

**BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO**

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

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



LÊ THỊ PHƯƠNG

**NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH
GÂY ĐỘC TẾ BÀO UNG THƯ CỦA HAI LOÀI QUẾ HƯƠNG
Cinnamomum bejolghota (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet và MỠ
QUẢ VÀNG *Cryptocarya concinna* Hance THUỘC HỌ NGUYỆT
QUẾ (LAURACEAE)**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 9 44 01 14

Hà Nội - 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: PGS. TS. Đoàn Thị Mai Hương, Viện Hóa học –
Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.
2. Người hướng dẫn: TS. Trương Bích Ngân, Ban Kế hoạch tài chính -
Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

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

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

1. **Thi Phuong Le**, Bich Ngan Truong, Marc Litaudon, Thuy Linh Nguyen, Thi Mai Huong Doan, Van Cuong Pham, 2023, New alkaloids from the stem bark of *Cinnamomum bejolghota*, *Phytochemistry Letters*, 55, pp. 164-168.
2. **Thi Phuong Le**, Thuy Linh Nguyen, Bich Ngan Truong, Marc Litaudon, Thi Mai Huong Doan, Van Cuong Pham, 2025, New alkaloids and sesquiterpenoid from the leaves of *Cinnamomum bejolghota*, *Chemistry and Biodiversity*, e202502118
3. **Le Thi Phuong**, Trinh Thi Thanh Van, Nguyen Thuy Linh, Pham Van Cuong, Doan Thi Mai Huong, Truong Bich Ngan, 2024, Isolation, structural determination, and cytotoxicity of compounds from the non-alkaloid extract of *Cinnamomum bejolghota*, *Journal of Medicinal Materials*, 29, 87-92.

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Mở đầu

Thực vật, động vật, vi sinh vật, các sinh vật trên cạn và sinh vật dưới biển là một kho tàng vô cùng phong phú các hợp chất thiên nhiên. Hàng trăm nghìn các hợp chất thiên nhiên đã được tìm ra và được ứng dụng cho nhiều lĩnh vực của cuộc sống, đặc biệt là trong y học. Trong những năm đầu thập kỷ 90, hóa học tổ hợp (combinatorial chemistry) đã được các hãng dược lớn của thế giới lựa chọn làm công cụ chủ chốt để nghiên cứu tìm kiếm thuốc mới, khi đó vai trò của hợp chất thiên nhiên đã ít nhiều bị coi nhẹ. Kết quả là hiệu quả đầu tư để tìm ra các hoạt chất có cấu trúc kiểu mới đã giảm đi trông thấy. Sau đó, phương hướng nghiên cứu đã được hoạch định lại và các hợp chất thiên nhiên lại tiếp tục đóng vai trò chủ chốt trong công cuộc tìm kiếm các thuốc mới chống lại các căn bệnh hiểm nghèo đang hàng ngày cướp đi sinh mạng của nhiều người.

Việt Nam có khí hậu nhiệt đới gió mùa với mùa mưa điển hình ở miền Nam và thời tiết ôn đới hơn ở miền Bắc. Về mặt sinh địa, Việt Nam là giao điểm của vùng Ấn Độ, Nam Trung Quốc và Malayxia. Do đó, đây là một vùng có tính đa dạng sinh học rất cao. Riêng về hệ thực vật, Việt Nam có khoảng 12000 loài thực vật bậc cao, 2200 loài nấm và 481 loài rêu. Hơn 5000 loài thực vật đã được sử dụng làm lương thực, thực phẩm, thuốc chữa bệnh, lấy gỗ, tinh dầu, vật liệu xây dựng... Đây là một nguồn hợp chất thiên nhiên vô cùng quý báu cần được nghiên cứu về mặt hóa học và khảo sát hoạt tính sinh học để tìm ra các hoạt chất có thể sử dụng làm thuốc phục vụ cho việc chăm sóc và bảo vệ sức khỏe cho nhân dân.

Trong khuôn khổ hợp tác Pháp - Việt, chúng tôi đã thử hoạt tính gây độc tế bào với dòng tế bào ung thư KB và khảo sát sơ bộ thành phần hóa học của một số loài thuộc 2 chi *Cinnamomum* và *Cryptocarya* của Việt Nam, kết quả cho thấy dịch chiết ethyl acetate của lá cây *Cinnamomum bejolghota* (Buch.-Ham. ex Nees) Sweet ức chế 61,0% dòng tế bào ung thư KB ở nồng độ 1

$\mu\text{g/ml}$, dịch chiết ethyl acetate từ lá cây *Cryptocarya concinna* Hance ức chế 60,0 % dòng tế bào ung thư KB ở nồng độ 1 $\mu\text{g/ml}$, bộ phận lá cây, vỏ cây của loài *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet và bộ phận lá cây của loài *Cryptocarya concinna* Hance đều có sự hiện diện của các hợp chất alkaloid.

Từ các kết quả sàng lọc như trên, chúng tôi đã lựa chọn đề tài: “Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính gây độc tế bào ung thư của hai loài Quế hương *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet và Mỏ quạ vàng *Cryptocarya concinna* Hance thuộc họ Nguyệt quế (Lauraceae)”.

2. Mục tiêu luận án

- Xác định được thành phần hóa học từ hai loài *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet và *Cryptocarya concinna* Hance thuộc họ Nguyệt quế (Lauraceae).

- Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư của các hợp chất phân lập được làm cơ sở khoa học cho những nghiên cứu tiếp theo nhằm tạo ra sản phẩm bảo vệ, chăm sóc sức khỏe cộng đồng và góp phần thống kê các loài thực vật có giá trị trong hệ thực vật Việt Nam.

3. Nội dung của luận án

- Phân lập các hợp chất từ hai loài *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet và *Cryptocarya concinna* Hance bằng các phương pháp sắc ký.

- Xác định cấu trúc hóa học của các hợp chất phân lập được bằng các phương pháp vật lý, hóa học.

- Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư in vitro của các hợp chất phân lập được trên một số dòng tế bào ung thư ở người: KB, HepG2, MCF-7, SK-LU-1

NỘI DUNG CHÍNH CỦA LUẬN ÁN

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Giới thiệu về chi *Cinnamomum*

1.1.1. Đặc điểm thực vật và công dụng của các loài thực vật thuộc chi *Cinnamomum*

1.1.2. Một số nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của chi *Cinnamomum* và loài Quế hương *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet

1.2.2.1. Các hợp chất terpenoid

1.2.2.2. Các hợp chất phenylpropanoid

1.2.2.3. Các hợp chất lignan

1.2.2.4. Các hợp chất flavonoid

1.2.2.5. Các hợp chất alkaloid

1.2.2.6. Các thành phần khác

1.1.3. Các nghiên cứu về hoạt tính sinh học của các loài thuộc chi *Cinnamomum*

1.1.3.1. Hoạt tính kháng vi sinh vật

1.1.3.2. Hoạt tính chống oxi hoá

1.1.3.3. Hoạt tính kháng viêm

1.1.3.4. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư

1.1.4. Tình hình nghiên cứu về chi *Cinnamomum* và loài Quế hương *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet tại Việt Nam

1.2. Giới thiệu về chi *Cryptocarya* và loài Mò quả vàng *Cryptocarya concinna* Hance

1.2.1. Đặc điểm thực vật của chi *Cryptocarya* và loài Mò quả vàng *Cryptocarya concinna* Hance

1.2.2. Một số nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của chi *Cryptocarya* và loài Mò quả vàng *Cryptocarya concinna* Hance

1.2.2.1. Các hợp chất flavonoid

1.2.2.2. Một số hợp chất phenolic khác

1.2.2.3. Các hợp chất lactone

1.2.2.4. Các hợp chất alkaloid

1.2.2.5. Các hợp chất terpenoid

1.2.3. Tình hình nghiên cứu về chi *Cryptocarya* và loài *Mồ quả vàng* *Cryptocarya concinna* Hance tại Việt Nam

CHƯƠNG 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU - THỰC NGHIỆM VÀ KẾT QUẢ

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Loài *Quế hương* *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet

2.1.2. Loài *Mồ quả vàng* *Cryptocarya concinna* Hance

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp phân lập các hợp chất

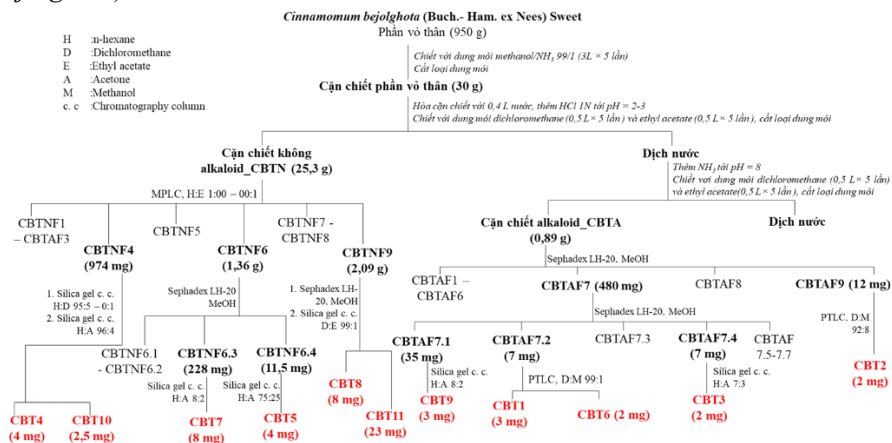
2.2.2. Phương pháp xác định cấu trúc hóa học các hợp chất

2.2.3. Phương pháp đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư in-vitro

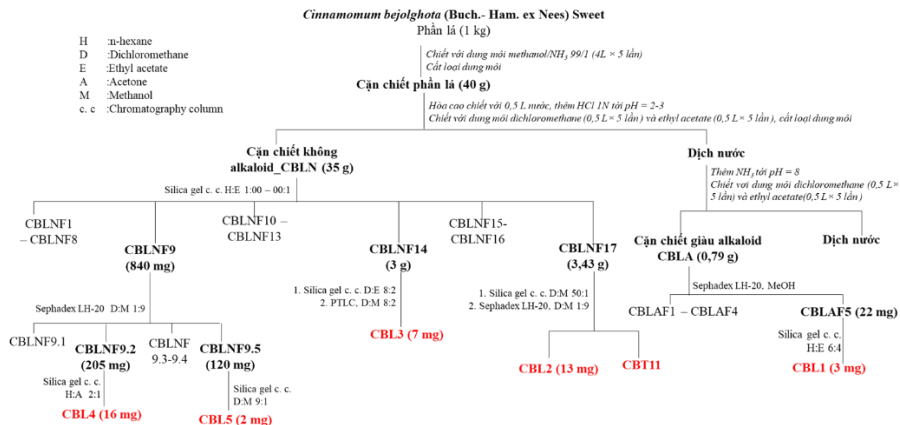
2.3. Phân lập các hợp chất

2.3.1. Phân lập các hợp chất từ loài *Quế hương* *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet

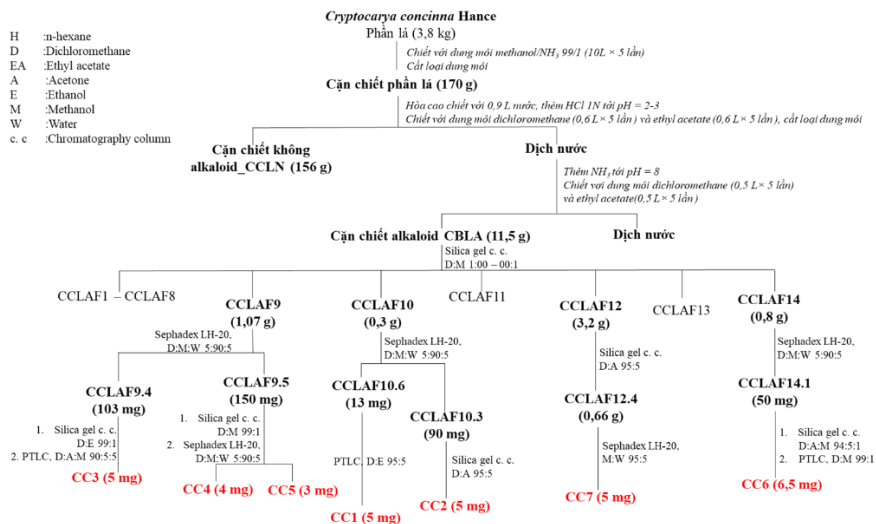
2.3.1.1. Phân lập các hợp chất từ bộ phận vỏ thân loài *Quế hương* (*C. bejolghota*)



2.3.1.2. Phân lập các hợp chất từ bộ phận lá loài *Quế hương* (*C. bejolghota*)



2.3.2. Phân lập các hợp chất từ phần lá loài *Cryptocarya concinna* Hance



2.4. Thông số vật lý và dữ liệu phổ của các hợp chất phân lập được

2.4.1. Thông số vật lý và dữ liệu phổ của các hợp chất phân lập được từ phần vỏ thân loài Quế hương *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet

2.4.1.1. Hợp chất *CBT1*: 3,4-bis(3,4-dimethoxyphenyl) pyridine (chất mới)

Chất rắn màu vàng nhạt.

Điểm nóng chảy: 189-190°C

Công thức phân tử: $C_{21}H_{21}NO_4$

Khối lượng phân tử: 351

Phổ IR_{vmax} (KBr): 1603, 1583, 1511, 1465, 1395 cm^{-1} (hình 3.3 trang 56)

Phổ HR-ESI-MS m/z 352, 1547 $[M + H]^+$ (Tính toán lý thuyết cho công thức phân tử $[C_{21}H_{22}NO_4]^+$ m/z 352, 1549) (hình 3.2 trang 55).

Số liệu phổ ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) và ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) xem bảng 3.1 (trang 60).

2.4.1.2. Hợp chất *CBT2*: 1-(4-hydroxybenzyl)-6-hydroxyisoquinoline (chất mới)

Chất rắn màu vàng

Điểm nóng chảy: 270-271°C

Công thức phân tử: $C_{16}H_{13}NO_2$

Khối lượng phân tử: 251

Phổ HR-ESI-MS m/z 252, 1023 $[M + H]^+$ (tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{16}H_{14}NO_2]^+$ m/z 252, 1025) (hình 3.12 trang 61).

Số liệu phổ ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) và ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) xem bảng 3.2 (trang 64).

2.4.1.3. Hợp chất *CBT3*: 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methyl pyridine (chất mới)

Chất rắn màu vàng

Điểm nóng chảy: 230-231°C

Công thức phân tử: $C_{14}H_{15}NO_2$

Khối lượng phân tử: 229

Phổ HR-ESI-MS m/z 230,1179 $[M + H]^+$ (tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{14}H_{16}NO_2]^+$ m/z 230,1181) (hình 3.19 trang 65).

Số liệu phổ 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) và ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) xem bảng 3.3 (trang 68).

2.4.1.4. Hợp chất **CBT4**: *Spathulenol*

Chất dầu, không màu

Công thức phân tử: $C_{15}H_{24}O$

Khối lượng phân tử: 220

Độ quay cực $[\alpha]_D^{28} +1,14$ (c 0,1, MeOH)

Số liệu phổ 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) và ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) xem bảng 3.4 (trang 69)

2.4.1.5. Hợp chất **CBT5**: *5,7-di-O-methyl-3',4'-methylenedioxyflavan-3-ol*

Chất bột màu vàng, vô định hình

Công thức phân tử: $C_{18}H_{18}O_6$

Khối lượng phân tử: 330

Số liệu phổ 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) và ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) xem bảng 3.5 (trang 71)

2.4.1.6. Hợp chất **CBT6**: *3,4-dimethoxycinnamyl alcohol*

Chất bột màu trắng, vô định hình

Công thức phân tử: $C_{11}H_{14}O_3$

Khối lượng phân tử: 194

Số liệu phổ 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) và ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) xem bảng 3.6 (trang 72).

2.4.1.7. Hợp chất **CBT7**: *3,4-dimethoxycinnamaldehyde*

Chất bột màu vàng, vô định hình

Công thức phân tử: $C_{11}H_{12}O_3$

Khối lượng phân tử: 192

Số liệu phổ 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) và ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) xem bảng 3.7 (trang 73).

2.4.1.8. Hợp chất **CBT8**: *Veratric acid*

Chất bột màu trắng, vô định hình

Công thức phân tử: $C_9H_{10}O_4$

Khối lượng phân tử: 182

Số liệu phổ 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) và ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) xem bảng 3.8 (trang 74).

2.4.1.9. Hợp chất **CBT9**: *Veratraldehyde*

Chất bột màu trắng, vô định hình

Công thức phân tử: $C_9H_{10}O_3$

Khối lượng phân tử: 166

Số liệu phổ 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) và ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) xem bảng 3.9 (trang 74).

2.4.1.10. Hợp chất **CBT10**: *Ergosta-4,6,8(14), 22-tetraen-3-one*

Chất bột màu vàng, vô định hình

Công thức phân tử: $C_{28}H_{40}O$

Khối lượng phân tử: 392

Số liệu phổ 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) và ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) xem bảng 3.10 (trang 76).

2.4.1.11. Hợp chất **CBT11**: *Afzelin*

Chất bột màu vàng, vô định hình

Công thức phân tử: $C_{21}H_{20}O_{10}$

Khối lượng phân tử: 432

Số liệu phổ 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) và ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) xem bảng 3.11 (trang 77).

2.4.2. Thông số vật lý và dữ liệu phổ của các hợp chất phân lập được từ phần lá loài Quế hương *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) *Sweet*

2.4.3.2.1. Hợp chất **CBL1**: 3,6-dimethoxy-9H-pyrido[3,4-b]indole (chất mới)

Chất rắn màu vàng

Điểm nóng chảy: 142-143°C

Công thức phân tử: $C_{13}H_{12}N_2O_2$

Khối lượng phân tử: 228

Phổ HR-ESI-MS m/z 229,0972 $[M + H]^+$ (Tính toán lý thuyết cho công thức phân tử $[C_{13}H_{13}N_2O_2]^+$ m/z 229,0977) (hình 3.37 trang 79).

Số liệu phổ 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) và ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) xem bảng 3.12 (trang 81).

2.4.3.2.2. Hợp chất **CBL2**: *4 α ,10 α -dihydroxyaromadendrane-13-oic acid* (chất mới)

Chất dầu, không màu

Công thức phân tử: $C_{15}H_{24}O_4$

Khối lượng phân tử: 268

Độ quay cực $[\alpha]_D^{32}$: +97,68° (c 0,51, MeOH)

Phổ HR-ESI-MS m/z 286,2011 $[M + NH_4]^+$ (Tính toán lý thuyết cho công thức phân tử $[C_{15}H_{28}NO_4]^+$ m/z 286,2018) (hình 3.45 trang 84).

Số liệu phổ 1H NMR ($(CD_3)_2SO$, 600 MHz) và ^{13}C NMR ($(CD_3)_2SO$, 150 MHz) xem bảng 3.13 (trang 88).

2.4.3.2.3. Hợp chất **CBL3**: *4 β ,10 α -dihydroxyaromadendrane*

Chất bột màu trắng, vô định hình

Công thức phân tử: $C_{15}H_{26}O_2$

Khối lượng phân tử: 238

Độ quay cực $[\alpha]_D^{28}$: -1,63 (c 0,2, MeOH)

Số liệu phổ 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) và ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) xem bảng 3.14 (trang 89).

2.4.3.2.4. Hợp chất **CBL4**: *Litseachromolaevane A*

Chất bột màu trắng, vô định hình

Công thức phân tử: $C_{15}H_{22}O_2$

Khối lượng phân tử: 234

Số liệu phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) và ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) xem bảng 3.15 (trang 90).

2.4.3.2.5. Hợp chất **CBL5**: *Curcumin*

Chất bột màu vàng đậm, vô định hình

Công thức phân tử: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$

Khối lượng phân tử: 368

Số liệu phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) và ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) xem bảng 3.16 (trang 91).

2.4.3. Thông số vật lý và dữ liệu phổ của các hợp chất phân lập được từ phân lá loài *Mỏ quạ vàng* *Cryptocarya concinna* Hance

2.4.3.1. Hợp chất **CC1**: *Atheroline*

Chất bột màu vàng đậm, vô định hình

Công thức phân tử: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_5$

Khối lượng phân tử: 337

Số liệu phổ ^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 600 MHz) và ^{13}C NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 150 MHz) xem bảng 3.17 (trang 94).

2.4.3.2. Hợp chất **CC2**: *3-methoxynuciferine*

Chất bột màu vàng, vô định hình

Công thức phân tử: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

Khối lượng phân tử: 325

Số liệu phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) và ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) xem bảng 3.18 (trang 96).

2.4.3.3. Hợp chất **CC3**: *O-methylmoschatoline*

Chất bột màu vàng, vô định hình

Công thức phân tử: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_4$

Khối lượng phân tử: 321

Số liệu phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) và ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) xem bảng 3.19 (trang 97).

2.4.3.4. Hợp chất **CC4**: *Lysicamine*

Chất bột màu vàng đậm, vô định hình

Công thức phân tử: $C_{18}H_{13}NO_3$

Khối lượng phân tử: 291

Số liệu phổ 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) và ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) xem bảng 3.20 (trang 98).

2.4.3.5. Hợp chất **CC5**: *Oxodiscogouattine*

Chất bột màu vàng, vô định hình

Công thức phân tử: $C_{19}H_{13}NO_5$

Khối lượng phân tử: 335

Số liệu phổ 1H NMR ($(CD_3)_2SO$, 600 MHz) và ^{13}C NMR ($(CD_3)_2SO$, 150 MHz) tham khảo tài liệu số [97].

2.4.3.6. Hợp chất **CC6**: *N-trans-feruloyl-3'-O-methyldopamine*

Chất bột màu trắng, vô định hình

Công thức phân tử: $C_{19}H_{21}NO_5$

Khối lượng phân tử: 343

Số liệu phổ 1H NMR (CD_3OD , 600 MHz) và ^{13}C NMR (CD_3OD , 150 MHz) xem bảng 3.21 (trang 101).

2.4.3.7. Hợp chất **CC7**: *Goniothalesdiol A*

Chất bột màu trắng, vô định hình

Công thức phân tử: $C_{14}H_{18}O_5$

Khối lượng phân tử: 266

Số liệu phổ 1H NMR (CD_3OD , 600 MHz) và ^{13}C NMR (CD_3OD , 150 MHz) xem bảng 3.22 (trang 102).

2.5. Kết quả thử hoạt tính của một số hợp chất phân lập được

2.5.1. Kết quả thử hoạt tính của một số hợp chất phân lập được từ loài *Quế hương Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet

Phép thử hoạt tính gây độc tế bào được thực hiện theo phương pháp được mô tả trong mục 2.2.3. Các hợp chất **CBT1** – **CBT5**, **CBT10**, **CBT11**, **CBL1** – **CBL4** phân lập được từ bộ phận vỏ thân và lá của loài *C. bejolghota* được thử hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* trên 4 dòng tế bào ung thư ở người:

KB, SK-LU-1, MCF-7, HepG2. Kết quả thử hoạt tính được thể hiện ở bảng 3.23 trang 104

2.5.2. Kết quả thử hoạt tính của các hợp chất phân lập được từ lá loài Mỏ quạ vàng *Cryptocarya concinna* Hance

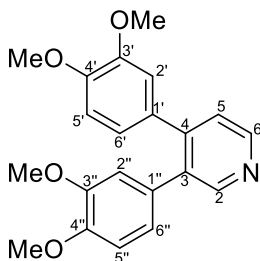
Phép thử hoạt tính gây độc tế bào được thực hiện theo phương pháp được mô tả trong mục 2.2.3. Các hợp chất CC1 – CC7 được phân lập từ bộ phận lá của loài *C. concinna* được thử hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* trên 4 dòng tế bào ung thư ở người: KB, A-549, MCF-7, HepG2. Kết quả thử hoạt tính được thể hiện ở bảng 3.24 trang 105.

CHƯƠNG 3. THẢO LUẬN KẾT QUẢ

3.1. Xác định cấu trúc hóa học của các hợp chất được phân lập

3.1.1. Xác định cấu trúc các hợp chất được phân lập từ phần vỏ thân của loài Quế hương *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet

3.1.1.1. Hợp chất CBT1: 3,4-bis(3,4-dimethoxyphenyl) pyridine (chất mới)



Hợp chất **CBT1** thu được dưới dạng chất bột màu vàng nhạt, nhiệt độ nóng chảy 189-190°C. Trên phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS của hợp chất **CBT1** xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 352,1547 $[M + H]^+$, kết hợp với dữ liệu phổ ^{13}C -NMR phù hợp với công thức phân tử $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (tính toán lý thuyết cho công thức phân tử $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_4]^+$ m/z 352,1549). Trên phổ IR cho thấy đỉnh hấp thụ của C=C vòng thơm ở 1511 và 1465 cm^{-1} .

Trên phổ ^1H -NMR của **CBT1** xuất hiện tín hiệu của sáu proton thơm của hai vòng thơm hệ ABX tại δ_{H} 6,98 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5''), 6,85 (1H, dd, $J = 2,0; 8,5$ Hz, H-6'') và 6,68 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2''), 6,96 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5'), 6,91 (1H, dd, $J = 2,0; 8,5$ Hz, H-6') và 6,69 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-

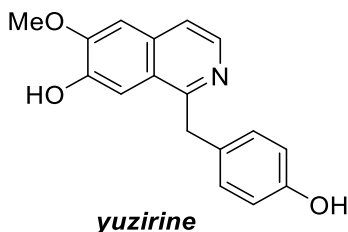
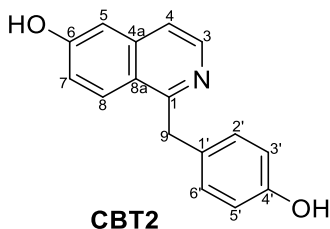
2') chứng tỏ sự có mặt của hai nhóm phenyl thế ở vị trí 1,3,4. Ba tín hiệu proton của vòng pyridin ở δ_H 7,50 (1H, d, $J = 5,0$ Hz, H-5), 8,52 (1H, d, $J = 5,0$ Hz, H-6) và 8,54 (1H, s, H-2) cho phép xác định sự có mặt của vòng pyridin thế ở vị trí 3,4. Ngoài ra, tín hiệu của bốn nhóm methoxy ở δ_H 3,57 (3H, s, OMe-3''), 3,60 (3H, s, OMe-3'), 3,84 (3H, s, OMe-4'), 3,85 (3H, s, OMe-4'') cũng được quan sát thấy trên phổ 1H -NMR.

Phân tích phổ ^{13}C -NMR của **CBT1** kết hợp với phổ HSQC cho phép xác định có 21 nguyên tử carbon bao gồm 9 carbon methine sp^2 ở δ_C 150,9 (C-2); 126,0 (C-5); 148,7 (C-6); 114,6 (C-2'); 112,8 (C-5'); 123,2 (C-6'); 115,1 (C-2''); 113,0 (C-5''); 123,4 (C-6''), tám nguyên tử carbon sp^2 không liên kết trực tiếp với hydro ở δ_C 150,3 (C-4); 150,3 (C-3'); 150,7 (C-4'); 150,1 (C-3''); 149,9 (4''); 137,6 (C-3); 131,7 (C-1''); 132,4 (C-1') và bốn nhóm methoxy tại δ_C 56,3; 56,4; 56,4; 56,5. Độ chuyển dịch hóa học của hai nhóm methine CH-2 (δ_H 8,54; δ_C 150,9) và CH-6 (δ_H 8,52; δ_C 148,7) cho phép xác định chúng gắn với nguyên tử nitơ. Phổ COSY của **CBT1** cho thấy sự xuất hiện của ba hệ tương tác spin-spin là H-5'/H-6', H-5''/H-6'' và H-5/H-6.

Phân tích phổ HMBC của **CBT1** cho thấy tương tác xa giữa H-2 với C-3/C-4/C-6, H-5 với C-3/C-6 và H-6 với C-2/C-4/C-5 xác nhận vòng pyridin thế ở vị trí 3,4. Nhóm phenyl đầu tiên gắn vào vị trí C-3 của vòng pyridin được khẳng định thông qua các tương tác trên phổ HMBC giữa H-2'' với C-1''/C-3''/C-4''/C-6''/C-3 và giữa H-6'' với C-2''/C-4''/C-3. Nhóm phenyl thứ hai được gắn vào vị trí C-4 của vòng pyridin thông qua các tương tác HMBC giữa H-2' với C-1'/C-3'/C-4'/C-6'/C-4 và giữa H-6' với C-2'/C-4'/C-3. Cuối cùng bốn nhóm methoxy ở δ_H 3,60 (OMe-3'), 3,84 (OMe-4'), 3,57 (OMe-3''), 3,85 (OMe-4'') được xác định gắn lần lượt ở vị trí C-3', C-4', C-3'' và C-4'' dựa vào các tương tác của proton với các carbon tại vị trí C-3', C-4', C-3'' và C-4'' trên phổ HMBC. Điều này cũng phù hợp với các tương tác NOESY giữa H-2' với 3'-OMe, giữa H-5' với 4'-OMe, giữa H-2'' với 3''-OMe và giữa H-5'' với 4''-OMe trên phổ NOESY. Từ các dữ liệu phổ HR-ESI-MS, 1D-

NMR, 2D-NMR, cấu trúc của hợp chất **CBT1** được xác định là 3,4-bis(3,4-dimethoxyphenyl) pyridine và là một hợp chất mới.

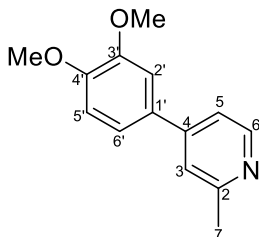
3.1.1.2. Hợp chất **CBT2**: 1-(4-hydroxybenzyl)-6-hydroxyisoquinoline (chất mới)



Hợp chất **CBT2** thu được dưới dạng chất bột màu vàng, nhiệt độ nóng chảy 270-271°C. Trên phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS của hợp chất **CBT2** xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 252,1023 $[M + H]^+$, kết hợp với dữ liệu phổ ^{13}C -NMR phù hợp với công thức phân tử của $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (tính toán lý thuyết cho công thức $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2]^+$ m/z 252,1025). Trên phổ ^1H -NMR của hợp chất **CBT2** xuất hiện tín hiệu của 5 proton thuộc vòng isoquinoline thế ở vị trí 1,6 ở δ_{H} 8,17 (1H, d, $J = 5,5$ Hz, H-3); 7,88 (1H, d, $J = 5,5$ Hz, H-4); 7,12 (1H, dd, $J = 2,5, 8,5$ Hz, H-7); 7,51 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-5); 7,44 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-8) và tín hiệu của 4 proton thuộc hệ A_2B_2 nhóm phenyl thế 1,4 ở δ_{H} 7,13 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, H-2',6'); 6,70 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, H-3',5'). Phổ ^1H -NMR cũng xuất hiện tín hiệu của một nhóm methylene dưới dạng singlet ở δ_{H} 4,39 (2H, s, CH_2 -9). Phổ ^{13}C -NMR và phổ HSQC của hợp chất **CBT2** cho thấy tín hiệu của 16 nguyên tử carbon bao gồm một nhóm methylene sp^3 tại δ_{C} 39,6; chín nhóm methine sp^2 tại δ_{C} 137,2 (C-3); 114,4 (C-4); 106,6 (C-5); 117,6 (C-7); 113,5 (C-8); 130,6 (C-2',6'); 116,3 (C-3',5') và sáu carbon không liên kết trực tiếp với hydro ở δ_{C} 145,8 (C-1); 123,0 (C-4a); 152,3 (C-6); 137,0 (C-8a); 130,8 (C-1'); 157,0 (C-4'). Phân tích dữ liệu ^1H -NMR và ^{13}C -NMR cho thấy cấu trúc của **CBT2** là một alkaloid isoquinoline, tương tự cấu trúc của yuzirine, ngoại trừ việc không có nhóm methoxy và vị trí khác nhau của nhóm hydroxy trên vòng isoquinoline.

Phân tích phổ HMBC của **CBT2** thấy xuất hiện các tương tác giữa H-4 với C-3/C-4a/C-8a, H-3 với C-4a/C-1, H-5 với C-6/C-7/C-8a, H-7 với C-5/C-8a và H-8 với C-4a/C-6 của vòng isoquinoline thế 1,6. Nhóm methylene được xác định gắn vào vị trí C-1 của vòng isoquinoline và C-1' của nhóm phenyl dựa vào các tương tác HMBC của H-9 với C-1/C-8a/C-1'/C-2',6'. Kết hợp các dữ liệu phổ, hợp chất **CBT2** được xác định là 1-(4-hydroxybenzyl)-6-hydroxyisoquinoline và là một hợp chất mới.

3.1.1.3. Hợp chất **CBT3**: 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methyl pyridine (chất mới)



Hợp chất **CBT3** được phân lập dưới dạng bột màu vàng, nhiệt độ nóng chảy 230-231°C. Trên phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS của hợp chất **CBT3** xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 230,1179 $[M + H]^+$, kết hợp với dữ liệu phổ ^{13}C -NMR phù hợp với công thức phân tử của $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (tính toán lý thuyết cho công thức $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2]^+$ m/z 230,1181). Trên phổ ^1H -NMR thấy xuất hiện tín hiệu của ba proton thuộc vòng pyridine thế 2,4 tại δ_{H} 7,50 (1H, dd, $J = 1,0; 5,0$ Hz, H-5); 8,41 (1H, d, $J = 5,0$ Hz, H-6); 7,58 (1H, s, H-3) và ba proton thơm của vòng benzen thế vị trí 1,3,4 có δ_{H} 7,10 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-5'); 7,36 (1H, dd, $J = 2,5; 8,5$ Hz, H-6'); 7,33 (1H, d, $J = 2,5$ Hz, H-2'). Ngoài ra, còn xuất hiện tín hiệu của hai nhóm methoxy ở δ_{H} 3,95 (3H, s); 3,91 (3H, s) và một nhóm methyl tại δ_{H} 2,60 (3H, s, H-7). Phân tích phổ ^{13}C -NMR kết hợp với phổ HSQC cho thấy tín hiệu của 14 nguyên tử carbon, bao gồm một nhóm methyl ở δ_{C} 23,8 (C-7), hai nhóm methoxy tại δ_{C} 56,7 (3'-OMe); 56,5 (4'-OMe), sáu nhóm methine sp^2 tại δ_{C} 122,2 (C-3); 119,9 (C-5); 149,7 (C-6); 111,7 (C-2'); 113,3 (C-5'); 121,1 (C-6'), năm carbon không tương tác trực tiếp với hydro ở δ_{C} 131,8 (C-1'); 150,8 (C-4); 151,1 (C-3'); 151,9 (C-4'); 159,6 (C-2). Phổ COSY của **CBT3** xuất hiện hai hệ tương tác spin-spin giữa H-5/H-6 và H-5'/H-6'.

Vòng pyridine thế 2,4 và vòng benzen thế 1,3,4 được liên kết thông qua C-4 và C-1', dựa vào các tương tác HMBC giữa H-3 với C-2/C-5/C-1', H-5 với C-3/C-6/C-1', H-6 với C-2/C-4/C-5, H-2' với C-3'/C-6'/C-4, H-6' với C-2'/C-4'/C-4 và H-5' với C-1'/C-3'. Ngoài ra, tương tác giữa các proton methyl với C-2/C-3 gợi ý vị trí nhóm này được gắn tại C-2. Hai nhóm methoxy được gắn tại C-3' và C-4' dựa vào các tương tác của các proton methoxy ở δ_{H} 3,95 với C-3', δ_{H} 3,91 với C-4'. Từ các dữ liệu phổ 1D-NMR, 2D-NMR, HR-ESI-MS hợp chất **CBT3** được xác định là 4-(3,3,4-dimethoxyphenyl)-2-methyl pyridine. Hợp chất này đã được tổng hợp trước đó, tuy nhiên đây là báo cáo đầu tiên của hợp chất **CBT3** có nguồn gốc từ tự nhiên.

3.1.1.4. Hợp chất **CBT4**: *Spathulenol*

3.1.1.5. Hợp chất CBT5: 5,7-di-*O*-methyl-3',4'-methylenedioxyflavan-3-ol

3.1.1.6. Hợp chất CBT6: 3,4-dimethoxycinnamyl alcohol

3.1.1.7. Hợp chất CBT7: 3,4-dimethoxycinnamaldehyde

3.1.1.8. Hợp chất CBT8: veratric acid

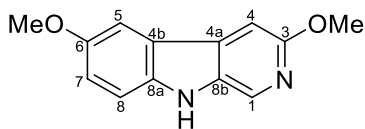
3.1.1.9. Hợp chất CBT9: veratraldehyde

3.1.1.10. Hợp chất CBT10: Ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one

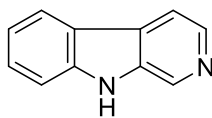
3.1.1.11. Hợp chất CBT11: Afzelin

3.1.2. Xác định cấu trúc các hợp chất được phân lập từ phần lá của loài *Cinnamomum bejolghota*

3.1.2.1. Hợp chất **CBL1**: 3,6-dimethoxy-9H-pyrido[3,4-*b*]indole (chất mới)



CBL1



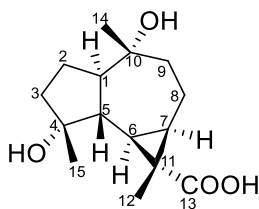
norharmane

Hợp chất **CBL1** thu được dưới dạng chất bột màu vàng, nhiệt độ nóng chảy 142 – 143°C. Trên phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS của hợp chất **CBL1** xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 229,0972 $[M + H]^+$, kết hợp với dữ liệu phổ ^{13}C -NMR phù hợp với công thức phân tử $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (tính toán lý thuyết cho công thức $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2]^+$ m/z 229,0972). Trên phổ ^1H -NMR của hợp chất **CBL1** xuất hiện tín hiệu của ba proton thơm hệ ABX tại δ_{H} 7,50 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-5); 7,17 (1H, dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, H-7) và 7,34 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-8) và hai proton dưới dạng singlet ở δ_{H} 8,40 (1H, s, H-1); 7,30 (1H, s, H-4). Ngoài ra còn có tín hiệu của hai nhóm methoxy tại δ_{H} 3,92 (3H, s, 6-OMe); 4,02 (3H, s, 3-OMe). Phổ ^{13}C -NMR kết hợp với phổ HSQC của **CBL1** xuất hiện tín hiệu của 13 nguyên tử carbon, bao gồm 5 nhóm methine sp^2 ở δ_{C} 104,1 (C-5); 118,8 (C-7); 112,2 (C-8); 129,0 (C-1); 98,8 (C-4), hai nhóm methoxy ở δ_{C} 54,1 (3-OMe); 56,1 (6-OMe), sáu tín hiệu carbon không liên kết trực tiếp với hydro. Độ chuyển dịch của các carbon ở δ_{C} 133,7 (C-8b); 137,2 (C-8a), 158,0 (C-3); 153,9 (C-6) cho phép xác định các carbon này liên kết trực tiếp với oxy và nitơ. Các dữ liệu này gợi ý cấu

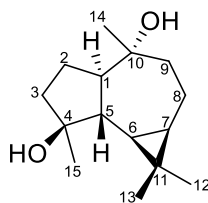
trúc của hợp chất alkaloid khung β -carboline [109] chứa hai nhóm methoxy. Trên phổ COSY của hợp chất **CBL1** quan sát được một hệ tương tác spin-spin của vòng thơm giữa H-7 với H-8.

Trên phổ HMBC của **CBL1** ta thấy các tương tác xa giữa H-5 với C-7/C-8a/C-6, tương tác giữa H-7 với C-5/C-8a và tương tác giữa H-8 với C-4b/C-6 cho phép xác định vòng A bị thế ở 3 vị trí 1,3,6. Tương tác giữa H-1 với C-8b/C-3, tương tác giữa H-4 với C-4a/C-4b/C-8b cũng được quan sát thấy trên phổ HMBC. Ngoài ra, tương tác HMBC giữa hai nhóm methoxy ở δ_H 4,02 (3H, s, 3-OMe) và 3,92 (3H, s, 6-OMe) lần lượt với C-3 và C-6 cho phép xác định vị trí của 2 nhóm methoxy gắn với C-3 và C-6. Từ các dữ liệu phổ 1D-NMR và 2D-NMR, cấu trúc của hợp chất **CBL1** được xác định là 3,6-dimethoxy-9H-pyrido[3,4-b]indole và là một hợp chất mới.

3.1.2.2. Hợp chất CBL2: 4 α ,10 α -dihydroxyaromadendrane-13-oic acid (chất mới)



CBL2



4 β ,10 α -dihydroxyaromadendrane

Hợp chất **CBL2** thu được dưới dạng chất dầu không màu, độ quay cực $[\alpha]_D^{32}$: +97,68 (c 0,51, MeOH). Trên phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS của hợp chất **CBL2** xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 286,2011 $[M + NH_4]^+$ (Tính toán lý thuyết cho công thức phân tử $[C_{15}H_{28}NO_4]^+$, m/z 286,2018), kết hợp với dữ liệu phổ ^{13}C -NMR và HSQC phù hợp với công thức phân tử $C_{15}H_{24}O_4$. Trên phổ 1H -NMR của hợp chất **CBL2** xuất hiện tín hiệu của ba nhóm methyl singlet tại δ_H 1,08 (3H, s, H-12); 1,06 (3H, s, H-15); 0,93 (3H, s, H-14), tín hiệu của bốn nhóm methylene ở δ_H 0,81 (1H, m, H-8a); 1,70 (1H, m, H-8b); 1,56 (1H, m, H-2a); 1,73 (1H, m, H-2b); 1,31

(1H, m, H-3a); 1,54 (1H, m, H-3b); 1,44 (1H, m, H-9a); 1,59 (1H, m, H-9b), tín hiệu của bốn nhóm methine tại δ_{H} 2,07 (1H, ddd, $J = 4,2, 10,8, 10,8$ Hz, H-1); 1,58 (1H, m, H-6); 1,36 (1H, m, H-7); 0,82 (1H, m, H-5). Ngoài ra còn có tín hiệu của hai proton thuộc hai nhóm hydroxyl tại δ_{H} 4,02 (1H, br. s); 4,05 (1H, br. s).

Phổ ^{13}C -NMR kết hợp phổ HSQC của **CBL2** cho thấy tín hiệu của 15 nguyên tử carbon, bao gồm ba nhóm methyl tại δ_{C} 11,0 (C-12); 19,6 (C-14); 25,5 (C-15), bốn nhóm methylene tại δ_{C} 19,4 (C-8); 23,6 (C-2); 40,2 (C-3); 43,4 (C-9), bốn nhóm methine ở δ_{C} 26,3 (C-7); 26,4 (C-6); 46,0 (C-5); 53,6 (C-1), ba nguyên tử carbon không liên kết trực tiếp với hydro ở δ_{C} 73,4 (C-10); 78,0 (C-4); 27,1 (C-11), và một nhóm carbonyl ở δ_{C} 178,3 (C-13). Các dữ kiện phổ như trên cho phép dự đoán cấu trúc của **CBL2** là một sesquiterpene. Phổ COSY của **CBL2** cho thấy một hệ tương tác spin – spin giữa H-3 với H-2/H-1/H-5/H-6/H-7/H-8/H-9. Quan sát trên phổ HMBC, các tương tác giữa H-12 với C-11/C-13/C-6/C-7 cho phép xác định vị trí nhóm CH_3 -12 và nhóm -COOH được gắn tại vị trí C-11. Các tương tác giữa H-14 với C-10/C-1/C-9 cho phép xác định vị trí của nhóm CH_3 -14 được gắn tại vị trí C-10, các tương tác giữa H-15 với C-4/C-3/C-5 cho phép xác định vị trí nhóm CH_3 -15 được gắn tại vị trí C-4. Như vậy, hai nhóm hydroxyl được xác định gắn tại vị trí C-4 và C-10. Ngoài ra, phổ HMBC còn có các tương tác giữa H-1 với C-5/C-10/C-14, giữa H-5 với C-1/C-4/C-10/C-15, giữa H-6 với C-1/C-4/C-5, giữa H-2a với C-1/C-5/C-4, giữa H-3b với C-4/C-5/C-1, giữa H-8b với C-6/C-7/C-10, giữa H-9a với C-7/C-8/C-10/C-14, giữa H-9b với C-1/C-10.

Cấu hình tương đối của hợp chất **CBL2** được xác định dựa vào việc so sánh với các dữ liệu phổ NMR tham khảo, các giá trị hằng số ghép cặp và phân tích các tương tác trên phổ NOESY của hợp chất **CBL2**. Hằng số ghép cặp $J = 10,8$ giữa proton H-5 và proton H-1/H-6 chứng tỏ rằng proton H-5 có cấu hình *trans* với proton H-1 và proton H-6. Điều này cũng được thể hiện bằng việc không quan sát thấy tương tác NOESY của proton H-5 với proton H-1 và proton H-6. Tương tác NOESY của proton H-5 (định hướng β) với

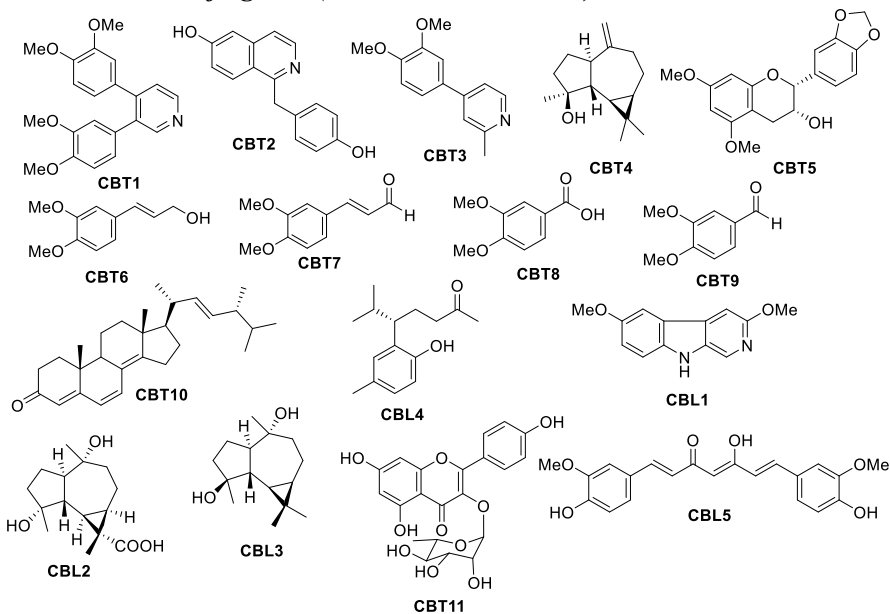
proton CH₃-14 và proton CH₃-15 chứng tỏ rằng nhóm CH₃-14 và CH₃-15 có định hướng β . Ngoài ra, so sánh độ chuyển dịch hóa học ¹³C-NMR của nhóm methyl CH₃-12 (δ_C 11.0) và nhóm axit carboxylic C-13 (δ_C 178.3) của hợp chất **CBL2** với các hợp chất tham khảo 10 β ,14 α -dihydroxy-alloaromandendran-12-oic acid (C-12 (δ_C 23.7); C-13 (δ_C 174.5)) [110] và soltorvum D (C-12 (δ_C 11.7), C-13 (δ_C 179.5)) [111] giúp xác định cấu hình tương đối của nhóm methyl CH₃-12 là β và nhóm axit carboxylic C-13 là α . Như vậy, hợp chất **CBL2** được xác định là 4 α ,10 α -dihydroxyaromadendrane-13-oic acid và là một hợp chất mới.

3.1.2.3. Hợp chất **CBL3**: 4 β ,10 α -dihydroxyaromadendrane

3.1.2.4. Hợp chất **CBL4**: *Litseachromolaevane A*

3.1.2.5. Hợp chất **CBL5**: *Curcumin*

3.1.3. Tổng hợp các hợp chất phân lập được từ loài *Quế hương Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet



3.1.4. Xác định cấu trúc các hợp chất được phân lập từ loài *Cryptocarya concinna*

3.1.4.1. Hợp chất **CC1**: *Atheroline*

3.1.4.2. Hợp chất **CC2**: *3-methoxynuciferine*

3.1.4.3. Hợp chất **CC3**: *O-methylmoschatoline*

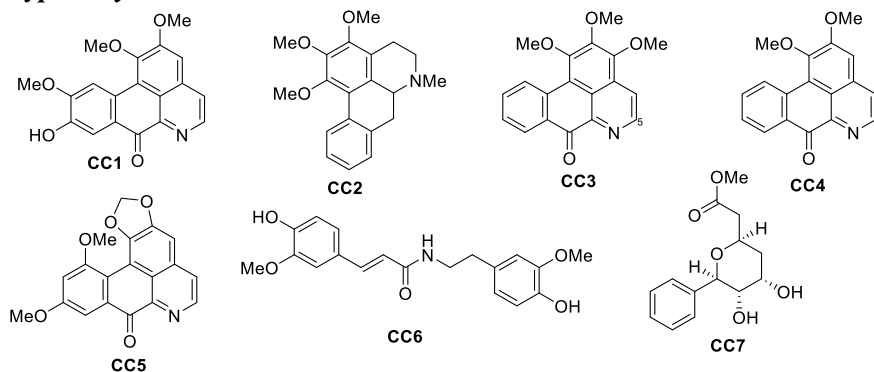
3.1.4.4. Hợp chất **CC4**: *Lysicamine*

3.1.4.5. Hợp chất **CC5**: *Oxodiscoguttine*

3.1.4.6. Hợp chất **CC6**: *N-trans-Feruloyl 3'-O-methyldopamine*

3.1.4.7. Hợp chất **CC7**: *Goniothalesdiol A*

3.1.5. Tổng hợp các hợp chất phân lập được từ loài Mò quả vàng *Cryptocarya concinna* Hance



3.2. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư của một số hợp chất được phân lập

3.2.1. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư của một số hợp chất phân lập được từ loài Quế hương *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet

Các hợp chất CBT1-CBT5, CBT10-CBT11, CBL1-CBL4 được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào với 4 dòng tế bào ung thư ở người là KB, SK-LU-1, MCF-7, HepG2 (Bảng 3.23)

Trong số các hợp chất được thử nghiệm, chỉ có ba hợp chất **CBT1**, **CBT5**, **CBT10** thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư đối với bốn dòng tế bào ung thư thử nghiệm. Trong đó hợp chất mới 3,4-bis(3,4-dimethoxyphenyl) pyridine (**CBT1**) thể hiện hoạt tính với giá trị IC_{50} nằm trong khoảng 31,1 – 48,8 μ M. Hợp chất 5,7-di-*O*-methyl-3',4'-

methylenedioxyflavan-3-ol (**CBT5**) và 22-tetraen-3-one (**CBT10**) thể hiện hoạt tính yếu với giá trị IC_{50} nằm trong khoảng 72,3 – 118,3 μ M, trong khi các hợp chất còn lại không thể hiện hoạt tính với các dòng tế bào đã thử nghiệm. Việc so sánh giá trị IC_{50} của hợp chất **CBT1** và **CBT3** trên bốn dòng ung thư cho thấy sự có mặt của nhóm 3,4-dimethoxyphenyl trên vòng pyridine làm cho hoạt tính tốt hơn. Tuy nhiên, như đã được chứng minh bởi Zheng và cộng sự, vị trí của nhóm methoxy và hydroxy trên các vòng thơm và vị trí của các gốc phenyl trên vòng pyridine có tính quyết định đối với hoạt tính gây độc tế bào. Ngoài ra, theo tìm hiểu tài liệu hợp chất **CBT5** có hoạt tính chống oxy hóa với giá trị IC_{50} là 0,07 mM. Trong báo cáo của Wi cùng cộng sự, hợp chất **CBT10** được thử hoạt tính gây độc tế bào với 4 dòng tế bào ung thư ở người là HT-29 (ung thư ruột kết), HeLa 229 (ung thư cổ tử cung), Hep3B (ung thư gan) và AGS (ung thư dạ dày), kết quả cho thấy **CBT10** ức chế sự phát triển cả 4 dòng tế bào ung thư với giá trị IC_{50} lần lượt là 5,0; 7,2; 26,3 và 22,0 μ g/mL.

Bảng 3.23. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của một số hợp chất phân lập được từ loài Cinnamomum bejolghota (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet

Hợp chất	IC_{50} (μ M)			
	KB	MCF7	HepG2	SK-LU-1
CBT1	48,8 $\pm$ 1,8	45,9 $\pm$ 2,7	37,0 $\pm$ 1,9	31,1 $\pm$ 2,1
CBT2	>296	> 296	> 296	> 296
CBT3	>296	> 296	> 296	> 296
CBT4	>296	> 296	> 296	> 296
CBT5	118,3 $\pm$ 8,0	110,7 $\pm$ 10,4	90,2 $\pm$ 3,8	95,8 $\pm$ 7,8
CBT10	117,3 $\pm$ 3,3	107,8 $\pm$ 3,0	72,3 $\pm$ 0,1	> 296
CBT11	>296	> 296	> 296	> 296
CBL1	>296	> 296	> 296	> 296
CBL2	>296	> 296	> 296	> 296
CBL3	>296	> 296	> 296	> 296

Hợp chất	IC ₅₀ (μM)			
	KB	MCF7	HepG2	SK-LU-1
CBL4	>296	> 296	> 296	> 296
Ellipticine	1,66±0,2	1,33±0,16	1,50±0,16	1,54±0,16

3.2.2. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư của các hợp chất phân lập được từ loài *Mỏ quả vàng Cryptocarya concinna Hance*

Các hợp chất CC1 – CC7 được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào với 4 dòng tế bào ung thư ở người là KB, A-549, MCF-7, HepG2 (Bảng 3.24).

Trong số các hợp chất được thử nghiệm, chỉ có ba hợp chất **CC2**, **CC3**, **CC4** thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư đối với các dòng tế bào ung thư thử nghiệm. Trong đó hợp chất lysicamine (**CC4**) thể hiện hoạt tính với ba dòng tế bào KB, HepG2, A-549 với giá trị IC₅₀ nằm trong khoảng 23,7–36,9 μM, hợp chất *O*-methylnoschatoline (**CC3**) thể hiện hoạt tính với dòng tế bào A-549 với giá trị IC₅₀ là 31,4 μM tốt hơn với ba dòng tế bào ung thư còn lại. Hợp chất **CC2** thể hiện hoạt tính gây độc tế bào yếu đối với cả 4 dòng tế bào ung thư với giá trị IC₅₀ nằm trong khoảng 81,7 – 127,2 μM. Các hợp chất còn lại không thể hiện hoạt tính với các dòng tế bào đã thử nghiệm. Theo tra cứu tài liệu cho thấy hai hợp chất **CC3** và **CC4** thể hiện hoạt tính gây độc tế bào với dòng tế bào Vero với giá trị IC₅₀ là 7 và 8 μg/mL [123]. Ngoài hoạt tính gây độc tế bào ung thư, hợp chất **CC3** còn thể hiện các hoạt tính khác như chống ký sinh trùng đối với chủng *Trypanosoma cruzi* ở dạng Trypomastigote với giá trị EC₅₀ là 3,8 μg/mL [124], hoạt tính kháng khuẩn đối với các chủng *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Bacillus cereus* [125]. Hợp chất **CC4** cũng được báo cáo có hoạt tính kháng khuẩn mạnh đối với chủng *Bacillus subtilis*, *S. aureus* và *Staphylococcus cholerae* với vùng ức chế tương ứng là 15,5, 13,3 và 12,0 mm [126]. Và đây cũng là báo cáo đầu tiên về hoạt tính gây độc tế bào ung thư của hợp chất **CC2** đối với 4 dòng tế bào đã thử nghiệm KB, A-549, MCF-7, HepG2.

Bảng 3.24. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất phân lập được từ loài *Cryptocarya concinna* Hance

Hợp chất	IC ₅₀ (μM)			
	KB	MCF7	HepG2	A-549
CC1	>296	> 296	> 296	> 296
CC2	127,2±2,4	81,7±1,1	116,4±2,7	86,1±0,9
CC3	85,6±2,1	> 296	128,1±3,2	31,4±0,1
CC4	36,1±0,1	83,5±0,8	36,9±1,4	23,7±0,3
CC5	>296	> 296	> 296	> 296
CC6	>296	> 296	> 296	> 296
CC7	>296	> 296	> 296	> 296
Ellipticine	1,75±0,08	1,75±0,08	1,75±0,08	1,79±0,08

KẾT LUẬN

Bằng các phương pháp sắc ký kết hợp và các phương pháp phổ hiện đại, có sự so sánh với số liệu phổ các hợp chất tương tự trong tài liệu tham khảo, từ hai loài *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet và *Cryptocarya concinna* Hance NCS đã phân lập và xác định được cấu trúc của 23 hợp chất và đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư của các hợp chất này. Cụ thể:

- *Về thành phần hoá học:*

1. Từ loài *C. bejolghota* đã phân lập và xác định cấu trúc hóa học của 16 hợp chất (**CBT1-CBT11**, **CBL1-CBL5**) trong đó có 5 hợp chất mới và 11 hợp chất đã biết. Năm hợp chất mới được xác định là: 3,4-bis(3,4-dimethoxyphenyl) pyridine (**CBT1**); 1-(4-hydroxybenzyl)-6-hydroxyisoquinoline (**CBT2**); 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methyl pyridine (**CBT3**); 3,6-dimethoxy-9H-pyrido[3,4-b]indole (**CBL1**); 4α,10α-dihydroxyaromadendrane-13-oic acid (**CBL2**) và 11 hợp chất đã biết gồm: spathulenol (**CBT4**); 4β,10α-dihydroxyaromadendrane (**CBL3**); (3,4-dimethoxycinnamyl alcohol (**CBT6**); 3,4-dimethoxycinnamaldehyde

(**CBT7**); veratric acid (**CBT8**); veratraldehyde (**CBT9**); curcumin (**CBL5**); 5,7-di-*O*-methyl-3',4'-methylenedioxyflavan-3-ol (**CBT5**); ergosta-4,6,8(14), 22-tetraen-3-one (**CBT10**); afzelin (**CBT11**); litseachromolaevanes A (**CBL4**).

2. Từ loài *C. concinna* đã phân lập và xác định cấu trúc 7 hợp chất là: atheroline (**CC1**); 3-methoxynuciferine (**CC2**); *O*-methylmoschatoline (**CC3**); lysicamine (**CC4**); oxodiscoguattine (**CC5**); *N-trans*-feruloyl-3'-*O*-methyldopamine (**CC6**); goniothalesdiol A (**CC7**)

• **Về hoạt tính sinh học:**

Đã nghiên cứu hoạt tính gây độc tế bào ung thư của 18 hợp chất phân lập từ hai loài *C. bejolghota* và *C. concinna*. Kết quả cho thấy hợp chất 3,4-bis(3,4-dimethoxyphenyl) pyridine (**CBT1**) thể hiện hoạt tính đối với các dòng tế bào KB, MCF-7, HepG-2 và SK-LU-1 với giá trị IC_{50} nằm trong khoảng 31,1- 48,8 μ M, các hợp chất *O*-methylmoschatoline (**CC3**) và lysicamine (**CC4**) thể hiện hoạt tính với các dòng tế bào KB, HepG-2 và A-549 với các giá trị IC_{50} nằm trong khoảng 23,7 – 36,9 μ M, trong khi các hợp chất **CC2**, **CBT5**, **CBT10** có hoạt tính gây độc tế bào rất yếu và các hợp chất còn lại không thể hiện hoạt tính với bốn dòng tế bào đã thử nghiệm.

KIẾN NGHỊ

Các hợp chất đã được phân lập từ 2 loài *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet và *Cryptocarya concinna* Hance nên tiếp tục tiến hành nghiên cứu về các hoạt tính sinh học khác, ví dụ như hoạt tính kháng viêm, chống oxy hóa, ...nhằm hướng đến khả năng ứng dụng vào thực tế trong tương lai. Đặc biệt là các hợp chất alkaloid, terpenoid là những hợp chất có cấu trúc hóa học độc đáo.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Từ 2 loài *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet và *Cryptocarya concinna* Hance đã phân lập và xác định cấu trúc hóa học của 23 hợp chất, trong đó có 5 hợp chất mới và 2 hợp chất lần đầu được công bố từ loài *Cinnamomum bejolghota*.

- 5 hợp chất mới được xác định là 3,4-bis(3,4-dimethoxyphenyl) pyridine (**CBT1**); 1-(4-hydroxybenzyl)-6-hydroxyisoquinoline (**CBT2**); 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methyl pyridine (**CBT3**); 3,6-dimethoxy-9H-pyrido[3,4-b]indole (**CBL1**); 4 α ,10 α -dihydroxyaromadendrane-13-oic acid (**CBL2**).
 - 2 hợp chất lần đầu được công bố từ loài *C. bejolghota* là ergosta-4,6,8(14), 22-tetraen-3-one (**CBT10**) và afzelin (**CBT11**).
2. 5 hợp chất mới **CBT1**, **CBT2**, **CBT3**, **CBL1** và **CBL2** được phân lập từ loài *C. bejolghota* lần đầu tiên được thử hoạt tính gây độc tế bào ung thư đối với 4 dòng tế bào ung thư KB, SK-LU-1, MCF-7 và HepG2. Kết quả cho thấy hợp chất mới 3,4-bis(3,4-dimethoxyphenyl) pyridine (**CBT1**) thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư đối với cả 4 dòng tế bào ung thư thử nghiệm KB, MCF-7, HepG-2 và SK-LU-1 với giá trị IC_{50} nằm trong khoảng 31,1- 48,8 μ M.
3. Hợp chất **CC3** phân lập từ loài *C. concinna* thể hiện hoạt tính tốt nhất đối với dòng tế bào ung thư phổi A549 (IC_{50} = 31,42 μ M) so với 3 dòng tế bào ung thư KB, MCF-7, HepG-2. Hợp chất **CC4** thể hiện hoạt tính kém hơn đối với dòng tế bào ung thư vú MCF-7 (IC_{50} = 83,51 μ M) so với 3 dòng tế bào ung thư KB, HepG-2 và SK-LU-1 (IC_{50} nằm trong khoảng 23,77-36,93 μ M).