

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

**VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM**

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



PHẠM VĂN HUYỀN

**NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HOÁ HỌC VÀ HOẠT TÍNH
SINH HỌC CỦA HAI LOÀI MỘC LAN LÂM ĐỒNG (*MAGNOLIA
LAMDONGENSIS*) VÀ MỘC LAN TIẾP (*MAGNOLIA TIEPII*)**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Ngành: Hoá học các hợp chất thiên nhiên

Mã số: 9 44 01 17

Hà Nội - Năm 2024

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

Người hướng dẫn khoa học:

1. Người hướng dẫn khoa học 1: TS. Nguyễn Hữu Toàn Phan – Viện Nghiên cứu Khoa học Tây Nguyên
2. Người hướng dẫn khoa học 2: TS. Nguyễn Thị Diệu Thuần – Viện Nghiên cứu Khoa học Tây Nguyên

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện họp tại Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam vào hồi giờ, ngày tháng năm 2024.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Học viện Khoa học và Công nghệ
2. Thư viện Quốc gia Việt Nam

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của luận án

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu tập trung vào thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của các hợp chất phân lập từ chi *Magnolia*. Với giá trị to lớn của chúng trong các hệ thống chăm sóc sức khỏe truyền thống, một số loài thuộc chi này tiếp tục là đối tượng của nhiều điều tra về dược lý và hóa thực vật trong 20 năm qua. Tuy nhiên, các nghiên cứu về các hướng này đối với các loài thuộc chi *Magnolia* ở trong nước là chưa nhiều.

Quá trình điều tra, sàng lọc nguồn tài nguyên dược liệu tỉnh Lâm Đồng theo định hướng hoạt tính sinh học như hoạt tính kháng ung thư, kháng viêm, chống oxy hoá... nhằm phát triển các loài dược liệu có giá trị cao, đã phát hiện và công bố một số loài, trong đó hai loài *Magnolia lamdongensis* và *Magnolia tiepii* thuộc chi *Magnolia* (Mộc lan) được công bố vào năm 2015 và chưa có công bố về thành phần hoá học và hoạt tính sinh học từ hai loài này. Các kết quả nghiên cứu về thực vật, hoạt tính sinh học của hai loài này sẽ góp phần định hướng phát triển nguồn nguyên liệu dược, phát triển vùng bảo tồn, nuôi trồng và góp phần mang lại những hiệu quả kinh tế xã hội tích cực, cung cấp các sản phẩm dược phục vụ chăm sóc sức khỏe cộng đồng. Vì vậy, tôi chọn đây là hai đối tượng để thực hiện đề tài “**Nghiên cứu thành phần hoá học và hoạt tính sinh học của hai loài Mộc lan lâm đồng (*Magnolia lamdongensis*) và Mộc lan tiệp (*Magnolia tiepii*)**”.

2. Mục tiêu nghiên cứu của luận án

Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của loài *M. lamdongensis* phân bố tại huyện Lâm Hà, tỉnh Lâm Đồng và loài *M. tiepii* phân bố tại huyện Khánh Vĩnh, tỉnh Khánh Hoà.

3. Các nội dung nghiên cứu chính của luận án

- Phân lập các hợp chất từ lá cây *M. lamdongensis* và *M. tiepii*.
- Xác định cấu trúc hóa học của các hợp chất phân lập được.
- Khảo sát một vài hoạt tính của một số hợp chất được phân lập.

Bố cục của luận án: Luận án bao gồm 146 trang với 36 bảng, 107 hình và 153 tài liệu tham khảo. Luận án bao gồm 4 chương: Mở đầu (1 trang), Chương 1: Tổng quan (28 trang); Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (7 trang); Chương 3: Thực nghiệm (16 trang), Chương 4: Kết quả và thảo luận (77 trang); Kết luận và kiến nghị (2 trang); Những đóng góp mới và Các bài báo liên quan đến luận án (1 trang); Tài liệu tham khảo (14 trang); Phụ lục (239 trang).

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

Bao gồm phần tổng quan về đặc điểm thực vật, phân bố, các nghiên cứu trong nước và quốc tế về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của chi *Magnolia*.

1.1. Giới thiệu chung về chi *Magnolia*

1.1.1. Đặc điểm thực vật, phân bố

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

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

Ba mục này (1.1.1-1.1.3) giới thiệu về đặc điểm thực vật, phân bố, công dụng của một số loài *Magnolia* theo y học cổ truyền và trình bày các nghiên cứu về thành phần hóa học. Qua tổng hợp tài liệu, từ chi *Magnolia* hiện có khoảng khoảng 600 hợp chất được phân lập và được trình bày theo các nhóm hợp chất như sau: Các hợp chất alkaloid (1-49), lignan và neolignan (50-318), flavonoid (319-344), phenylethanoid glycoside (345-377), phenolic và phenolic glycoside (378-437), terpenoid (438-574), tinh dầu (597-614) và các hợp chất khác (575-596).

Trong số các hợp chất đã phân lập từ chi *Magnolia*, các hợp chất lignan và neolignan loại tetrahydrofurofuran và tetrahydrofurofuran chiếm phần lớn.

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

Với những tác dụng chữa bệnh truyền thống của một số loài *Magnolia*, trong hai thập niên qua, nhiều hợp chất chiết xuất từ chi này đã được nghiên cứu về tác dụng dược lý. Ngoài các hoạt tính được thử nghiệm phổ biến trên các hợp chất thiên nhiên như hoạt tính gây độc tế bào, kháng viêm, kháng khuẩn, kháng oxy hoá, kháng tiểu đường các nhà khoa học còn ghi nhận các tác dụng bảo vệ thần kinh, kháng dị ứng, kháng nấm, chống sốt rét... từ các hợp chất phân lập được.

1.2. Giới thiệu về hai loài nghiên cứu

Hai loài *Magnolia lamdongensis* và *Magnolia tiepii* được công bố vào năm 2015, trong đó *Magnolia lamdongensis* là loài đặc hữu của Việt Nam.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu lá cây *M. lamdongensis* được thu hái tại đèo Phú Sơn, huyện Lâm Hà, tỉnh Lâm Đồng vào tháng 9 năm 2020. Mẫu lá cây *M. tiepii* được thu hái tại đèo Khánh Vĩnh, huyện Khánh Vĩnh, tỉnh Khánh Hòa vào tháng 5 năm 2021. Tên khoa học được định danh bởi TS. Nông Văn Duy, Viện Nghiên cứu Khoa học Tây Nguyên (một trong những người công bố và đặt tên). Mẫu tiêu bản (TN3/163) và (TN/227) được lưu tại Viện Nghiên cứu Khoa học Tây Nguyên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. *Phương pháp thu mẫu nghiên cứu và giám định tên khoa học: Mẫu nghiên cứu được các chuyên gia thực vật học thu thập, xử lý sơ bộ, chụp ảnh, làm tiêu bản, giám định tên khoa học và lưu trữ các thông tin.*

2.2.2. *Phương pháp xử lý mẫu và tạo dịch chiết phục vụ cho phân lập các hợp chất và thử hoạt tính sinh học: phơi khô, cân, chiết cao tổng, chiết phân đoạn.*

2.2.3. *Các phương pháp phân lập các hoạt chất: Sử dụng phương pháp sắc ký lớp mỏng và sắc ký cột.*

2.2.4. Phương pháp xác định cấu trúc hóa học của các hoạt chất: Sử dụng các phương pháp phổ hiện đại như: NMR, MS, IR, CD...

2.2.5. Phương pháp đánh giá hoạt tính sinh học

Phần này trình bày hóa chất, thiết bị và phương pháp thực hiện thử hoạt tính kháng oxy hoá, hoạt tính kháng viêm *in vitro*, hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase và hoạt tính gây độc tế bào trên cao tổng và một số hợp chất tinh sạch.

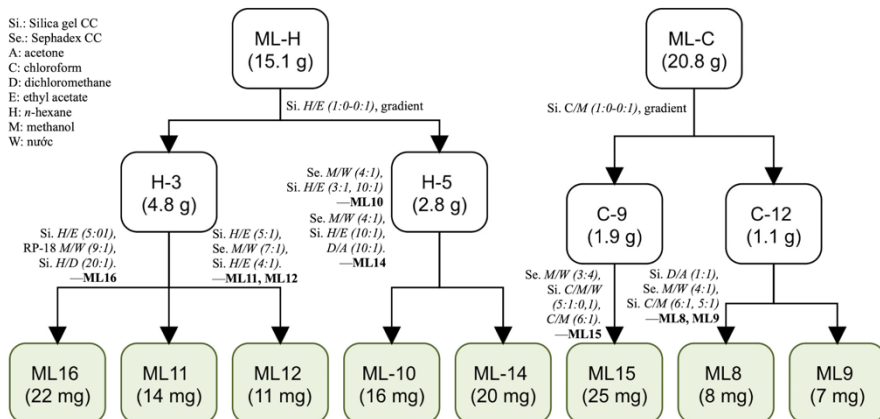
CHƯƠNG 3. THỰC NGHIỆM

3.1. Tạo các cao chiết loài *M. lamdongensis*

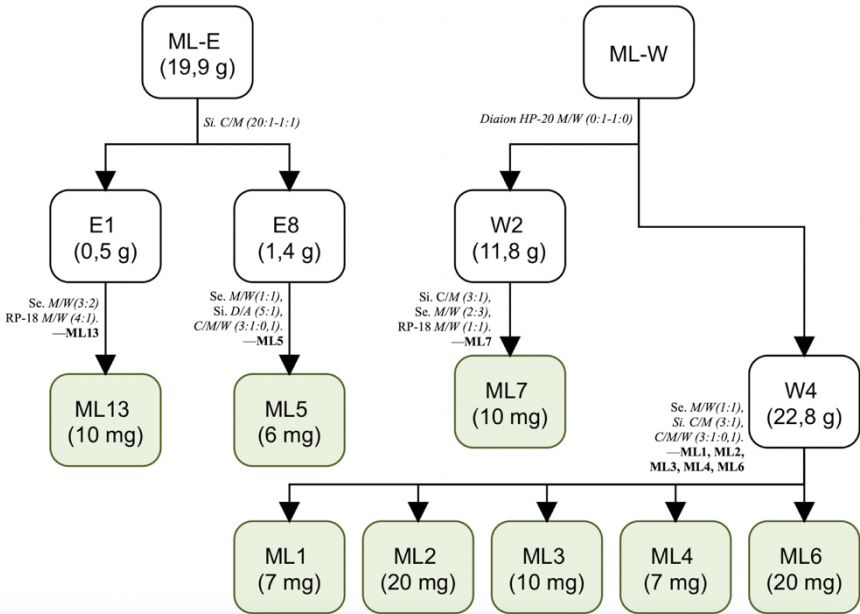
Bột lá khô *M. lamdongensis* (2,0 kg) ngâm chiết với MeOH 3 lần $\times 10$ L thu được 267 g cao MeOH (ML-M). Cao này được tái hòa tan với nước (2 L) và chiết phân bố với các dung môi *n*-hexane (H), chloroform (C), ethyl acetate (E) thu được các cồn chiết tương ứng: ML-H (15,0 g), ML-C (20,8 g), ML-E (19,9 g) và lớp nước (ML-W).

3.2. Phân lập các hợp chất từ loài *M. lamdongensis*

Tiến hành phân lập các phân đoạn ML-H, ML-C, ML-E và ML-W của loài *M. lamdongensis* theo sơ đồ hình 3.2-3.5.



Hình 3.2-3.3. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ các phân đoạn ML-H và ML-C



Hình 3.4-3.5. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ các phân đoạn ML-E và ML-W

3.3. Thông số vật lý và dữ kiện phổ của các hợp chất phân lập từ loài *M. lamdongensis*

3.3.1. Hợp chất **ML1**: rhamnetin 3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galacto-pyranoside

3.3.2. Hợp chất **ML2**: oxytroflavoside F

3.3.3. Hợp chất **ML3**: rhamnocitrin 3-O- β -neohesperidoside

3.3.4. Hợp chất **ML4**: curcucomoside D

3.3.5. Hợp chất **ML5**: astragalin

3.3.6. Hỗn hợp chất **ML6**: kaempferol 3-neohesperidoside và kaempferol 3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranoside

3.3.7. Hỗn hợp chất **ML7**: quercetin 3-neohesperidoside và quercetin 3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranoside

3.3.8. Hợp chất **ML8**: 1-O- β -D-glucopyranosyl-(2S*,3R*,2'R*,4E,8Z)-2'-hydroxyoctadecanoylamido-octadecan-4,8-diene-1,3-diol

3.3.9. Hợp chất **ML9**: 1-*O*- β -D-glucopyranosyl-(2*S**,3*R**,2'*R**,4*E*,8*Z*)-2'-hydroxyoctadecanoylamido-hexadecan-4,8-diene-1,3-diol

3.3.10. Hợp chất **ML10**: (-)-sesamin

3.3.11. Hợp chất **ML11**: hinokinin

3.3.12. Hợp chất **ML12**: dihydrosesamin

3.3.13. Hợp chất **ML13**: (*S*)-eriodictyol

3.3.14. Hợp chất **ML14**: stigmasterol

3.3.15. Hợp chất **ML15**: daucosterol

3.3.16. Hợp chất **ML16**: palmitic acid

3.4. Tạo các cao chiết loài *M. tiepii*

Bột lá khô *M. tiepii* (4,1 kg) ngâm chiết với MeOH 3 lần \times 10 L thu được 760 g cao MeOH (MT-M). Cao này được tái hòa tan với nước (3 L) và chiết phân bố với các dung môi *n*-hexane (H), chloroform (C), ethyl acetate (E) thu được các cặn chiết tương ứng: MT-H (7,3 g), MT-C (7,8 g), MT-E (14,5 g) và lớp nước (MT-W).

3.5. Phân lập các hợp chất từ loài *M. tiepii*

Tiến hành phân lập các phân đoạn MT-H, MT-C, MT-E và MT-W của loài *M. tiepii* theo sơ đồ hình 3.7-3.10.

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

3.6.1. Hợp chất **MT1**: kaempferol 3-neohesperidoside

3.6.2. Hợp chất **MT2**: nicotiflorin

3.6.3. Hợp chất **MT3**: isoquercitrin

3.6.4. Hợp chất **MT4**: magnololide A

3.6.5. Hợp chất **MT5**: (+)-syringaresinol

3.6.6. Hợp chất **MT6**: (+)-pinoresinol

3.6.7. Hợp chất **MT7**: (-)-acanthoside B

3.6.8. Hợp chất **MT8**: (9*S*)-9-*O*-methylcubebin

3.6.9. Hợp chất **MT9**: (9*R*)-9-*O*-methylcubebin

3.6.10. Hợp chất **MT10**: lariciresinol

3.6.11. Hợp chất **MT11**: dehydrovomifoliol

3.6.12. Hợp chất **MT12**: blumenol A

3.6.13. Hợp chất **MT13**: manglieside C

3.6.14. Hợp chất **MT14**: syringin

3.6.15. Hợp chất **MT15**: astragalin

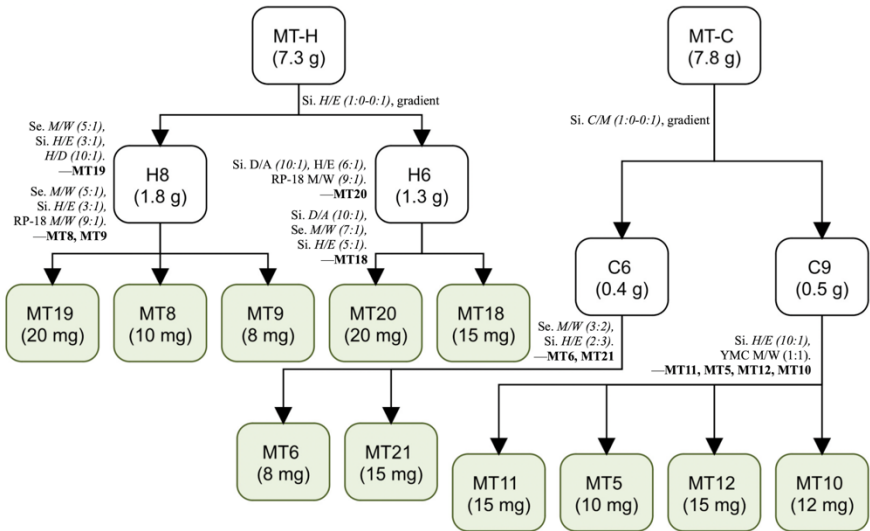
3.6.16. Hợp chất **MT16**: quercetin 3-neohesperidoside

3.6.17. Hợp chất **MT17**: quercetin 3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranoside

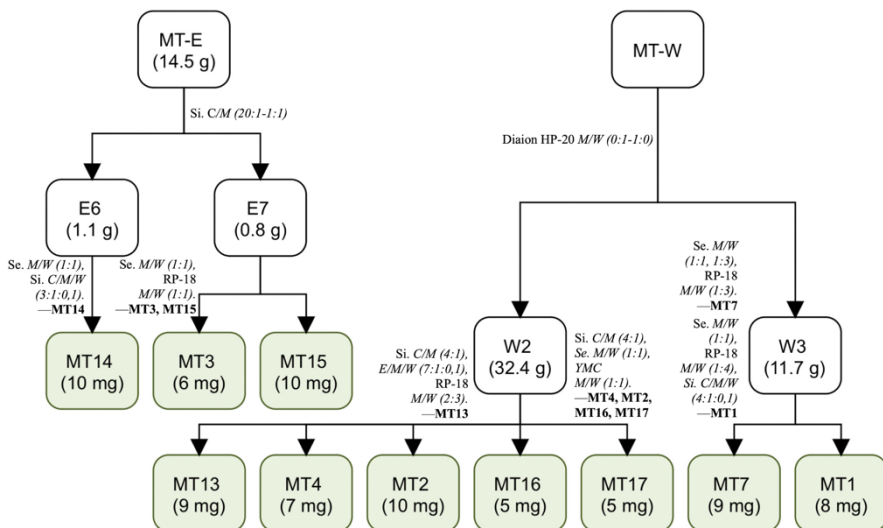
3.6.18. Hợp chất **MT18**: hinokinin

3.6.19. Hợp chất **MT19**: dihydrosesamin

3.6.20. Hợp chất **MT20**: β -sitosterol



Hình 3.7-3.8. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ các phân đoạn MT-H và MT-C



Hình 3.9-3.10. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ các phân đoạn MT-E và MT-W

CHƯƠNG 4. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

4.1-4.2. Kết quả nghiên cứu và xác định cấu trúc các hợp chất phân lập từ hai loài *M. lamdongensis* và *M. tiepii*

◇ Từ dịch chiết MeOH của lá loài *M. lamdongensis* đã phân lập và xác định cấu trúc của 18 hợp chất gồm:

- 10 hợp chất flavonoid: **ML1, ML2, ML3, ML4, ML5, ML6a, ML6b, ML7a, ML7b, ML13**;
- 02 hợp chất cerebroside: **ML8, ML9**;
- 03 hợp chất lignan: **ML8, ML9**;
- 02 hợp chất sterol: **ML14, ML15**;
- 01 hợp chất acid béo: **ML16**.

Trong đó, các hợp chất **ML1, ML2, ML6b, ML7a, ML7b, ML8, ML9, ML11, ML13** được phân lập lần đầu tiên từ chi *Magnolia*.

◇ Từ dịch chiết MeOH của lá loài *M. tiepii* đã phân lập và xác định cấu trúc của 20 hợp chất gồm:

- 06 hợp chất flavonoid: **MT1, MT2, MT3, MT15, MT16, MT17**;
- 01 hợp chất phenylethanoid: **MT4**;
- 08 hợp chất lignan: **MT5, MT6, MT7, MT8, MT9, MT10, MT18, MT19**;
- 03 hợp chất megastigmane: **MT11, MT12, MT13**;
- 01 hợp chất phenolic glycoside: **MT14**;
- 01 hợp chất sterol: **MT18**.

Trong đó, các hợp chất **MT7, MT8, MT9, MT11, MT16, MT17, MT18, MT19** được phân lập lần đầu tiên từ chi *Magnolia*.

Phần này tập trung làm sáng tỏ cấu trúc của các hợp chất phân lập được từ hai loài *M. lamdongensis* và *M. tiepii*, bao gồm các nhóm hợp chất flavonoid, lignan, megastigmane...

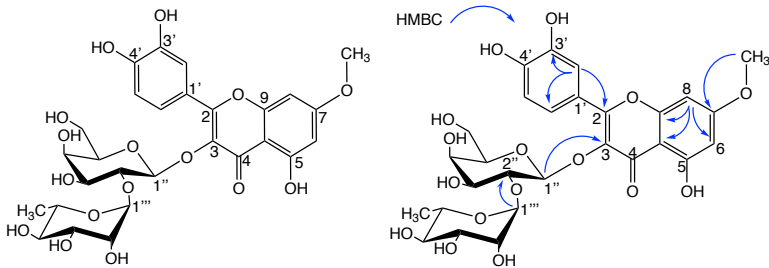
◇ *Nhóm flavonoid*

4.1.1. Hợp chất ML1: rhamnetin 3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranoside

Hợp chất **ML1** phân lập được ở dạng bột màu vàng. Phổ khối ESI-MS ở chế độ positive cho các tín hiệu tại m/z 625,18 $[M+H]^+$; ở chế độ negative cho tín hiệu tại m/z 623,05 $[M-H]^-$ do đó khối lượng phân tử của hợp chất **ML1** là $M = 624$ phù hợp với CTPT là $C_{28}H_{32}O_{16}$. Phổ 1H NMR của hợp chất **ML1** xác định tín hiệu của 3 proton trong vòng thơm B dạng ABX [δ_H 7,77 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), δ_H 6,90 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz)], 2 proton có tương tác *meta* của vòng thơm A [δ_H 6,27 (1H, d, $J = 2,2$ Hz) và δ_H 6,55 (1H, d, $J = 2,2$ Hz)]. Bên cạnh đó, tín hiệu của hai proton anomer của hai gốc đường được ghi nhận, một mang cấu hình β tại δ_H 5,79 (d, $J = 7,8$ Hz, H-1'') và một mang cấu hình α tại δ_H 5,24 (d, $J = 1,6$ Hz, H-1'''). Ngoài ra, tín hiệu của một nhóm methyl tại δ_H 0,96 (d, $J = 6,2$ Hz) dự đoán có một gốc đường rhamnose trong phân tử. Phổ ^{13}C NMR kết hợp phổ DEPT của **ML1** xác định sự có mặt của 28 carbon bao gồm 9 carbon bậc bốn, 1 carbon carbonyl (δ_C 179,38), 15 nhóm methine, 1 nhóm methylene và 2 nhóm methyl.

Cách sắp xếp các proton của 2 gốc đường được xác định qua sự phân tích phổ COSY. Mỗi tương quan từ proton của nhóm methyl (δ_H 3,88) đến C-7 (δ_C 166,97) trên phổ HMBC đã xác nhận nhóm methoxy gắn với C-7 và phần aglycone được xác định là rhamnetin. Phổ HMBC ghi nhận tương tác giữa proton H-1''' với carbon C-2'' (δ_C 77,65) chỉ ra rằng gốc đường thứ hai gắn với vị trí C-2'' của gốc đường thứ nhất. Phổ HMBC cũng xác nhận phần đường được gắn với nguyên tử oxygen của khung aglycone thông qua tương tác giữa proton anomer H-1'' với C-3.

Sau khi phân tích các phổ NMR thì hợp chất **ML1** được xác định là rhamnetin 3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranoside. Công thức cấu tạo của **ML1** được biểu diễn trên hình 4.3.



Hình 4.3. Công thức cấu tạo và các tương tác HMBC chính của **ML1**

Bên cạnh đó, luận án cũng đã làm sáng tỏ cấu trúc của các flavonoid glycoside khác với phần khung aglycone là kaempferol (**ML5**, **ML6**, **MT1**, **MT2**), rhamnocitrin (**ML2**, **ML3**, **ML4**) và quercetin (**ML7**, **MT3**). Đặc điểm đặc trưng của các flavonoid glycoside này là cấu trúc glycosyl hóa ở vị trí C-3.

◇ Nhóm lignan tetrahydrofurofuran

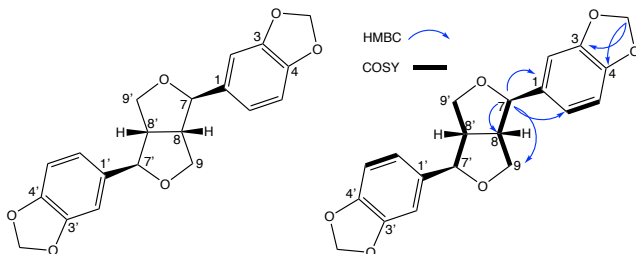
4.1.10. Hợp chất **ML10**: (-)-sesamin

Hợp chất **ML10** phân lập dưới dạng dầu. Trên phổ 1H NMR của **ML10** ghi nhận tín hiệu của 3 proton trong vòng thơm dạng ABX (δ_H 6,84 (dd, $J = 1,5, 0,5$ Hz, H-2), 6,80 (ddd, $J = 8,0, 1,5, 0,5$ Hz, H-6) và 6,77 (dd, $J = 8,0, 0,5$ Hz, H-5)], một tín hiệu singlet của một nhóm dioxymethylene tại δ_H 5,95 (-O-CH₂-O-), nhóm methine mang oxygen tại δ_H 4,71 (d, $J = 4,5$ Hz, H-7)

và proton của nhóm methine tại δ_H 3,05 (ddd, $J = 4,5, 3,8, 2,1$ Hz, H-8). Ngoài ra, tín hiệu của nhóm methylene mang oxygen tại δ_H 4,23 (dd, $J = 9,2, 6,9$ Hz, H-9a) và 3,87 (dd, $J = 9,2, 3,8$ Hz, H-9b). Phổ ^{13}C NMR và DEPT ghi nhận tín hiệu của 10 carbon trong đó có 6 carbon của nhân thơm [δ_C 148,00, 147,14, 135,11, 119,36, 108,20 và 106,51], 2 nhóm methylene tại δ_C 71,74 và 101,08 và 2 nhóm methine tại δ_C 85,82 và 54,36.

Phổ HSQC của **ML10** xác định sự liên kết giữa các proton và các carbon trong phân tử. Phổ HMBC xác nhận tín hiệu tương tác giữa proton của nhóm dioxymethylene tại δ_H 5,95 (s) với hai carbon của nhân thơm tại δ_C 148,00 (C-3) và 147,14 (C-4), tín hiệu của proton H-7 (δ_H 4,71) với carbon C-1 (δ_C 135,11) của nhân thơm. Ngoài ra, phổ COSY của **ML10** ghi nhận tương tác giữa proton H-8 (δ_H 3,05) với proton H-9a (δ_H 4,23), H-9b (δ_H 3,87) và H-7 (δ_H 4,71). Từ các tín hiệu của phổ HMBC và COSY ta nhận định đây là một hợp chất lignan với hai đơn vị phenylpropanoid (C6-C3). Phổ khối ESI-MS ở chế độ positive cho tín hiệu tại m/z 337,12 [(M+H)-H₂O]⁺ do đó khối lượng phân tử của hợp chất **ML10** là $M = 354$ phù hợp với công thức phân tử là C₂₀H₁₈O₆. Kết hợp với phổ ^{13}C NMR, hợp chất **ML10** phải được nhân đôi với hai phần hoàn toàn đối xứng.

Như vậy, **ML10** được xác định là (-)-sesamin (hình 4.30) khi so sánh với tài liệu tham khảo; cùng với đó, trên phổ CD xuất hiện các hiệu ứng Cotton âm tại 212 nm ($\Delta\varepsilon$ -4.19), 233 nm ($\Delta\varepsilon$ -4.05) và 290 nm ($\Delta\varepsilon$ -1.37).



Hình 4.30. Cấu trúc hóa học và tương tác HMBC, COSY chính của **ML10**

Ngoài hợp chất **ML10** được phân lập từ loài *M. lamdongensis*, còn có thêm các hợp chất lignan loại tetrahydrofuran khác phân lập từ loài *M.*

tiepii như **MT5**, **MT6**, **MT7**. Đặc điểm chung của các hợp chất này là phân cấu trúc phenylpropanoid (C6-C3) tương đương nhau.

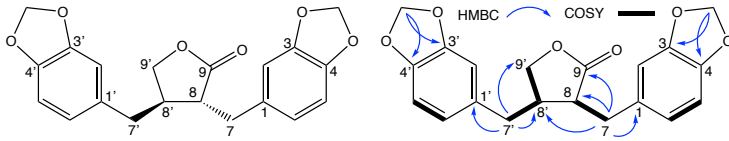
◇ *Nhóm lignan tetrahydrofuran*

4.1.11. Hợp chất ML11: hinokinin

Hợp chất **ML11** phân lập dưới dạng dầu, màu vàng. Phổ ^{13}C NMR của **ML11** ghi nhận tín hiệu của 20 carbon. Kết hợp với phổ DEPT xác nhận có 6 carbon bậc bốn, 1 carbon carbonyl (δ_{C} 178,41), 8 nhóm methine và 5 nhóm methylene. Phổ ^1H NMR của **ML11** xác định tín hiệu của 2 nhân thơm dạng ABX, [δ_{H} 6,63 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, H-2), 6,73 (1H, d, $J = 7,9$ Hz, H-5) và 6,60 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, H-6)] và [6,45 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, H-2'), 6,70 (1H, d, $J = 8,2$ Hz, H-5') và 6,46 (1H, dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, H-6')]. Ngoài ra, phổ ^1H NMR của **ML11** còn ghi nhận tín hiệu các proton của 3 nhóm methylene mang oxygen tại δ_{H} 5,93 (2H, m), 5,94 (2H, m) và 4,13 (1H, dd, $J = 9,2, 6,9$ Hz), 3,86 (1H, dd, $J = 9,2, 7,1$ Hz); các proton của 2 nhóm methylene tại δ_{H} 2,59 (1H, dd, $J = 9,8, 3,2$ Hz), 2,46 (1H, dd, $J = 9,8, 7,3$ Hz) và 2,98 (1H, dd, $J = 14,1, 5,1$ Hz), 2,84 (1H, dd, $J = 14,1, 7,5$ Hz); hai proton của hai nhóm methine tại 2,53 (1H, ddd, $J = 9,5, 7,3, 5,1$ Hz), 2,45 (1H, ddd, $J = 9,5, 7,3, 4,6$ Hz).

Dựa trên phổ COSY khung tetrahydrofuran và hai vòng thơm dạng ABX được thành lập. Phổ HMBC của **ML11** xác nhận tín hiệu tương tác giữa H-2 với C-7 (δ_{C} 34,88) tạo thành mảnh cấu trúc benzyl, đồng thời ghi nhận tín hiệu giữa H-7 với vị trí C-8 (δ_{C} 46,53) của vòng tetrahydrofuran. Ngoài ra, phổ HMBC cũng thể hiện tương tác giữa các proton của nhóm dioxymethylene (-OCH₂O-) với các carbon của nhân thơm xác nhận các vị trí của 2 nhóm này tại δ_{C} 101,03 và 101,02. Các phần cấu trúc trên cho phép ta dự đoán về một hợp chất lignan tetrahydrofuran. Phổ khối ESI-MS ở chế độ positive cho tín hiệu tại m/z 355,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$ do đó khối lượng phân tử của hợp chất **ML11** là $M = 354$ phù hợp với CTPT là $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6$.

Sau khi tổng hợp các số liệu phổ NMR, hợp chất **ML11** được xác nhận là hinokinin. Công thức cấu tạo của **ML11** được biểu diễn trên hình 4.33.



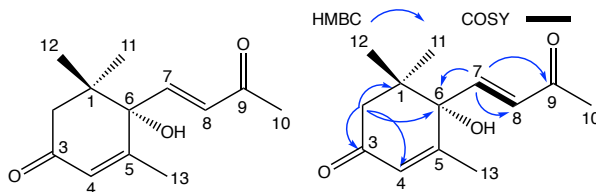
Hình 4.33. Cấu trúc hóa học và tương tác HMBC, COSY chính của **ML11**

Cấu trúc tetrahydrofuran còn được ghi nhận ở các hợp chất **ML12** (từ loài *M. lamdongensis*), **MT8**, **MT9** và **MT10** (từ loài *M. tiepii*).

◇ Nhóm *megastigmane*

4.2.11. Hợp chất **MT11**: *dehydrovomifolioli*

Hợp chất **MT11** phân lập dưới dạng bột vô định hình màu trắng. Trên phổ ^{13}C NMR của **MT11** ghi nhận tín hiệu của 13 carbon gồm 2 carbon carbonyl tại δ_{C} 197,42 và 197,01, 4 carbon olefinic tại δ_{C} 127,81, 160,40, 145,04, 130,41, carbon sp^3 mang oxygen tại δ_{C} 79,31, một carbon nhóm methin mang oxygen tại δ_{C} 79,06, 1 carbon bậc bốn tại δ_{C} 41,46, và bốn nhóm methyl tại δ_{C} 18,68, 22,95, 24,36, 28,37. Trên phổ ^1H NMR ghi nhận các tín hiệu của hai nhóm *tert*-methyl [δ_{H} 1,11 (3H, s), 1,03 (3H, s)], 1 nhóm methyl gắn với nhóm carbonyl [δ_{H} 2,31 (3H, s)], 1 nhóm methyl gắn với carbon olefinic [δ_{H} 1,89 (3H, d, $J = 1,2$ Hz)], 1 nhóm methylene [δ_{H} 2,50 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 2,34 (1H, d, $J = 17,1$ Hz)] và 3 proton olefinic [δ_{H} 5,96 (1H, brs), 6,83 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 6,47 (1H, $J = 15,6$ Hz)].



Hình 4.72. Cấu trúc hóa học và tương tác HMBC, COSY chính của **MT11**

Phổ HMBC của **MT11** xác nhận các tương tác giữa các proton và các carbon: H-2 với C-1/C-3/C-4/C-6/C-11, H-4 với C-2/C-6/C-13, H-7 với C-5/C-6/C-8/C-9, H-8 với C-6/C-7/C-9, H-10 với C-7/C-8/C-9, H-11, H-12 với C-1/C-2/C-6, H-13 với C-4/C-5/C-6. Các tương tác này xác định cấu trúc của **MT11** là 6-hydroxymegastigma-4,7-dien-3,9-one. Công thức phân tử

của **MT11** được xác định là $C_{13}H_{18}O_3$ dựa trên phân tích phổ ESI-MS (m/z 223,04 $[M+H]^+$) và **MT11** được xác định là dehydrovomifoliol. Công thức cấu tạo của **MT11** được biểu diễn trên hình 4.72.

Bên cạnh hợp chất **MT11**, từ lá của loài *M. tiepii* còn phân lập được hai hợp chất megastigmane khác là **MT12** và **MT13**.

4.3. Kết quả thử hoạt tính sinh học

4.3.1. Kết quả thử hoạt tính kháng oxy hoá

Cao chiết MeOH từ hai loài *M. lamdongensis* (ML-M) và *M. tiepii* (MT-M) cùng với một số hợp chất phân lập được gồm 4 hợp chất flavonoid (**ML1**, **ML2**, **MT1**, **MT2**) và 1 hợp chất ethanoid glycoside (**MT4**) được thử hoạt tính kháng oxy hoá dựa trên khả năng quét gốc tự do DPPH (bảng 4.29).

Bảng 4.29. Kết quả thử hoạt tính kháng oxy hóa

Mẫu	Nồng độ đầu của mẫu ($\mu\text{g/mL}$)	Khả năng trung hòa gốc DPPH (SC, %)	SC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	Kết quả
Đối chứng (+)	50	81,26 \pm 0,53	13,42	Dương tính
Đối chứng (-)	-	0	-	Âm tính
ML-M	200	64,25 \pm 0,54	120,62	Dương tính
MT-M	400	51,85 \pm 1,12	396,30	Dương tính
ML1	400	66,41 \pm 0,96	295,28	Dương tính
MT4	400	76,07 \pm 0,50	46,73	Dương tính

Đối chứng âm (-): DPPH/EtOH + DMSO,

đối chứng dương (+): DPPH/EtOH + ascorbic acid

Kết quả thử hoạt tính kháng oxy hoá cho thấy hai loại cao chiết ML-M (ở nồng độ 200 $\mu\text{g/mL}$) và MT-M (ở nồng độ 400 $\mu\text{g/mL}$) có khả năng kháng oxy hoá với giá trị SC₅₀ lần lượt là 120,62 và 396,30 $\mu\text{g/mL}$; tuy nhiên, một số hợp chất phân lập được không phải tất cả đều cho kết quả dương tính ở nồng độ thử nghiệm (400 $\mu\text{g/mL}$).

Hai hợp chất **MT4** (magnoloside A) và **ML1** (rhamnetin 3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranoside) thể hiện hoạt tính kháng oxy hoá với giá trị SC_{50} lần lượt là 46,73 và 295,28 $\mu\text{g/mL}$. Các hợp chất còn lại đều cho kết quả âm tính ở nồng độ thử nghiệm (400 $\mu\text{g/mL}$).

4.3.2. Hoạt tính kháng viêm *in vitro*

Luận án đã khảo sát hoạt tính ức chế sản sinh NO kích thích bởi LPS trên đại thực bào RAW264.7 của một số hợp chất gồm **ML1**, **ML2**, **MT2**, **MT7**, **MT11** (bảng 4.30).

Bảng 4.30. Kết quả thử hoạt tính ức chế sản sinh NO trên tế bào RAW264.7

Tên mẫu	Nồng độ	Tỷ lệ ức chế sản sinh NO (%)	Tỷ lệ tế bào sống sót (%)	Giá trị IC_{50} , $\mu\text{g/mL}$	Kết quả
Đối chứng (-)	1%	-	104,76 \pm 0,15		
Đối chứng (+)	81 $\mu\text{g/mL}$	45,85 \pm 2,12	86,47 \pm 0,21	167,4	Dương tính
	810 $\mu\text{g/mL}$	86,93 \pm 0,96	71,8 \pm 0,51		
LPS	1 $\mu\text{g/mL}$	0,0 \pm 0,9	100,0 \pm 0,13		
MT2	256 $\mu\text{g/mL}$	53,06 \pm 0,37	100,07 \pm 0,93	236,18	Dương tính
	128 $\mu\text{g/mL}$	32,65 \pm 0,12	102,04 \pm 0,83		
	64 $\mu\text{g/mL}$	20,41 \pm 0,09	103,58 \pm 0,44		
MT11	256 $\mu\text{g/mL}$	59,59 \pm 0,18	99,10 \pm 0,11	202,74	Dương tính
	128 $\mu\text{g/mL}$	36,73 \pm 0,37	99,18 \pm 0,51		
	64 $\mu\text{g/mL}$	24,49 \pm 0,07	100,45 \pm 0,13		

Đối chứng âm (-): DMSO, đối chứng dương (+): Cardamonin

Kết quả thử nghiệm cho thấy hợp chất **MT2** và **MT11** biểu hiện hoạt tính kháng viêm qua đánh giá khả năng ức chế sự sản sinh NO trên tế bào RAW264.7 với giá trị IC_{50} lần lượt là 236,18 và 202,74 $\mu\text{g/mL}$, so với chất chuẩn cardamonin (IC_{50} 167,4 $\mu\text{g/mL}$), hai mẫu này không gây độc tế bào RAW264.7 ở nồng độ 256 $\mu\text{g/mL}$. Các mẫu còn lại không thể hiện hoạt tính ức chế sản sinh NO tại các nồng độ thử nghiệm.

4.3.3. Hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase

Một số hợp chất được phân lập gồm 2 flavonoid (**ML1**, **ML2**) và 1 megastigmane glycoside (**MT13**) được đánh giá hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase (bảng 4.31).

Kết quả thử hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase cho thấy các mẫu **ML1**, **ML2** và **MT3** đều biểu hiện hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase tại nồng độ thử nghiệm với các giá trị IC_{50} lần lượt là 179,86, 316,88 và 117,58 $\mu\text{g/mL}$ tại nồng độ thử nghiệm.

Bảng 4.31. Kết quả thử hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase của một số hợp chất tinh sạch

Mẫu	Nồng độ đầu ($\mu\text{g/mL}$)	Độ ức chế (%)	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	Kết quả
Đối chứng dương (+)	100	63,05 \pm 1,28	93,34	Dương tính
ML1	400	79,49 \pm 0,92	179,86	Dương tính
ML2	400	67,65 \pm 0,74	316,88	Dương tính
MT13	400	80,32 \pm 1,26	117,58	Dương tính

4.3.4. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào

Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào cho thấy cao chiết MeOH của lá cây *M. lamdongensis* (ML-M) và *M. tiepii* (MT-M) không có hoạt tính gây độc tế bào đối với dòng tế bào ung thư ung thư gan (Hep-G2).

Bảng 4.32. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào

KH mẫu	Nồng độ đầu ($\mu\text{g/mL}$)	Giá trị CS (%)			Kết quả
		Hep-G2	RD	HeLa	
DMSO	-	100	100	100	
Ellipticine (+)	5	2,02\pm0,15	1,79\pm0,80	3,06\pm0,58	Dương tính
ML11	20	39,48\pm1,64	34,07\pm1,95	32,33\pm2,13	Dương tính

Đối với các hợp chất tinh sạch gồm: **ML10**, **ML11**, **MT1**, **MT2**, **MT11**, chỉ có hợp chất **ML11** cho kết quả dương tính yếu trên cả ba dòng tế

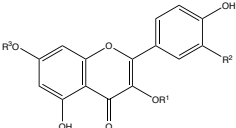
bào ung thư cổ tử cung (HeLa), ung thư gan (Hep-G2) và ung thư mô liên kết (RD) với giá trị IC_{50} được tính toán lần lượt là $45,89 \pm 3,37$, $75,97 \pm 3,19$, $60,44 \pm 3,39$ μM tại nồng độ 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ so với đối chứng dương ellipticine (IC_{50} $0,34 \pm 0,02$ $\mu\text{M}/\text{HeLa}$, $0,36 \pm 0,03$ $\mu\text{M}/\text{Hep-G2}$, $0,31 \pm 0,02$ $\mu\text{M}/\text{RD}$). Các hợp chất còn lại đều cho kết quả âm tính đối với các thử nghiệm gây độc trên các dòng này tại nồng độ thử nghiệm.

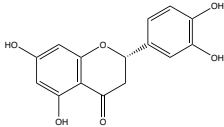
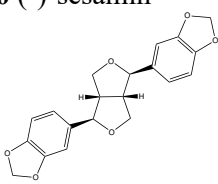
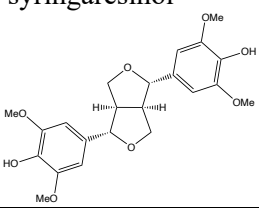
4.4. Tổng hợp các kết quả nghiên cứu

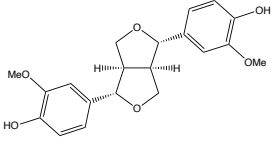
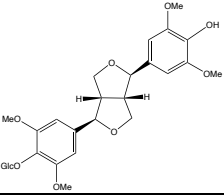
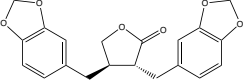
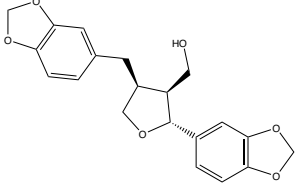
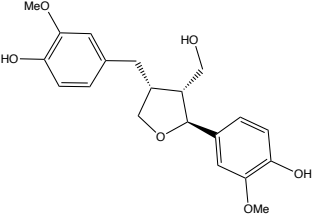
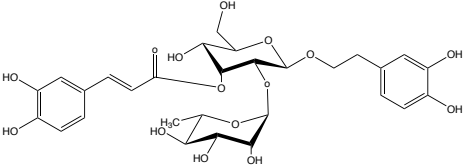
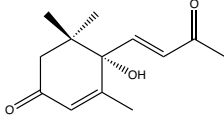
- Về thành phần hoá học: từ lá hai loài *M. lamdongensis* và *M. tiepii* đã phân lập và làm sáng tỏ cấu trúc của 32 hợp chất khác nhau thuộc các nhóm chất flavonoid, lignan, megastigmane, cerebroside, phenylethanoid glycoside, phenolic và sterol. Trong đó, từ lá loài *M. lamdongensis* phân lập được 18 hợp chất (9 hợp chất phân lập lần đầu từ chi *Magnolia*), từ lá loài *M. tiepii* phân lập được 20 hợp chất (6 hợp chất trùng với loài *M. lamdongensis*, 8 hợp chất phân lập lần đầu từ chi *Magnolia*) (bảng 4.34).

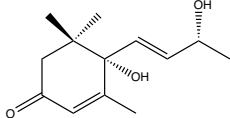
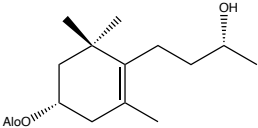
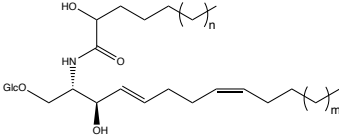
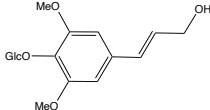
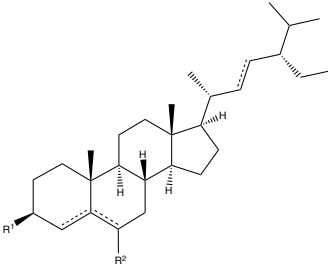
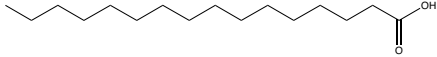
- Về hoạt tính sinh học: dựa trên thực tế phân lập các hợp chất từ hai loài nghiên cứu (khối lượng mẫu thu được, tiềm năng hoạt tính dựa trên các tài liệu tham khảo và thử nghiệm trên một số các mẫu ít nghiên cứu), luận án đã thử nghiệm và ghi nhận các kết quả dương tính trên một số thử nghiệm hoạt tính như hoạt tính chống oxy hoá (dương tính đối với các mẫu **ML1**, **MT4**, **ML-M**, **MT-M**), hoạt tính kháng viêm *in vitro* (dương tính đối với các mẫu **MT2**, **MT11**), hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase (dương tính đối với các mẫu **ML1**, **ML2**, **MT13**) và hoạt tính gây độc tế bào (dương tính đối với mẫu **ML11**) (bảng 4.35).

Bảng 4.34. Tổng hợp kết quả phân lập các hợp chất từ hai loài nghiên cứu

<i>Các hợp chất flavonoid</i>	
ML1 rhamnetin 3- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranoside (Ghi nhận lần đầu từ chi <i>Magnolia</i>)	 <p>ML1: $R^1 = \text{Gal}-(2-1)\text{-Rha}$, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{CH}_3$</p>
ML2 oxytroflavoside F	

(Ghi nhận lần đầu từ chi <i>Magnolia</i>)	ML2: R ¹ =Gal-(2-1)-Rha, R ² =H, R ³ =CH ₃
ML3 rhamnocitrin 3- <i>O</i> - β -neohesperidoside (Ghi nhận lần đầu từ chi <i>Magnolia</i>)	ML3: R ¹ =Glc-(2-1)-Rha, R ² =H, R ³ =CH ₃
ML4 curcucomoside D	ML4: R ¹ =Ara-(2-1)-Rha, R ² =H, R ³ =CH ₃
ML5=MT15 astragalin	ML5=MT15: R ¹ =Glc, R ² =H, R ³ =H
MT1=ML6a kaempferol 3-neohesperidoside	MT1=ML6a: R ¹ =Glc-(2-1)-Rha, R ² =H, R ³ =H
ML6b kaempferol 3- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranoside (Ghi nhận lần đầu từ chi <i>Magnolia</i>)	ML6b: R ¹ =Gal-(2-1)-Rha, R ² =H, R ³ =H
ML7a=MT16 quercetin 3-neohesperidoside (Ghi nhận lần đầu từ chi <i>Magnolia</i>)	ML7a=MT16: R ¹ =Glc-(2-1)-Rha, R ² =OH, R ³ =H
ML7b=MT17 quercetin 3- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranoside (Ghi nhận lần đầu từ chi <i>Magnolia</i>)	ML7b=MT17: R ¹ =Gal-(2-1)-Rha, R ² =OH, R ³ =H
MT2 nicotiflorin	MT2: R ¹ =Glc-(6-1)-Rha, R ² =H, R ³ =H
MT3 isoquercitrin	MT3: R ¹ =Glc, R ² =OH, R ³ =H
ML13 (<i>S</i>)-eriodictyol (Ghi nhận lần đầu từ chi <i>Magnolia</i>)	
Các hợp chất lignan	
ML10 (-)-sesamin 	MT5 (+)-syringaresinol 

<p>MT6 (+)-pinoresinol</p> 	<p>MT7 (-)-acanthoside B (Ghi nhận lần đầu từ chi <i>Magnolia</i>)</p> 
<p>ML11=MT12 hinokinin (Ghi nhận lần đầu từ chi <i>Magnolia</i>)</p>	
<p>MT8 (9S)-9-O-methylcubebin (Ghi nhận lần đầu từ chi <i>Magnolia</i>)</p>	<p>MT8: 9S MT9: 9R</p>
<p>MT9 (9R)-9-O-methylcubebin (Ghi nhận lần đầu từ chi <i>Magnolia</i>)</p>	
<p>ML12=MT19 dihydrosesamin (Ghi nhận lần đầu từ chi <i>Magnolia</i>)</p> 	<p>MT10 laticiresinol</p> 
<p>Hợp chất phenylethanoid</p>	
<p>MT4 magnoloside A</p>	
<p>Các hợp chất megastigmane</p>	
<p>MT11 dehydromifoliol (Ghi nhận lần đầu từ chi <i>Magnolia</i>)</p>	

MT12 blumenol A	
MT13 manglieside C	
Các hợp chất cerebroside	
ML8 1- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-(2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,2' <i>R</i> *,4 <i>E</i> ,8 <i>Z</i>)-2'-hydroxyoctadecanoylamido-octadecan-4,8-diene-1,3-diol (Ghi nhận lần đầu từ chi <i>Magnolia</i>)	ML9 1- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-(2 <i>S</i> *,3 <i>R</i> *,2' <i>R</i> *,4 <i>E</i> ,8 <i>Z</i>)-2'-hydroxyoctadecanoylamido-hexadecan-4,8-diene-1,3-diol (Ghi nhận lần đầu từ chi <i>Magnolia</i>)
 <p style="text-align: right;">ML8: m=7, n=12 ML9: m=7, n=10</p>	
Các hợp chất phenolic, sterol và acid béo	
MT14 syringin	
ML14 stigmasterol	 <p>ML14: R¹=OH, R²=H, $\Delta^{5,6}$, $\Delta^{22,23}$ ML15: R¹=OGlc, R²=H, $\Delta^{5,6}$ MT20: R¹=OH, R²=H, $\Delta^{5,6}$</p>
ML15 daucosterol	
MT20 β -sitosterol	
ML16 palmitic acid (Ghi nhận lần đầu từ chi <i>Magnolia</i>)	

Bảng 4.35. Tổng hợp các kết quả hoạt tính sinh học

STT	Hợp chất/ cao chiết	Hoạt tính sinh học
1	ML-M	Chống oxy hóa trên hệ DPPH, $SC_{50} = 120,62 \mu\text{g/mL}$.
2	MT-M	Chống oxy hóa trên hệ DPPH, $SC_{50} = 396,30 \mu\text{g/mL}$.
3	ML1	Ức chế enzyme α -glucosidase, $IC_{50} = 179,86 \mu\text{g/mL}$.
4	ML2	Ức chế enzyme α -glucosidase, $IC_{50} = 316,88 \mu\text{g/mL}$.
5	MT13	Ức chế enzyme α -glucosidase, $IC_{50} = 117,58 \mu\text{g/mL}$.
6	MT2	Ức chế sự sản sinh NO trên tế bào RAW264.7, $IC_{50} = 236,18 \mu\text{g/mL}$.
7	MT11	Ức chế sự sản sinh NO trên tế bào RAW264.7, $IC_{50} = 202,74 \mu\text{g/mL}$.
8	ML1	Chống oxy hóa trên hệ DPPH, $SC_{50} = 295,28 \mu\text{g/mL}$.
9	MT4	Chống oxy hóa trên hệ DPPH, $SC_{50} = 46,73 \mu\text{g/mL}$.
10	ML11	Gây độc tế bào ung thư Hep-G2 ($IC_{50} = 75,97 \pm 3,19 \mu\text{M}$), RD ($IC_{50} = 60,44 \pm 3,39 \mu\text{M}$) và HeLa ($IC_{50} = 45,89 \pm 3,37 \mu\text{M}$).

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

1. KẾT LUẬN

Đây là công bố đầu tiên ở Việt Nam cũng như trên thế giới về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của lá loài *Magnolia lamdongensis* phân bố tại huyện Lâm Hà, tỉnh Lâm Đồng và loài *Magnolia tiepii* phân bố tại huyện Khánh Vĩnh, tỉnh Khánh Hoà. Từ lá của hai loài nghiên cứu đã phân lập và định danh được 32 hợp chất khác nhau và đánh giá hoạt tính sinh học của một số hợp chất tinh sạch, cụ thể như sau:

1.1. Thành phần hóa học

Từ lá loài *M. lamdongensis* đã phân lập và xác định cấu trúc của 18 hợp chất gồm: rhamnetin 3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranoside (ML1), oxytroflavoside F (ML2), rhamnocitrin 3-*O*- β -neohesperidoside (ML3), curcucomoside D (ML4), astragalin (ML5), kaempferol 3-neohesperidoside (ML6a), kaempferol 3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranoside (ML6b), quercetin 3-

neohesperidoside (**ML7a**), quercetin 3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranoside (**ML7b**), 1-*O*- β -D-glucopyranosyl-(2*S**,3*R**,2'*R**,4*E*,8*Z*)-2'-hydroxyoctadecanoylamido-octadecan-4,8-diene-1,3-diol (**ML8**), 1-*O*- β -D-glucopyranosyl-(2*S**,3*R**,2'*R**,4*E*,8*Z*)-2'-hydroxyoctadecanoylamido-hexadecan-4,8-diene-1,3-diol (**ML9**), (-)-sesamin (**ML10**), hinokinin (**ML11**), dihydrosesamin (**ML12**), (*S*)-eriodictyol (**ML13**), stigmaterol (**ML14**), daucosterol (**ML15**), palmitic acid (**ML16**). Trong đó, các hợp chất **ML1**, **ML2**, **ML6b**, **ML7a**, **ML7b**, **ML8**, **ML9**, **ML11**, **ML13** phân lập lần đầu tiên từ chi *Magnolia*.

Từ lá loài *M. tiepii* đã phân lập và xác định cấu trúc của 20 hợp chất gồm: kaempferol 3-neohesperidoside (**MT1**), nicotiflorin (**MT2**), isoquercitrin (**MT3**), magnoloside A (**MT4**), (+)-syringaresinol (**MT5**), (+)-pinoresinol (**MT6**), (-)-acanthoside B (**MT7**), (9*S*)-9-*O*-methylcubebin (**MT8**), (9*R*)-9-*O*-methylcubebin (**MT9**), lariciresinol (**MT10**), dehydrovomifoliol (**MT11**), blumenol A (**MT12**), manglieside C (**MT13**), syringin (**MT14**), astragalin (**MT15**), quercetin 3-neohesperidoside (**MT16**), quercetin 3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranoside (**MT17**), hinokinin (**MT18**), dihydrosesamin (**MT19**), β -sitosterol (**MT20**). Trong đó, các hợp chất **MT7**, **MT8**, **MT9**, **MT11**, **MT16**, **MT17**, **MT18**, **MT19** phân lập lần đầu tiên từ chi *Magnolia*.

Kết quả phân lập các hợp chất từ hai loài nghiên cứu cho thấy sự hiện diện của nhóm các hợp chất lignan, flavonoid, megastigmane, ethanoid glycoside. Đây là những nhóm hợp chất được ghi nhận nhiều trong chi *Magnolia*. Bên cạnh đó, từ loài *M. lamdongensis* ghi nhận hai hợp chất cerebroside (**ML8** và **ML9**), nhóm hợp chất này lần đầu được ghi nhận phân lập từ chi *Magnolia*.

1.2. Hoạt tính sinh học

Cao chiết methanol của lá cây *M. lamdongensis* và *M. tiepii* thể hiện hoạt tính chống oxy hoá khá tốt dựa trên khả năng bắt gốc tự do tạo bởi DPPH tại nồng độ thử nghiệm với giá trị SC_{50} lần lượt là 120,62 và 396,30 $\mu\text{g/mL}$.

Tiến hành thử hoạt tính kháng oxy hoá của 5 hợp chất tinh sạch (**ML1**, **ML2**, **MT1**, **MT2**, **MT4**). Các mẫu thử **ML1** và **MT4** biểu hiện hoạt tính chống oxy hóa trên hệ DPPH tại nồng độ thử nghiệm với các giá trị SC_{50} lần lượt là 295,28, 46,73 $\mu\text{g/mL}$.

Tiến hành thử hoạt tính kháng viêm *in vitro* trên 5 hợp chất tinh sạch (**ML1**, **ML2**, **MT2**, **MT7**, **MT11**). Hai hợp chất **MT2** và **MT11** biểu hiện hoạt tính kháng viêm qua đánh giá khả năng ức chế sự sản sinh NO trên tế bào RAW264.7 với giá trị IC_{50} lần lượt là 236,18 và 202,74 $\mu\text{g/mL}$ so với đối chứng dương cardamonin (IC_{50} 167,4 $\mu\text{g/mL}$); 2 mẫu này không gây độc tế bào RAW264.7 ở nồng độ 256 $\mu\text{g/mL}$.

Thử hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase trên ba mẫu (**ML1**, **ML2**, **MT13**), cả ba hợp chất này đều biểu hiện hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase tại nồng độ thử nghiệm với các giá trị IC_{50} lần lượt là 179,86, 316,88, 117,58 $\mu\text{g/mL}$ so với đối chứng dương voglibose (IC_{50} 93,34 $\mu\text{g/mL}$).

Thử hoạt tính gây độc tế bào trên 5 hợp chất tinh sạch (**ML10**, **ML11**, **MT1**, **MT2**, **MT11**). Hợp chất **ML11** thể hiện hoạt tính gây độc tế bào yếu trên ba dòng tế bào ung thư gan (Hep-G2), ung thư mô liên kết (RD) và ung thư cổ tử cung (HeLa) với giá trị IC_{50} lần lượt là $75,97 \pm 3,19$, $60,44 \pm 3,39$, $45,89 \pm 3,37$ μM .

Kết quả thử hoạt tính cho thấy ở các thử nghiệm hoạt tính (kháng oxy hoá, kháng viêm *in vitro*, ức chế enzyme α -glucosidase và gây độc tế bào) đều ghi nhận kết quả dương tính ở một số hợp chất tinh sạch phân lập được từ hai loài nghiên cứu tại nồng độ thử nghiệm.

2. KIẾN NGHỊ

- Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của các loài khác thuộc chi *Magnolia* tại Việt Nam.
- Tiếp tục thử nghiệm thêm hoạt tính sinh học của các hợp chất phân lập được ở các thử nghiệm hoạt tính khác.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Luận án cung cấp các kết quả đầu tiên về thành phần hóa học của lá loài *M. lamdongensis*. Từ lá loài *M. lamdongensis* thu hái tại huyện Lâm Hà, Lâm Đồng đã phân lập và định danh được 18 hợp chất, trong đó có 9 hợp chất phân lập lần đầu tiên từ chi *Magnolia*.

2. Luận án cũng đã cung cấp các kết quả đầu tiên về thành phần hóa học của lá loài *M. tiepii*. Từ lá loài *M. tiepii* thu hái tại huyện Khánh Vĩnh, tỉnh Khánh Hoà đã phân lập và định danh 20 hợp chất, trong đó có 8 hợp chất phân lập lần đầu tiên từ chi *Magnolia*.

3. Luận án cung cấp các kết quả đầu tiên về hoạt tính kháng oxy hoá, hoạt tính kháng viêm *in vitro*, ức chế enzyme α -glucosidase, gây độc tế bào *in vitro* của một số hợp chất phân lập từ lá hai loài *M. lamdongensis* và *M. tiepii*.

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ XUẤT BẢN LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Pham Van Huyen**, Nguyen Huu Huong Duyen, Nguyen Thi Thu Hien, Tran Thi Ngoc Hanh, Nguyen Thi Dieu Thuan, Nguyen Huu Toan Phan (2024), *Chemical constituents of Magnolia tiepii*, Chemistry of Natural Compounds, 60(3), 520-522. DOI: 10.1007/s10600-024-04368-6.
2. **Pham Van Huyen**, Nguyen Huu Huong Duyen, Nguyen Thi Thu Hien, Tran Thi Ngoc Hanh, Nguyen Thi Dieu Thuan, Nguyen Huu Toan Phan (2023), *Flavonoid glycosides from the leaves of Magnolia lamdongensis*, Chemistry of Natural Compounds, 59(4), 773-775. DOI: 10.1007/s10600-023-04108-2.
3. **Pham Van Huyen**, Le Thi Tuong An, Trinh Thi Luong, Nguyen Huu Huong Duyen, Tran Thi Ngoc Hanh, Nguyen Thi Thu Hien, Nguyen Thi Dieu Thuan, Nguyen Huu Toan Phan (2021), *Quercetin derivatives of the leaves of Magnolia lamdongensis*, International Journal of Engineering Research and Applications, 11(10), 1-4. DOI: 10.9790/9622-1110040104.
4. **Pham Van Huyen**, Tran Thi Ngoc Hanh, Tran Ngoc Huyen Vi, Nguyen Huu Huong Duyen, Nguyen Thi Thu Hien, Nguyen Thi Dieu Thuan, Nguyen Huu Toan Phan (2022), *Flavonoid glycosides from the leaves of Magnolia tiepii (Magnoliaceae)*, European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, 9(11), 13-16.
5. **Pham Van Huyen**, Nguyen Thi Thu Hien, Tran Thi Ngoc Hanh, Nguyen Thi Dieu Thuan, Nguyen Huu Huong Duyen, Nguyen Huu Toan Phan (2023), *Chemical constituents of Magnolia tiepii leaves*, Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học, 29(3), 142-147.