận chứng minh cấu trúc rõ ràng, đáng tin cậy, có hàm lượng khoa học cao, đặc biệt là việc xác định được cấu trúc của 9 hợp chất mới rõ ràng, minh bạch.

- Về hình thức: luận án bố cục hợp lý, trình bày sạch đẹp, hình vẽ các công thức hóa học chi tiết, các hình phụ lục rõ ràng và rất ít lỗi chính tả.

+ Những điểm cần được bổ sung và sửa chữa để luận án hoàn thiện:

- Bổ sung vào Danh mục các chữ viết tắt (trang iii và iv) các ký hiệu GC-MS, Ac, Me, MeOH, PrOH, Me₂CO, EtOAc...

- Nên bổ sung vào mục 1.2 (trang 13, 14) tên khoa học đồng nghĩa của các loài *Syzygium cerasiforme*, *Syzygium bullockii* và *Syzygium attopuense*.

- Thống nhất sử dụng “Phân cận nước” (trang 28, 30)... với “Pha nước” (sơ đồ trang 29, 30) hoặc “Lớp nước” (sơ đồ trang 36).

- Tên của hợp chất SP3 sửa là 2 α ,3 β ,6 α -trihydroxylup-20(29)-en-28-oic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester (trang 91, 93).

- Thống nhất cấu trúc hóa học của chất SP11 ở Hình 4.59 (trang 102) và Hình 4.63 (trang 103).

- Sửa “Trong số 17 chất phân lập từ cận nước của loài *S. attopuense*....” thành “Trong số 17 chất phân lập từ cận ethyl acetate của loài *S. attopuense*....” (dòng 101, trang 113).

- Bổ sung phổ UV của các chất mới SL1 và SL2 vào Phụ lục.

- Chỉnh sửa một số lỗi chính tả còn tồn tại trong luận án.

7. Nội dung luận án đã được công bố trên tạp chí, kỷ yếu hội nghị khoa học nào và giá trị khoa học của các công trình đã công bố.

Nội dung của luận án được thể hiện qua 4 bài báo công bố trong năm 2023, trong đó có 3 bài báo khoa học đăng trên hai tạp chí quốc tế uy tín (*Chemistry & Biodiversity*, *Journal of Natural Medicine*) và 1 bài trong nước đăng trên tạp chí *Vietnam Journal of Chemistry*. Các công trình khoa học này có nội dung phù hợp với các kết quả nghiên cứu của luận án, phản ánh đúng nội dung chính của luận án.

8. Kết luận:

Với các kết quả đã đạt được, luận án của NCS. Bùi Hải Ninh đã đáp ứng đầy đủ yêu cầu về nội dung và hình thức của một Luận án Tiến sĩ Hóa học.

Bản tóm tắt tiếng Việt và tiếng Anh gồm 24 trang được trình bày theo đúng quy định đã nêu đầy đủ tính cấp thiết, phương pháp nghiên cứu, các kết quả chủ yếu và phản ánh trung thực các nội dung cơ bản của luận án.

Tôi đồng ý cho NCS. Bùi Hải Ninh được bảo vệ luận án ở Hội đồng chấm Luận án cấp Học viện để nhận học vị Tiến sĩ Hóa học.

Xác nhận của cơ quan công tác

(Ký, đóng dấu)



PHÓ HIỆU TRƯỞNG
PGS.TS. Nguyễn Hồng Liên

Hà Nội, ngày tháng năm 2024

Người nhận xét

(ký và ghi rõ họ tên)

TS. Lê Huyền Trâm

BẢN NHẬN XÉT LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN

Tên đề tài luận án: “Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO của ba loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry ở Việt Nam”

Chuyên ngành: Hóa Hữu cơ

Mã số: 9 44 01 14

Nghiên cứu sinh: Bùi Hải Ninh

Người hướng dẫn: GS.TS. Nguyễn Văn Tuyền

PGS.TS. Phan văn Kiệm

Người nhận xét: TS. Phạm Hải Yến

Cơ quan công tác: Viện Hóa sinh biển

Nội dung nhận xét:

1. Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài luận án

Chi *Syzygium* thuộc họ Sim (Myrtaceae) được biết đến là một chi thực vật có hoa. Chi này bao gồm khoảng hàng nghìn loài, nơi sống của chi này trải rộng từ Châu Phi, Madagascar, Đông Nam Á, và Thái Bình Dương. Chi này có độ đa dạng sinh học cao, có những loài còn chưa được mô tả về mặt phân loại thực vật. Hầu hết các loài là cây thường xanh và cây bụi.

Các loài thuộc chi *Syzygium* đã được nhiều nhà khoa học trên thế giới tập trung nghiên cứu. Đặc biệt, các nhà khoa học chủ yếu tập trung vào loài *Syzygium aromaticum*. Các nghiên cứu về thành phần hóa học của loài này đã chỉ ra sự có mặt của các phenolic, terpenoid, flavonoid, sterol v.v... Các hợp chất này thể hiện hoạt tính chống oxy hóa, kháng nấm, kháng khuẩn và tăng cường miễn dịch mạnh. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học về chi này ở Việt Nam. Đề tài luận án “Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO của ba loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry ở Việt Nam” với mục tiêu nghiên cứu làm rõ thành phần hóa học chủ yếu của ba loài: *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance)

Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry thu hái ở Việt Nam, đồng thời đánh giá hoạt tính ức chế sản sinh NO đối với tế bào RAW264.7 được kích thích bởi LPS trên mô hình *in vitro* của các hợp chất phân lập được có tính cấp thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn vì sự thành công của đề tài nghiên cứu giúp làm sáng tỏ tác dụng chữa bệnh của dược liệu, xác định được thành phần chính có tác dụng dược lý trong dược liệu.

2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo

Các nội dung nghiên cứu của luận án không trùng lặp với bất kỳ công trình công bố nào trong và ngoài nước.

Tài liệu tham khảo trích dẫn rõ ràng, trung thực bám sát nội dung cần chứng minh.

3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành

Các nội dung nghiên cứu của luận án gồm phân lập và xác định cấu trúc hóa học của 54 hợp chất phân lập được từ ba loài *S. cerasiforme*, *S. bullockii* và *S. attopense* bằng các phương pháp hóa lý hiện đại, đánh giá hoạt tính kháng viêm theo cơ chế ức chế sự sản sinh NO trên dòng tế bào đại thực bào chuột RAW264.7 bị kích thích bởi LPS. Nội dung nghiên cứu hoàn toàn phù hợp với tên đề tài luận án và phù hợp với chuyên ngành Hóa hữu cơ - mã số 9 44 01 14.

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu

Luận án đã sử dụng các phương pháp thường quy trong chiết xuất phân lập, thử hoạt tính sinh học và các phương pháp hiện đại (HR-MS, ESI-MS, 1D-NMR, 2D-NMR, CD...) để xác định cấu trúc hoá học. Nên các số liệu thực nghiệm trong luận án có độ tin cậy cao, chính xác và khoa học. Vì vậy luận án có tính chính xác và có độ tin cậy cao.

5. Kết quả nghiên cứu mới của tác giả

- Đây là nghiên cứu đầu tiên về thành phần hóa học và hoạt tính ức chế sự sản sinh NO trên dòng tế bào đại thực bào chuột RAW264.7 của 3 loài *S. cerasiforme*, *S. bullockii*, *S. attopense*.

- Đã phân lập và xác định được 2 hợp chất mới từ loài *S. cerasiforme*: SL1 (5,7-dihydroxy-2-isopropyl-6,8-dimethyl-4H chromen-4-one) và SL2 (5,7-dihydroxyflavanone 7-O- β -D-(6''-O-galloyl glucopyranoside). Cả hai hợp chất này đều thể hiện hoạt tính tốt với giá trị IC₅₀ tương ứng là 12,28 và 8,52 μ M.

- Đã phân lập và xác định được 3 hợp chất mới từ loài *S. bullockii* (syzybulloside A-C). Các hợp chất mới này đều thể hiện hoạt tính ức chế NO khá tốt với giá trị IC_{50} tương ứng là 11,58, 13,61 và 6,93, μM . Ngoài ra, hợp chất SP4 cũng thể hiện hoạt tính ức chế NO tốt với $IC_{50} = 7,09 \mu M$.

- Đã phân lập và xác định được 4 hợp chất mới từ loài *S. attopuense* (syzyceroside A-D). Trong đó 3 hợp chất SA1 (syzyceroside A), SA2 (syzyceroside B), SA3 (syzyceroside C) thể hiện hoạt tính trung bình còn SA4 (syzyceroside D) không thể hiện hoạt tính ức chế sự sản sinh NO.

6. Ưu điểm và nhược điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của luận án

Luận án trình bày logic, rõ ràng, rành mạch. Nghiên cứu sinh sử dụng nhiều phương pháp nghiên cứu hóa lý hiện đại để phân lập, xác định cấu trúc như phổ HR-MS, NMR, CD.

Một số góp ý:

- Cần rà soát lại lỗi chính tả, cách chữ và các thuật ngữ phản hoạt tính.
- Bổ sung chi tiết các thông số chạy cột HPLC phân lập chất (loại cột PLC, tốc độ dòng...).

7. Nội dung luận án đã được công bố trên tạp chí, kỷ yếu hội nghị khoa học nào và giá trị khoa học của các công trình đã công bố

Kết quả nghiên cứu của luận án đã được nghiên cứu sinh công bố 03 bài trên tạp chí uy tín thuộc danh mục SCIE (02 bài trên tạp chí Chemistry & Biodiversity, Q2, IF 2.745 và 01 bài trên tạp chí Journal of Natural Medicines, Q2, IF 3.192), 01 bài trên tạp chí quốc tế thuộc danh sách Scopus (Vietnam Journal of Chemistry). Nội dung của các bài báo này đều phản ánh trung thực các kết quả nghiên cứu của luận án. Đây là 4 tạp chí khoa học chuyên ngành uy tín nên các kết quả nghiên cứu của luận án có hàm lượng khoa học cao.

8. Kết luận chung cần khẳng định mức độ đáp ứng các yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ chuyên ngành. Bản tóm tắt luận án phản ánh trung thực nội dung cơ bản của luận án hay không; luận án có thể đưa ra bảo vệ cấp Học viện để nhận học vị tiến sĩ được hay không

Từ những cơ sở trên, tôi thấy đây là một luận án có mục đích rõ ràng, nội dung nghiên cứu tốt, kết quả thu được có độ tin cậy khoa học cao và có nhiều đóng góp mới vào nghiên cứu phân tích thành phần hóa học và hoạt tính kháng viêm của các hợp chất từ 3 loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. &

L.M.Perry ở Việt Nam. Luận án đáp ứng đầy đủ các yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ chuyên ngành Hoá Hữu cơ.

Bản tóm tắt luận án phản ánh trung thực nội dung cơ bản của luận án.

Luận án hoàn toàn xứng đáng được đưa ra bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Học viện để NCS. Bùi Hải Ninh nhận học vị Tiến sĩ Hóa học.

Hà Nội, ngày 15 tháng 01 năm 2024

Người nhận xét



TS. Phạm Hải Yến

Hà Nội, ngày 02 tháng 02 năm 2024

**QUYẾT NGHỊ CỦA
HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN**

Họ và tên NCS: Bùi Hải Ninh

Tên đề tài luận án: “Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO của ba loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopeuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry ở Việt Nam”.

Chuyên ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 9 44 01 14

Người hướng dẫn: GS.TS. Nguyễn Văn Tuyền và PGS.TS. Phan Văn Kiệm.

1) Kết quả bỏ phiếu đánh giá luận án của Hội đồng

Số phiếu hợp lệ: 7

Số phiếu không hợp lệ: 0

Số phiếu tán thành: 7

Số phiếu không tán thành: 0

Trong đó số phiếu xếp loại xuất sắc là: 07/7

2) Những kết luận khoa học cơ bản, những điểm mới, đóng góp mới của luận án

NCS đã tiến hành đề tài luận án với khối lượng công việc lớn, có chất lượng tốt đáp ứng yêu cầu khoa học của một luận án Tiến sĩ. Kết quả được tóm tắt lại trong 3 điểm đóng góp mới dưới đây:

- Luận án là công trình đầu tiên nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của 3 loài *S. cerasiforme*, *S. bullockii* và *S. attopeuense*.
- NCS đã phân lập và xác định cấu trúc 54 hợp chất từ ba loài thực vật nghiên cứu, cụ thể như sau:

Các kết quả mới của luận án :

- Từ loài *S. cerasiforme* đã phân lập và xác định cấu trúc 20 hợp chất (SL1-SL20), trong đó có 2 hợp chất mới: SL1 (5,7-dihydroxy-2-isopropyl-6,8-dimethyl-4H chromen-4-one) và SL2 (5,7-dihydroxyflavanone 7-O- β -D-(6"-O-galloyl glucopyranoside)



- Từ loài *S. bullockii* đã phân lập và xác định cấu trúc 17 hợp chất (SP1-SP17), trong đó có 3 hợp chất mới: SP1-SP3, được đặt tên là syzybulloside (A-C)

- Từ loài *S. attopuense* đã phân lập và xác định cấu trúc 17 hợp chất (SA1-SA17), bao gồm 4 chất mới (SA1-SA4) được đặt tên là syzyceroside A-D (SA1-SA4) và 13 hợp chất đã biết SA5-SA17

c) Luận án đã khảo sát đánh giá hoạt tính kháng viêm của 54 hợp chất phân lập được. Kết quả như sau:

- 6 hợp chất SL1, SL2, SL5, SL6, SL10, SL17 từ loài *S. cerasiforme* ức chế hiệu quả NO với nồng độ ức chế $IC_{50} = 6,69 - 12,28 \mu M$.

- 16 hợp chất phân lập từ loài *S. Bullockii* đều ức chế mạnh sự sản sinh NO với $IC_{50} = 1,42 - 13,70 \mu M$, thấp hơn nhiều so với đối chứng dương.

- 5 hợp chất phân lập từ loài *S. Attopuense*: SA1-SA3, SA5 và SA6 ức chế trung bình đối với sự sản sinh NO, $IC_{50} = 18,37 - 35,12 \mu M$.

Đây là các kết quả nghiên cứu mới có ý nghĩa khoa học và độ tin tưởng cao, có thể làm tiền đề để tiếp tục nghiên cứu và ứng dụng vào thực tế.

3) Cơ sở khoa học, độ tin cậy của những luận điểm và những kết luận nêu trong luận án

Dựa trên tổng quan tài liệu về tình hình nghiên cứu các loài thực vật tại Việt Nam và trên thế giới, NCS lựa chọn 3 loài *S. cerasiforme*, *S. bullockii* và *S. attopuense* làm đối tượng nghiên cứu.

Luận án sử dụng các phương pháp nghiên cứu thường quy, có độ tin cậy cao.

4) Ý nghĩa về lý luận, thực tiễn và những đề nghị sử dụng các kết quả nghiên cứu của luận án

Luận án đạt nhiều kết quả phong phú, góp phần bổ sung dữ liệu mới cho lĩnh vực hóa học các hợp chất thiên nhiên của Việt Nam và quốc tế.

Từ kết quả thử nghiệm hoạt tính cho thấy 5/9 hợp chất mới phân lập được SL1, SL2, syzybulloside A-C có hoạt tính ức chế sự sản sinh NO tốt, do vậy cần tiếp tục tiến hành các nghiên cứu sâu hơn để có thể sử dụng chúng trong lĩnh vực bảo vệ sức khỏe.

5) Những thiếu sót về nội dung và hình thức của luận án

-NCS bổ sung, chỉnh sửa theo các góp ý của thành viên hội đồng.

6) Mức độ đáp ứng các yêu cầu của luận án

Luận án hoàn toàn đáp ứng yêu cầu về số lượng, chất lượng của một luận án Tiến sĩ.

7) Những điểm cần bổ sung, sửa chữa (nếu có) trước khi nộp luận án cho Thư viện Quốc gia Việt Nam

NCS sửa lại các nội dung theo góp ý ở trên của các thành viên Hội đồng.

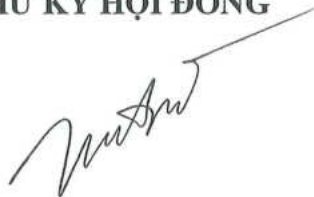
8) Kiến nghị của Hội đồng về việc công nhận trình độ và cấp bằng tiến sĩ cho nghiên cứu sinh

Hội đồng thống nhất kết quả nghiên cứu sinh xứng đáng được nhận học vị Tiến sĩ.

9) Nghị quyết phải ghi rõ số thành viên Hội đồng nhất trí thông qua bằng biểu quyết công khai

Nghị quyết của Hội đồng đã được 7/7 thành viên Hội đồng đồng ý thông qua.

THƯ KÝ HỘI ĐỒNG



PGS.TS. Đặng Thị Tuyết Anh

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG



GS. TS. Ngô Quốc Anh

**XÁC NHẬN CỦA
HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ**



**KT. GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC**



Nguyễn Thị Trung



Hà Nội, ngày 02 tháng 02 năm 2024

**BIÊN BẢN CỦA
HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN**

Họ và tên NCS: Bùi Hải Ninh

Tên đề tài luận án: “Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO của ba loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopeuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry ở Việt Nam”.

Chuyên ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 9 44 01 14

Người hướng dẫn: GS.TS. Nguyễn Văn Tuyền và PGS.TS. Phan Văn Kiệm

Đại biểu tham dự:

- TS. Nguyễn Thị Trung, Phó Giám đốc Học viện KHCN,
- PGS.TS. BS. Phạm Văn Linh - Phó Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Hải Phòng.

Quyết định thành lập Hội đồng bảo vệ luận án Tiến sĩ cấp Học viện: Số 1493/QĐ-HVKHCN ngày 22/12/2023 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ.

Thời gian tổ chức: 9 giờ 00 phút thứ 6 ngày 2/2/2023.

Địa điểm tổ chức: Phòng họp 1704, Tòa nhà Ươm tạo Công nghệ, Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội.

Phần I. Thành phần tham dự

1. Hội đồng

1. GS. TS. Ngô Quốc Anh, chuyên ngành Hóa hữu cơ, Viện Hóa học-Viện Hàn lâm KHCN Việt Nam, Chủ tịch Hội đồng.
2. PGS. TS. Vũ Đình Hoàng, chuyên ngành Hóa hữu cơ, Trường Hóa và Khoa học sự sống, Đại học Bách Khoa Hà Nội, Phản biện 1.
3. PGS. TS. Phạm Thế Chính, chuyên ngành Hóa hữu cơ, Trường Đại học Khoa học -Đại học Thái Nguyên, Phản biện 2.
4. PGS. TS. Lê Thị Huyền, chuyên ngành Hóa hữu cơ, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội, Phản biện 3.



5. PGS.TS. Đặng Thị Tuyết Anh, chuyên ngành Hóa hữu cơ, Viện Hóa học - Viện Hàn lâm KHCN Việt Nam, Ủy viên-Thư ký.
6. TS. Lê Huyền Trâm, chuyên ngành Hóa hữu cơ, Trường Hóa và Khoa học sự sống- Đại học Bách khoa Hà Nội, Ủy viên.
7. TS. Phạm Hải Yến, chuyên ngành Hóa hữu cơ, Viện Hóa sinh biển- Viện Hàn lâm KHCN Việt Nam, Ủy viên.

2. **CV. Nguyễn Thị Thanh Ngân** đại diện cơ sở đào tạo tuyên bố lý do, đọc quyết định của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc thành lập Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện và đề nghị Chủ tịch Hội đồng điều khiển phiên họp.
3. **GS. TS. Ngô Quốc Anh** -Chủ tịch Hội đồng công bố danh sách thành viên có mặt, thông qua chương trình buổi bảo vệ, đề nghị Thư ký thông báo các điều kiện chuẩn bị cho buổi bảo vệ và đọc lý lịch khoa học của NCS
4. Thư ký thông báo các điều kiện cho buổi bảo vệ
 - + Đã tập hợp đầy đủ 07 bản nhận xét luận án của các thành viên trong Hội đồng;
 - + Đã có giấy xác nhận của các đồng tác giả cho phép NCS được sử dụng bài báo;
 - + Luận án, thông tin tóm tắt về những đóng góp mới của luận án tiến sĩ được đăng trên website của Bộ Giáo dục và Đào tạo ngày 29/12/2023 và website của Học viện Khoa học và Công nghệ ngày 29/12/2023;
 - + Tin về ngày bảo vệ đã được đăng trên website của Học viện Khoa học và Công nghệ ngày 9/1/2024;
 - + Chứng chỉ tiếng anh IELTS 6.0, cấp ngày 29/11/2018.
 - + Đọc bảng điểm của NCS;
 - + Đọc bản lý lịch khoa học của NCS;Về thời gian thực hiện: NCS đã bảo vệ luận án tiến sĩ cấp cơ sở ngày 10/10/2023, 02 phản biện độc lập đồng ý cho NCS bảo vệ luận án cấp học viện. NCS bảo vệ cấp học viện vào thời gian 3 năm 2 tháng.
5. **Chủ tịch Hội đồng** hỏi ý kiến các thành viên hội đồng và những người tham dự về lý lịch khoa học và quá trình đào tạo của nghiên cứu sinh. Các thành viên không có ý kiến thắc mắc. Chủ tịch hội đồng đề nghị NCS Bùi Hải Ninh trình bày nội dung luận án tiến sĩ trong thời gian không quá 30 phút.
6. Nghiên cứu sinh trình bày nội dung luận án trong thời gian 30 phút.
7. Các phản biện đọc nhận xét và đặt câu hỏi. NCS trả lời ngay các câu hỏi của phản biện
 - **PGS. TS. Vũ Đình Hoàng (Phản biện 1)** đọc bản nhận xét phản biện.
 - Nội dung bản nhận xét: Luận án có nội dung khoa học phong phú, khối lượng nghiên cứu lớn với nhiều kết quả mới có ý nghĩa khoa học. Luận án có bố cục hợp

lý, trình bày đẹp, ít lỗi. Kết quả luận án được đăng trên các tạp chí chuyên ngành uy tín trong và ngoài nước, bao gồm 3 bài trên tạp chí ISI và 1 bài trên scopus, các bài báo đều có giá trị khoa học cao. Luận án đáp ứng đầy đủ yêu cầu của một luận án tiến sĩ chuyên ngành. Tóm tắt luận án phản ánh trung thành nội dung cơ bản của luận án. Luận án có thể bảo vệ cấp Học viện và nhận học vị Tiến sĩ.

- Các góp ý chỉnh sửa được ghi trong bản nhận xét:

- + Kiểm tra lại cấu hình chất SL11 (trang 65) so với chất trong tài liệu tham khảo;
- + Kiểm tra lại hằng số tương tác giữa H-7 và H-8 của hợp chất SA2 trong bảng 4.33 (trang 117);

- + Bổ thuật ngữ “Vô định hình”, trong nhận diện hình thái chất phân lập và bổ thuật ngữ “tính toán theo lý thuyết” trong tính toán khối lượng phân tử các chất phân lập.

- Một số câu hỏi như sau:

- 1) Hợp chất SL11, nhóm acetat có cấu hình alpha hay beta? Vì sao chứng minh được cấu hình đó.
- 2) Các hợp chất flavanone có hoạt tính ức chế tốt hơn so với các hợp chất flavone. NCS hãy giải thích nhận định này?

➤ **PGS. TS. Phạm Thế Chính (Phản biện 2)** đọc bản nhận xét phản biện.

- Đồng ý với các nhận xét góp ý của Phản biện 1. Luận án có khối lượng công việc lớn. Các số liệu được phân tích công phu, tỉ mỉ, logic. Luận án đạt được kết quả rất đáng ghi nhận. Bản tóm tắt luận án phản ánh kết quả trung thực của luận án. Luận án có 4 công trình công bố trên các tạp chí chuyên ngành uy tín trong và ngoài nước thuộc danh mục ISI và scopus. Số lượng và chất lượng đều đạt ở ngưỡng cao so với yêu cầu của luận án tiến sĩ theo quy chế của Bộ Giáo dục và Đào tạo. Các kết quả thu được của luận án phù hợp với chuyên ngành hóa hữu cơ và đáp ứng yêu cầu của luận án tiến sĩ hóa học. Người nhận xét đồng ý cho NCS bảo vệ luận án cấp Học viện và nhận học vị Tiến sĩ.

- Một số góp ý chỉnh sửa luận án được nêu trong bản nhận xét:

- + Mục 1.2. trong tổng quan giới thiệu về 3 đối tượng nghiên cứu còn ít thông tin, chưa nhận mạnh được hết tại sao phải nghiên cứu 3 loài này. Bổ sung thêm lý do chọn đối tượng nghiên cứu.

- + Chỉnh sửa lại tên bị sai trong các phân đoạn SLD1A-SLD1F thành SLD3A-SLD3F trong hình 3.1 sơ đồ phân lập loài *S.cerasiforme*.

- +Bổ sung các thêm bình luận sâu hơn về các kết quả nghiên cứu cấu trúc hóa học và hoạt tính ức chế NO trong mục 4.1, 4.2 và 4.3.

- Một số câu hỏi:

1) Kết luận về liên quan cấu trúc – tác dụng về khung flavanone và flavone đã có những tài liệu nào công bố chưa?

➤ **PGS. TS. Lê Thị Huyền (Phản biện 3)** nhận xét:

- Luận án được thiết kế tốt, có nội dung nghiên cứu rõ ràng, phương pháp nghiên cứu hiện đại, có độ tin cậy cao. Luận án thu được nhiều kết quả có ý nghĩa, số lượng các hợp chất được phân lập và xác định cấu trúc khá lớn, trong đó có 9 hợp chất mới. Nhiều hợp chất có hoạt tính ức chế sản sinh NO được phát hiện từ 3 loài nghiên cứu. Những đóng góp này làm cơ sở khoa học tốt cho các nghiên cứu tiếp theo và có giá trị tham khảo. Các kết quả thu được của luận án phù hợp với chuyên ngành hóa hữu cơ và đáp ứng yêu cầu của luận án tiến sĩ hóa học. Đồng ý cho NCS bảo vệ luận án cấp Học viện và nhận học vị Tiến sĩ.

- Một số góp ý chỉnh sửa luận án được nêu trong bản nhận xét:

+ Bổ sung độ bội tín hiệu trong phổ proton

+ Tên hợp chất SA2

- Câu hỏi:

1) Lý do chọn hoạt tính kháng viêm để nghiên cứu hoạt tính các hợp chất phân lập được.

2) Xác định cấu trúc bằng phổ CD, khi nào dùng?

3) Hiệu ứng cotton là như thế nào?

8. Tác giả luận án trả lời các câu hỏi của phản biện:

- Phản biện 1:

1) Hợp chất SL11, nhóm acetat có cấu hình beta dựa vào so sánh dữ liệu phổ phù hợp với hợp chất đã công bố về cấu hình của hợp chất Grasshoper ketone.

2) Thông qua kết quả thử hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của các hợp chất phân lập được từ ba loài Syzygium NCS nhận thấy các hợp chất có cấu trúc khung flavanone có hoạt tính tốt hơn các hợp chất khung flavone nên đã đưa ra nhận định trên. Đây là nhận định bước đầu và sẽ tìm thêm các tài liệu để khẳng định thêm về nhận định trên.

- Phản biện 2:

1) Hiện tại chưa có tài liệu nào đưa ra khẳng định trên. NCS sẽ tìm thêm tài liệu để có thể đưa ra nhận định để làm cơ sở cho các nghiên cứu sau này. Hơn nữa, qua tìm hiểu tài liệu về thử hoạt tính kháng viêm thông qua đánh giá khả năng ức chế sự sản sinh NO của các hợp chất phân lập từ các loài Syzygium thì có rất ít tài liệu công bố.

- Phản biện 3:

1) Qua tìm hiểu tài liệu, việc thử nghiệm hoạt tính kháng viêm đối với các hợp chất phân lập được từ các loài thuộc chi Syzygium trên thế giới còn hạn chế đặc biệt là

hoạt tính ức chế sự sản sinh NO. Các thử nghiệm hoạt tính chủ yếu là hoạt tính chống oxy hoá, hoạt tính kháng khuẩn, chống ung thư và trị bệnh tiểu đường. Vì vậy, NCS đã lựa chọn thử nghiệm hoạt tính kháng viêm để đóng góp thêm vào kho tàng dữ liệu về hoá học các hợp chất thiên nhiên.

2) Phổ CD được sử dụng để xác định cấu hình tuyệt đối của các hợp chất có trung tâm lập thể và có gắn nhóm mang màu hoặc nhóm có chứa các dị tố N, S.

3) Hiệu ứng cotton biểu diễn sự phụ thuộc của bước sóng vào đường cong lưỡng sắc tròn trong vùng lân cận của dải hấp thụ. Nếu bước sóng giảm, góc quay cực tăng đến cực đại rồi giảm về giá trị 0 ở bước sóng mà tại đó xảy ra độ hấp thụ cực đại. Khi bước sóng giảm hơn nữa, góc quay sẽ có giá trị âm cho đến khi đạt cực tiểu và sau đó lại tăng lên. Mô hình này gọi là hiệu ứng Cotton.

9. Các thành viên khác trong Hội đồng đưa ra ý kiến nhận xét và đặt câu hỏi

➤ **TS. Lê Thị Huyền Trâm (Ủy viên)** nhận xét:

- Luận án có đối tượng nghiên cứu tốt, các biện luận chứng minh cấu trúc rõ ràng, đánh tin cậy, có hàm lượng khoa học cao, đặc biệt là việc xác định cấu trúc của 9 hợp chất mới, minh bạch. Luận án có bố cục hợp lý, trình bày sạch đẹp, hình vẽ các công thức hóa học chi tiết, các phụ lục hình rất rõ ràng và rất ít lỗi chính tả.

- Một số góp ý chỉnh sửa luận án được nêu trong bản nhận xét:

+ Bổ sung vào danh mục các chữ viết tắt (trang iii và iv), các ký hiệu GC-MS, Ac, Me, MeOH, PrOH, Me₂CO, EtOAc,...

+ Nên bổ sung vào mục 1.2 (trang 13 và 14) tên khoa học đồng nghĩa của 3 loài *S. cerasiforme*, *S. bullockii* và *S. attopeuense*.

+ Thống nhất sự dụng cụm từ “phần cạn nước” (trang 28, 30)... với pha nước (sơ đồ trang 29, 30) hoặc lớp nước (sơ đồ trang 36).

+ Sửa một số lỗi sai in ấn như tên của hợp chất SP3 trong trang 93; “cạn nước” thành “cạn ethyl acetate” trong trang 113.

+ Bổ sung phổ UV của các hợp chất mới SL1 và SL2 vào phụ lục.

- Câu hỏi:

1) Phần đối chứng dương cho hoạt tính kháng viêm có 2 đối chứng? Giải thích? Đối chứng sau?

2) Giải thích thời gian chiết siêu âm khác nhau với cùng một khối lượng chất nghiên cứu? Lỗi đánh máy.

Trả lời:

1) Trong thử nghiệm hoạt tính kháng viêm với các hợp chất phân lập được từ 2 loài đầu tiên là *S. cerasiforme* và *S. bullockii* sử dụng đối chứng dương là L-NNMA, NCS nhận thấy giá trị IC₅₀ của chứng dương là 33,38 μ M khá cao vì vậy khoảng để có thể đánh giá hoạt tính không rộng để xác định được khả năng ức chế NO của các hợp chất. Vì vậy đến loài thứ 3 là *S. attopeuense*, NCS đã lựa chọn đối chứng

duyệt là Desamethasone có $IC_{50} = 15,37 \mu M$ thấp hơn nhiều so với L-NNMA để tăng khoảng đánh giá hoạt tính.

2) Đây là lỗi đánh máy và NCS sẽ xem lại để sửa cho chính xác.

➤ **TS. Phạm Hải Yên (Ủy viên)** nhận xét:

- Luận án trình bày logic, rõ ràng, rành mạch. Nghiên cứu sinh sử dụng nhiều phương pháp nghiên cứu hóa lý hiện đại để phân lập, xác định cấu trúc. Kết quả luận án có 3 công bố đăng trên tạp chí SCIE và 1 bài trên scopus, các bài báo đều có giá trị khoa học cao. Luận án đáp ứng đầy đủ yêu cầu của một luận án tiến sĩ chuyên ngành. Tóm tắt luận án phản ánh trung thành nội dung cơ bản của luận án. Luận án có thể bảo vệ cấp Học viện và nhận học vị Tiến sĩ.

- Một số góp ý chỉnh sửa luận án được nêu trong bản nhận xét:

+ Rà soát lại lỗi chính tả, lỗi trình bày, các thuật ngữ phản hoạt tính sinh học ;

+ Bổ sung chi tiết các thông số chạy cột HPLC phân lập chất (loại cột PLC, tốc độ dòng,...)

➤ **PGS. TS. Đặng Thị Tuyết Anh (Ủy viên – Thư ký)**

- Đồng ý với nhận xét của các thành viên hội đồng. Luận án có đối tượng nghiên cứu tốt, các biện luận chứng minh cấu trúc rõ ràng, đánh tin cậy, có hàm lượng khoa học cao, đặc biệt là việc xác định cấu trúc của 9 hợp chất mỗi ràng, minh bạch. Luận án có bố cục hợp lý, trình bày sạch đẹp, hình vẽ các công thức hóa học chi tiết, rất rõ ràng và rất ít lỗi chính tả. Kết quả luận án được công bố trên 4 tạp chí thuộc danh mục ISI và scopus, đáp ứng yêu cầu của một luận án tiến sĩ chuyên ngành hóa hữu cơ. Luận án xứng đáng được bảo vệ cấp Học viện và nhận học vị Tiến sĩ.

- Câu hỏi:

1). NCS sử dụng rất nhiều phương pháp sắc ký: sắc ký lớp mỏng TLC; sắc ký cột Silica gel CC, pha đảo RP-18, trao đổi ion và sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC để phân lập các hợp chất. NCS cho biết lý do lựa chọn các PP này, ưu nhược điểm của từng phương pháp.

- Khi tiến hành phân lập các hợp chất, NCS đã phân lập các cặn chiết có độ phân cực khác nhau và do đó đã lựa chọn các phương pháp khác nhau để phân tách được hiệu quả hơn, tùy chất có độ phân cực khác nhau. Ví dụ: sắc ký pha thường sẽ cho hiệu quả tách tốt với các chất có độ phân cực kém, ngược lại sắc ký pha đảo hiệu quả với các chất có độ phân cực cao. Sắc ký lỏng hiệu năng cao là kỹ thuật hiện đại để điều chế các chất sạch dựa vào khảo sát thời gian lưu của các chất khác nhau. Thời gian khảo sát để lựa chọn điều kiện điều chế chất tinh khiết bằng HPLC nhanh hơn và hiệu quả hơn.

➤ **GS. TS. Ngô Quốc Anh (Chủ tịch)** Nhận xét:

- Luận án hoàn thành một khối lượng công việc lớn, thu được nhiều kết quả khoa học có giá trị, đáp ứng đầy đủ yêu cầu, hình thức và nội dung của luận án tiến sĩ.

Bản tóm tắt luận án phản ánh trung thành nội dung cơ bản của luận án. Tôi đồng ý để NCS bảo vệ luận án cấp Học viện và nhận học vị Tiến sĩ.

- NCS đã trả lời tương đối các câu hỏi của Hội đồng và yêu cầu NCS sẽ hoàn thiện luận án theo góp ý của Hội đồng và cần tìm hiểu thêm để có kiến thức đầy đủ và hoàn thiện hơn nữa.

10. PGS. TS. Phan Văn Kiệm đại diện tập thể hướng dẫn phát biểu ý kiến bằng văn bản.

Phần II: Hội đồng họp riêng để bầu ban kiểm phiếu, bỏ phiếu kín và thảo luận thông qua quyết nghị của Hội đồng

Hội đồng nhất trí bầu Ban kiểm phiếu bao gồm:

PGS. TS. Phạm Thế Chính - Trưởng ban

PGS. TS. Đặng Thị Tuyết Anh - Ủy viên

TS. Lê Huyền Trâm- Ủy viên

Phần III:

1. PGS. TS. Phạm Thế Chính- Trưởng ban kiểm phiếu công bố kết quả đánh giá luận án

- Số phiếu hợp lệ: 7
- Số phiếu không hợp lệ: 0
- Số phiếu tán thành: 7
- Số phiếu không tán thành: 0
- Trong đó, số phiếu xếp loại xuất sắc là: 07/7

2. Chủ tịch Hội đồng đọc quyết nghị của Hội đồng

3. Chủ tịch Hội đồng tuyên bố Hội đồng đã hoàn thành nhiệm vụ và trao lại quyền điều khiển cho Cơ sở đào tạo.

4. TS. Nguyễn Thị Trung đại diện cơ sở đào tạo phát biểu ý kiến.

5. PGS.TS.BS. Phạm Văn Linh đại diện cơ quan của NCS phát biểu ý kiến.

THƯ KÝ HỘI ĐỒNG



PGS.TS. Đặng Thị Tuyết Anh

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG



GS. TS. Ngô Quốc Anh

**XÁC NHẬN CỦA
HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ**



Nguyễn Thị Trung



**BẢN GIẢI TRÌNH CHỈNH SỬA, BỔ SUNG LUẬN ÁN TIẾN SĨ
CẤP HỌC VIỆN**

Ngày 02 tháng 02 năm 2024, Học viện Khoa học và Công nghệ đã tổ chức đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện cho nghiên cứu sinh Bùi Hải Ninh theo Quyết định số 1493/QĐ-HVKHCN ngày 22 tháng 12 năm 2023 của Giám đốc Học viện.

Đề tài: Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế NO của ba loài *Syzygium cerasiforme* (Blume) Merr. & L.M.Perry, *Syzygium bullockii* (Hance) Merr. & L.M.Perry và *Syzygium attopuense* (Gagnep.) Merr. & L.M.Perry ở Việt Nam

Ngành: Hoá hữu cơ Mã số: 9 44 01 14

Người hướng dẫn khoa học: GS.TS. Nguyễn Văn Tuyền,

PGS.TS. Phan Văn Kiệm.

Theo Biên bản của Hội đồng, NCS phải bổ sung và chỉnh sửa luận án các điểm sau đây:

STT	Nội dung đề nghị chỉnh sửa, bổ sung	Nội dung đã được chỉnh sửa, bổ sung (Ghi rõ số trang/chương/mục đã được chỉnh sửa)
1	Kiểm tra lại cấu hình chất SL11 (trang 65) so với chất trong tài liệu tham khảo; kiểm tra lại hằng số tương tác giữa H-7 và H-8 của hợp chất SA2 trong bảng 4.33 (trang 117)	NCS đã chỉnh sửa theo góp ý
2	Bỏ thuật ngữ “Vô định hình”, trong nhận diện hình thái chất phân lập và bỏ thuật ngữ “tính toán theo lý thuyết” trong tính toán khối lượng phân tử các chất phân lập.	NCS đã bỏ các thuật ngữ theo góp ý
3	Mục 1.2. trong tổng quan giới thiệu về 3 đối tượng nghiên cứu còn ít thông tin, chưa nhấn mạnh được hết tại sao phải nghiên cứu 3 loài này. Bổ sung thêm lý do chọn đối tượng nghiên cứu	NCS đã bổ sung
4	Chỉnh sửa lại tên bị sai trong các phân đoạn SLD1A-SLD1F thành SLD3A-SLD3F trong hình 3.1 sơ đồ phân lập loài <i>S.cerasiforme</i>	NCS đã chỉnh sửa lại trong hình 3.1 trang 29.
5	Bổ sung các thêm bình luận sâu hơn về các kết quả nghiên cứu cấu trúc hóa học và hoạt tính ức chế NO trong mục 4.1, 4.2 và 4.3	NCS đã bổ sung thêm về đánh giá hoạt tính sinh học.

6	Bổ sung độ bội tín hiệu trong phổ Proton	NCS đã rà soát và bổ sung.
7	Bổ sung vào danh mục các chữ viết tắt (trang iii và iv), các ký hiệu GC-MS, Ac, Me, MeOH, PrOH, Me ₂ CO, EtOAc,...	NCS đã bổ sung
8	Nên bổ sung vào mục 1.2 (trang 13 và 14) tên khoa học đồng nghĩa của 3 loài <i>S. cerasiforme</i> , <i>S. bullockii</i> và <i>S. attopeuense</i> .	Vì số lượng các synonym của cả 3 loài là rất nhiều nên không cần thiết phải ghi hết các synonym. Sử dụng accepted name là hoàn toàn đầy đủ.
9	Thống nhất sự dụng cụm từ “phần cạn nước” (trang 28, 30)... với pha nước (sơ đồ trang 29, 30) hoặc lớp nước (sơ đồ trang 36).	NCS đã thống nhất thuật ngữ “cạn nước” trong các sơ đồ trang 29, 30, 32, 35
10	Sửa một số lỗi sai in ấn như tên của hợp chất SP3 trong trang 93; “cạn nước” thành “cạn ethyl acetate” trong trang 113	NCS đã sửa lại
11	Bổ sung phổ UV của các hợp chất mới SL1 và SL2 vào phụ lục	NCS đã bổ sung
12	Rà soát lại lỗi chính tả, lỗi trình bày, các thuật ngữ phần hoạt tính sinh học	NCS đã chỉnh sửa
13	Bổ sung chi tiết các thông số chạy cột HPLC phân lập chất (loại cột HPLC, tốc độ dòng,...)	Vì các thông số chung chạy cột đã được trình bày trong phần phương pháp nên NCS xin phép không viết lại, NCS chỉ viết những điểm khác như tỉ lệ dung môi.

Nghiên cứu sinh chân thành cảm ơn Quý thầy, cô trong Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện đã góp ý và tạo cơ hội cho NCS hoàn thiện luận án của mình.

Xin trân trọng cảm ơn./.

Hà Nội, ngày 20 tháng 02 năm 2024

TẬP THỂ HƯỚNG DẪN
(Ký và ghi rõ họ tên)

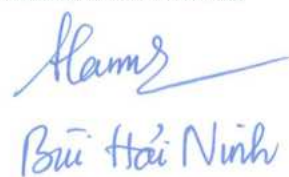
NGHIÊN CỨU SINH



GS.TS. Nguyễn Văn Tuyền



PGS.TS. Phan Văn Kiệm



Bùi Hải Ninh

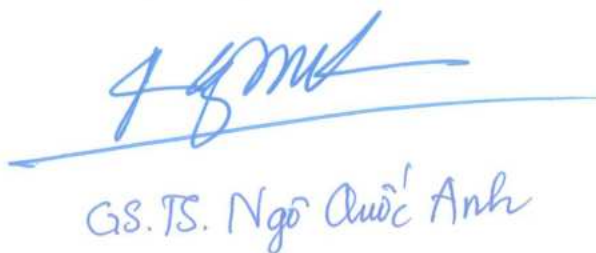
**XÁC NHẬN CỦA HỌC VIỆN
KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ**

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG

**KT. GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC**



Nguyễn Thị Trung



GS.TS. Ngô Quốc Anh