

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 MỒ QUẢ VÀNG
Cryptocarya concinna Hance THUỘC HỌ NGUYỆT QUẾ
(LAURACEAE)**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Hà Nội - 2025

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 MỒ QUẢ VÀNG
Cryptocarya concinna Hance THUỘC HỌ NGUYỆT QUẾ
(LAURACEAE)**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 9 44 01 14

**Xác nhận của Học viện
Khoa học và Công nghệ**

Người hướng dẫn 1
(Ký, ghi rõ họ tên)

Người hướng dẫn 2
(Ký, ghi rõ họ tên)

PGS. TS. Đoàn Thị Mai Hương

TS. Trương Bích Ngân

Hà Nội - 2025

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan các kết quả được trình bày trong luận án này là quá trình nghiên cứu của tôi dưới sự hướng dẫn của PGS. TS. Đoàn Thị Mai Hương và TS. Trương Bích Ngân. Các kết quả được trình bày hoàn toàn trung thực và chưa hề được công bố trong bất kì một luận án nào khác. Toàn bộ các trích dẫn trong luận án này đều được ghi nguồn gốc rõ ràng.

Tác giả

Lê Thị Phương

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 Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia (NAFOSTED, Việt Nam) mã số đề tài 104.01-2018.313. Trong quá trình học tập và nghiên cứu, tác giả đã nhận được nhiều sự góp ý, chỉ dạy, giúp đỡ quý giá của các thầy cô, các nhà khoa học, các đồng nghiệp, bạn bè và gia đình.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc, kính trọng nhất của mình tới PGS.TS. Đoàn Thị Mai Hương và TS. Trương Bích Ngân - những người thầy đã tận tâm hướng dẫn, chỉ dạy cho tôi về mặt chuyên môn, cũng như động viên và tạo mọi điều kiện, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn lãnh đạo và các đồng nghiệp phòng Hóa hữu cơ Viện Hóa học đã cổ vũ, động viên và chia sẻ cho tôi những kinh nghiệm, những lời khuyên bổ ích và những góp ý quý giá trong việc thực hiện và hoàn thiện luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban lãnh đạo Học viện Khoa học và Công nghệ, Ban lãnh đạo Viện Hóa học đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Trung tâm ứng dụng các phương pháp phổ - Viện Hóa học đã giúp đỡ tôi thực hiện các phép đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Trung tâm nghiên cứu và Phát triển thuốc – Viện Hóa học đã giúp đỡ tôi thực hiện các phép thử hoạt tính trong quá trình thực hiện luận án.

Cuối cùng, tôi 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 quan tâm, khích lệ, động viên tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Xin trân trọng cảm ơn!

Tác giả

Lê Thị Phương

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	Error! Bookmark not defined.
LỜI CẢM ƠN	iv
DANH MỤC CÁC KÍ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT	1
DANH MỤC BẢNG	3
DANH MỤC HÌNH VÀ BIỂU ĐỒ	5
MỞ ĐẦU	9
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN	11
1.1. Giới thiệu về chi <i>Cinnamomum</i>	11
1.1.1. Đặc điểm thực vật và công dụng của các loài thực vật thuộc chi <i>Cinnamomum</i>	11
1.1.2. Một số nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của chi <i>Cinnamomum</i> và loài Quế hương <i>Cinnamomum bejolghota</i> (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet.....	12
1.1.2.1. Các hợp chất terpenoid	12
1.1.2.2. Các hợp chất phenylpropanoid	19
1.1.2.3. Các hợp chất lignan	22
1.1.2.4. Các hợp chất flavonoid	26
1.1.2.5. Các hợp chất alkaloid.....	27
1.1.2.6. Các thành phần khác	28
1.1.3. Các nghiên cứu về hoạt tính sinh học của các loài thuộc chi <i>Cinnamomum</i>	29
1.1.3.1. Hoạt tính kháng vi sinh vật.....	29
1.1.3.2. Hoạt tính chống oxi hoá.....	30
1.1.3.3. Hoạt tính kháng viêm.....	30
1.1.3.4. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư	31
1.1.4. Tình hình nghiên cứu về chi <i>Cinnamomum</i> và loài Quế hương <i>Cinnamomum bejolghota</i> (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet tại Việt Nam.....	32
1.2. Giới thiệu về chi <i>Cryptocarya</i> và loài Mò quả vàng <i>Cryptocarya concinna</i> Hance.....	32

1.2.1.	Đặc điểm thực vật của chi <i>Cryptocarya</i> và loài Mò quả vàng <i>Cryptocarya concinna</i> Hance	32
1.2.2.	Một số nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của chi <i>Cryptocarya</i> và loài Mò quả vàng <i>Cryptocarya concinna</i> Hance	34
1.2.2.1.	Các hợp chất flavonoid	34
1.2.2.2.	Một số hợp chất phenolic khác	35
1.2.2.3.	Các hợp chất lactone	37
1.2.2.4.	Các hợp chất alkaloid.....	39
1.2.2.5.	Các hợp chất terpenoid	42
1.2.3.	Tình hình nghiên cứu về chi <i>Cryptocarya</i> và loài Mò quả vàng <i>Cryptocarya concinna</i> Hance tại Việt Nam	43
CHƯƠNG 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU - THỰC NGHIỆM VÀ KẾT QUẢ.....		44
2.1.	Đối tượng nghiên cứu	44
2.1.1.	Loài Quế hương <i>Cinnamomum bejolghota</i> (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet.....	44
2.1.2.	Loài Mò quả vàng <i>Cryptocarya concinna</i> Hance.....	44
2.2.	Phương pháp nghiên cứu	45
2.2.1.	Phương pháp phân lập các hợp chất	45
2.2.2.	Phương pháp xác định cấu trúc hóa học các hợp chất.....	45
2.2.3.	Phương pháp đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư <i>in-vitro</i>	46
2.3.	Phân lập các hợp chất	47
2.3.1.	Phân lập các hợp chất từ loài Quế hương <i>Cinnamomum bejolghota</i> (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet	47
2.3.1.1.	Phân lập các hợp chất từ bộ phận vỏ thân loài Quế hương (<i>C. bejolghota</i>).....	47
2.3.1.2.	Phân lập các hợp chất từ bộ phận lá loài Quế hương (<i>C. bejolghota</i>).....	50
2.3.2.	Phân lập các hợp chất từ phần lá loài <i>Cryptocarya concinna</i> Hance	52
2.4.	Thông số vật lý và dữ liệu phổ của các hợp chất phân lập được	50
2.5.	Kết quả thử hoạt tính của một số hợp chất phân lập được.....	54
CHƯƠNG 3. THẢO LUẬN KẾT QUẢ.....		55

3.1.	Xác định cấu trúc hóa học của các hợp chất được phân lập	55
3.1.1.	Xác định cấu trúc các hợp chất được phân lập từ phần vỏ thân của loài Quế hương <i>Cinnamomum bejolghota</i> (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet	55
3.1.1.1.	Hợp chất CBT1 : 3,4-bis(3,4-dimethoxyphenyl) pyridine (chất mới)	55
3.1.1.2.	Hợp chất CBT2 : 1-(4-hydroxybenzyl)-6-hydroxyisoquinoline (chất mới).....	60
3.1.1.3.	Hợp chất CBT3 : 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methyl pyridine (chất mới).....	64
3.1.1.4.	Hợp chất CBT4 : Spathulenol	68
3.1.1.5.	Hợp chất CBT5 : 5,7-di- <i>O</i> -methyl-3',4'-methylenedioxyflavan-3-ol	70
3.1.1.6.	Hợp chất CBT6 : 3,4-dimethoxycinnamyl alcohol	71
3.1.1.7.	Hợp chất CBT7 : 3,4-dimethoxycinnamaldehyde.....	72
3.1.1.8.	Hợp chất CBT8 : veratric acid.....	73
3.1.1.9.	Hợp chất CBT9 : veratraldehyde.....	74
3.1.1.10.	Hợp chất CBT10 : Ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one	75
3.1.1.11.	Hợp chất CBT11 : Afzelin.....	77
3.1.2.	Xác định cấu trúc các hợp chất được phân lập từ phần lá của loài Quế hương <i>Cinnamomum bejolghota</i> (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet	78
3.1.2.1.	Hợp chất CBL1 : 3,6-dimethoxy-9H-pyrido[3,4-b]indole (chất mới)	78
3.1.2.2.	Hợp chất CBL2 : 4 α ,10 α -dihydroxyaromadendrane-13-oic acid (chất mới).....	82
3.1.2.3.	Hợp chất CBL3 : 4 β ,10 α -dihydroxyaromadendrane	88
3.1.2.4.	Hợp chất CBL4 : Litseachromolaevane A.....	89
3.1.2.5.	Hợp chất CBL5 : Curcumin.....	91
3.1.3.	Tổng kết các hợp chất phân lập được từ loài Quế hương <i>Cinnamomum bejolghota</i> (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet	92
3.1.4.	Xác định cấu trúc các hợp chất được phân lập từ loài Mò quả vàng <i>Cryptocarya concinna</i> Hance.....	93
3.1.4.1.	Hợp chất CC1 : Atheroline.....	93
3.1.4.2.	Hợp chất CC2 : 3- methoxynuciferine	95
3.1.4.3.	Hợp chất CC3 : <i>O</i> -methylmoschatoline	96

3.1.4.4. Hợp chất CC4 : Lysicamine	98
3.1.4.5. Hợp chất CC5 : Oxodiscoguattine.....	99
3.1.4.6. Hợp chất CC6 : <i>N-trans</i> -feruloyl 3'- <i>O</i> -methyldopamine	100
3.1.4.7. Hợp chất CC7 : Goniothalesdiol A.....	101
3.1.5. Tổng kết các hợp chất phân lập được từ loài Mò quả vàng <i>Cryptocarya concinna</i> Hance	103
3.2. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư của một số hợp chất phân lập được	103
3.2.1. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư của một số hợp chất phân lập được từ loài Quế hương <i>Cinnamomum bejolghota</i> (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet	103
3.2.2. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư của các hợp chất phân lập được từ loài Mò quả vàng <i>Cryptocarya concinna</i> Hance	105
KẾT LUẬN	106
KIẾN NGHỊ	107
NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN	108
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ	109
TÀI LIỆU THAM KHẢO	110

DANH MỤC CÁC KÍ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

Kí hiệu	Tiếng Anh	Diễn giải
^1H NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton
^{13}C NMR	Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon 13
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer	Phổ DEPT
COSY	Correlation spectroscopy	Phổ tương tác 2 chiều đồng hạt nhân ^1H - ^1H
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Coherence Spectroscopy	Phổ tương tác dị hạt nhân qua 1 liên kết
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation	Phổ tương tác dị hạt nhân qua nhiều liên kết
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy	Phổ hiệu ứng hạt nhân Overhauser
ROESY	Rotational Overhauser Enhancement Spectroscopy	Phổ hiệu ứng Overhauser hạt nhân khung xoay
ESI-MS	Electrospray Ionization Mass Spectroscopy	Phổ khối phun mù điện tử
HR-ESI-MS	High resolution electrospray Ionization mass spectrometry	Phổ khối lượng phân giải cao phun mù điện tử
UV	Ultraviolet	Phổ tử ngoại
MIC	Minimal Inhibitory Concentration	Nồng độ ức chế tối thiểu
OD	Optical density	Mật độ quang
ppm	Part per million	Phần triệu
A-549	Human lung cancer cell line	Dòng tế bào ung thư phổi ở người
MCF-7	Human breast cancer cell line	Dòng tế bào ung thư vú ở người
KB	Human epidemic carcinoma	Dòng tế bào ung thư biểu mô miệng người
HepG-2	Human liver cell line	Dòng tế bào ung thư gan người
SK-LU-1	Human lung carcinoma	Dòng tế bào ung thư phổi ở người
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium	Môi trường nuôi cấy tế bào DMEM
C.C	Chromatography column	Sắc ký cột

Kí hiệu	Tiếng Anh	Diễn giải
MPLC	Medium Performance Liquid Chromatography	Sắc ký lỏng trung áp
DMSO	Dimethylsulfoxide	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$
DPPH	1,1-diphenyl-1-picrylhydrazyl	1,1-diphenyl-1-picrylhydrazyl
HeLa	Cervical cancer	Dòng tế bào ung thư cổ tử cung
IC ₅₀	Inhibitory concentration at 50%	Nồng độ ức chế 50% đối tượng thử nghiệm
EC ₅₀	Effective concentration of 50%	Nồng độ hiệu quả tối đa 50% đối tượng thử nghiệm
IR	Infrared Spectroscopy	Phổ hồng ngoại
MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide
PC3	Human prostate carcinoma cell	Dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt
TLC	Thin layer chromatography	Sắc ký lớp mỏng
PTLC	Preparation Thin layer chromatography	Sắc ký lớp mỏng điều chế
TMS	Tetramethylsilane	$(\text{CH}_3)_4\text{Si}$
CH ₂ Cl ₂	Dichloromethane	Dung môi dichloromethane
EtOH	Ethanol	Dung môi ethanol
MeOH	Methanol	Dung môi methanol
EtOAc	Ethyl acetate	Dung môi ethyl acetate
Glc	Glucopyranosyl	Đường glucose
δ_{H} , δ_{C}		Độ chuyển dịch hóa học của proton, carbon
Me		Nhóm methyl
OMe		Nhóm methoxy
CTPT		Công thức phân tử
PTMĐ		Phần trên mặt đất

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Thành phần monoterpeneoid trong tinh dầu từ chi <i>Cinnamomum</i>	12
Bảng 1.2. Thành phần sesquiterpeneoid trong tinh dầu từ chi <i>Cinnamomum</i>	15
Bảng 1.3. Thành phần diterpeneoid trong tinh dầu từ loài <i>Cinnamomum cassia</i>	18
Bảng 1.4. Các hợp chất phenylpropanoid phân lập từ chi <i>Cinnamomum</i>	19
Bảng 1.5. Các hợp chất lignan phân lập từ chi <i>Cinnamomum</i>	22
Bảng 1.6. Các hợp chất flavonoid phân lập từ chi <i>Cinnamomum</i>	26
Bảng 1.7. Các hợp chất alkaloid phân lập từ chi <i>Cinnamomum</i>	27
Bảng 1.8. Một số hợp chất khác được phân lập từ chi <i>Cinnamomum</i>	28
Bảng 1.9. Một số loài <i>Cryptocarya</i> tại Việt Nam	33
Bảng 1.10. Các hợp chất flavonoid phân lập từ chi <i>Cryptocarya</i>	34
Bảng 1.11. Các hợp chất phân lập từ chi <i>Cryptocarya</i>	35
Bảng 1.12. Các hợp chất lactone phân lập từ loài <i>Cryptocarya concinna</i>	37
Bảng 1.13. Các hợp chất lactone phân lập từ chi <i>Cryptocarya</i>	38
Bảng 1.14. Các hợp chất alkaloid phân lập từ chi <i>Cryptocarya</i>	39
Bảng 3.1. Số liệu phổ NMR của CBT1	600
Bảng 3.2. Số liệu phổ NMR của CBT2	644
Bảng 3.3. Số liệu phổ NMR của CBT3	688
Bảng 3.4. Số liệu phổ NMR của CBT4 và hợp chất tham khảo	69
Bảng 3.5. Số liệu phổ NMR của CBT5 và hợp chất tham khảo	711
Bảng 3.6. Số liệu phổ NMR của CBT6 và hợp chất tham khảo	722
Bảng 3.7. Số liệu phổ NMR của CBT7 và hợp chất tham khảo	733
Bảng 3.8. Số liệu phổ NMR của CBT8 và hợp chất tham khảo	744
Bảng 3.9. Số liệu phổ NMR của CBT9 và hợp chất tham khảo	744
Bảng 3.10. Số liệu phổ NMR của CBT10 và hợp chất tham khảo	766
Bảng 3.11. Số liệu NMR của CBT11 và hợp chất tham khảo	777
Bảng 3.12. Số liệu phổ NMR của CBL1 và hợp chất tham khảo	811
Bảng 3.13. Số liệu phổ NMR của CBL2 và hợp chất tham khảo	88
Bảng 3.14. Số liệu phổ NMR của CBL3 và hợp chất tham khảo	89

Bảng 3.15. Số liệu phổ NMR của CBL4 và hợp chất tham khảo.....	90
Bảng 3.16. Số liệu phổ NMR của CBL5 và hợp chất tham khảo.....	91
Bảng 3.17. Số liệu phổ NMR của CC1 và hợp chất tham khảo	94
Bảng 3.18. Số liệu phổ NMR của CC2 và hợp chất tham khảo	96
Bảng 3.19. Số liệu phổ NMR của CC3 và hợp chất tham khảo	97
Bảng 3.20. Số liệu NMR của CC4 và hợp chất tham khảo	98
Bảng 3.21. Số liệu phổ NMR của CC6 và hợp chất tham khảo	101
Bảng 3.22. Số liệu phổ NMR của CC7 và hợp chất tham khảo	102
Bảng 3.23. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của một số hợp chất phân lập được từ loài <i>Cinnamomum bejolghota</i>	104
Bảng 3.24. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất phân lập được từ loài <i>Cryptocarya concinna</i>	105

DANH MỤC HÌNH VÀ BIỂU ĐỒ

Hình 1.1. Một số loài thực vật thuộc chi <i>Cinnamomum</i>	11
Hình 1.2. Một số hợp chất monoterpenoid từ chi <i>Cinnamomum</i>	14
Hình 1.3. Một số hợp chất sesquiterpenoid từ chi <i>Cinnamomum</i>	17
Hình 1.4. Một số hợp chất diterpenoid từ loài <i>Cinnamomum cassia</i>	19
Hình 1.5. Một số dẫn xuất phenylpropanoid phân lập từ chi <i>Cinnamomum</i>	22
Hình 1.6. Một số hợp chất khung lignan được phân lập từ chi <i>Cinnamomum</i>	26
Hình 1.7. Một số hợp chất flavonoid phân lập từ chi <i>Cinnamomum</i>	27
Hình 1.8. Một số hợp chất alkaloid phân lập từ chi <i>Cinnamomum</i>	28
Hình 1.9. Một số hợp chất khác được phân lập từ chi <i>Cinnamomum</i>	29
Hình 1.10. Một số loài thực vật thuộc chi <i>Cryptocarya</i>	33
Hình 1.11. Một số hợp chất flavonoid phân lập từ chi <i>Cryptocarya</i>	35
Hình 1.12. Một số hợp chất phân lập từ chi <i>Cryptocarya</i>	36
Hình 1.13. Một số hợp chất lactone phân lập từ loài <i>Cryptocarya concinna</i>	38
Hình 1.14. Một số hợp chất lactone phân lập từ chi <i>Cryptocarya</i>	39
Hình 1.15. Một số hợp chất alkaloid phân lập từ chi <i>Cryptocarya</i>	42
Hình 1.16. Một số dẫn xuất terpenoid trong tinh dầu của các loài thực vật thuộc chi <i>Cryptocarya</i>	43
Hình 2.1. Loài <i>Cinnamomum bejolghota</i>	44
Hình 2.2. Loài <i>Cryptocarya concinna</i>	44
Hình 2.3. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ vỏ thân của loài <i>Cinnamomum bejolghota</i>	49
Hình 2.4. Sơ đồ phân lập các chất từ lá của loài <i>Cinnamomum bejolghota</i>	51
Hình 2.5. Sơ đồ phân lập các chất từ phần lá của loài <i>Cryptocarya concinna</i>	53
Hình 3.1. Cấu trúc hóa học của hợp chất CBT1	55
Hình 3.2. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất CBT1	555
Hình 3.3. Phổ IR của hợp chất CBT1	566
Hình 3.4. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất CBT1	566
Hình 3.5. Phổ ¹³ C-NMR của hợp chất CBT1	577

Hình 3.6. Phổ HSQC của hợp chất CBT1	577
Hình 3.7. Phổ COSY của hợp chất CBT1	588
Hình 3.8. Phổ HMBC của hợp chất CBT1	59
Hình 3.9. Phổ NOESY của hợp chất CBT1	59
Hình 3.10. Các tương tác chính trên phổ HMBC, COSY, NOESY của CBT1	600
Hình 3.11. Cấu trúc hóa học của hợp chất CBT2 và chất tham khảo.....	600
Hình 3.12. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất CBT2	611
Hình 3.13. Phổ ^1H -NMR của hợp chất CBT2	622
Hình 3.14. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất CBT2	622
Hình 3.15. Phổ HSQC của hợp chất CBT2	633
Hình 3.16. Phổ HMBC của hợp chất CBT2	633
Hình 3.17. Các tương tác chính trên phổ HMBC, NOESY của CBT2	644
Hình 3.18. Cấu trúc hóa học của hợp chất CBT3	64
Hình 3.19. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất CBT3	655
Hình 3.20. Phổ ^1H -NMR của hợp chất CBT3	655
Hình 3.21. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất CBT3	666
Hình 3.22. Phổ HSQC của hợp chất CBT3	666
Hình 3.23. Phổ COSY của hợp chất CBT3	677
Hình 3.24. Phổ HMBC của hợp chất CBT3	677
Hình 3.25. Các tương tác chính trên phổ COSY, HMBC của CBT3	688
Hình 3.26. Cấu trúc hóa học của hợp chất CBT4	688
Hình 3.27. Tương tác COSY và một số tương tác HMBC chính của hợp chất CBT4	700
Hình 3.28. Cấu trúc hóa học của hợp chất CBT5	700
Hình 3.29. Cấu trúc hóa học của hợp chất CBT6	711
Hình 3.30. Cấu trúc hóa học của hợp chất CBT7	722
Hình 3.31. Cấu trúc hóa học của hợp chất CBT8	733
Hình 3.32. Cấu trúc hóa học của hợp chất CBT9	744
Hình 3.33. Cấu trúc hóa học của hợp chất CBT10	755

Hình 3.34. Tương tác COSY và một số tương tác HMBC chính của hợp chất CBT10	776
Hình 3.35. Cấu trúc hóa học của hợp chất CBT11	777
Hình 3.36. Cấu trúc hóa học của hợp chất CBL1 và chất tham khảo.....	788
Hình 3.37. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất CBL1	79
Hình 3.38. Phổ ^1H -NMR của hợp chất CBL1	79
Hình 3.39. Phổ ^{13}C của hợp chất CBL1	80
Hình 3.40. Phổ HSQC của hợp chất CBL1	800
Hình 3.41. Phổ COSY giãn rộng của hợp chất CBL1	81
Hình 3.42. Phổ HMBC của hợp chất CBL1	82
Hình 3.43. Các tương tác chính trên phổ COSY, HMBC của CBL1	822
Hình 3.44. Cấu trúc hóa học của hợp chất CBL2 và chất tham khảo.....	822
Hình 3.45. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất CBL2	84
Hình 3.46. Phổ ^1H -NMR giãn rộng của hợp chất CBL2	84
Hình 3.47. Phổ ^{13}C của hợp chất CBL2	85
Hình 3.48. Phổ HSQC của hợp chất CBL2	85
Hình 3.49. Phổ COSY giãn rộng của hợp chất CBL2	86
Hình 3.50. Phổ HMBC của hợp chất CBL2	86
Hình 3.51. Phổ NOESY giãn rộng của hợp chất CBL2	87
Hình 3.52. Các tương tác chính trên phổ COSY, HMBC của CBL2	877
Hình 3.53. Cấu trúc hóa học của hợp chất CBL3	88
Hình 3.54. Cấu trúc hóa học của hợp chất CBL4	89
Hình 3.55. Tương tác COSY và một số tương tác HMBC chính của hợp chất CBL4	90
Hình 3.56. Cấu trúc hóa học của hợp chất CBL5	91
Hình 3.57. Cấu trúc các hợp chất CBT1-CBT11 , CBL1-CBL5 phân lập từ loài <i>Cinnamomum bejolghota</i>	93
Hình 3.58. Cấu trúc hóa học của hợp chất CC1	93
Hình 3.59. Tương tác COSY và một số tương tác HMBC chính của hợp chất CC1	95

Hình 3.60. Cấu trúc hóa học của hợp chất CC2	95
Hình 3.61. Cấu trúc hóa học của hợp chất CC3	966
Hình 3.62. Cấu trúc hóa học của hợp chất CC4	98
Hình 3.63. Cấu trúc hóa học của hợp chất CC5	99
Hình 3.64. Cấu trúc hóa học của hợp chất CC6	100
Hình 3.65. Cấu trúc hóa học của hợp chất CC7	1011
Hình 3.66. Tương tác COSY và tương tác HMBC của hợp chất CC7	103
Hình 3.67. Cấu trúc hóa học của các hợp chất CC1 – CC7	1033

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 µg/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 µg/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 quả vàng *Cryptocarya concinna* Hance thuộc họ Nguyệt quế (Lauraceae)”**.

Mục tiêu của 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.

Nội dung của luận án bao gồm:

- 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.

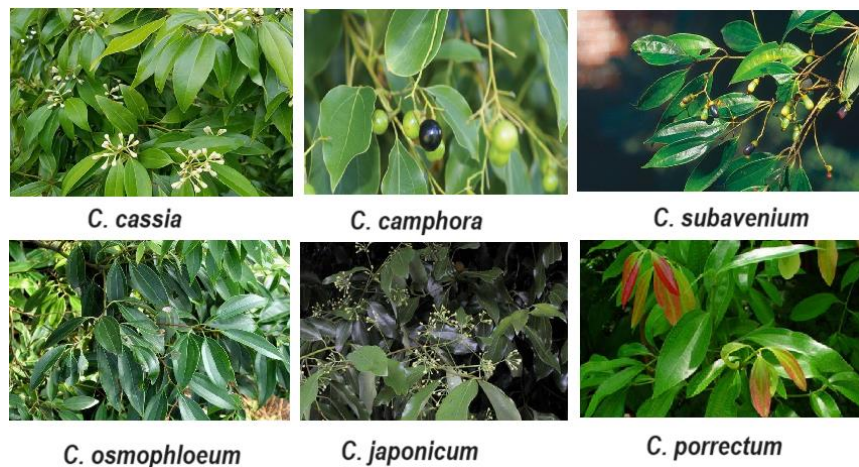
- Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của các hợp chất phân lập được trên một số dòng tế bào ung thư ở người: KB, HepG2, MCF-7, SK-LU-1.

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*

Chi *Cinnamomum* (chi Quế), thuộc họ Lauraceae, gồm hơn 250 loài thực vật phân bố rộng rãi tại các quốc gia Đông Á, Nam Á và các đảo quốc trên vùng biển Thái Bình Dương, bao gồm cả nước Úc. Các loài này cũng được tìm thấy ở một số quốc gia tại phía nam Châu Phi, vùng Trung và Nam Mỹ [1]. Các loài thuộc chi *Cinnamomum* là các cây thường xanh, có thể cao tới 15 m, lá hình bầu dục dài 7-18 cm, hoa có mùi hắc, quả có một hạt nhỏ. Cành hình trụ tròn, nhẵn, dài khoảng 4 cm và thường được sử dụng để làm gia vị [2]. Khoảng 43 loài thuộc chi *Cinnamomum* đã được phát hiện ở Việt Nam, trong đó, nhiều loài được sử dụng rộng rãi trong đời sống như *Cinnamomum cassia* hoặc *Cinnamomum camphora* [3]. Các loài trên được sử dụng để làm gia vị hoặc sử dụng để chữa đau đầu, đau bụng, đi ngoài, cảm, ho, tiêu chảy... Ở Trung Quốc, Ấn Độ, Sri Lanka, Indonesia hay một số nước Đông và Nam Á khác, các loài *Cinnamomum* cũng được sử dụng rộng rãi để điều trị ho, cảm, sốt, các bệnh liên quan đến đường hô hấp và đường tiêu hoá khác [4].



Hình 1.1. Một số loài thực vật thuộc chi *Cinnamomum*

Cinnamomum bejolghota là loài cây gỗ thường xanh, thân thẳng, cao 20-30m, đường kính 50cm, vỏ ngoài màu nâu xám hay nâu sẫm, nhẵn, có mùi thơm của quế, cành nhỏ màu nâu, lúc non 4 cạnh sau hình trụ, nhẵn. Lá mọc so le hay gần đối, dai, dạng bầu dục tròn dài hay trái xoan thuôn dài 9-30cm, rộng 3,5 – 9cm, đỉnh có mũi nhọn dài hay tù, gốc hình nêm, mép nguyên, dai, mặt nhẵn bóng, gân góc 3, mà 2 gân bên kéo dài tới đỉnh, gân nhỏ hình mạng lưới, cuống lá dài 10-20mm [5]. Lá, cành và hạt của loài này có mùi thơm. Loài cây này phân bố ở Nepal, Mianma, Việt Nam, Trung Quốc, Ấn Độ, Lào. Ở nước ta có gặp từ Cao Bằng, Lạng Sơn, Phú Thọ, Ninh

Bình, Thanh Hóa, Nghệ An vào tới Đắc Lắc, Đồng Nai [5]. Chúng thường được sử dụng phổ biến làm gia vị ở Trung Quốc và Ấn Độ. Ngoài ra, các bộ phận này cũng được sử dụng như một vị thuốc chữa cảm lạnh, ho, đau răng, đau bụng... ở Ấn Độ và Việt Nam [3, 6].

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

Với đặc điểm phân bố rộng rãi và có nhiều ứng dụng trong đời sống, các loài *Cinnamomum* nhận được sự quan tâm rất lớn của các nhóm nghiên cứu về các hợp chất tự nhiên. Cho tới nay, đã có hơn 300 hợp chất được phát hiện từ các loài thực vật thuộc chi *Cinnamomum*, bao gồm 111 hợp chất terpenoid, 44 hợp chất phenylpropanoid, 51 hợp chất lignan, 17 hợp chất flavonoid, và nhiều hợp chất khác [4].

1.1.2.1. Các hợp chất terpenoid

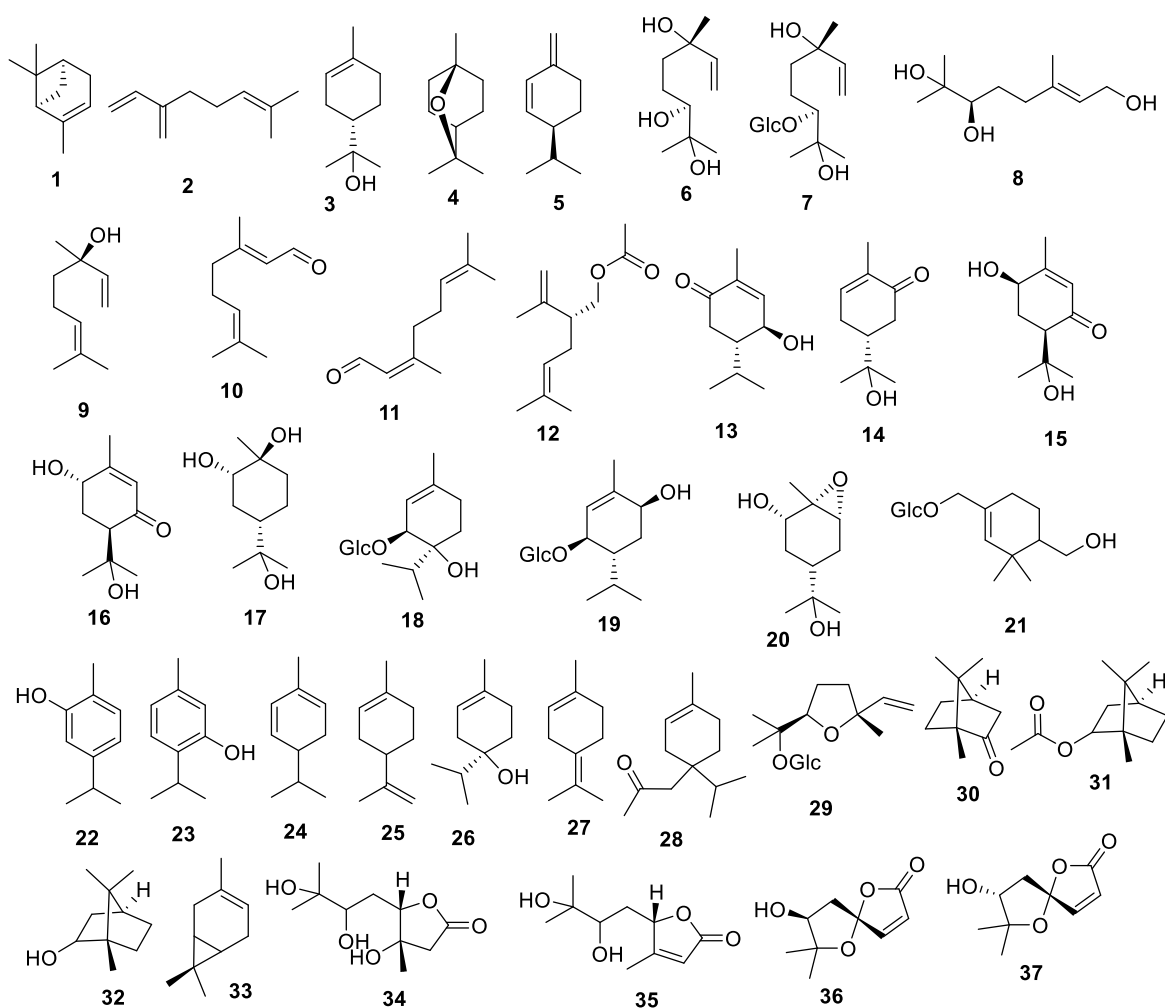
Terpenoid là lớp chất phổ biến trong thành phần của các loài thuộc chi *Cinnamomum*. Các hợp chất terpenoid trong các loài thuộc *Cinnamomum* chủ yếu thuộc ba lớp: diterpenoid, sesquiterpenoid và monoterpenoid. Dẫn xuất monoterpenoid được tìm thấy trong nhiều loài thuộc chi này như *Cinnamomum tamala*, *C. subavenium*, *C. japonicum*, *C. septentrionale*, *C. osmophloeum*, *C. subavenium*, *C. porrectum*... Các dẫn xuất monoterpenoid phân lập từ chi *Cinnamomum* được trình bày trong bảng 1.1.

Bảng 1.1. Thành phần monoterpenoid trong tinh dầu từ chi Cinnamomum

TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
1	α -Pinene	<i>C. osmophloeum</i> <i>C. japonicum</i> <i>C. tamala</i> <i>C. septentrionale</i>	Lá	[7-10]
2	Myrcene	<i>C. tamala</i>	Nụ	[9]
3	α -Terpineol	<i>C. subavenium</i>	Quả	[7, 8]
4	1,8-Cineole	<i>C. japonicum</i> , <i>C. septentrionale</i>	Quả	[8, 10]
5	β -Phellandrene	<i>C. cassia</i> , <i>C. longepaniculatum</i>	Lá	[9, 11]
6	3,7-Dimethyl-1-octene-3,6,7-triol	<i>C. cassia</i>	Nụ	[12]
7	3,7-Dimethyl-oct-1-en-3,6,7-triol-6-O- β -D-glucopyranoside			

TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
8	(6 <i>R</i>)-Geraniol-6,7-diol			
9	Linalool	<i>C. osmophloeum</i>	Quả	[8]
10	Geranial	<i>C. septentrionale</i>	Lá	[10]
11	<i>cis</i> -Citral			
12	Lavandulyl acetate	<i>C. longipaniculatum</i>	Quả	[10]
13	5 α -Hydroxy-2-oxo- <i>p</i> -menth-6(1)-ene	<i>C. chartophyllum</i>	Vỏ thân	[13]
14	1-8-Hydroxycarvotanacetone			
15	(4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-Hydroxypiperitone			
16	(4 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-Hydroxypiperitone			
17	(4 <i>R</i>)- <i>p</i> -Menthama-1,2 α ,8-triol	<i>C. subavenium</i>	Quả	[14]
18	(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- <i>p</i> -Menth-1-ene-3,4-diol 3- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside			
19	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)- <i>p</i> -Menth-1-ene-3,6-diol 3- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside			
20	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-(2-Hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ol	<i>C. cassia</i>	Quả	[4]
21	Dimethanol			
22	Carvacrol	<i>C. subavenium</i>	Cành	[15]
23	Thymol			
24	α -Phellandrene	<i>C. tamala</i>	Quả	[9]
25	Limonene	<i>C. osmophloeum</i> , <i>C. tamala</i>	Quả	[8, 9]
26	Terpinen-4-ol	<i>C. longipaniculatum</i> , <i>C. japonicum</i>	Quả	[7, 10]
27	Terpinolene	<i>C. longipaniculatum</i>	Quả	[10]
28	4- Terpinenyl acetate			
29	<i>trans</i> -Linalool-3,6-oxide- β -D-glucopyranoside	<i>C. cassia</i>	Nụ	[12]
30	Camphor	<i>C. osmophloeum</i> , <i>C. septentrionale</i>	Quả	[8, 10]
31	Bornyl acetate	<i>C. osmophloeum</i> , <i>C. japonicum</i>	Quả	[7, 8]
32	Borneol	<i>C. japonicum</i>	Lá	[7]

TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
33	3-Carene	<i>C. longipaniculatum</i>	Quả	[10]
34	5-(2,3-Dihydroxy-3-methylbutyl)-4-hydroxy-4-methyldihydrofuran2(3H)-one	<i>C. porrectum</i>	Quả	[16]
35	5-(2,3-Dihydroxy-3-methylbutyl)-4-methylfuran-2(5H)-one	<i>C. porrectum</i>	Quả	[16]
36	8-Hydroxy-4,7,7-trimethyl-1,6-dioxaspiro[4,4]non-3-en-2-one			
37	8-Hydroxy-4,7,7-trimethyl-1,6-dioxaspiro[4,4]non-3-en-2-one			



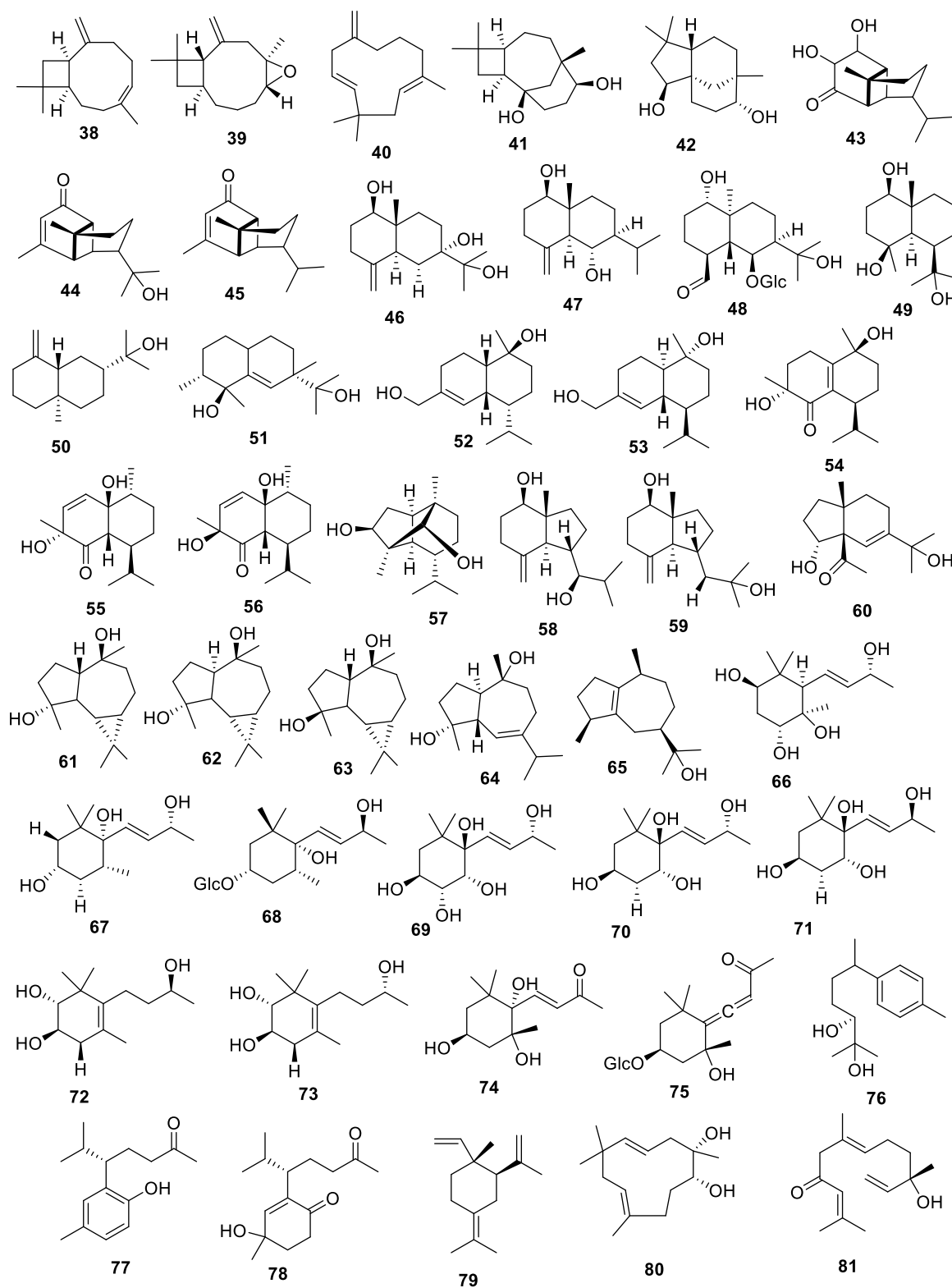
Hình 1.2. Một số hợp chất monoterpenoid từ chi *Cinnamomum*

Tương tự các monoterpenoid, các hợp chất sesquiterpenoid đã được phát hiện trong nhiều loài thuộc chi *Cinnamomum*. Danh sách các hợp chất này được trình bày trong bảng 1.2.

Bảng 1.2. Thành phần sesquiterpenoid trong tinh dầu từ chi *Cinnamomum*

STT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
38	(E)-Caryophyllene	<i>C. longipaniculatum</i> , <i>C. japonicum</i> , <i>C. tamala</i>	Lá	[7, 9, 11]
39	Caryophyllene oxide	<i>C. osmophloeum</i> , <i>C. subavenium</i>	Lá, Cành	[8, 15]
40	β -Humulene	<i>C. longipaniculatum</i>	Lá	[11]
41	Caryolane-1,9 β -diol	<i>C. cassia</i>	Cành, Nụ	[17, 18]
42	Clovane-2 β ,9 α -diol	<i>C. cassia</i>	Cành	[18]
43	Cinnamoid D			
44	Cinnamoid E			
45	Mustakone			
46	4(15)-Eudesmene-1 β ,7,11-triol	<i>C. cassia</i>	Nụ	[17]
47	1 β ,6 α -Dihydroxyeudesm-4(15)-ene			
48	1 α ,6 β -Dihydroxy-5,10-bis-epi-eudesm-15-carboxaldehyde-6-O- β -D-glucopyranoside	<i>C. subavenium</i>	Lá	[14]
49	1 β ,4 β ,11-Trihydroxyl-6 β -gorgonane	<i>C. cassia</i>	Nụ	[17]
50	β -Eudesmol	<i>C. longipaniculatum</i>	Lá	[11]
51	Cinnamosim B	<i>C. cassia</i>	Nụ	[17]
52	(-)-15-Hydroxy-T-muurolol	<i>C. cassia</i>	Cành	[18]
53	15-Hydroxy- α -cadinol			
54	(4 α ,10 β)-4,10-Dihydroxy cadin-1(6)-en-5-one			
55	Cinnamoid B			
56	Cinnamoid C			
57	Cinnamoid A			
58	1 β ,7-Dihydroxyl opposit-4(15)-ene	<i>C. cassia</i>	Nụ	[17]
59	1 β ,11-Dihydroxyl opposit-4(15)-ene			
60	Cinnamosim A			

STT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
61	Aromadendrane-4 β ,10 α -diol	<i>C. cassia</i>	Cành, Nụ	[17, 18]
62	Aromadendrane-4 β ,10 α -diol	<i>C. cassia</i>	Nụ	[17]
63	1-Epimeraromadendrane-4 β ,10 α -diol	<i>C. cassia</i>	Nụ	[17]
64	4 α ,10 α -Dihydroxy-5 β -H-guaja-6-ene			
65	Guaiol	<i>C. pedunculatum</i>	Lá	[7]
66	Wilsonol G	<i>C. subavenium</i>	Lá	[14]
67	(3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>E</i> ,9 <i>R</i>)-7-Megastigmene-3,6,9-triol	<i>C. cassia</i>	Lá	[4]
68	(3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-3,6,9-Trihydroxy megastigman-7-ene 3- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside	<i>C. cassia</i>	Nụ	[12]
69	Wilsonol H	<i>C. subavenium</i>	Lá	[14]
70	(3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>E</i>)-Megasfigma-7-ene-3,5,6,9-tetrol			
71	(3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>E</i> ,9 <i>S</i>)-3,5,6,9-Tetrahydroxy-7-ene-megastigmane	<i>C. cassia</i>	Lá	[4]
72	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-4-[(3 <i>S</i>)-3-Hydroxybutyl]-3,3,5-trimethylcyclohex-4-ene-1,2-diol			
73	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-4-[(3 <i>R</i>)-3-Hydroxybutyl]-3,3,5-trimethylcyclohex-4-ene-1,2-diol	<i>C. cassia</i>	Lá	[4]
74	Megastigmen-9-one	<i>C. cassia</i>	Cành	[18]
75	Asicariside B1	<i>C. subavenium</i>	Lá	[14]
76	2-Methyl-6-(p-tolyl)heptane-2,3-diol	<i>C. chartophyllum</i>	Vỏ thân	[13]
77	Litseachromolaevanes A	<i>C. cassia</i>	Cành	[4]
78	1,10-seco-4 ζ -Hydroxy-muuro-5-ene-1,10-diketone			
79	γ -Elemene	<i>C. japonicum</i>	Lá	[7]
80	(2 <i>E</i> ,9 <i>E</i>)-6,7- <i>cis</i> -Dihydroxyhumulan-2,9-diene	<i>C. cassia</i>	Cành	[18]
81	3 <i>S</i> -(+)-9-Oxonerolidol	<i>C. chartophyllum</i> , <i>C. camphora</i>	Lá	[13, 19]

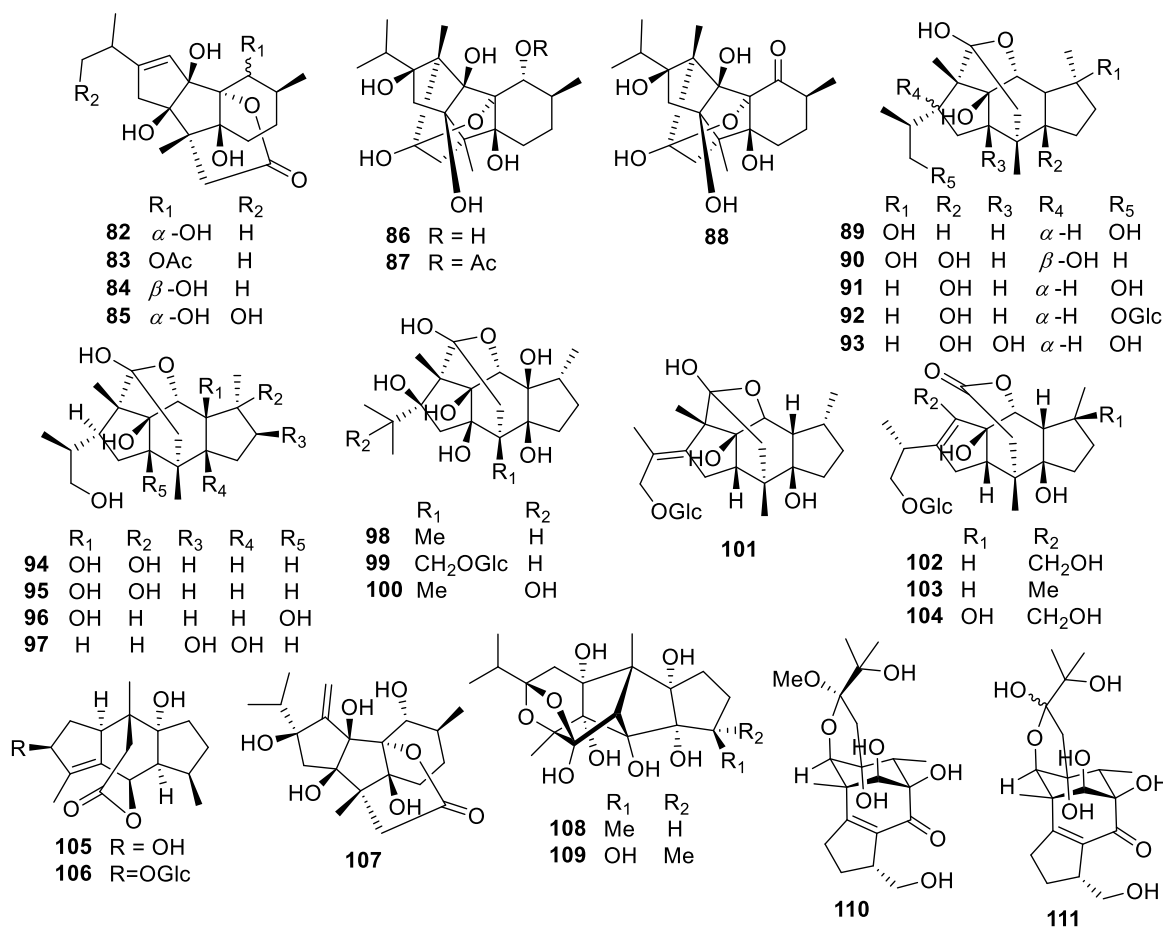


Hình 1.3. Một số hợp chất sesquiterpenoid từ chi *Cinnamomum*

Trong khi đó, các hợp chất diterpenoid mới chủ yếu được phân lập từ loài *Cinnamomum cassia*, tập trung ở cành và lá. Danh mục các diterpenoid phân lập từ loài *Cinnamomum cassia* được trình bày trong bảng 1.3.

Bảng 1.3. Thành phần diterpenoid trong tinh dầu từ loài *Cinnamomum cassia*

TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
82	Anhydrocinnzeylanol	<i>C. cassia</i>	Cành	[18, 20]
83	Anhydrocinnzeylanine			
84	Epianhydrocinnzeylanol	<i>C. cassia</i>	Cành	[20]
85	Cinn cassiol A			
86	Cinnzeylanol	<i>C. cassia</i>	Cành, Lá	[18, 20]
87	Cinnzeylanine	<i>C. cassia</i>	Cành	[18, 20]
88	Cinnzeylanone	<i>C. cassia</i>	Cành	[18]
89	(18S)-Cinn cassiol D ₁	<i>C. cassia</i>	Lá	[4]
90	19-Dehydroxy-13-hydroxycinn cassiol D ₁			
91	(18S)-3-Dehydroxycinn cassiol D ₃			
92	(18S)-3-Dehydroxycinn cassiol D ₃ glucoside			
93	(18S)-3-Dehydroxy-8-hydroxycinn cassiol D ₃			
94	(18S)-1-Hydroxycinn cassiol D ₁			
95	(18R)-1-Hydroxycinn cassiol D ₁			
96	(18S)-3,5-Didehydroxy-1,8-dihydroxycinn cassiol D ₃			
97	(18S)-Cinn cassiol D ₃			
98	Perseanol	<i>C. cassia</i>	Lá	[20]
99	16-O-β-D-glucopyranosyl-perseanol	<i>C. cassia</i>	Lá	[4]
100	18-Hydroxyperseanol	<i>C. cassia</i>	Nụ	[18, 20]
101	(E)-3-Dehydroxy-13(18)-ene-19-O-β-D-glucopyranyl-cinn cassia D ₃	<i>C. cassia</i>	Lá	[4]
102	Cinn cassiol C			
103	Cinn cassiol D			
104	Cinnamomol E			
105	Cinnamomol F			
106	Cinnamomol F 13-O-β-D-glucopyranosyl			
107	Cinnacasiol H	<i>C. cassia</i>	Cành	[18, 20]
108	Cinnamomol A	<i>C. cassia</i>	Lá	[21]
109	Cinnamomol B			
110	Cassiabudanol A	<i>C. cassia</i>	Nụ	[22]
111	Cassiabudanol B			



Hình 1.4. Một số hợp chất diterpenoid từ loài *Cinnamomum cassia*

1.1.2.2. Các hợp chất phenylpropanoid

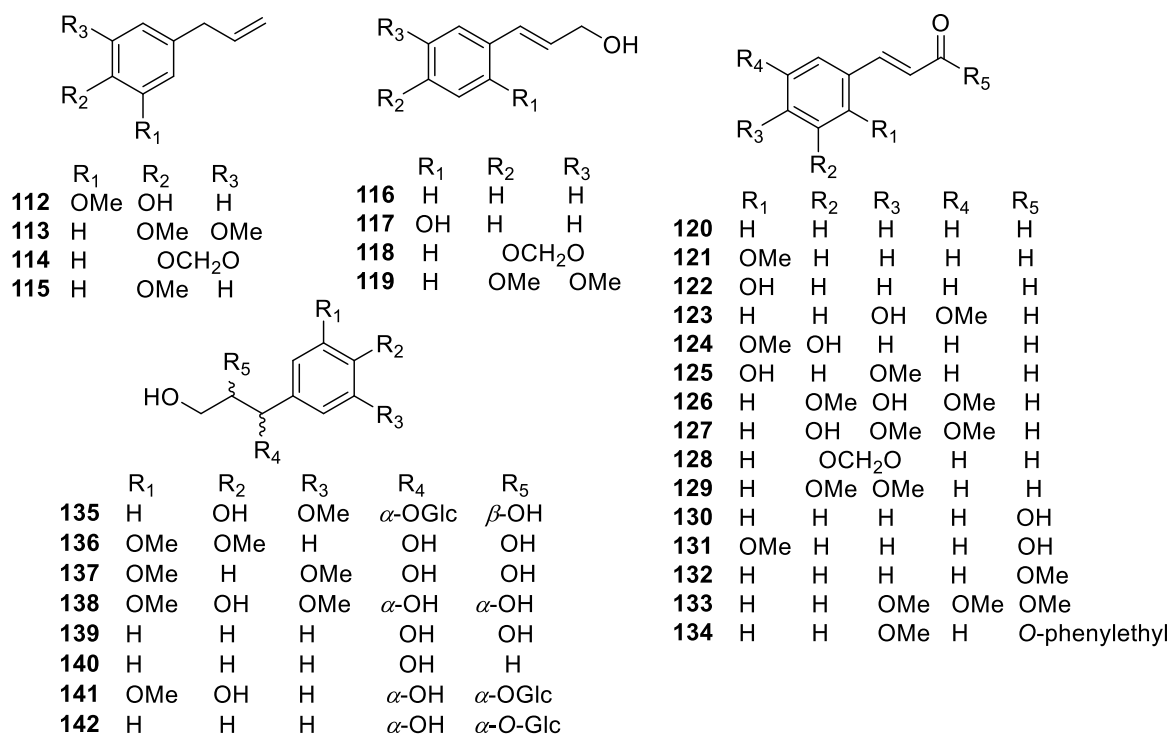
Nhiều dẫn xuất phenylpropanoid đã được phân lập từ chi *Cinnamomum* (Bảng 1.4), các hợp chất này được phát hiện trong các bộ phận khác nhau như vỏ cây, lá, và cành của một số loài điển hình như *C. subavenium*, *C. tamala*, *C. camphora*, *C. osmophloeum*, *C. cassia*.

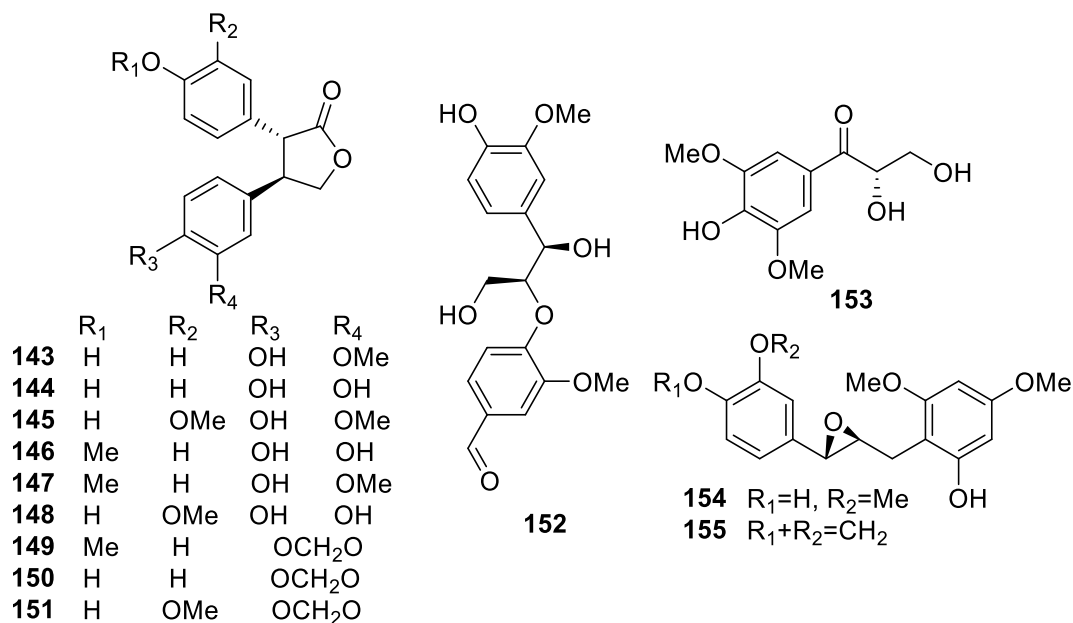
Bảng 1.4. Các hợp chất phenylpropanoid phân lập từ chi *Cinnamomum*

STT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
112	Eugenol	<i>C. subavenium</i> , <i>C. tamala</i> , <i>C. camphora</i>	Vỏ cây, Lá	[9, 15, 19]
113	Methyleugenol	<i>C. subavenium</i>	Vỏ cây	[15]
114	Safrole			
115	Estragole	<i>C. osmophloeum</i>	Lá	[8]
116	Cinnamyl alcohol	<i>C. cassia</i>	Vỏ cây, Cành	[23]
117	2-Hydroxy-cinnamyl alcohol	<i>C. cassia</i>	Cành	[24]

STT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
118	3,4-Methylenedioxy-cinnamyl alcohol	<i>C. subavenium</i>	Vỏ cây	[15]
119	3,4-Dimethoxy-cinnamyl alcohol			
120	Cinnamaldehyde	<i>C. verum, C. cassia</i>	Vỏ cây, Cành	[18, 24, 25]
121	2-Methoxy-cinnamaldehyde			
122	2-Hydroxy-cinnamaldehyde	<i>C. cassia</i>	Cành	[24]
123	Coniferaldehyde	<i>C. cassia</i>	Vỏ cây	[4]
124	Cassiferaldehyde			
125	2-Hydroxy-4-methoxyl-cinnamaldehyde	<i>C. cassia</i>	Vỏ cây	[26]
126	Sinapaldehyde	<i>C. cassia</i>	Vỏ cây	[4]
127	<i>trans</i> -4,5-Dimethoxy-3-hydroxy-cinnamaldehyde	<i>C. camphora</i>	Vỏ cây, Lá	[4]
128	3,4-Methylenedioxy cinnamaldehyde	<i>C. subavenium</i>	Vỏ cây	[15]
129	3,4-Dimethoxy cinnamaldehyde			
130	Cinnamic acid	<i>C. cassia</i>	Vỏ cây, Cành, Nụ	[18, 24, 26]
131	2-Methoxy-cinnamic acid	<i>C. cassia</i>	Vỏ cây	[4]
132	Methyl cinnamate	<i>C. subavenium</i>	Vỏ cây	[15]
133	Methyl <i>trans</i> -3-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-propenoate	<i>C. subavenium</i>	Vỏ cây	[15]
134	Phenethyl (E)-3-[4-methoxyphenyl]-2-propenoate	<i>C. cassia</i>	Cành	[24]
135	<i>D</i> -threo-guaiacylglycerol 7- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside	<i>C. subavenium</i>	Lá	[4]
136	1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,2,3-propanetriol	<i>C. cassia</i>	Lá	[4]
137	1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-1,2,3-propanetriol			
138	(7 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-Syringoylglycerol			
139	1-Phenyl-1,2,3-propanetriol	<i>C. cassia</i>	Vỏ cây	[4]
140	1-Phenylpropane-1,3-diol			
141	(+)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1-(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-1,2,3-propanetriol-2- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside	<i>C. cassia</i>	Lá	[4]

STT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
142	Cinnacassoside D	<i>C. cassia</i>	Vỏ cây	[27]
143	Cinnamomulactone	<i>C. cassia</i>	Cành	[24]
144	Cinnassin A	<i>C. cassia</i>	Vỏ cây	[27]
145	Cinnassin A ₁	<i>C. cassia</i>	Cành	[23]
146	Cinnassin A ₂			
147	Cinnassin A ₃			
148	Cinnassin A ₄			
149	Cinnassin A ₅			
150	Cinnassin A ₆			
151	Cinnassin A ₇			
152	(+)-erythro-(7 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-Guaiacyl glycerol-8-vanillin ether	<i>C. cassia</i>	Vỏ cây	[27]
153	2,3-dihydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-1-propanone	<i>C. cassia</i>	Cành, Vỏ cây	[23, 27]
154	Cinnacassin N	<i>C. cassia</i>	Cành	[23]
155	Cinnacassin O			





Hình 1.5. Một số dẫn xuất phenylpropanoid phân lập từ chi *Cinnamomum*

1.1.2.3. Các hợp chất lignan

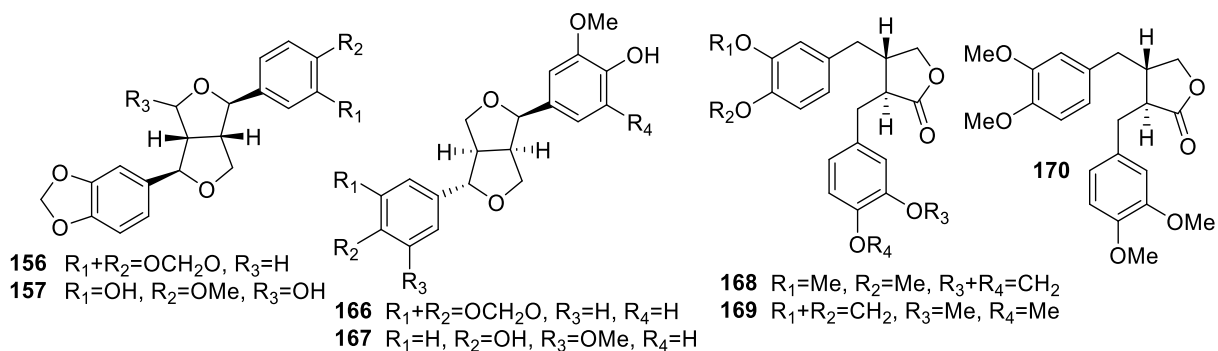
Bên cạnh các hợp chất khung terpenoid và phenylpropanoid, các hợp chất lignan cũng là một thành phần được tìm thấy khá phổ biến trong các loài thuộc chi *Cinnamomum*. Danh sách các hợp chất lignan từ chi *Cinnamomum* được trình bày trong bảng 1.5.

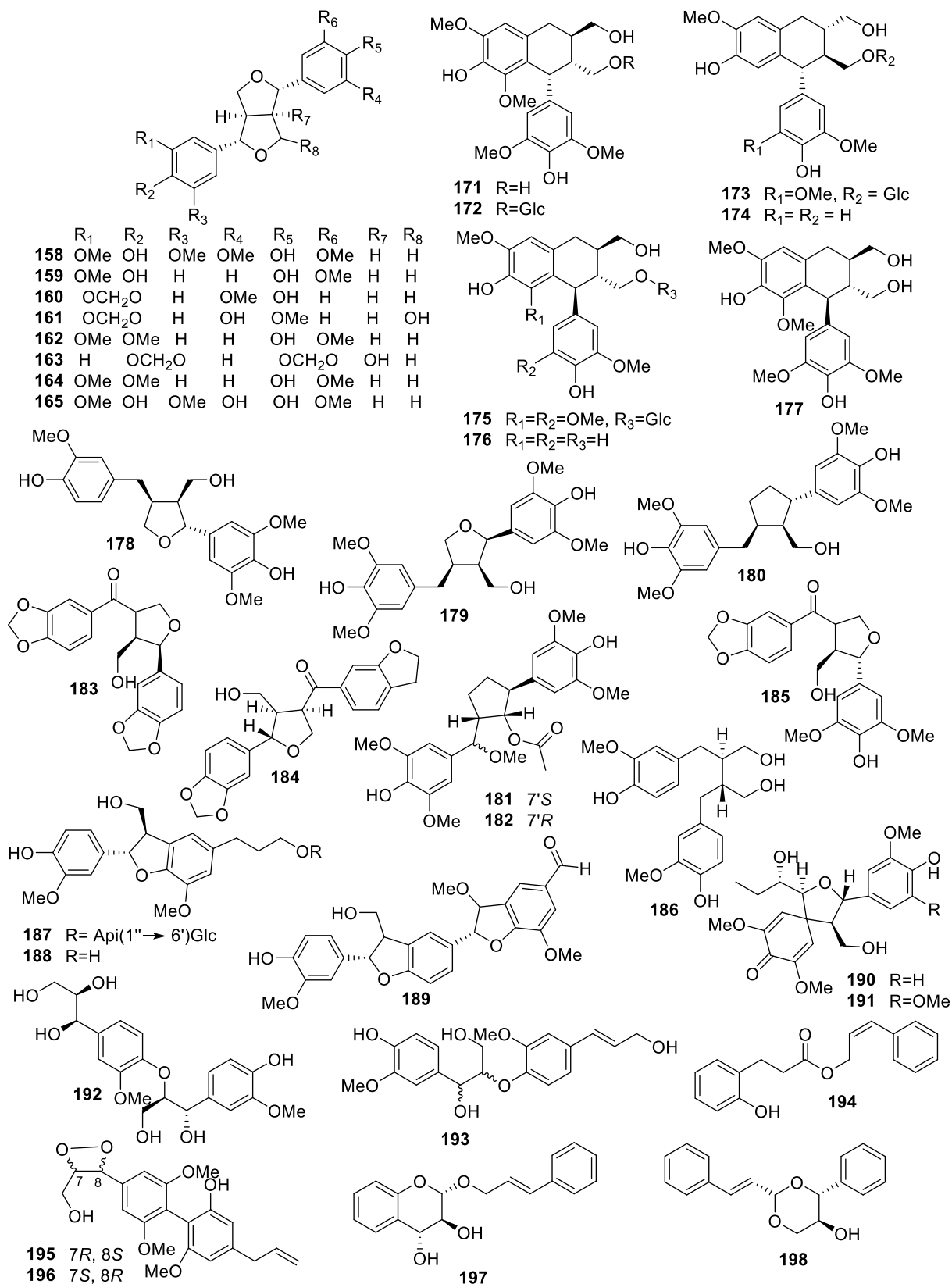
Bảng 1.5. Các hợp chất lignan phân lập từ chi *Cinnamomum*

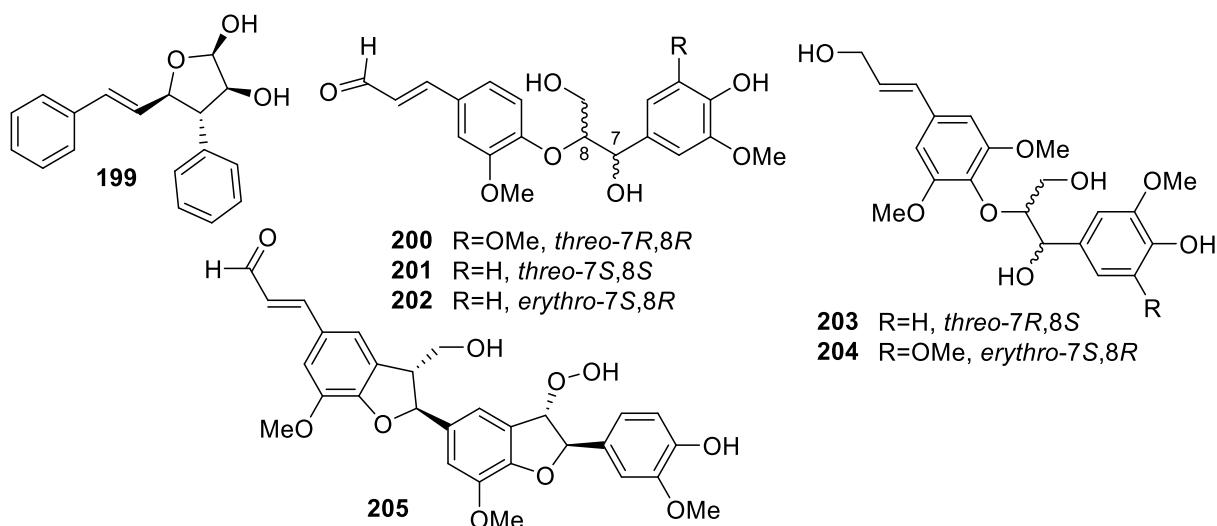
TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
156	(-)-Sesamin	<i>Cinnamomum bejolghota</i> , <i>C. camphora</i>	Cành, PTMD*	[6, 15]
157	4,3'-Dihydroxy-4'-methoxysesamin	<i>C. camphora</i>	Lá	[4]
158	(+)-Syringaresinol	<i>C. cassia</i>	Cành, Nụ	[4, 24, 27]
159	Pinoresinol	<i>C. cassia</i> , <i>C. camphora</i> ,	Cành, PTMD*	[4, 19]
160	Lariciresinol	<i>C. chartophyllum</i> , <i>C. camphora</i>	Cành	[23]
161	(7 α ,7' α ,8 α ,8' α)-3,7-Hydroxy-4-methoxy-3',4'-methylenedioxy lignane	<i>C. cassia</i>	PTMD*	[19]
162	(-)-Medioresinol	<i>C. camphora</i>	PTMD*	[19]
163	Paulownin			
164	Pinoresinol methyl ether			
165	Cinnacassin F	<i>C. cassia</i>	Cành	[23]

166	(7 α ,7' β ,8 α ,8' α)-3-Methoxy-4-hydroxy-3',4'-methylenedioxy-7,9:7,9-diepoxy lignane	<i>C. camphora</i>	PTMĐ	[19]
167	(+)- <i>Epi</i> -pinoresinol			
168	(+)-Kusunokinin			
169	(+)-Bursehernin			
170	Dimethylmatairesinol			
171	(-)-4- <i>epi</i> -lyoniresinol	<i>C. cassia</i>	Lá	[28]
172	(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-7a-[(β -D-glucopyranosyl)oxy]lyoniresinol	<i>C. cassia</i>	Vỏ cây	[28]
173	(6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-7a-[(β -D-glucopyranosyl)oxy]lyoniresinol			
174	(-)-Isolariciresinol			
175	(6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-7a-[(β -D-glucopyranosyl)oxy]lyoniresinol	<i>C. cassia</i>	Cành	[28]
176	(+)-Isolariciresinol	<i>C. cassia</i>	Cành	[27]
177	Polystachyol			
178	5'-Methoxylariciresinol			
179	(+)-(7' <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,8' <i>R</i>)-5,5'-Dimethoxylariciresinol			
180	(+)-(7' <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,8' <i>R</i>)-5,5'-Dimethoxylariciresinol			
181	Cinnacassin G	<i>C. cassia</i>	Nụ	[23]
182	Cinnacassin H			
183	Magnolone	<i>C. camphora</i>	PTMĐ	[19]
184	(+)- <i>Epi</i> -sesaminone			
185	Ciwujiatone	<i>C. cassia</i>	Cành	[27]
186	(-)-Secoisolariciresinol	<i>C. cassia</i>	Cành	[27]
187	(7 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-Dihydrodehydrodi coniferyl alcohol 9'- <i>O</i> - β -D-apiofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside	<i>C. cassia</i>	Cành	[28]
188	(-)-(7 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-Dihydrodehydrodi coniferyl alcohol	<i>C. cassia</i>	Cành	[27]
189	Cinnacassin D			
190	($\pm$)-Subaveniumin A	<i>C. subavenium</i>	Cành	[29]
191	($\pm$)-Subaveniumin B			

192	1,2,3-Propanetriol, 1-{4-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-ethoxyphenyl)-1-(hydroxymethyl)ethoxy]-3-methoxyphenyl-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)}	<i>C. cassia</i>	Cành	[28]
193	<i>threo</i> -1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-(4-(<i>E</i>)-3-hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenoxy-1,3-propanedioil	<i>C. cassia</i>	Cành	[27]
194	(<i>E</i>)-2-Hydroxy-phenylpropionic acid cinnamoyl ester	<i>C. cassia</i>	Cành	[26]
195	Cinnacassin I	<i>C. cassia</i>	Nụ	[23]
196	Cinnacassin J			
197	Cinnacassin K			
198	Cinnacassin L			
199	Cinnacassin M			
200	Cinnacassin E	<i>C. cassia</i>	Cành	[27]
201	(+)- <i>threo</i> -(7 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-Guaiacylglycerol- β -coniferyl aldehyde ether			
202	(+)- <i>erythro</i> -(7 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-Guaiacylglycerol- β -coniferyl aldehyde ether			
203	(-)- <i>erythro</i> -(7 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-Guaiacylglycerol- β - <i>O</i> -4'-sinapoyl ether			
204	(-)- <i>erythro</i> -(7 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-Syringylglycerol-8- <i>O</i> -4' (sinapoyl alcohol) ether			
205	Picrasmalignan A			







Hình 1.6. Một số hợp chất khung lignan được phân lập từ chi *Cinnamomum*

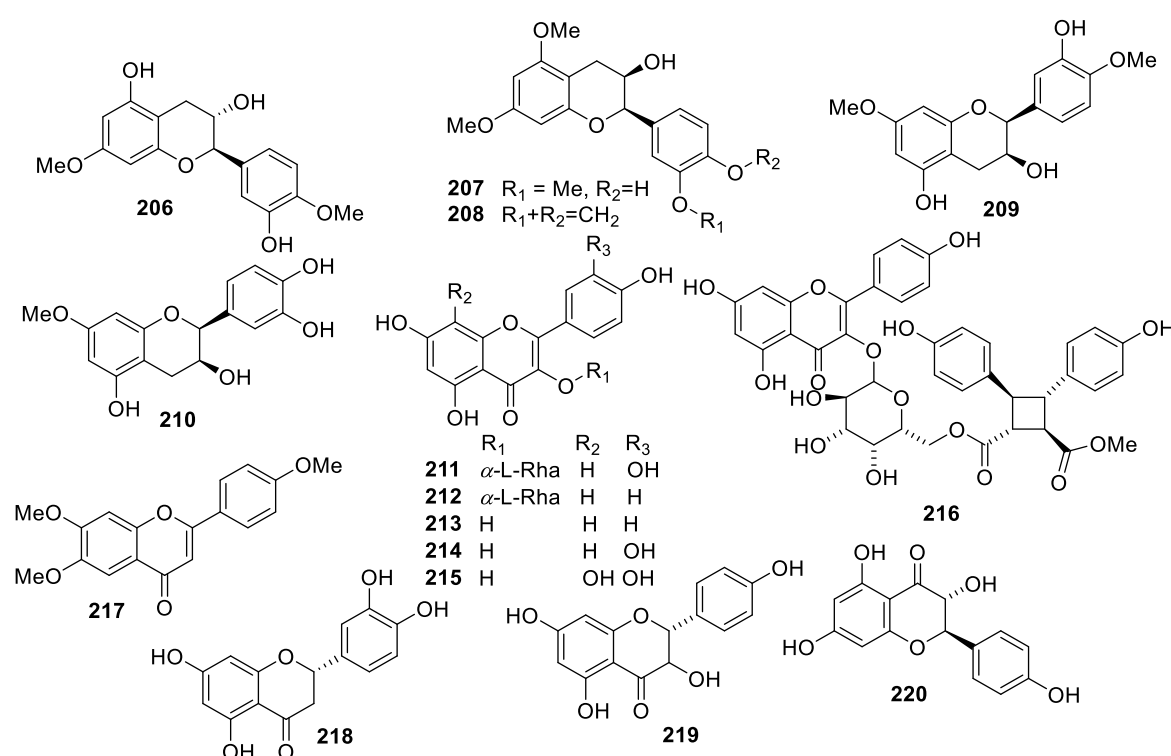
1.1.2.4. Các hợp chất flavonoid

Khoảng 17 hợp chất flavonoid với các khung flavanol, flavonol và flavone đã được phân lập từ các loài *C. chartophyllum*, *C. camphora*, *C. cassia*, *C. parthenoxylon*, *C. chartophyllum*. Các hợp chất flavonoid phân lập từ chi *Cinnamomum* được trình bày trong bảng 1.6.

Bảng 1.6. Các hợp chất flavonoid phân lập từ chi *Cinnamomum*

TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
206	7,4'-di- <i>O</i> -methyl-(+)-catechin	<i>C. cassia</i>	Cành	[27]
207	5,7,3'-tri- <i>O</i> -methyl(-)-epicatechin	<i>C. cassia</i> , <i>C. camphora</i>	Cành	[19, 27]
208	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-5,7-dimethoxy-3',4'-methylene dioxyflavan-3-ol	<i>C. chartophyllum</i> , <i>C. camphora</i> , <i>C. cassia</i>	PTMĐ, Cành	[4], [19, 27]
209	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3'-hydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavan-3-ol	<i>C. camphora</i>	PTMĐ	[4]
210	3', 4'-dihydroxy-5,7-dimethoxy-flavan-3-ol	<i>C. camphora</i>	Lá	[4]
211	Quercetin-3- <i>O</i> - α -L-rhamnoside	<i>C. parthenoxylon</i>	Lá	[30]
212	Kaempferol-3- <i>O</i> - α -L-rhamnoside			
213	Kaempferol	<i>C. chartophyllum</i> , <i>C. cassia</i>	PTMĐ, Cành	[4]
214	Quercetin	<i>C. chartophyllum</i> , <i>C. camphora</i>	PTMĐ	[4]
215	Herbacetin	<i>C. parthenoxylon</i>	Lá	[30]

TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
216	Cinnamomoside A	<i>C. parthenoxylon</i>	Nụ	[30]
217	6,7,4'-trimethoxyflavone	<i>C. camphora</i>	PTMĐ	[4]
218	3',4',5,7-tetrahydroxyflavanone	<i>C. chartophyllum</i>	PTMĐ	[4]
219	5,7,4'-trihydroxy-dihydroflavonol			
220	Dihydrokaempferol	<i>C. camphora</i>	PTMĐ	[4]



Hình 1.7. Một số hợp chất flavonoid phân lập từ chi *Cinnamomum*

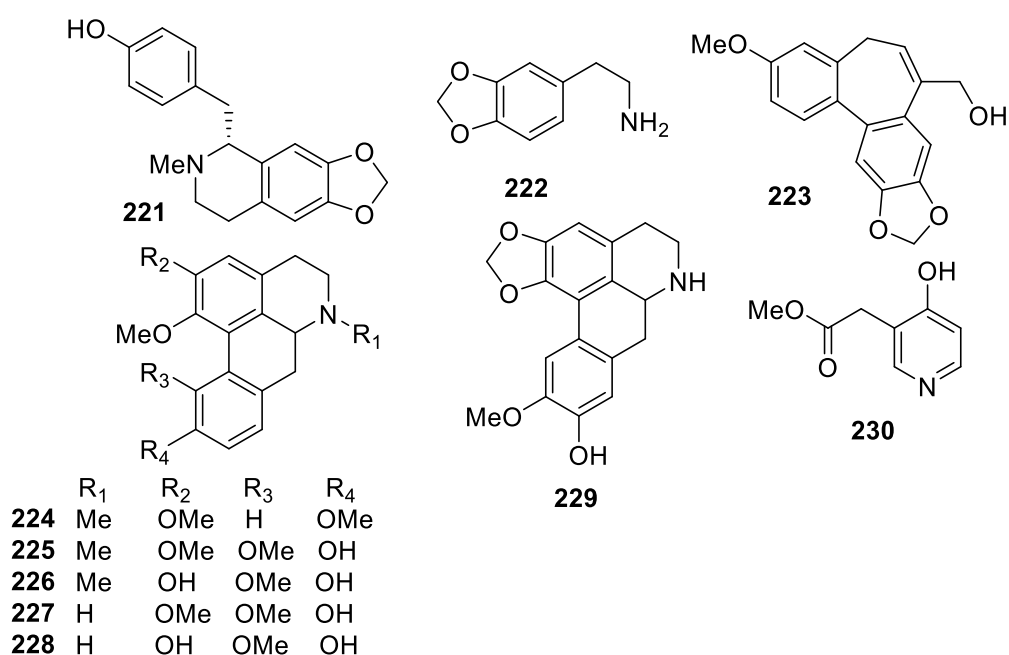
1.1.2.5. Các hợp chất alkaloid

Các hợp chất alkaloid ít được phát hiện trong các loài thực vật thuộc chi *Cinnamomum*.

Bảng 1.7. Các hợp chất alkaloid phân lập từ chi *Cinnamomum*

TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
221	Cinnamolaurine	<i>C. camphora</i>		[31]
222	3,4-Methylenene dioxy phenyl ethyl laurine			
223	3-Methoxy-5 <i>H</i> -9,11-dioxabenz[3,4]cyclohepta[1,2- <i>f</i>]inden-7-yl)-methanol	<i>C. reticulatum</i>	Rễ	[32]

TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
224	<i>N</i> -methyl-1,2,10-trimethoxyaporphine	<i>C. mollissimum</i>	Vỏ	[33]
225	<i>N</i> -methylhernagine			
226	<i>N</i> -methylhernovine			
227	Hernagine			
228	Hernovine			
229	Actinodaphnine	<i>C. insularimontanum</i>	Vỏ	[34]
230	Cinnapine	<i>C. philippinense</i>	Rễ	[35]



Hình 1.8. Một số hợp chất alkaloid phân lập từ chi *Cinnamomum*

Mặc dù alkaloid là một lớp chất có nhiều hoạt tính sinh học quý, tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu về alkaloid trong các loài thực vật thuộc chi *Cinnamomum* còn khá hạn chế. Do đó, việc tìm ra những hợp chất alkaloid mới từ chi thực vật này là một hướng đi có tiềm năng.

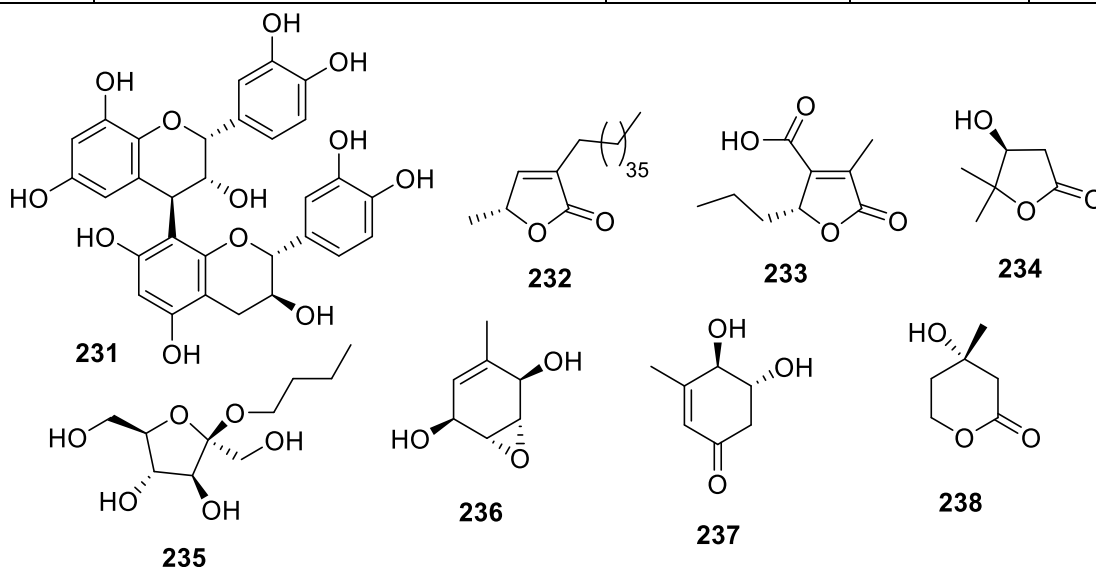
1.1.2.6. Các thành phần khác

Bên cạnh các nhóm hợp chất đã trình bày, một số hợp chất khác như tanin, lactone... cũng được tìm thấy trong các loài thuộc chi *Cinnamomum*.

Bảng 1.8. Một số hợp chất khác được phân lập từ chi *Cinnamomum*

TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
231	Proanthocyanidin A	<i>C. verum</i>	Cành	[25]
232	5 <i>R</i> -methyl-3-heptatriacontyl-2(5 <i>H</i>)-furanone	<i>C. cassia</i>	Nụ	[36]
233	Decumbic acid	<i>C. cassia</i>	Cành	[27]
234	3-Hydroxy-4,4-dimethyl-4-butyrolactone	<i>C. porrectum</i>	Quả	[37]

TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
235	n-Butyl- β -D-fructofuranoside	<i>C. cassia</i>	Cành	[27]
236	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,3-Epoxy-1,4-dihydroxy-5-methyl-5-cyclohexene			
237	4,5-Dihydroxy-3-methylcyclohex-2-enone			
238	3-Mevalonolactone			



Hình 1.9. Một số hợp chất khác được phân lập từ chi *Cinnamomum*

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

Đã có nhiều kết quả về khả năng kháng vi sinh vật kiểm định của các chất chuyển hoá thứ cấp từ các loài thực vật thuộc chi *Cinnamomum* được công bố. Năm 2016, Yang và cộng sự đã thử nghiệm hoạt tính kháng một số dòng vi khuẩn và vi nấm *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium* sp. của dịch chiết ethanol từ loài *C. cassia*. Kết quả cho thấy, cặn chiết thể hiện khả năng ức chế trên nhiều dòng vi sinh vật, trong đó, hoạt tính được thể hiện mạnh nhất với dòng vi nấm *Penicillium* sp. với đường kính vòng kháng khuẩn lên tới 54,5 mm và nồng độ ức chế tối thiểu ở mức 0,4 mL/L [38]. Một số nghiên cứu khác cũng chứng minh tác dụng ức chế mạnh với các dòng vi khuẩn gram dương (*S. aureus* và *Streptococcus pneumoniae*) và gram âm (*E. coli* và *Pseudomonas aeruginosa*) của tinh dầu *C. cassia* [39-41]. Thành phần chính của tinh dầu *C. cassia* bao gồm các chất cinnamaldehyde, cinnamic acid và benzaldehyde. Trong khi đó, nghiên cứu của Hu và cộng sự chỉ ra rằng, dịch chiết nước từ lá *C. camphora* thể hiện khả năng ức chế mạnh với một số chủng nấm bệnh trên cây thân gỗ (*Phanerochaete*

chrysosporium, *Gloeophyllum trabeum*, *Penicillium purpurogenum*, *Trichoderma harzianum*, *Aspergillus funigatus*). Nhóm tác giả cũng công bố một số thành phần trong dịch chiết bao gồm D-campher (76,23%), 3-methyl-2-butenic acid (8,63%), eucalptol (4,69%) và 1,6-octadien-3-ol (4,54%) [42]. Ngoài ra, nghiên cứu của Wang và cộng sự cũng chứng minh khả năng ức chế mạnh một số loài vi nấm như *Colletotrichum gloeosporioides*, *Botrytis cinerea* và *Fusarium graminearum* của cao chiết từ lá của loài *C. camphora* với giá trị IC₅₀ lần lượt là 31,74, 35,79 và 38,02 mg/L (sau 48h) [43]. Hoạt tính kháng vi sinh vật của các thành phần từ các loài *Cinnamomum* cũng được chứng minh trong một số công bố khác [37, 43-45]

1.1.3.2. Hoạt tính chống oxi hoá

Nghiên cứu năm 2016 của Fu và cộng sự đã chứng minh dầu béo từ hạt của loài *C. camphora* có khả năng chống oxi hoá mạnh và ức chế hoạt động của các enzyme serum glutamic oxaloacetic transaminase và glutamate-pyruvate transaminase trên chuột bị tiểu đường [46]. Trong khi đó, cặn chiết giàu flavonoid từ lá của loài *C. camphora* cũng thể hiện hoạt tính quét gốc tự do DPPH tương đương với đối chứng dương ascorbic acid [46]. Tương tự, cặn chiết giàu proanthocyanidins từ lá của loài *C. longipaniculatum* thể hiện hoạt tính ức chế các gốc tự do DPPH và ferric tương đương các chất đối chứng dương là ascorbic acid, BHT và BHA [47]. Một nghiên cứu khác cho thấy cặn chiết giàu flavonoid từ lá của loài *C. cassia* thể hiện hoạt tính quét gốc tự do DPPH và ABTS tương đương với ascorbic acid [48].

1.1.3.3. Hoạt tính kháng viêm

Đã có nhiều nghiên cứu về hoạt tính kháng viêm của các hợp chất được tách ra từ các loài thuộc chi *Cinnamomum* được công bố. Thử nghiệm của Lai và cộng sự cho thấy các hợp chất spirodienone neolignan subaveniumin A (**190**) và B (**191**) được phân lập từ lá của loài *C. subavenium* thể hiện khả năng ức chế sản sinh NO ở tế bào đại thực bào RAW264.7 bị kích thích bằng lipopolysaccharide với giá trị IC₅₀ lần lượt là 5,6 và 4,3 µM [29]. Bên cạnh đó, nghiên cứu của Hao và cộng sự cho thấy, tinh dầu lá *C. subavenium* thể hiện khả năng kháng viêm trên cả mô hình *in vitro* và *in vivo*. Nhóm tác giả này chỉ ra rằng, tinh dầu lá *C. subavenium* có khả năng ức chế biểu hiện của các cytokine iNOS, COX-2, IL-1 β , IL-6, và TNF- α cũng như làm bất hoạt NF- κ B [49]. Trong khi đó, tinh dầu từ cành của loài *C. cassia* cũng có khả năng ức chế biểu hiện của các cytokine (TNF- α , IL-1 β) cũng như làm giảm sự sản sinh NO và PGE2 trên biểu mô của chuột [50]. Một nghiên cứu khác của Sharma và cộng sự đã chứng minh cặn chiết từ vỏ cây *C. cassia* có khả năng làm giảm các cytokine IL-1, MDA, TNF- α , do đó có khả năng kháng viêm và giảm đau trên chuột bị gây tổn thương bằng CFA và formaldehyde [51]. Các nghiên cứu cũng đã chứng minh hoạt

tính kháng viêm của thành phần hoá học từ những loài khác trong chi *Cinnamomum*. Công bố của Kong và cộng sự đã chứng minh khả năng ức chế sản sinh NO trên tế bào RAW264.7 bị kích thích bằng lipopolysaccharide [52], trong khi Fu và cộng sự đã chứng minh được khả năng ức chế các cytokine liên quan tới quá trình viêm như TNF- α , IL-6, P65 trên mô hình chuột thí nghiệm [53]. Trong khi đó, Li và cộng sự đã đánh giá hoạt tính kháng viêm của các hợp chất 3*S*(+)-9-oxonerolidol (**81**), eugenol (**112**), piperitol (**158**), (+)-episesaminone (**184**), (2*R*,3*R*)-5,7-dimethoxy-3',4'-methylenedioxyflavan-3-ol (**208**), (2*S*,3*S*)-3'-hydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavan-3-ol (**209**), dihydrokaempferol (**220**) được phân lập từ *C. camphora*. Hầu hết các chất đều thể hiện khả năng ngăn chặn giải phóng các cytokine TNF- α , IL-6, PGE2, làm giảm hoạt động của inducible nitric oxide synthase (iNOS), cyclooxygenase (COX-2), và matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) thông qua bất hoạt NF- κ B [19].

1.1.3.4. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư

Nghiên cứu của Liu và cộng sự chỉ ra rằng, hợp chất 2-methoxycinnamaldehyde (**121**) có khả năng làm giảm kích thước khối u ung thư phổi nhờ tác động làm giảm hoạt động của topoisomerase I và II [54]. Hợp chất 2-methoxycinnamaldehyde (**121**) cũng có khả năng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư phổi A549 thông qua sự suy giảm hoạt động của yếu tố NF- κ B [55]. Tương tự, nhiều nghiên cứu đã chứng minh khả năng gây độc tế bào ung thư của hợp chất cinnamaldehyde (**120**). Công bố của Wang và cộng sự cho thấy, hợp chất này có hoạt tính ức chế tế bào ung thư gan ở người HepG2 thông qua sự tăng cường biểu hiện của protein p21 và sự suy giảm của protein CDK4 [56]. Cinnamaldehyde (**120**) biểu hiện khả năng ức chế các tế bào ung thư khi tham gia và chu trình PI3K/Akt/mTOR trong tế bào [57]. Một nghiên cứu khác được thực hiện bởi Chen và cộng sự chỉ ra rằng, cinnamaldehyde (**120**) có khả năng chống ung thư nội mạc tử cung bằng việc làm giảm các protein NF- κ B·p65, IL-6 và IGF-R, đồng thời thúc đẩy quá trình tự chết của tế bào RL95-2 [58].

Trong khi đó, Ishrat và cộng sự đã đánh giá khả năng ức chế tế bào ung thư vú MDA-MB-231 của cao chiết ethanol từ loài *C. zeylanicum*. Kết quả cho thấy cao chiết này có hoạt tính với IC₅₀ ở mức 25 μ g/mL trong khi không gây độc cho tế bào thận (Vero cells) ở nồng độ lên tới 100 μ g/mL. Điều này cho thấy tiềm năng rất lớn của cao chiết *C. zeylanicum* trong việc phát triển thuốc điều trị ung thư [59]. Bên cạnh đó, nghiên cứu của Lin và cộng sự đã chứng minh cao chiết từ *C. cassia* có khả năng ức chế mạnh đối với các dòng tế bào ung thư phổi A549 và H1299 thông qua việc làm giảm yếu tố TGF- β 1 và ức chế tế bào ung thư phổi phát triển [60]. Nghiên cứu khác của Chang và cộng sự cũng chứng minh rằng, tinh dầu *C. cassia*, với thành phần chính là cinnamaldehyde (**120**), có tiềm năng trở thành thuốc điều trị bệnh ung thư

vòm họng nhờ khả năng kích thích chu trình tự chết của tế bào [61]. Tinh dầu *C. cassia* cũng có khả năng ức chế ung thư đại trực tràng ở người nhờ ức chế chu trình D1 và kích thích quá trình tự chết của tế bào [62]. Ngoài ra, trong một công bố gần đây, Kittiwattanokhun và cộng sự đã nghiên cứu tác động của cao chiết *C. bejolghota* tới sự di căn của tế bào ung thư đại trực tràng và biến đổi yếu tố tăng trưởng $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). Kết quả cho thấy cao chiết *C. bejolghota* có thể làm giảm sự di chuyển, xâm lấn và bám dính của tế bào LoVo, đồng thời đảo ngược những thay đổi về hình thái do TGF- $\beta 1$ gây ra cũng như làm tăng dấu hiệu biểu mô, E-cadherin, trong khi biểu hiện của dấu hiệu trung mô, N-cadherin, bị giảm khi điều trị bằng TGF- $\beta 1$. Những phát hiện này cho thấy rằng cao chiết của loài *C. bejolghota* đã ức chế EMT do TGF- $\beta 1$ gây ra trong các tế bào LoVo thông qua cả con đường phụ thuộc vào Smad và không phụ thuộc vào Smad [63]

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

Cho tới nay, các nghiên cứu tại Việt Nam về thành phần hóa học và tác dụng sinh học của chi *Cinnamomum* còn rất ít, chủ yếu tập trung vào các loài như *C. cassia*, *C. camphora* [64, 65]. Gần đây, năm 2023 nhóm tác giả Nguyễn Mạnh Hùng cùng cộng sự đã công bố đánh giá thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của tinh dầu *Cinnamomum bejolghota* (Buch-Ham.) Sweet từ Vườn quốc gia Xuân Sơn, Việt Nam [66]. Các nghiên cứu về hoá học và hoạt tính sinh học của loài này trên thế giới cũng còn khá khiêm tốn, trong khi các loài thực vật khác trong chi này có rất nhiều giá trị về thành phần hoá học và hoạt tính sinh học. Do đó, *C. bejolghota* là một loài thực vật tiềm năng cho các nghiên cứu về các hợp chất chuyển hoá thứ cấp và hoạt tính sinh học.

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

Cryptocarya, hay Cà đuối, là một chi thực vật thuộc họ Nguyệt quế (Lauraceae). Theo Flora Zambesiaca, thực vật thuộc chi này là các cây thường xanh hoặc cây bụi với đặc điểm là lá mọc xen kẽ, đối nhau hoặc dạng lông chim. Hoa thường mọc thành chùm ở nách lá, có sáu cánh dựng đứng hoặc rủ, thường là hoa lưỡng tính, nhị hoa tạo thành các vòng xoắn, sợi ngắn, bao phấn hai ô hướng vào trong, nhị lép ngắn. Quả thường có hình cầu hoặc elip, chứa một hạt nằm hoàn toàn trong bầu quả, quả dày cùi [67]. Cho tới nay, hơn 350 loài thuộc chi *Cryptocarya* đã được phát hiện, phân bố

chủ yếu ở Nam Mỹ, vùng đông nam châu Phi, Nam Á, Đông Nam Á và các đảo trên Thái Bình Dương [68]. Khoảng 18 loài thuộc chi *Cryptocarya* đã được tìm thấy tại Việt Nam [3, 69] (Bảng 1.9).



Hình 1.10. Một số loài thực vật thuộc chi *Cryptocarya*

Bảng 1.9. Một số loài *Cryptocarya* tại Việt Nam

STT	Tên loài	Khu vực phân bố
1	<i>C. anamensis</i>	Trung bộ
2	<i>C. chanthaburiensis</i>	Trung bộ, Nam bộ và đảo Phú Quốc
3	<i>C. chinensis</i>	Miền núi Bắc bộ
4	<i>C. concinna</i>	Vùng núi Tây Bắc, đồng bằng Bắc Bộ, vùng duyên hải Trung Bộ
5	<i>C. densiflora</i>	Vùng núi Tây Bắc và duyên hải Nam Trung Bộ
6	<i>C. diversifolia</i>	Vùng núi Tây Bắc
7	<i>C. ferrea</i>	Miền núi, trung du và đồng bằng Bắc Bộ
8	<i>C. globularia</i>	Miền núi, trung du và đồng bằng Bắc Bộ
9	<i>C. hainanensis</i>	Miền núi, trung du và đồng bằng Bắc Bộ
10	<i>C. impressa</i>	Đồng bằng Bắc Bộ và duyên hải Trung Bộ
11	<i>C. laotica</i>	Trung bộ
12	<i>C. machurei</i>	Trung bộ
13	<i>C. metcalfiana</i>	Trung bộ
14	<i>C. obtusifolia</i>	Đông Nam bộ
15	<i>C. ochracea</i>	Đông Nam bộ
16	<i>C. petelotii</i>	Trung bộ
17	<i>C. pustulata</i>	Miền núi trung bộ
18	<i>C. sublanuginosa</i>	Trung bộ và Đông Nam bộ

Loài *Cryptocarya concinna* Hance phân bố khá rộng rãi tại miền Bắc và miền Trung nước ta. Loài cây này có thể cao 25-40 m, vỏ nâu, không mùi, nhánh không có

lông. Lá cây mọc xen kẽ hoặc đối, phiến lá dài 4 - 14 cm, rộng 1,5 - 5 cm, mặt trên không có lông, mặt dưới có lông, gân phụ 7-8 cặp, cuống dài 1-1,5 cm. Hoa lưỡng tính thường mọc ở nách lá, ống bao hoa có 6 phiến, tiểu nhụy thụ 9, có 2 túi bao phấn. Quả nhân cứng, kích thước $1,5 - 2 \times 0,8 - 1$ cm, có màu nâu vàng [3].

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

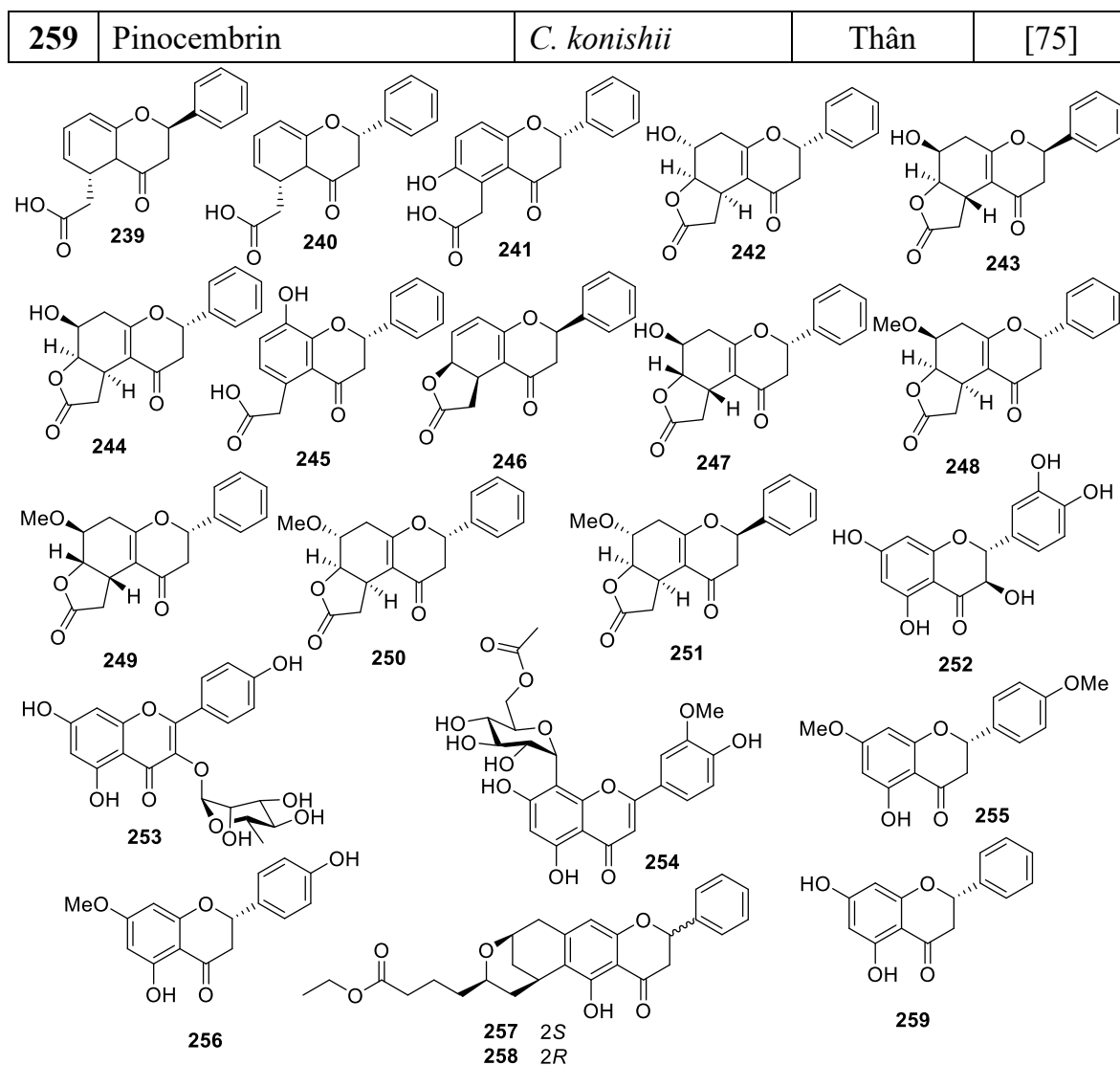
Đã có khá nhiều nghiên cứu về thành phần hóa học của các loài thuộc chi *Cryptocarya* được công bố, tuy nhiên, số lượng nghiên cứu trên đối tượng loài *Cryptocarya concinna* còn rất hạn chế.

1.2.2.1. Các hợp chất flavonoid

Các hợp chất flavonoid đã từng được tìm thấy trong thành phần hóa học của loài *Cryptocarya concinna* cũng như những loài khác trong chi *Cryptocarya*.

Bảng 1.10. Các hợp chất flavonoid phân lập từ chi *Cryptocarya*

TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
239	Cryptoconone A	<i>C. concinna</i>	Cành	[70]
240	Cryptoconone B			
241	Cryptoconone C			
242	Cryptoconone D			
243	Cryptoconone E			
244	Cryptochinone A	<i>C. concinna</i> , <i>C. chinensis</i>	Cành, Lá	[70, 71]
245	Cryptogione C	<i>C. concinna</i>	Cành	[70]
246	Cryptocaryanone A	<i>C. concinna</i> , <i>C. chinensis</i>	Cành, Lá	[70, 71]
247	Cryptochinone B	<i>C. chinensis</i>	Lá	[71]
248	Cryptochinone C			
249	Cryptochinone D			
250	Cryptochinone E			
251	Cryptochinone F			
252	Taxifolin	<i>C. impressinervia</i>	Cành	[72]
253	Kaempferol 3- <i>O</i> -rhamnoside			
254	6"- <i>O</i> -acetylscoparoside			
255	4',7-di- <i>O</i> -methyl naringenin	<i>C. obovata</i>	Lá	[73]
256	7- <i>O</i> -methyl naringenin			
257	Oboflavanone A	<i>C. obovata</i>	Quả	[74]
258	Oboflavanone B			



Hình 1.11. Một số hợp chất flavonoid phân lập từ chi *Cryptocarya*

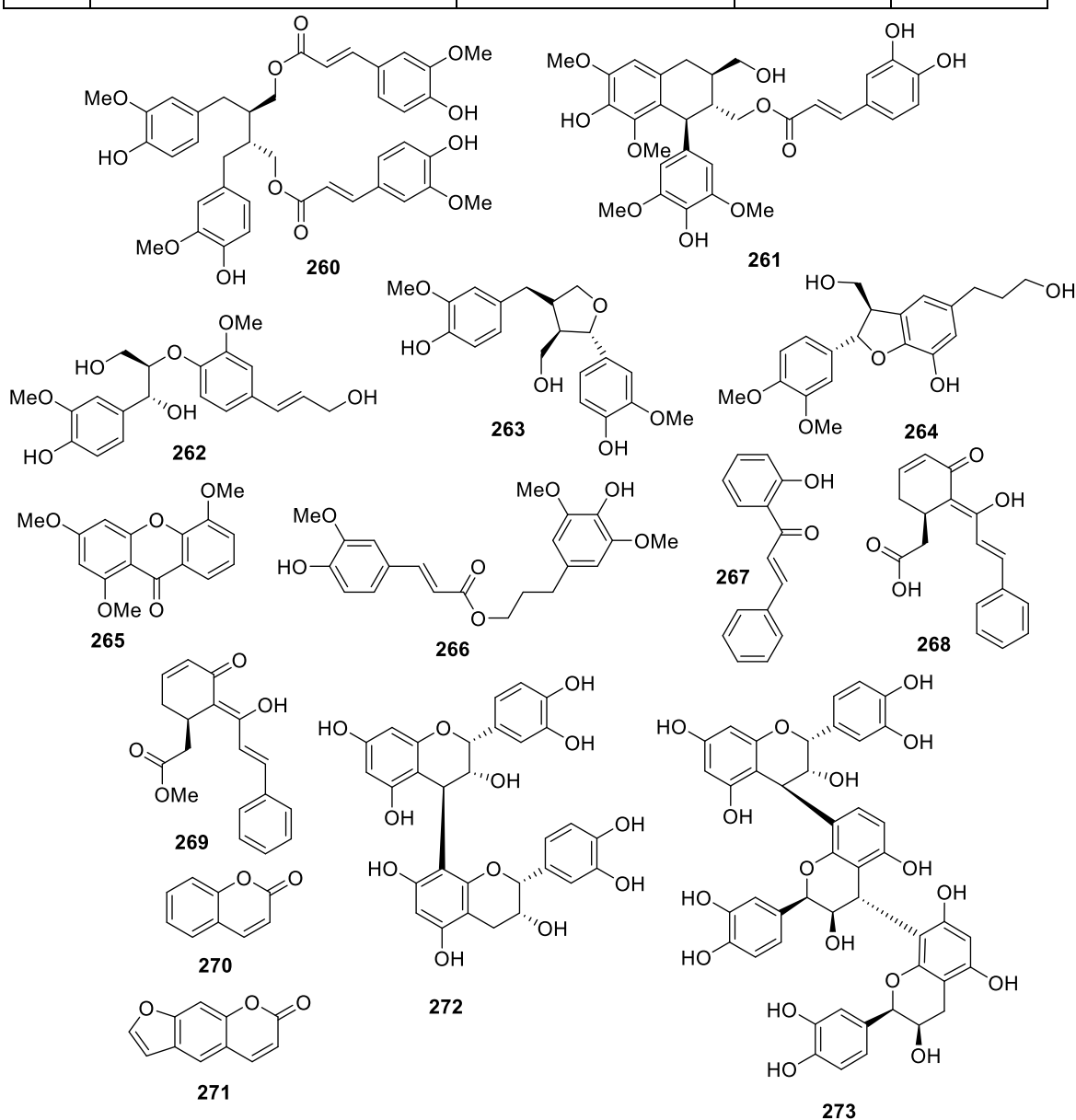
1.2.2.2. Một số hợp chất phenolic khác

Bên cạnh các hợp chất flavonoid, một số hợp chất phenolic khung lignan, coumarin và tannin cũng được tìm thấy từ các loài thuộc chi *Cryptocarya*.

Bảng 1.11. Các hợp chất phân lập từ chi *Cryptocarya*

TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
260	9,9'- <i>O</i> -di-feruloyl(-)-secoisolariciresinol	<i>C. impressinervia</i>	Cành	[72]
261	Rhusemialin A			
262	<i>threo</i> -3,3'-dimethoxy-4,8'-oxyneolignan-9,4',7',9'-tetraol-7(8)-ene			
263	Lariciresinol			
264	4- <i>O</i> -methylcedrusin			
265	1- hydroxy-3,5-dimethoxyxanthone			

TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
266	Dihydrosinapyl ferulate			
267	2'-hydroxychalcone	<i>C. konishii</i>	Thân	[75]
268	Desmethylinfectocaryone			
269	Infectocaryone			
270	Coumarin	<i>C. amygdalina</i>	Vỏ thân	[76]
271	Psoralen	<i>C. obovata</i>	Lá	[73]
272	Procyanidin B ₂	<i>C. obovata</i>	Thân	[74]
273	Pinnamtannin B ₁			



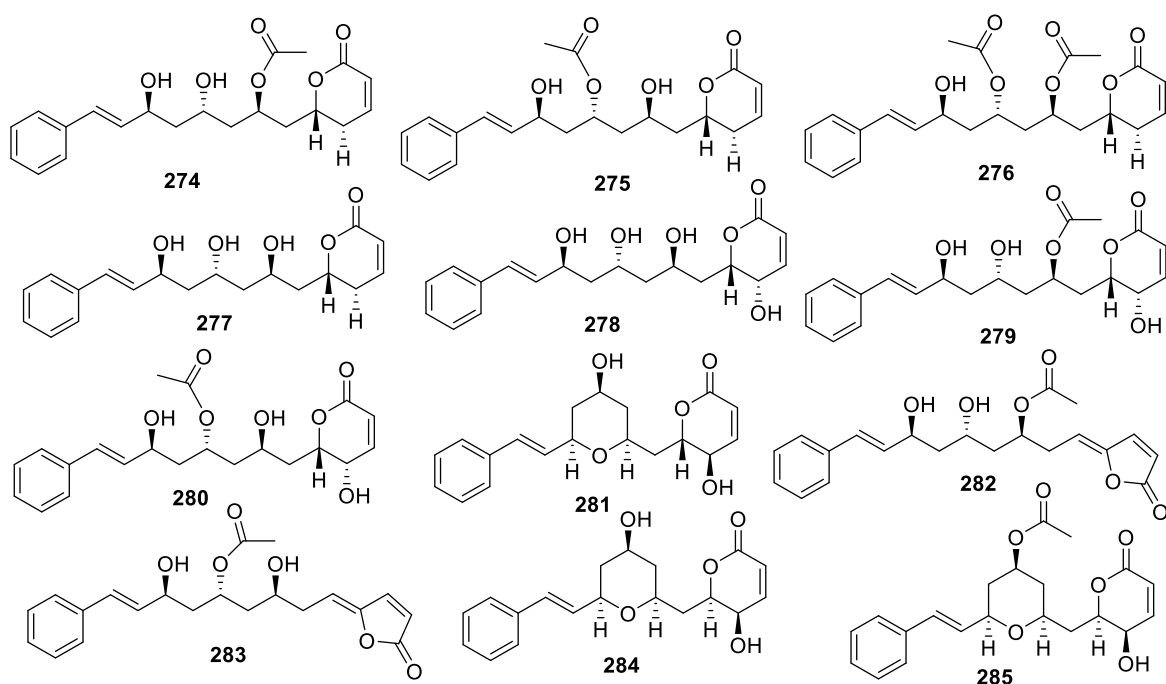
Hình 1.12. Một số hợp chất phân lập từ chi *Cryptocarya*

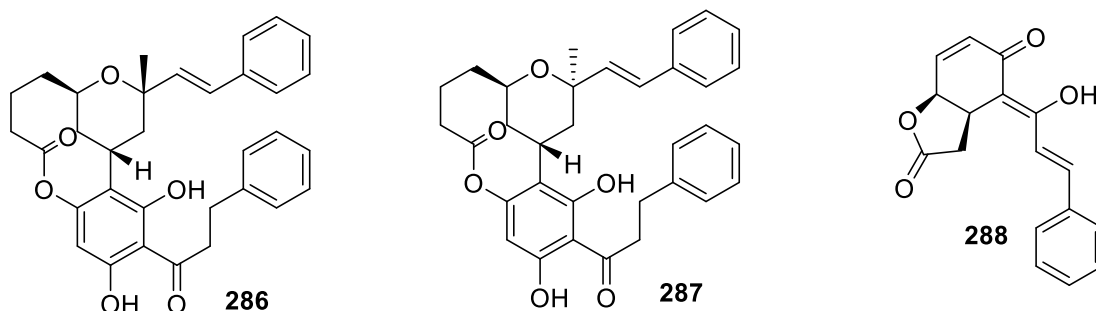
1.2.2.3. Các hợp chất lactone

Các hợp chất lactone là một thành phần nổi bật trong các loài thực vật thuộc chi *Cryptocarya*. Bên cạnh các hợp chất flavonoid, các hợp chất lactone cũng được tìm thấy trong thành phần hoá học của loài *C. concinna*.

Bảng 1.12. Các hợp chất lactone phân lập từ loài *Cryptocarya concinna*

TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
274	Cryptoconcatone A	<i>C. concinna</i>	Lá, Cành	[77, 78]
275	Cryptoconcatone B			
276	Cryptoconcatone C			
277	Cryptoconcatone D			
278	Cryptoconcatone E			
279	Cryptoconcatone F			
280	Cryptoconcatone G			
281	Cryptoconcatone H			
282	Cryptoconcatone I			
283	Cryptoconcatone J			
284	Cryptoconcatone K			
285	Cryptoconcatone L			
286	Kurzichalcolactone A	<i>C. concinna</i>	Thân	[70]
287	Kurzichalcolactone B			
288	Cryptocaryone			



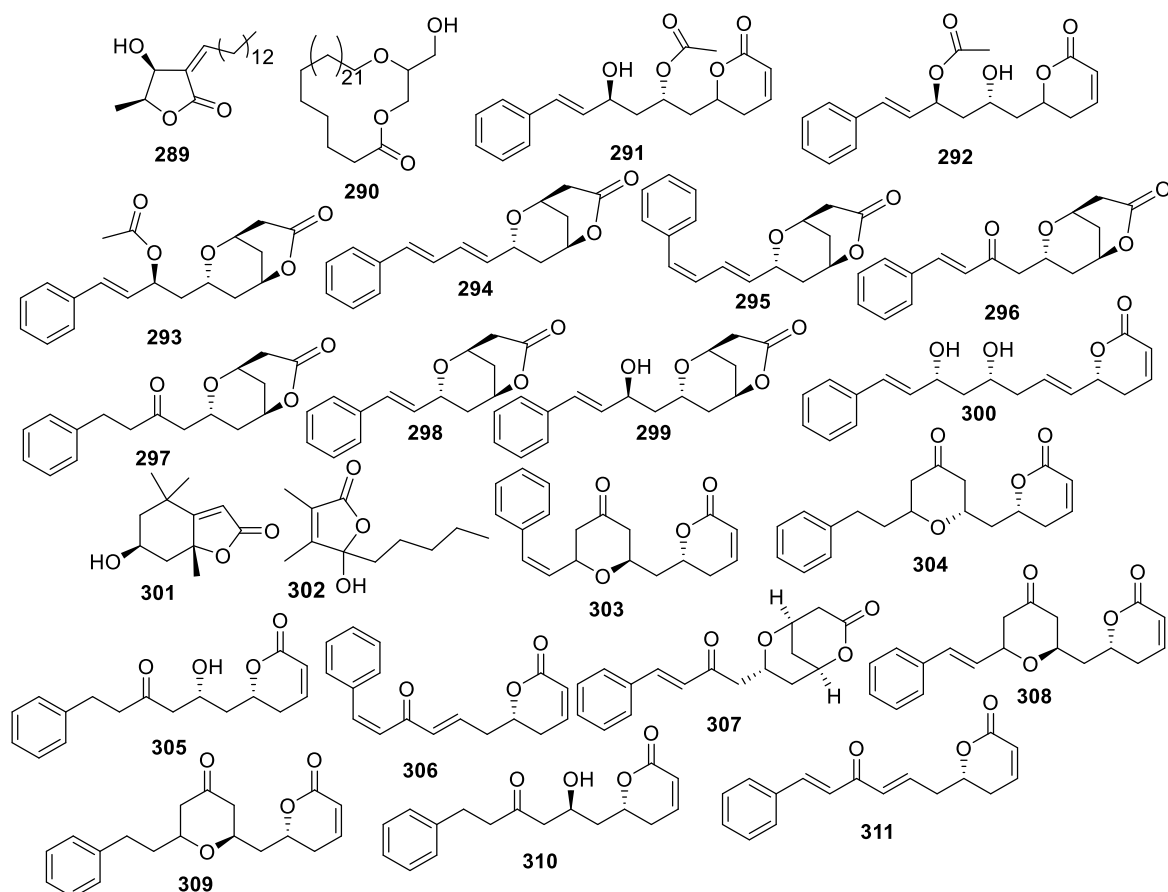


Hình 1.13. Một số hợp chất lactone phân lập từ loài *Cryptocarya concinna*

Các hợp chất lactone cũng được tìm thấy trong nhiều loài thực vật khác thuộc chi *Cryptocarya*.

Bảng 1.13. Các hợp chất lactone phân lập từ chi *Cryptocarya*

TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
289	Epilitsenolide C ₁	<i>C. impressinervia</i>	Cành	[72]
290	Japonin B			
291	Cryptowratone A	<i>C. wrayi</i>	Cành	[79]
292	Cryptowratone B			
293	Cryptowratone C			
294	Cryptowratone D			
295	Cryptowratone E			
296	Cryptoyunone E			
297	Pulchrinervialactone B			
298	7-styryl-2,6-dioxabicyclo[3,3,1]nonan-3-one			
299	Deacetyl cryptocaryalactone			
300	Cryptomoscatone E1			
301	Loliolide			
302	4-hydroxy-2, 3-dimethylnon-2-en-4-olide			
303	Cryptoyunnane A	<i>C. yunnanensis</i>	Lá, Cành	[80]
304	Cryptoyunnane B			
305	Cryptoyunnane C			
306	Cryptoyunnane D			
307	Cryptoyunnane E			
308	Obolactone			
309	7',8'-dihydroobolactone			
310	Cryptobrachytone B			
311	Cryptobrachytone C			



Hình 1.14. Một số hợp chất lactone phân lập từ chi *Cryptocarya*

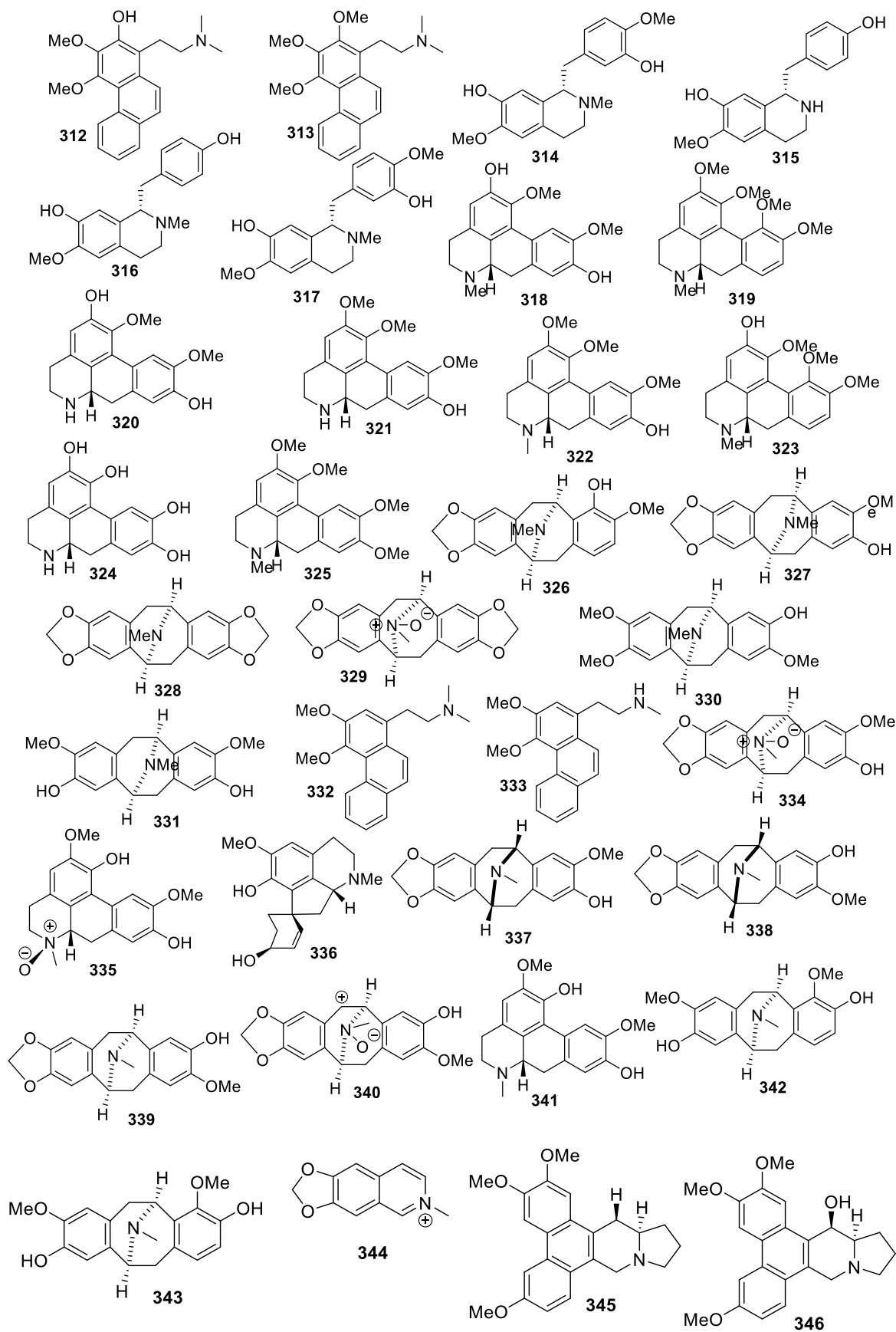
1.2.2.4. Các hợp chất alkaloid

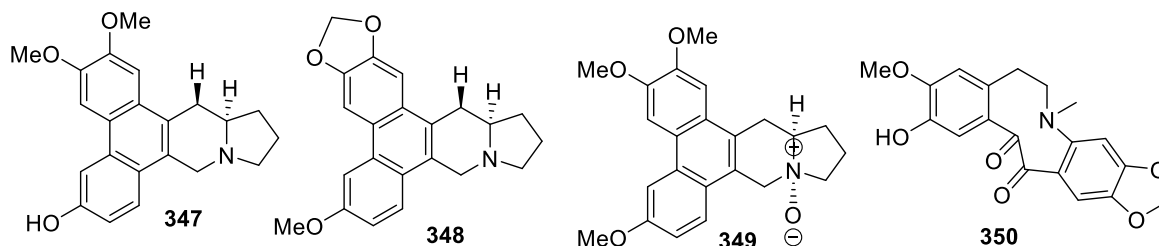
Các nghiên cứu trước đây chưa phát hiện được các hợp chất alkaloid trong thành phần của loài *C. concinna*. Tuy nhiên, các alkaloid lại được tìm thấy ở khá nhiều loài thuộc chi *Cryptocarya* gồm các hợp chất có khung phenanthrene, benzyltetrahydroisoquinoline, aporphine, pavine, seco-dibenzopyrrocoline ...

Bảng 1.14. Các hợp chất alkaloid phân lập từ chi *Cryptocarya*

TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
312	2-hydroxyatherosperminine	<i>C. crassinervia</i>	Vỏ	[81]
313	<i>N</i> -demethyl-2-methoxyatherosperminine			
314	Reticuline	<i>C. alba</i>	Rễ, PTMĐ	[82]
315	Coclaurine			
316	<i>N</i> -methylisococlaurine			
317	Norreticuline			
318	Boldine			
319	Isocorydine			
320	Lauroitsine			

TT	Tên chất	Loài	Bộ phận	TLTK
321	Laurotetanine	<i>C. alba</i>	Rễ, PTMĐ	[82]
322	<i>N</i> -methyllaurotetanine			
323	Predicentrine			
324	Norglaucine			
325	Glaucine			
326	(-)-neocaryachine	<i>C. laevigata</i>	Vỏ	[83]
327	(-)-isocaryachine			
328	(-)-crychine			
329	(-)-eschscholtzine- <i>N</i> -oxide			
330	(-)-norargemonine			
331	bisnorargemonine			
332	Atherosperminine	<i>C. nigra</i>	Vỏ	[84]
333	Noratherosperminine			
334	(-)-isocaryachine- <i>N</i> -oxide	<i>C. chinensis</i>	Lá, Thân	[85, 86]
335	(-)-isoboldine- β - <i>N</i> -oxide			
336	1-hydroxycryprochine			
337	(+)-isocaryachine			
338	(+)-caryachine			
339	(-)-caryachine			
340	(-)-caryachine- <i>N</i> -oxide			
341	(-)-isoboldine			
342	(-)-munitagine			
343	Bisnorargemonine			
344	6,7-methylenedioxy- <i>N</i> -methylisoquinoline			
345	(-)-13a α -antofine	<i>C. oubatchensis</i>	Lá, Vỏ	[87]
346	(-)-14 β -hydroxy-13a α -antofine			
347	(-)-13a α -6- <i>O</i> -desmethyl-antofine			
348	ficuseptine C			
349	(-)-10 β ,13a α -antofine <i>N</i> -oxide			
350	Oubatchensine			



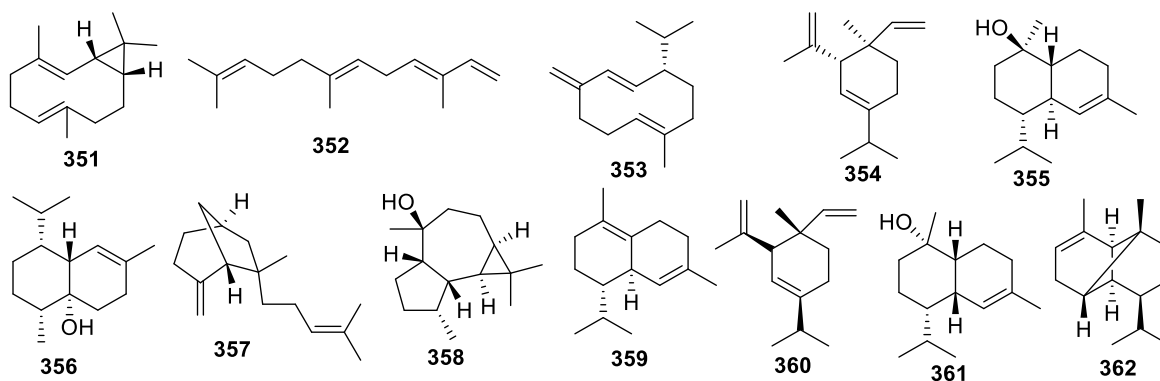


Hình 1.15. Một số hợp chất alkaloid phân lập từ chi *Cryptocarya*

1.2.2.5. Các hợp chất terpenoid

Bên cạnh các lớp chất đã trình bày ở trên, các terpenoid cũng là một thành phần được nhiều nhóm nghiên cứu quan tâm khi khám phá thành phần hoá học và hoạt tính sinh học của các loài thuộc chi *Cryptocarya*. Các hợp chất terpenoid chủ yếu được tìm thấy trong tinh dầu của các loài *Cryptocarya*. Nghiên cứu năm 2020 của nhóm tác giả Đào Thị Minh Châu cùng cộng sự, phân tích thành phần tinh dầu trong lá của ba loài *C. concinna*, *C. impressa* và *C. infectoria* ở Việt Nam đã cho thấy, các hợp chất sesquiterpenoid chiếm phần lớn trong thành phần tinh dầu của ba loài thực vật này. Các hợp chất α -pinene (1), myrcene (2), (*E*)-caryophyllene (38), và caryophyllene oxide (42) là những thành phần chính, chiếm hơn 50% tổng hàm lượng tinh dầu *C. concinna*. Trong khi đó, các thành phần chính của tinh dầu từ loài *C. impressa* là các hợp chất (*E*)-caryophyllene (38), β -humulene (40), bicyclogermacrene (351), và (*E,E*)- α -farnesene (352). Bicyclogermacrene (351), germacrene D (353) và δ -elemene (354) là những thành phần chính, chiếm gần 70% hàm lượng của tinh dầu từ lá *C. infectoria* [88]. Một nghiên cứu khác cũng vào năm 2020 về thành phần tinh dầu từ lá của hai loài *C. impressa* và *C. infectoria* thu tại Malaysia lại cho thấy, α -cadinol (355) và 1,10-di-*epi*-cubenol (356) chiếm hơn 53% hàm lượng tinh dầu từ loài *C. impressa*, trong khi (*E*)-caryophyllene (38) và bicyclogermacrene (351) là những thành phần chính trong tinh dầu *C. infectoria* [89]. Các nghiên cứu trên cũng chỉ ra rằng, tinh dầu từ lá của các loài *C. concinna*, *C. impressa* và *C. infectoria* thể hiện hoạt tính kháng khuẩn trên một số dòng vi khuẩn kiểm định như *Enterococcus faecalis* ATCC 299212, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 14579. Bên cạnh các nghiên cứu ở ba loài trên, tinh dầu từ lá của các loài thực vật khác trong chi *Cryptocarya* cũng rất được chú ý. Các nghiên cứu trên loài *C. alba* đã chứng minh hoạt tính kháng khuẩn, chống oxy hoá, kháng viêm, gây độc tế bào ung thư của tinh dầu được chiết xuất từ lá của loài thực vật này [90-92]. Germacrene D (353), α -terpineol (3), 1,8-cineole (4), β -phellandrene (5), (*E*)- β -bergamotene (357), viridiflorol (358) là những thành phần thường chiếm hàm lượng lớn trong tinh dầu từ loài thực vật này. Ở một số nghiên cứu khác, Maciel và cộng sự đã chỉ ra rằng, germacrene D (353), δ -cadinene (359), β -elemene (360) và

α -muurolol (**361**) là thành phần chính trong tinh dầu của loài *C. aschersoniana* [93]; trong khi đó, (*E*)-caryophyllene (**38**), bicyclogermacrene (**351**), δ -cadinene (**359**) và α -copaene (**362**) là những thành phần chính trong tinh dầu từ loài *C. amygdalina* tại Ấn Độ [94]. Nhìn chung, thành phần tinh dầu của các loài trong chi *Cryptocarya* thường rất đa dạng, có sự khác biệt lớn giữa các loài. Tinh dầu thường chiếm từ 0,1-0,4% khối lượng trong lá của các loài này và thể hiện nhiều hoạt tính sinh học rất đáng chú ý [89-94].



Hình 1.16. Một số dẫn xuất terpenoid phân lập từ chi *Cryptocarya*

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

Như đã thống kê ở trên, khoảng 18 loài thực vật thuộc chi *Cryptocarya* được tìm thấy ở Việt Nam. Tuy nhiên, chỉ có hai công trình công bố là nghiên cứu về thành phần tinh dầu trong lá của ba loài *C. concinna*, *C. impressa* và *C. infectoria* của tác giả Đào Thị Minh Châu cùng cộng sự [88] và đánh giá thành phần hóa học và tác dụng dược liệu chi *Cryptocarya* của nhóm tác giả Nguyễn Mạnh Hà cùng cộng sự [95]. Với thành phần hoá học đa dạng và hoạt tính sinh học phong phú, đây là những đối tượng nghiên cứu hết sức triển vọng trong lĩnh vực đa dạng sinh học và các chất có hoạt tính sinh học từ tự nhiên.

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

Phần trên mặt đất của loài *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet được thu hái tại xã Dakrong, tỉnh Quảng Trị vào tháng 06 năm 2019 và được giám định bởi TS Nguyễn Thế Cường, Viện Sinh thái và Tài nguyên sinh vật. Mẫu tiêu bản (mã số VN-1450) được lưu trữ tại Viện Sinh thái và Tài nguyên sinh vật, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Phần lá và vỏ thân của mẫu được tách riêng để phục vụ quá trình nghiên cứu thành phần hoá học.



Hình 2.1. Loài *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet

2.1.2. Loài Mò quả vàng *Cryptocarya concinna* Hance

Phần trên mặt đất của loài *Cryptocarya concinna* Hance được thu hái tại xã Phú Linh, tỉnh Hà Giang vào tháng 07 năm 2000 và được giám định bởi TS. Nguyễn Thế Cường, Viện Sinh thái và Tài nguyên sinh vật. Mẫu tiêu bản (mã số VN-0706) được lưu trữ tại Viện Sinh thái và Tài nguyên sinh vật, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.



Hình 2.2. Loài *Cryptocarya concinna* Hance

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp phân lập các hợp chất

- Sắc ký lớp mỏng (TLC)

Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên bản mỏng tráng sẵn DC-Alufoilen 60 F₂₅₄ (Merck), RP18 F_{254S} (Merck). Phát hiện chất bằng đèn tử ngoại ở hai bước sóng 254 nm và 365 nm hoặc dùng thuốc thử là dung dịch vanilin, ceri sunphate, Dragendorff's được phun đều lên bản mỏng, sấy khô rồi hơi nóng từ từ đến khi hiện màu.

- Sắc ký lớp mỏng điều chế (PTLC)

Sắc ký lớp mỏng điều chế thực hiện trên bản mỏng tráng sẵn silica gel 60 F₂₅₄ (Merck), phát hiện vết chất bằng đèn tử ngoại hai bước sóng 254 nm và 365 nm, hoặc cắt rìa bản mỏng để phun thuốc thử là dung dịch vanilin hoặc ceri sunphate, hơi nóng để phát hiện vết chất; ghép lại bản mỏng như cũ để xác định vùng chất, sau đó cạo lớp silica gel có chất, giải hấp phụ và tinh chế lại bằng cách kết tinh trong dung môi thích hợp.

- Sắc ký cột (C.C)

Sắc ký cột được tiến hành với chất hấp phụ là silica gel pha thường hoặc Sephadex LH-20. Silica gel pha thường có cỡ hạt là 0,040-0,063 mm (240-430 mesh). Hệ thống sắc ký lỏng trung áp (MPLC) của hãng Biotage-Isolera One (Thụy Điển) của Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

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

Phương pháp chung để xác định cấu trúc hoá học của các hợp chất là sự kết hợp xác định giữa các thông số vật lý với các phương pháp phổ hiện đại bao gồm:

- Phổ khối lượng (MS)

Phổ khối lượng phun mù điện ESI-MS được đo trên máy Agilent 1100 LC-MSD Trap của Viện Hoá sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

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

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

- Phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR

Phổ NMR đo trên máy: Bruker 500 MHz hoặc Bruker 600 MHz của Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Chất nội chuẩn là TMS (Tetramethyl silane).

Các kỹ thuật phổ cộng hưởng từ hạt nhân được sử dụng bao gồm:

+ Phổ cộng hưởng từ hạt nhân một chiều: ¹H-NMR, ¹³C-NMR và DEPT.

+ Phổ cộng hưởng từ hạt nhân hai chiều: HSQC, HMBC, ^1H - ^1H COSY, NOESY và ROESY.

+ Dung môi được sử dụng là CDCl_3 , CD_3OD và $\text{DMSO}-d_6$. Việc lựa chọn dung môi đo phụ thuộc vào bản chất của mẫu, trên nguyên tắc là dung môi phải hòa tan hoàn toàn mẫu đo.

- Độ quay cực $[\alpha]_D$:

Độ quay cực được đo trên máy JASCO DIP-1000 KUY Polarimeter của Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

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

2.2.3.1. Nguyên lý

Hoạt tính gây độc tế bào được thực hiện dựa trên phương pháp MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium) được mô tả lần đầu tiên bởi tác giả Tim Mosman năm 1983 [96]. Đây là phương pháp đánh giá khả năng sống sót của tế bào qua khả năng khử MTT (màu vàng) thành một phức hợp formazan (màu tím) bởi hoạt động của enzym dehydrogenase trong ty thể. Tinh thể formazan được hòa tan bằng DMSO và đo mật độ quang (OD) ở bước sóng 540 nm trên máy quang phổ. Giá trị thể hoạt tính là IC_{50} (nồng độ chất thử ức chế 50% sự phát triển của tế bào).

2.2.3.2. Chuẩn bị thí nghiệm

Các dòng tế bào có nguồn gốc từ Bảo tàng giống chuẩn Hoa kỳ (ATCC) gồm: ung thư biểu mô biểu mô KB (CCL-17TM), ung thư gan HepG2 (HB-8065TM), ung thư phổi A549 (CCL-185TM), ung thư vú MCF-7 (HTB-22TM).

Dòng tế bào được lưu giữ trong nitơ lỏng, hoạt hóa và duy trì trong các môi trường DMEM (Dulbeccos Modified Eagle Medium) có bổ sung 7-10% FBS (Fetal Bovine Serum) và một số thành phần thiết yếu khác. Tế bào được nuôi trong các điều kiện tiêu chuẩn (5% CO_2 , độ ẩm 98%, nhiệt độ 37°C, vô trùng tuyệt đối) và cấy chuyển sau 2-3 ngày. Tế bào phát triển ở pha log sẽ được sử dụng để thử độc tính.

Mẫu thử được hòa tan bằng dung môi DMSO với nồng độ ban đầu là 20 mg/ml. Tiến hành pha loãng 2 bước trên đĩa 96 giếng thành 5 dãy nồng độ từ cao xuống thấp lần lượt là 2564, 640, 160, 40 và 10 $\mu\text{g/ml}$. Nồng độ chất thử trong đĩa thử nghiệm tương ứng là 128, 32, 8, 2 và 0.5 $\mu\text{g/ml}$. Chất tham chiếu Ellipticine pha trong DMSO với nồng độ 0.01mM.

2.2.3.3. Tiến hành thí nghiệm

- Trypsin hóa tế bào thí nghiệm để làm rời tế bào và đếm trong buồng đếm tế bào. Tiếp đó, pha tế bào bằng môi trường sạch và điều chỉnh mật độ cho phù hợp với thí nghiệm (khoảng $1-3 \times 10^4$ tế bào/ml tùy theo từng dòng tế bào).

- Lấy vào mỗi giếng 10 µl chất thử đã chuẩn bị ở trên và 190 µl dung dịch tế bào. Đối chứng dương của thí nghiệm là giếng có môi trường chứa tế bào, đối chứng âm là giếng chỉ có môi trường nuôi cấy. Địa thí nghiệm được ủ ở điều kiện tiêu chuẩn.

- Sau 72 giờ, mỗi giếng thí nghiệm được tiếp tục ủ với 10 µl thuốc thử MTT (5 mg/ml) trong 4h. Sau khi loại bỏ môi trường, tinh thể formaran được hòa tan bằng 100 µl DMSO 100%.

- Kết quả thí nghiệm được xác định bằng giá trị OD đo ở bước sóng 540 nm trên máy quang phổ Biotek. Thí nghiệm được lặp lại 3 lần.

2.2.3.4. Xử lý kết quả thí nghiệm

Giá trị IC₅₀ được xác định thông qua giá trị % ức chế tế bào phát triển và phần mềm máy tính Rawdata.

$$\% \text{ ức chế tế bào} = (\text{OD}_{\text{chứng (+)}} - \text{OD}_{\text{mẫu thử}}) / (\text{OD}_{\text{chứng (+)}} - \text{OD}_{\text{chứng (-)}}) \times 100\%$$

$$\text{IC}_{50} = \text{High}_{\text{Conc}} - \frac{(\text{High}_{\text{Inh}\%} - 50) \times (\text{High}_{\text{Conc}} - \text{Low}_{\text{Conc}})}{\text{High}_{\text{Inh}\%} - \text{Low}_{\text{Inh}\%}}$$

(Trong đó, High_{Conc}/Low_{Conc}: chất thử ở nồng độ cao/chất thử thấp ở nồng độ thấp; High_{Inh%}/Low_{Inh%}: % ức chế ở nồng độ cao/% ức chế ở nồng độ thấp).

2.2.3.4. Đánh giá hoạt tính

Mẫu thử có giá trị IC₅₀ ≤ 20 µg/ml (với dịch chiết) và IC₅₀ ≤ 4 µg/ml (với chất sạch) được đánh giá là có hoạt tính gây độc tế bào.

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*)

Mẫu khô phần vỏ thân của loài *Cinnamomum bejolghota* (950 g) được chiết xuất với hỗn hợp MeOH/NH₃ (3L × 5 lần) ở nhiệt độ phòng. Phần dịch lọc được cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được 30 g cao chiết. Hoà lượng cao chiết này với acid HCl 1N tới pH 2-3, sau đó chiết phân bố với dung môi ethyl acetate (5 lần × 0,5 L). Pha hữu cơ được tách riêng, cất loại dung môi thu được 25,3 g cặn chiết không chứa alkaloid (CBTN). Phần dịch nước được trung hoà bằng NH₃ tới pH 8 và chiết xuất lần lượt với dung môi CH₂Cl₂ (5 lần × 0,5L) và EtOAc (5 lần × 0,5L). Hai phần dịch chiết với dung môi hữu cơ được gộp lại với nhau sau khi kiểm tra sự tương đồng bằng sắc ký lớp mỏng rồi cất loại dung môi dưới áp suất giảm, thu được 0,89 g cặn chiết alkaloid (CBTA).

Phần cặn chiết alkaloid (CBTA) được phân tách trên cột sắc ký Sephadex LH-20 với dung môi rửa giải MeOH 100% thu được chín phân đoạn CBTAf1-CBTAf9. Phân đoạn CBTAf7 (480 mg) được phân tách trên cột sắc ký silica gel với gradient

dung môi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (0% - 3% MeOH) thu được bảy phân đoạn CBTA7.1 – 7.7. Phân đoạn CBTA7.2 (7 mg) được phân tách bằng sắc ký lớp mỏng điều chế với hệ dung môi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1(v/v) thu được hợp chất **CBT1** (3 mg) và **CBT6** (2 mg). Phân đoạn CBTA7.4 (7 mg) được phân tách bằng sắc ký lớp mỏng điều chế với hệ dung môi triển khai *n*-hexane/acetone 7/3 (v/v) thu được hợp chất **CBT3** (2 mg). Phân đoạn CBTA7.1 (35 mg) được tinh chế bằng cột sắc ký silica gel với hệ dung môi *n*-hexane/acetone 8/2 (v/v) thu được hợp chất **CBT9** (3 mg). Phân đoạn CBTA9 (12 mg) được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế với hệ dung môi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 92/8(v/v) thu được hợp chất **CBT2** (2 mg).

Phần cặn chiết không chứa alkaloid (CBTN) được phân tách trên hệ thống MPLC với cột sắc ký silica gel và gradient dung môi rửa giải *n*-hexane/EtOAc (0% đến 100% EA) thu được chín phân đoạn (CBTNF1-F9). Phân đoạn CBTNF4 (0,974 g) được phân lập trên cột sắc ký silica gel với gradient dung môi *n*-hexane/ CH_2Cl_2 (5-100% CH_2Cl_2) thu được mười sáu phân đoạn (CBTNF4.1 – F4.16). Phân đoạn CBTNF4.9 (19 mg) được phân tách trên cột sắc ký silica gel với dung môi rửa giải *n*-hexane/acetone 96/4 (v/v) thu được hợp chất **CBT4** (4 mg) và **CBT10** (2,5 mg). Phân đoạn CBTNF6 (1,36 g) được phân tách trên cột sắc ký Sephadex LH-20 với dung môi rửa giải MeOH thu được bốn phân đoạn (CBTNF6.1 – CBTNF6.4). Phân đoạn CBTNF6.4 (11,5 mg) được phân tách bằng sắc ký lớp mỏng điều chế với hệ dung môi triển khai *n*-hexane/acetone 75/25 (v/v) thu được hợp chất **CBT5** (4 mg). Phân đoạn CBTNF6.3 (0,228 g) được tinh chế trên cột sắc ký silica gel với dung môi rửa giải *n*-hexane/acetone 8/2 (v/v) thu được hợp chất **CBT7** (8 mg). Phân đoạn CBTNF9 (2,09 g) được phân tách trên cột Sephadex LH-20 với dung môi MeOH sau đó tinh chế trên cột sắc ký silica gel với hệ dung môi rửa giải $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 99/1(v/v) thu được hợp chất **CBT8** (8 mg) và **CBT11** (23 mg).

***Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet**

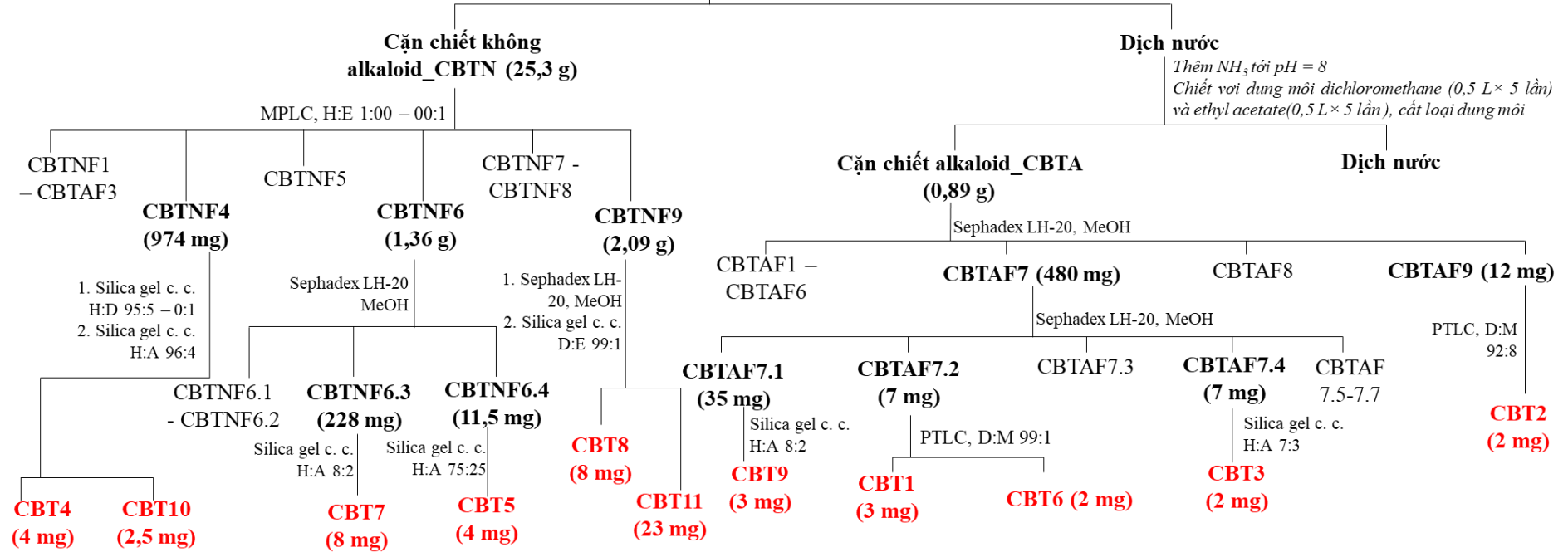
Phần vỏ thân (950 g)

H :n-hexane
 D :Dichloromethane
 E :Ethyl acetate
 A :Acetone
 M :Methanol
 c. c :Chromatography column

Chiết với dung môi methanol/ NH_3 99/1 (3L $\times$ 5 lần)
 Cắt loại dung môi

Cặn chiết phần vỏ thân (30 g)

Hòa cặn chiết với 0,4 L nước, thêm HCl 1N tới pH = 2-3
 Chiết với dung môi dichloromethane (0,5 L $\times$ 5 lần) và ethyl acetate (0,5 L $\times$ 5 lần), cắt loại dung môi



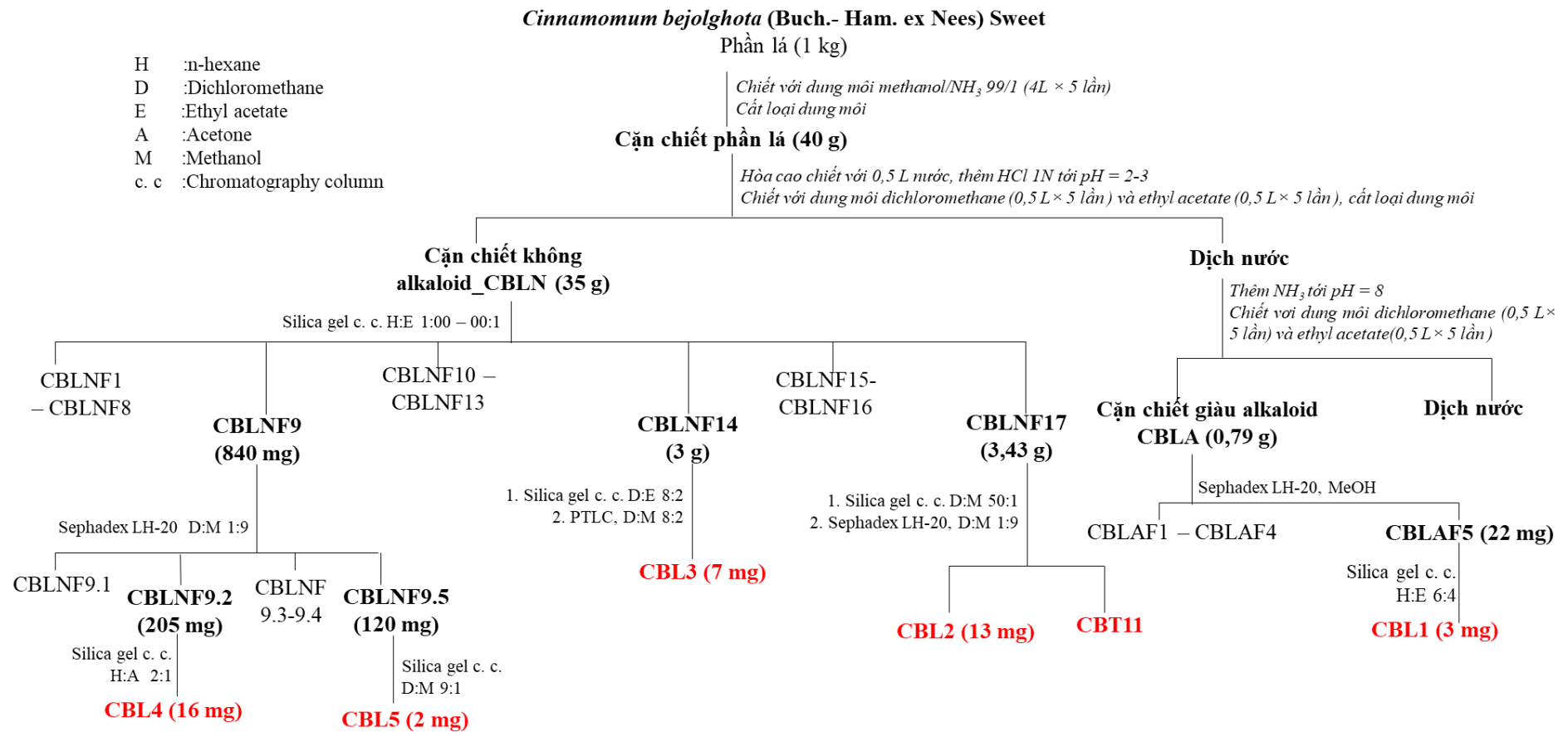
Hình 2.3. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ vỏ thân của loài *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet

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

Mẫu khô phần lá của loài *C. bejolghota* (1 kg) được chiết xuất với hỗn hợp MeOH/NH₃ (4L × 5 lần) ở nhiệt độ phòng. Phần dịch lọc được cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được 40 g cao chiết. Hoà lượng cao chiết này với dung dịch HCl 1N tới pH 2-3, sau đó chiết phân bố với ethyl acetate (5 lần × 0,5 L). Pha hữu cơ được tách riêng, cất loại dung môi thu được 35 g cặn chiết không chứa alkaloid (CBLN). Phần dịch nước được trung hoà bằng NH₃ tới pH 8 và chiết xuất lần lượt với CH₂Cl₂ (5 lần × 0,5L) và EtOAc (5 lần × 0,5L). Hai phần dịch chiết với dung môi hữu cơ được gộp lại với nhau sau khi kiểm tra sự tương đồng bằng sắc ký lớp mỏng rồi cất loại dung môi dưới áp suất giảm, thu được 0,79 g cặn chiết alkaloid (CBLA).

Phần cặn chiết alkaloid (CBLA) (790 mg) được phân tách trên cột sắc ký Sephadex LH-20 với dung môi rửa giải MeOH 100% thu được năm phân đoạn CBLAF1-CBLAF5. Tinh chế phân đoạn CBLAF5 (22 mg) bằng sắc ký lớp mỏng điều chế với dung môi triển khai *n*-hexane/EtOAc 6/4 (v/v) thu được hợp chất **CBL1** (3 mg).

Phần cặn chiết không chứa alkaloid (CBLN) (35g) được phân tách trên cột sắc ký silica gel với gradient dung môi rửa giải *n*-hexane/EtOAc (0% đến 100% EA) thu được mười bảy phân đoạn CBLNF1-F17. Phân đoạn CBLNF17 (3,43 g) được phân tách trên cột sắc ký silica gel với dung môi rửa giải CH₂Cl₂/MeOH 50/1 (v/v) sau đó tinh chế trên cột sắc ký Sephadex LH-20 với dung môi rửa giải CH₂Cl₂/MeOH 1/9 (v/v) thu được hợp chất **CBL2** (13 mg) và **CBT11**. Phân đoạn CBLNF14 (3 g) được phân tách trên cột sắc ký silica gel với dung môi rửa giải CH₂Cl₂/EtOAc 8/2 sau đó tinh chế lại với sắc ký lớp mỏng điều chế với dung môi triển khai CH₂Cl₂/MeOH 8/2 (v/v) thu được hợp chất **CBL3** (7 mg). Phân đoạn CBLNF9 (0,84 g) được phân tách trên cột sắc ký Sephadex LH-20 với dung môi rửa giải CH₂Cl₂/MeOH 1/9 (v/v) thu được năm phân đoạn CBLNF9.1 – 9.5. Phân đoạn CBLNF9.2 (205 mg) được tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi rửa giải *n*-hexane/acetone 2/1 (v/v) thu được hợp chất **CBL4** (16 mg). Phân đoạn CBLNF9.5 (120 mg) được tinh chế trên cột sắc ký silica gel với hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH 9/1 (v/v) thu được hợp chất **CBL5** (2 mg).

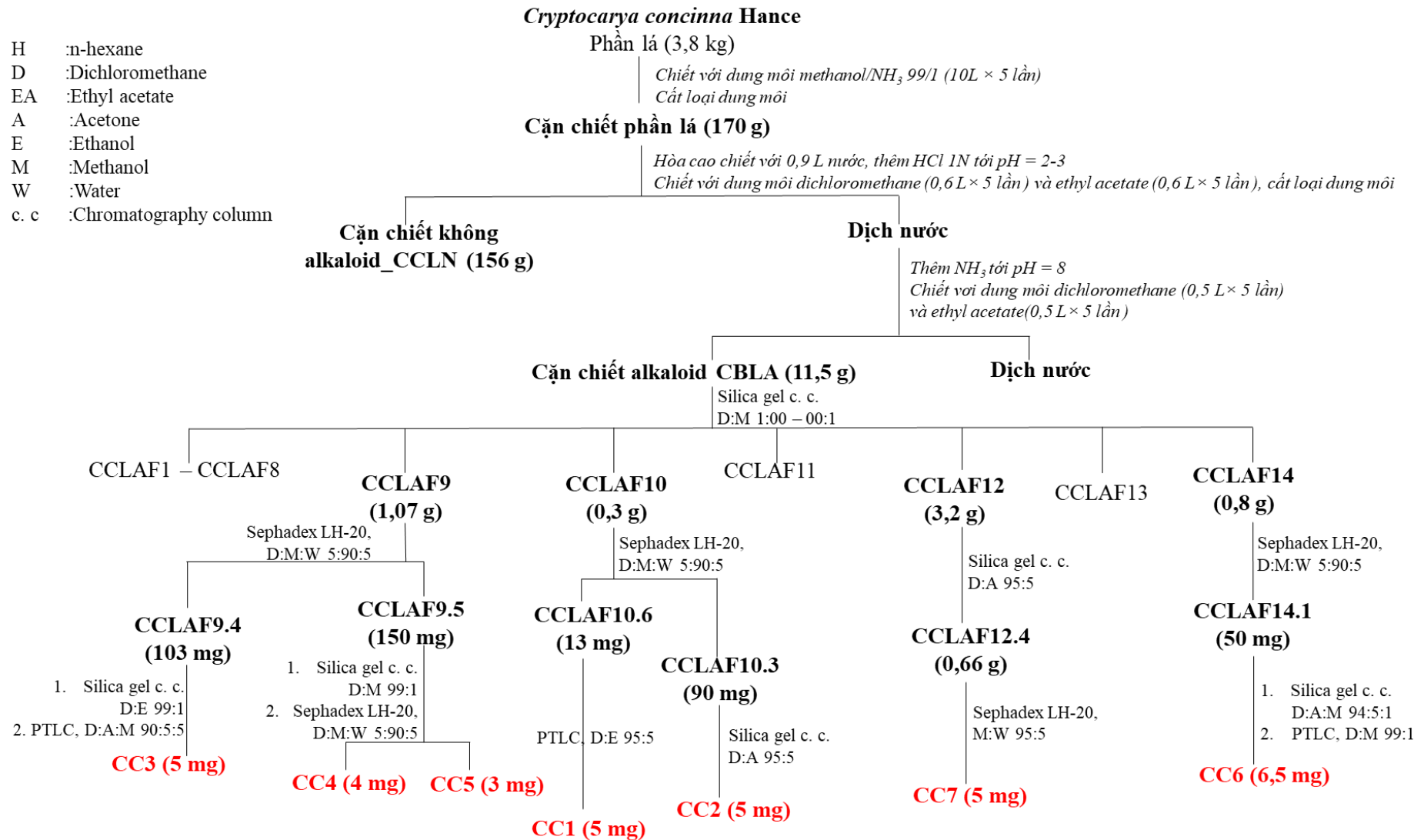


Hình 2.4. Sơ đồ phân lập các chất từ lá của loài *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet

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

Mẫu khô phần lá của loài *C. concinna* (3,8 kg) được chiết xuất với hỗn hợp methanol/ NH_3 ($10\text{L} \times 5$ lần) ở nhiệt độ phòng. Phần dịch lọc được cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được 170 g cao chiết. Hoà lượng cao chiết này với dung dịch acid HCl 1N tới pH 2-3, sau đó chiết phân bố với dung môi ethyl acetate ($6 \text{ lần} \times 0.6 \text{ L}$). Pha hữu cơ được tách riêng, cất loại dung môi thu được 156 g cặn chiết không chứa alkaloid (CCLN). Phần dịch nước được trung hoà bằng NH_3 tới pH 8 và chiết xuất lần lượt với CH_2Cl_2 ($5 \text{ lần} \times 0.6 \text{ L}$) và EtOAc ($5 \text{ lần} \times 0.6 \text{ L}$). Hai phần dịch chiết với dung môi hữu cơ được gộp lại với nhau sau khi kiểm tra sự tương đồng bằng sắc ký lớp mỏng rồi cất loại dung môi dưới áp suất giảm, thu được 11,5 g cặn chiết alkaloid (CCLA).

Phần cặn chiết alkaloid (CCLA) (11,5 g) được phân tách trên cột sắc ký silica gel với gradient dung môi rửa giải $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (0% đến 100% MeOH) thu được mười sáu phân đoạn CCLAF1-F16. Phân đoạn CCLAF10 (0,3 g) được phân tách trên cột Sephadex với LH-20 với dung môi rửa giải $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 5/90/5 thu được tám phân đoạn. Phân đoạn CCLAF10.6 (13 mg) tinh chế bằng bản mỏng điều chế với dung môi triển khai $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 95/5 thu được hợp chất **CC1** (5 mg). Phân đoạn CCLAF10.3 (90 mg) được phân tách trên cột sắc ký silica gel với dung môi rửa giải $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ 95/5 thu được hợp chất **CC2** (5 mg). Phân đoạn CCLAF9 (1,07 g) được phân tách trên cột Sephadex LH-20 với dung môi rửa giải $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 5/90/5 (v/v), CCLAF9.4 (103 mg) tinh chế lại với sắc ký lớp mỏng điều chế với dung môi triển khai $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}/\text{MeOH}$ 90/5/5 (v/v) thu được hợp chất **CC3** (5 mg). Gộp chung hai phân đoạn CCLAF9.5 và CCLAF9.6 tinh chế trên cột sắc ký silica gel với dung môi rửa giải $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ sau đó đưa lên cột Sephadex LH-20 với dung môi rửa giải $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 5/90/5 thu được hợp chất **CC4** (4 mg) và **CC5** (3 mg). Phân đoạn CCLAF14 (0,8 g) được tinh chế trên cột Sephadex LH-20 với dung môi rửa giải $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 5/90/5 thu được 4 phân đoạn. Phân đoạn CCLAF14.1 (50 mg) tiếp tục được tinh chế trên cột silica gel với dung môi rửa giải $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Acetone}/\text{MeOH}$ 94/5/1 rồi tinh chế lại với sắc ký lớp mỏng điều chế với dung môi triển khai $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1 thu được hợp chất **CC6** (6,5 mg). Phân đoạn CCLAF12 (3,2 g) được phân tách trên cột Silica gel với dung môi rửa giải $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ thu được năm phân đoạn. Phân đoạn CCLAF12.4 (0,66 g) tiếp tục được tinh chế trên cột Sephadex với dung môi rửa giải $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 95/5 thu được hợp chất **CC7** (5 mg).



Hình 2.5. Sơ đồ phân lập các chất từ phần lá của 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: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6$

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: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$

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: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$

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: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$

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: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$

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: $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}$

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: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$

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: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$

Khối lượng phân tử: 228

Phổ HR-ESI-MS m/z 229,0972 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (Tính toán lý thuyết cho công thức phân tử $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2]^+$ 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: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$

Khối lượng phân tử: 268

Độ quay cực $[\alpha]_{\text{D}}^{32}$ +97,68 (c 0,51, MeOH)

Phổ HR-ESI-MS m/z 286,2011 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ (Tính toán lý thuyết cho công thức phân tử $[\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_4]^+$ m/z 286,2018) (hình 3.45 trang 84).

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 3.13 (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: $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$

Khối lượng phân tử: 238

Độ quay cực $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$: -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: $C_{21}H_{20}O_6$

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 phần lá loài *Mỏ quả vàng* *Cryptocarya concinna* Hance

2.4.3.1. Hợp chất **CC1**: Atheroline

Chất bột màu vàng đậm, vô định hình

Công thức phân tử: $C_{19}H_{15}NO_5$

Khối lượng phân tử: 337

Số liệu phổ 1H NMR ($(CD_3)_2SO$, 600 MHz) và ^{13}C NMR ($(CD_3)_2SO$, 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: $C_{20}H_{23}NO_3$

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: $C_{19}H_{15}NO_4$

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: Oxodiscoguattine

Chất bột màu vàng, vô định hình

Công thức phân tử: $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_5$

Khối lượng phân tử: 335

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) 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: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$

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: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$

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 Mò quả vàng *Cryptocarya concinna* Hance

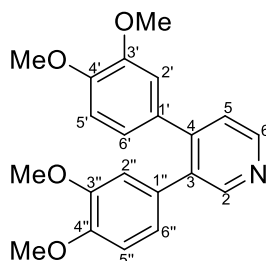
Phép thử hoạt tính gây độc tế bào được thực hiện theo phương pháp được mô tả trong mục 2.2.3. Các hợp chất **CC1 – CC7** được phân lập từ bộ phận lá của loài *C. concinna* được thử hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* trên 4 dòng tế bào ung thư ở người: KB, A-549, MCF-7, HepG2. Kết quả thử hoạt tính được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

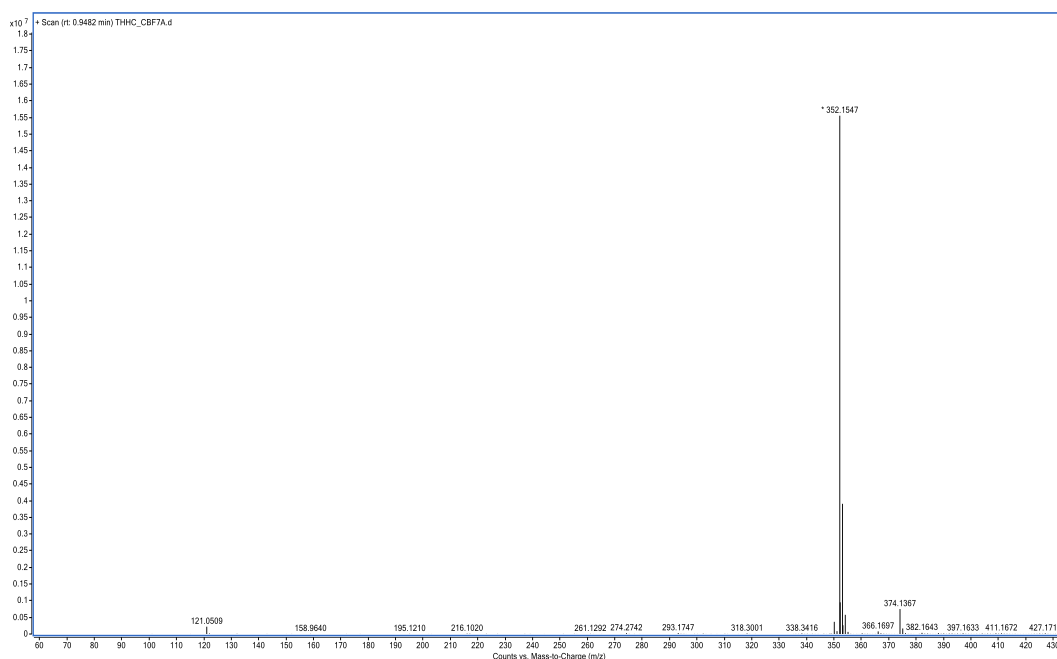
3.1.1. Xác định cấu trúc các hợp chất được phân lập từ phần vỏ thân của loài *Quế hương Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet

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



Hình 3.1. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CBT1**

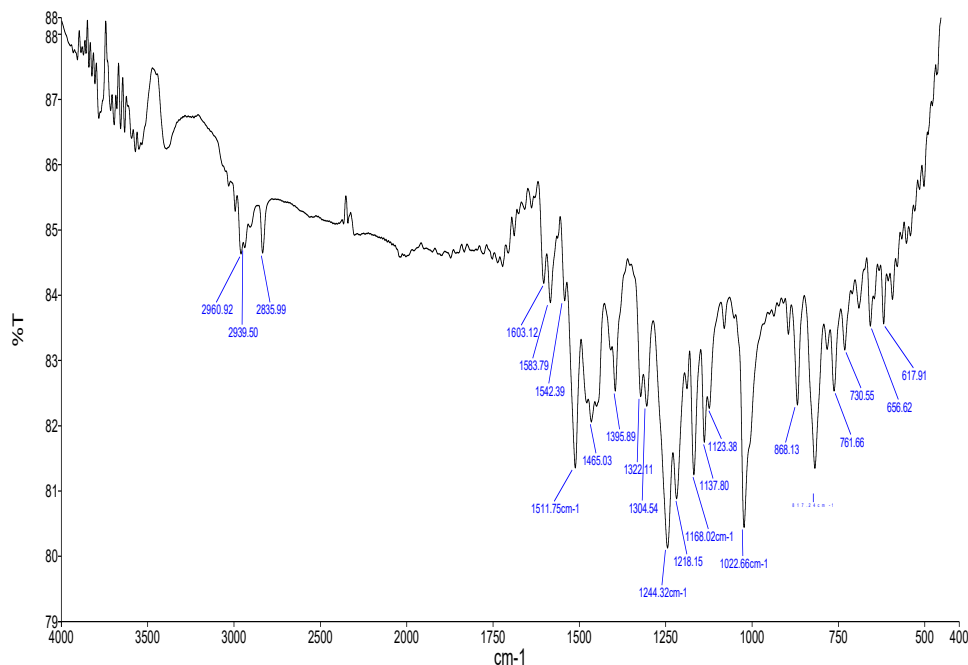
Hợp chất **CBT1** thu được dưới dạng chất bột màu vàng nhạt, điểm nóng chảy 189-190°C. Trên phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS của hợp chất **CBT1** xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 352,1547 $[M + H]^+$, kết hợp với dữ liệu phổ ^{13}C -NMR phù hợp với công thức phân tử $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (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} .



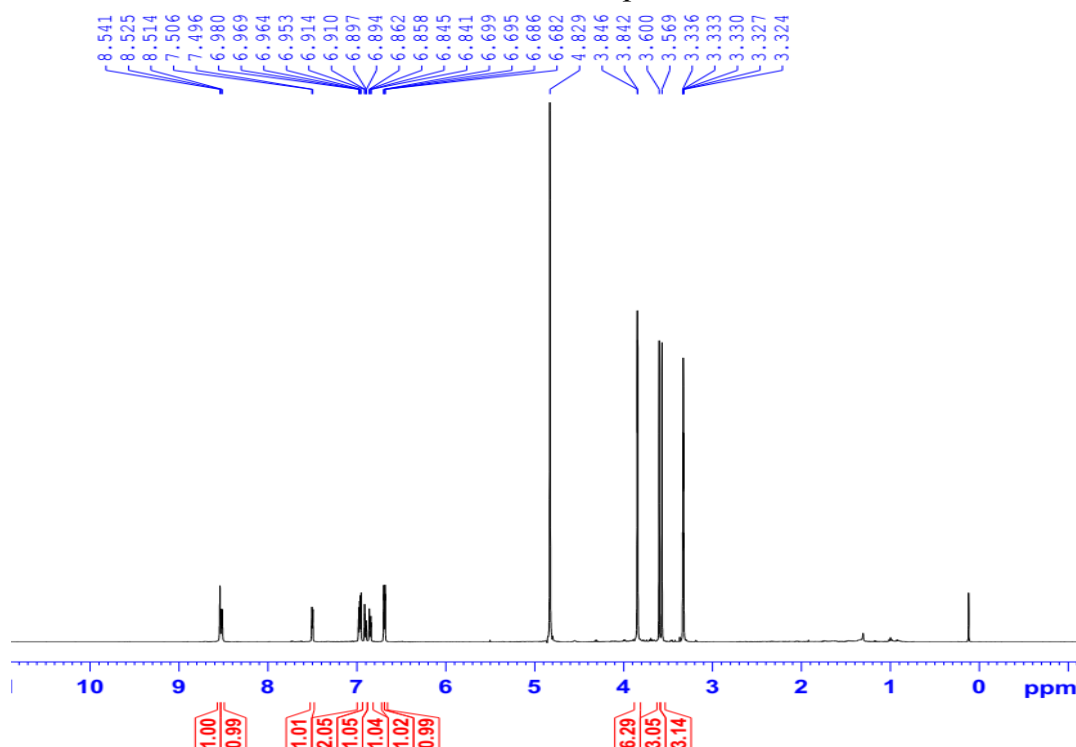
Hình 3.2. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất **CBT1**

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.



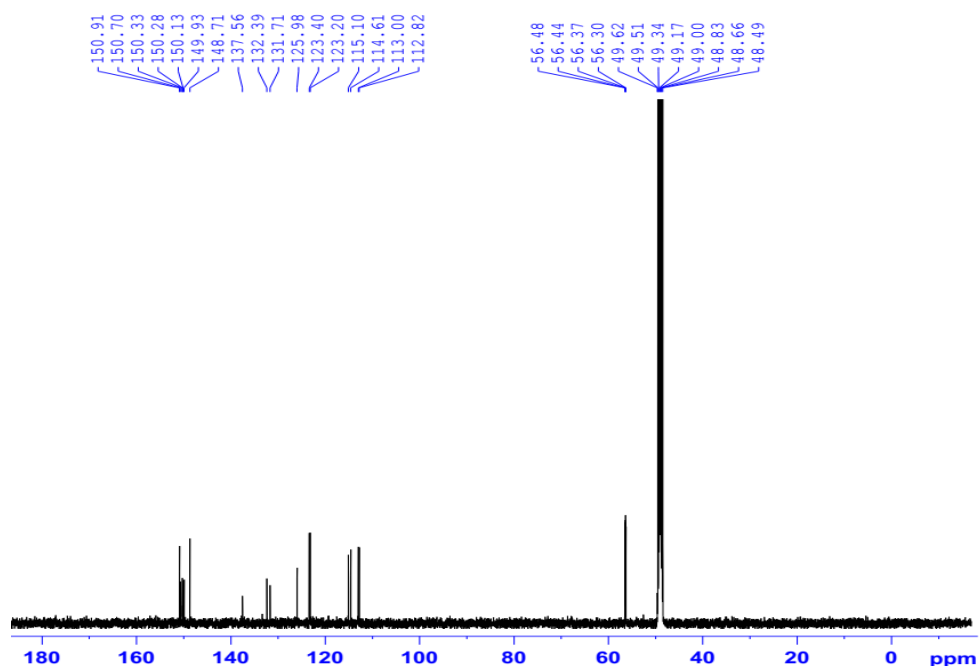
Hình 3.3. Phổ IR của hợp chất **CBT1**



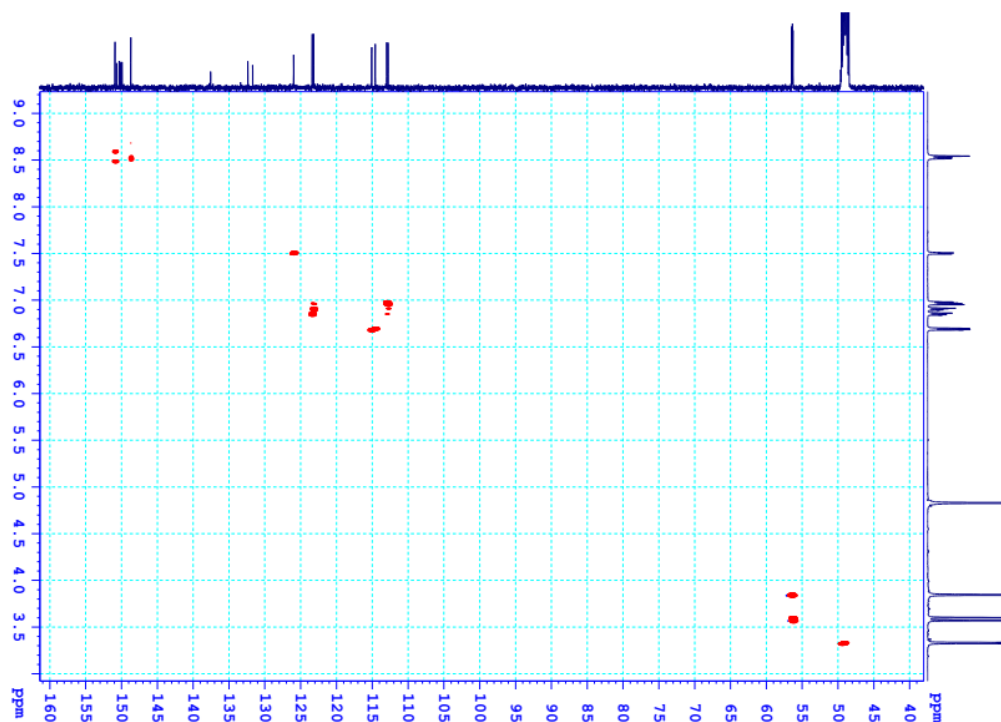
Hình 3.4. Phổ 1H -NMR của hợp chất **CBT1**

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'');

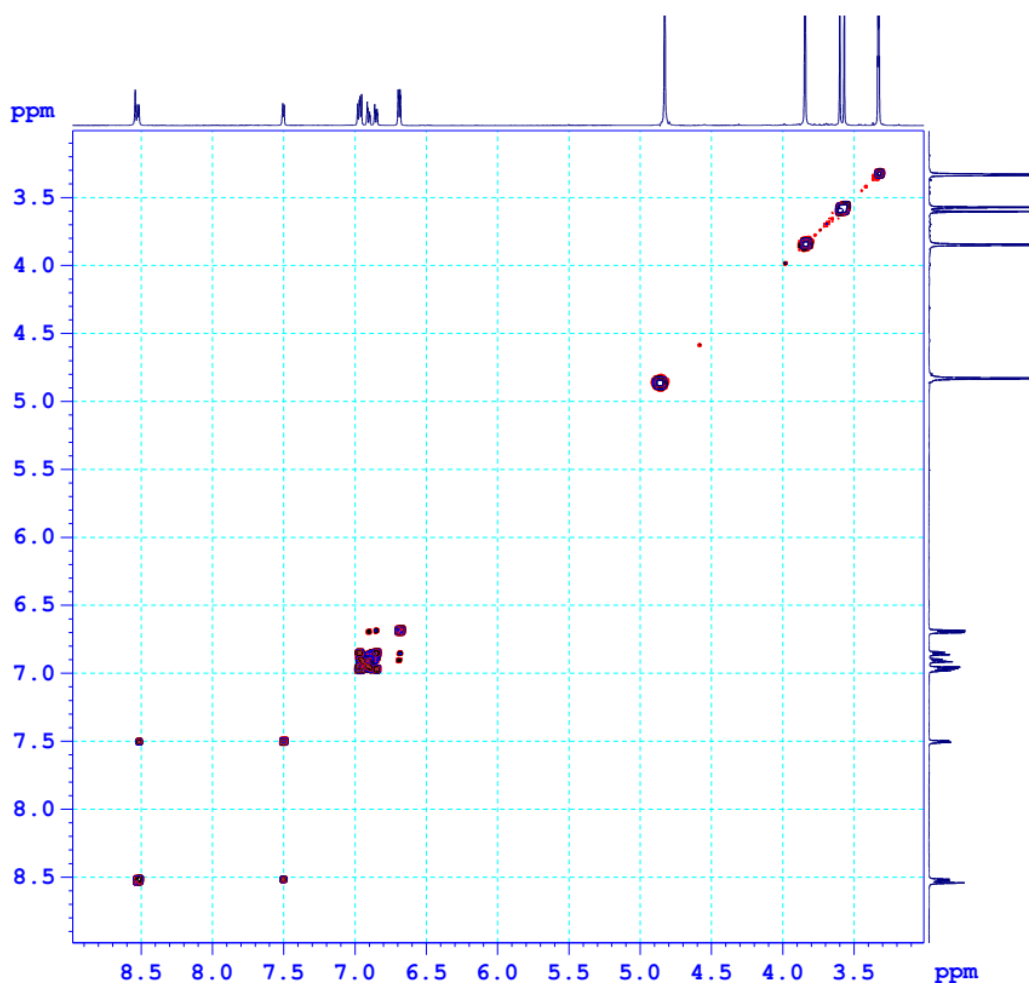
123,4 (C-6''), tám nguyên tử carbon sp^2 không liên kết trực tiếp với hydro ở δ_C 150,3 (C-4); 150,3(C-3'); 150,7 (C-4'); 150,1 (C-3''); 149,9 (4''); 137,6 (C-3); 131,7 (C-1''); 132,4 (C-1') và bốn nhóm methoxy tại δ_C 56,3; 56,4; 56,4; 56,5. Độ chuyển dịch hóa học của hai nhóm methine CH-2 (δ_H 8,54; 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.



Hình 3.5. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất **CBT1**

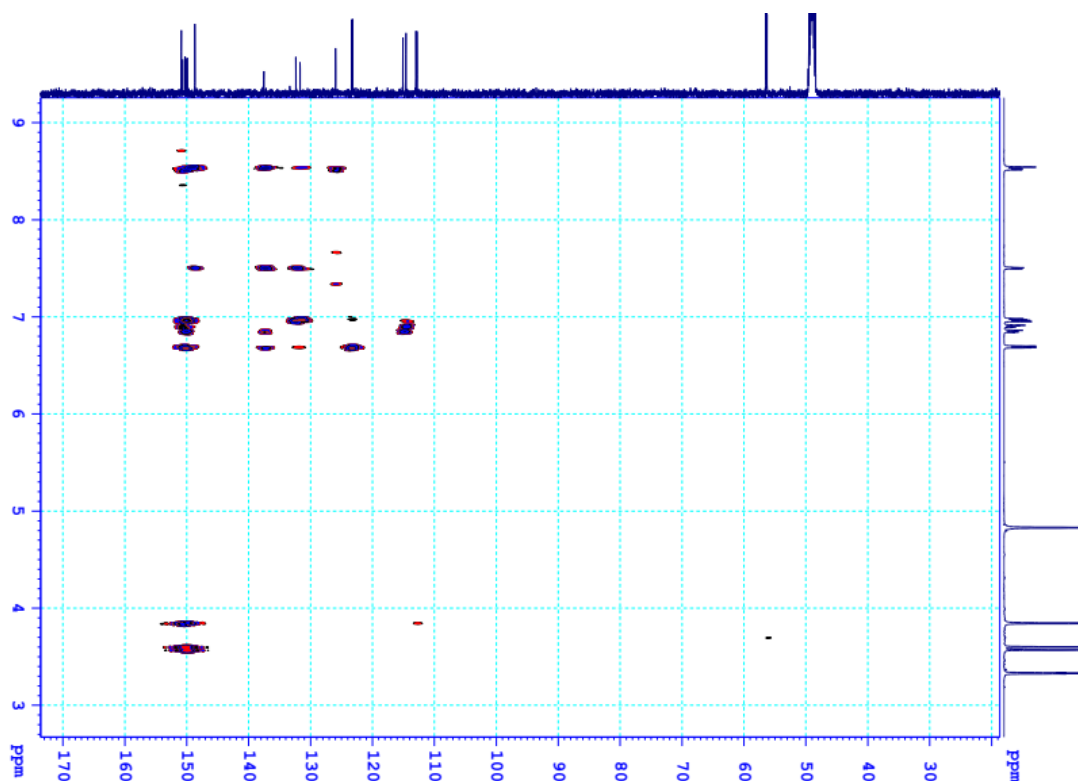


Hình 3.6. Phổ HSQC của hợp chất **CBT1**

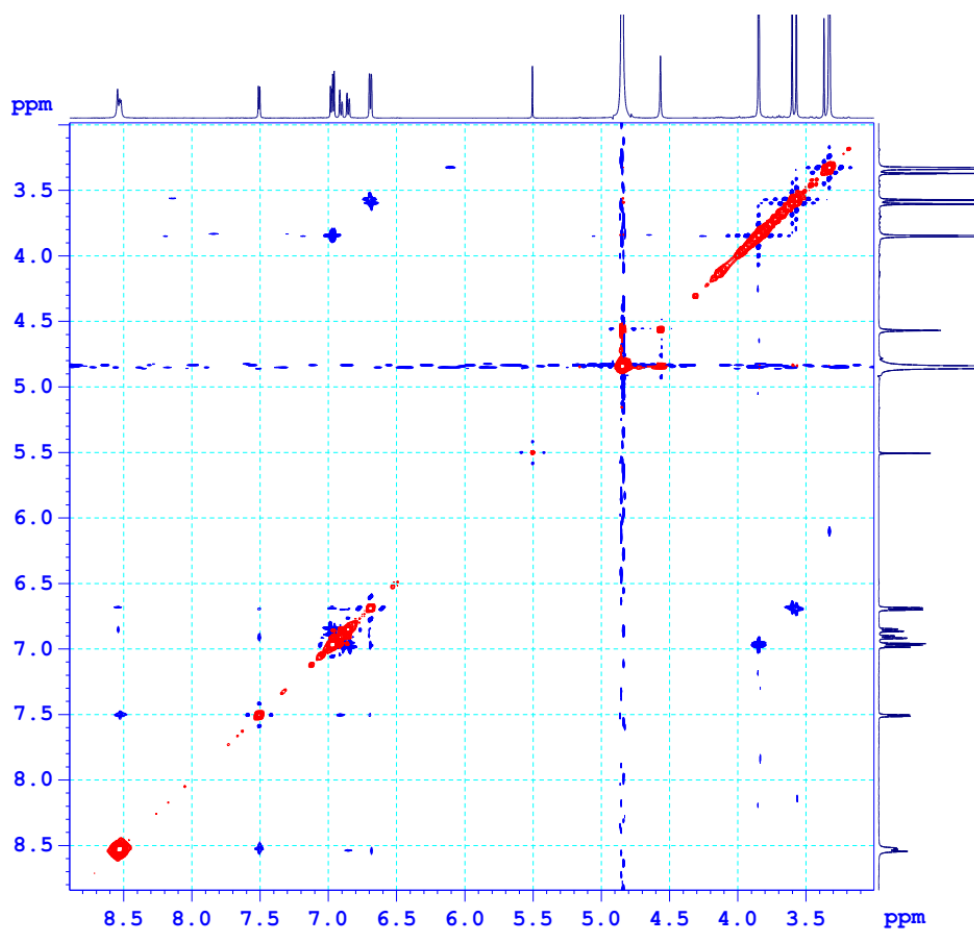


Hình 3.7. Phổ COSY của hợp chất **CBT1**

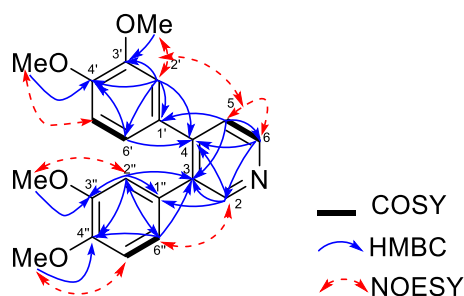
Phân tích phổ HMBC của **CBT1** cho thấy tương tác xa giữa H-2 với C-3/C-4/C-6, H-5 với C-3/C-6 và H-6 với C-2/C-4/C-5 xác nhận vòng pyridin thể ở vị trí 3,4. Nhóm phenyl đầu tiên gắn vào vị trí C-3 của vòng pyridin được khẳng định thông qua các tương tác trên phổ HMBC giữa H-2'' với C-1''/C-3''/C-4''/C-6''/C-3 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-4. 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.



Hình 3.8. Phổ HMBC của hợp chất **CBT1**



Hình 3.9. Phổ NOESY của hợp chất **CBT1**



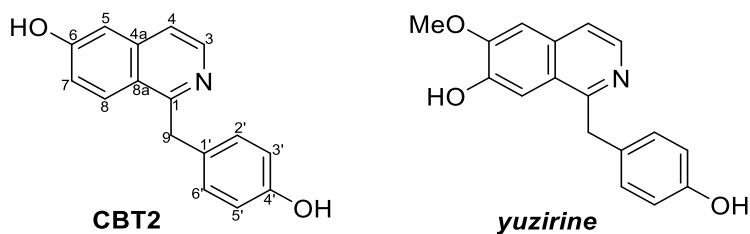
Hình 3.10. Các tương tác chính trên phổ HMBC, COSY, NOESY của **CBT1**

Bảng 3.1. Số liệu phổ NMR của **CBT1**

C	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
2	150,9	8,54 (s)
3	137,6	-
4	150,3	-
5	126,0	7,50 (d, 5,0)
6	148,7	8,52 (d, 5,0)
1'	132,4	-
2'	114,6	6,69 (d, 2,0)
3'	150,3	-
4'	150,7	-
5'	112,8	6,96 (d, 8,0)
6'	123,2	6,91 (dd, 2,0; 8,0)
1''	131,7	-
2''	115,1	6,68 (d, 2,0)
3''	150,1	-
4''	149,9	-
5''	113,0	6,98 (d, 8,0)
6''	123,4	6,85 (dd, 2,0; 8,0)
3'-OMe	56,4	3,60 (s)
4'-OMe	56,5	3,84 (s)
3''-OMe	56,3	3,57 (s)
4''-OMe	56,4	3,85 (s)

^a125MHz, ^b500MHz, ^cCD₃OD

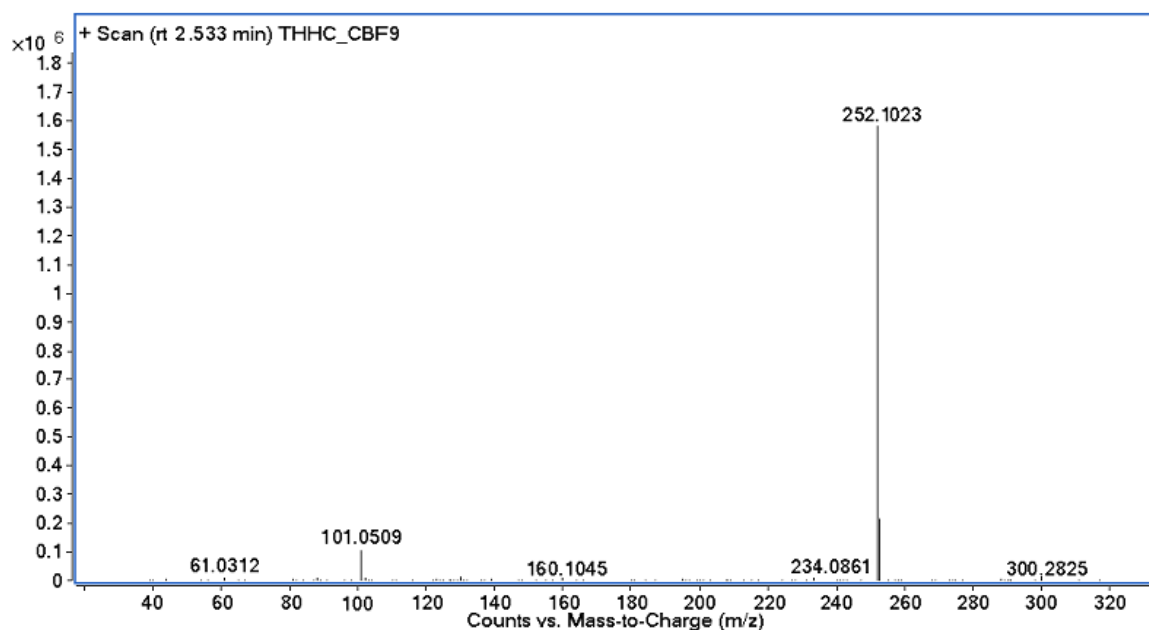
3.1.1.2. Hợp chất **CBT2**: 1-(4-hydroxybenzyl)-6-hydroxyisoquinoline (chất mới)



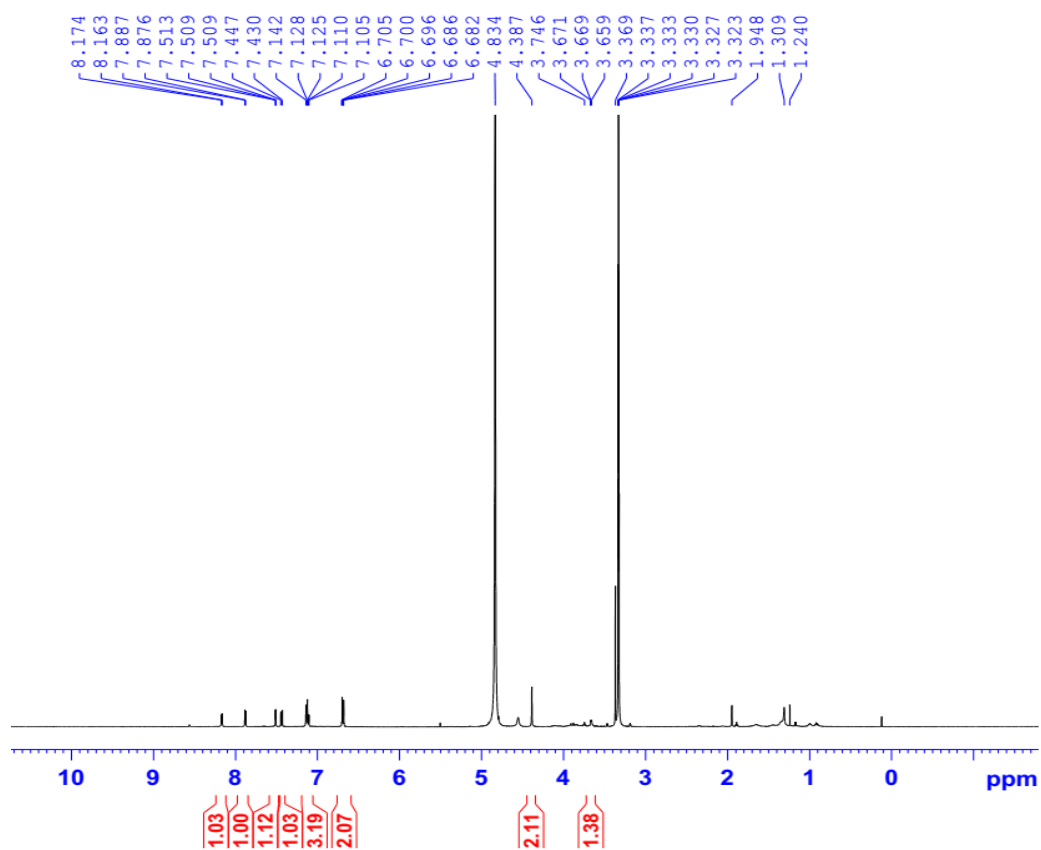
Hình 3.11. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CBT2** và chất tham khảo

Hợp chất **CBT2** thu được dưới dạng chất bột màu vàng, điểm 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 C₁₆H₁₃NO₂ (tính toán lý thuyết cho công thức

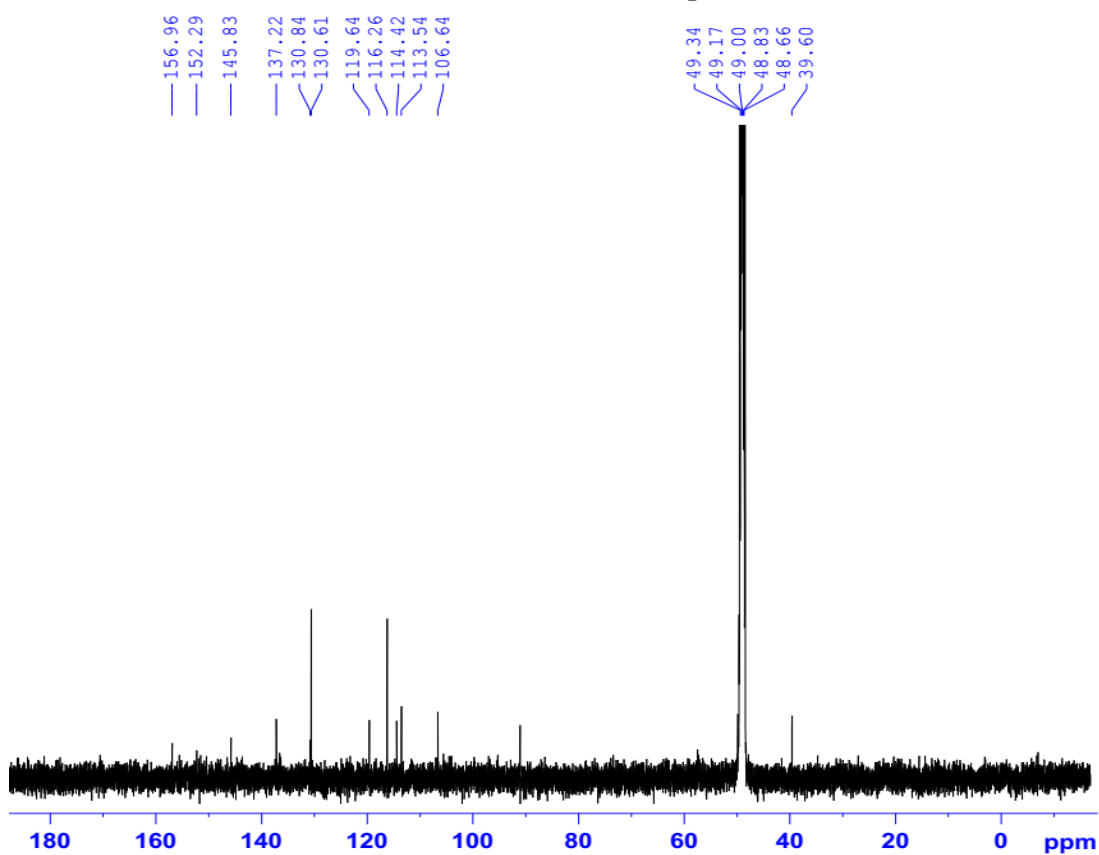
$[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2]^+$ m/z 252,1025). Trên phổ ^1H -NMR của hợp chất **CBT2** xuất hiện tín hiệu của 5 proton thuộc vòng isoquinoline thể ở vị trí 1,6 ở δ_{H} 8,17 (1H, d, $J = 5,5$ Hz, H-3); 7,88 (1H, d, $J = 5,5$ Hz, H-4); 7,12 (1H, dd, $J = 2,5, 8,5$ Hz, H-7); 7,51 (1H, d, $J = 2,0$ 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 thể 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 [98], ngoại trừ việc không có nhóm methoxy và vị trí khác nhau của nhóm hydroxy trên vòng isoquinoline.



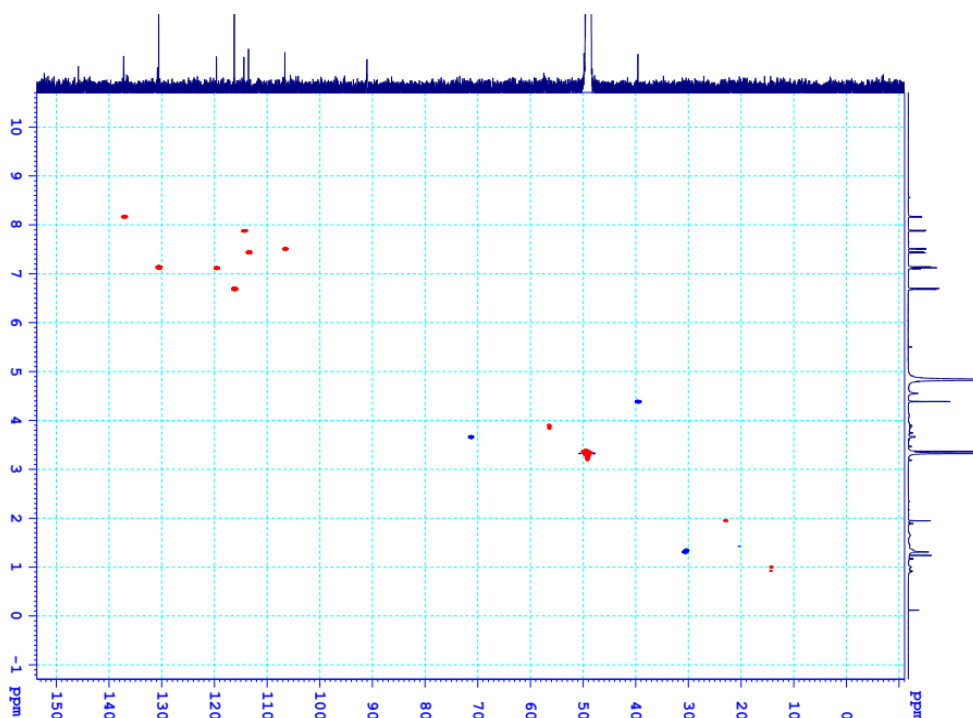
Hình 3.12. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất **CBT2**



Hình 3.13. Phổ ^1H -NMR của hợp chất CBT2

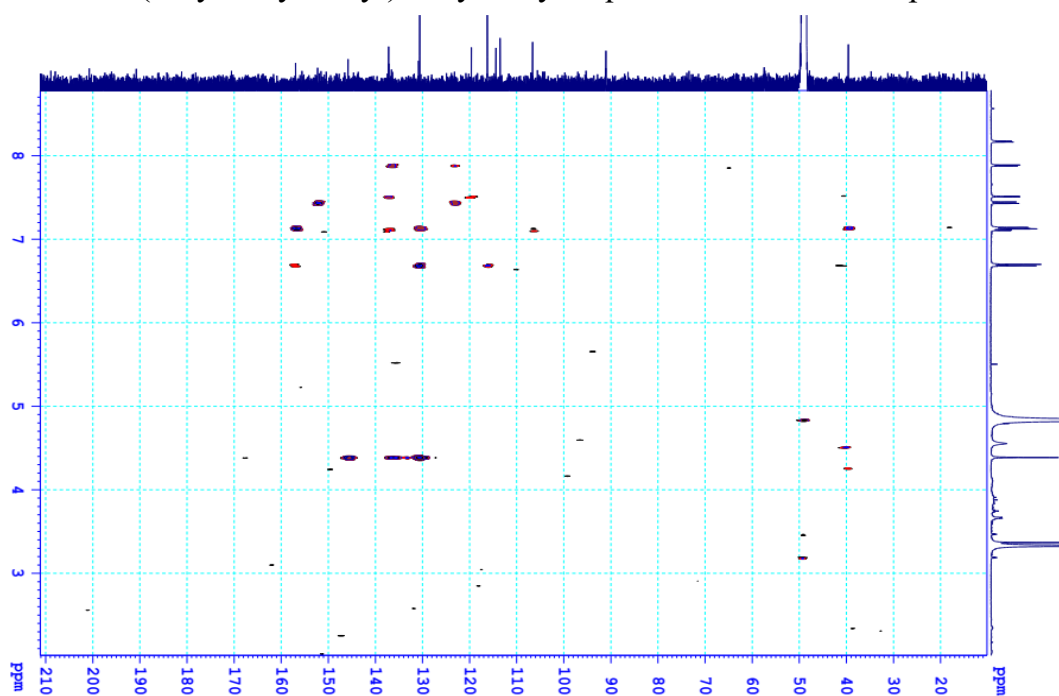


Hình 3.14. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất CBT2

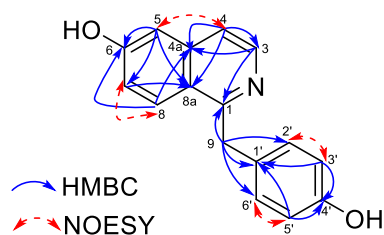


Hình 3.15. Phổ HSQC của hợp chất **CBT2**

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.



Hình 3.16. Phổ HMBC của hợp chất **CBT2**



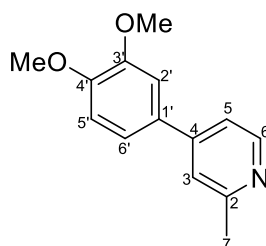
Hình 3.17. Các tương tác chính trên phổ HMBC, NOESY của **CBT2**

Bảng 3.2. Số liệu phổ NMR của **CBT2**

C	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
1	145,8	-
3	137,2	8,17 (d, 5,5)
4	114,4	7,88 (d, 5,5)
4a	123,0	-
5	106,6	7,51 (d, 2,0)
6	152,3	-
7	117,6	7,12 (dd, 2,5; 8,5)
8	113,5	7,44 (d, 8,5)
8a	137,0	-
9	39,6	4,39 (s)
1'	130,8	-
2', 6'	130,6	7,13 (d, 9,0)
3', 5'	116,3	6,70 (d, 9,0)
4'	157,0	-

^a125MHz, ^b500MHz, ^cCD₃OD.

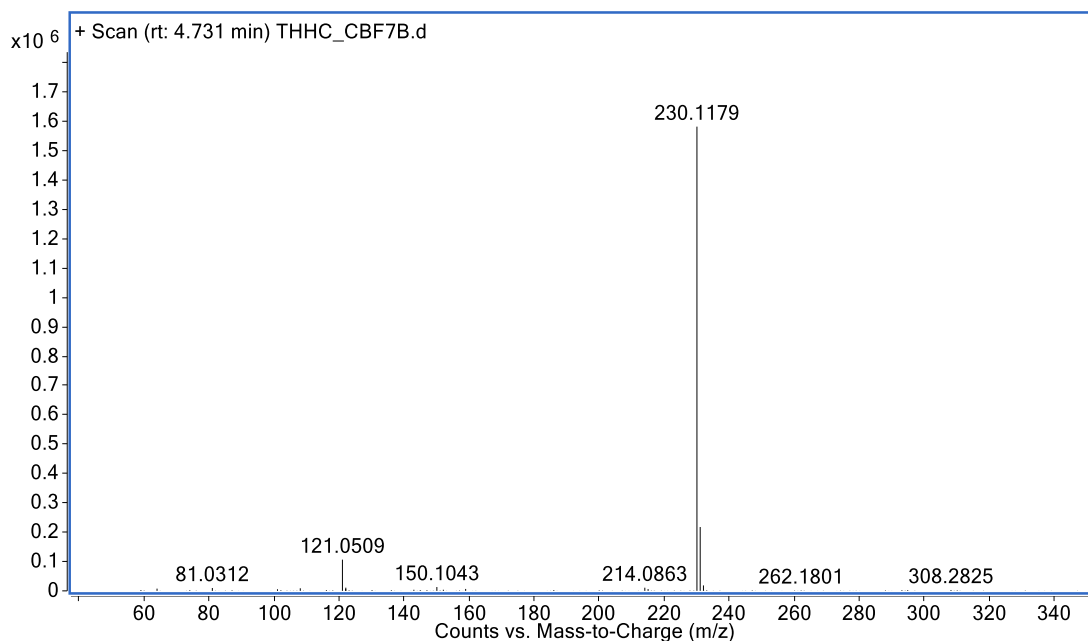
3.1.1.3. Hợp chất **CBT3**: 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methyl pyridine (chất mới)



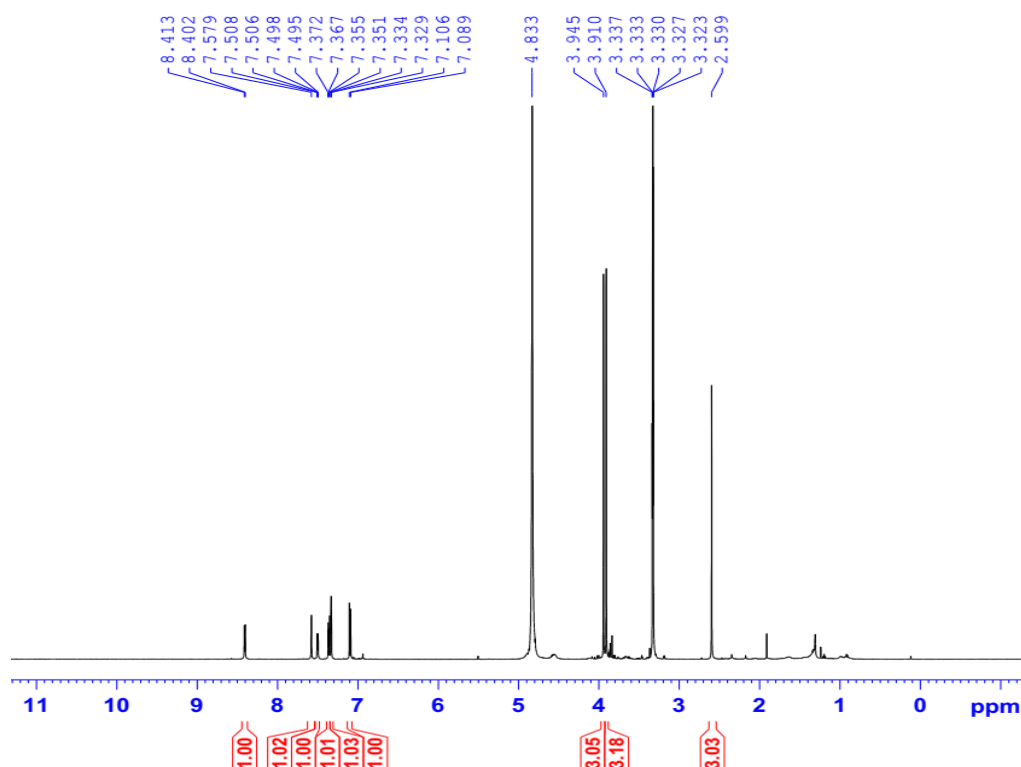
Hình 3.18. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CBT3**

Hợp chất **CBT3** được phân lập dưới dạng bột màu vàng, điểm 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 -

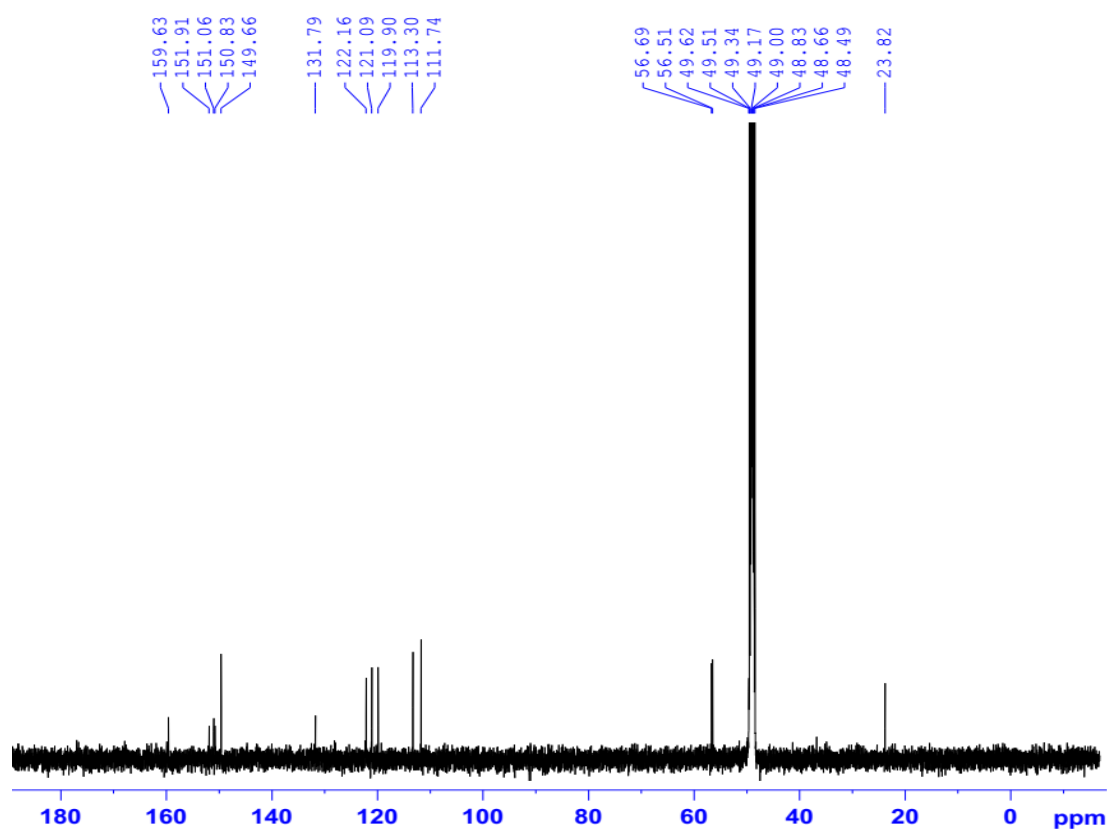
NMR kết hợp với phổ HSQC cho thấy tín hiệu của 14 nguyên tử carbon, bao gồm một nhóm methyl ở δ_C 23,8 (C-7), hai nhóm methoxy tại δ_C 56,7 (3'-OMe); 56,5 (4'-OMe), sáu nhóm methine sp^2 tại δ_C 122,2 (C-3); 119,9 (C-5); 149,7 (C-6); 111,7 (C-2'); 113,3 (C-5'); 121,1 (C-6'), năm carbon không tương tác 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'.



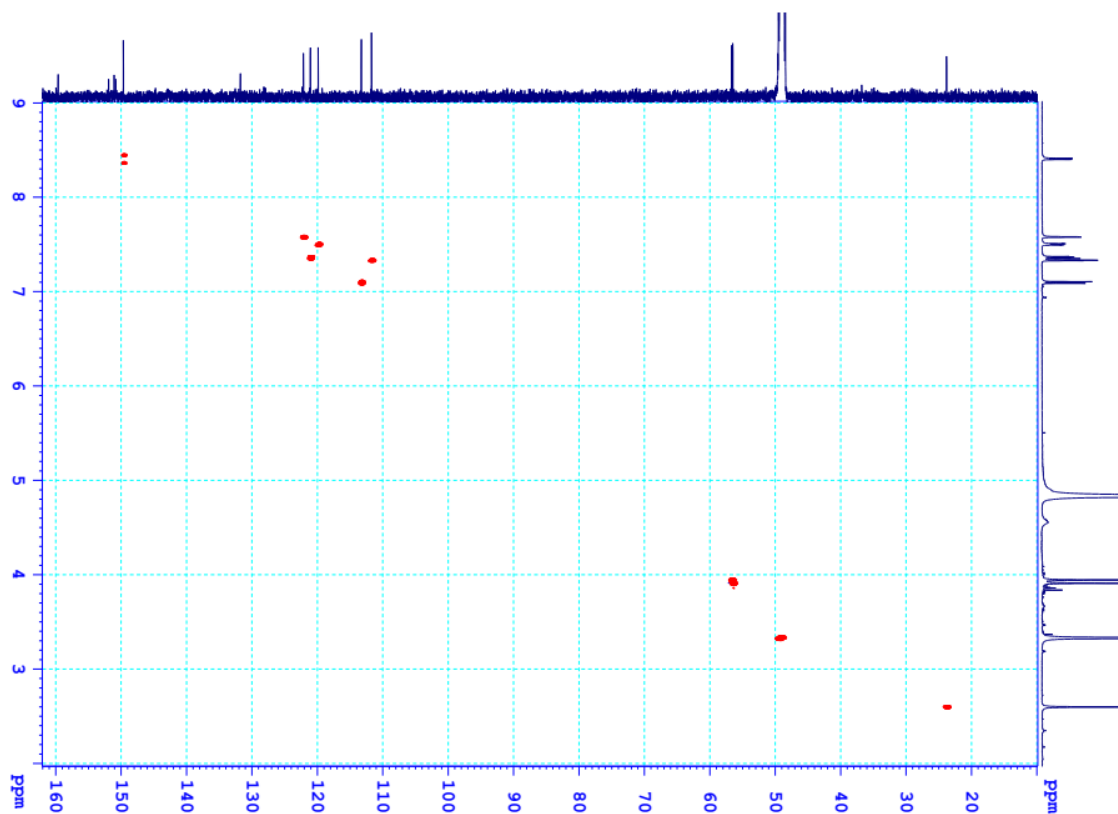
Hình 3.19. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất **CBT3**



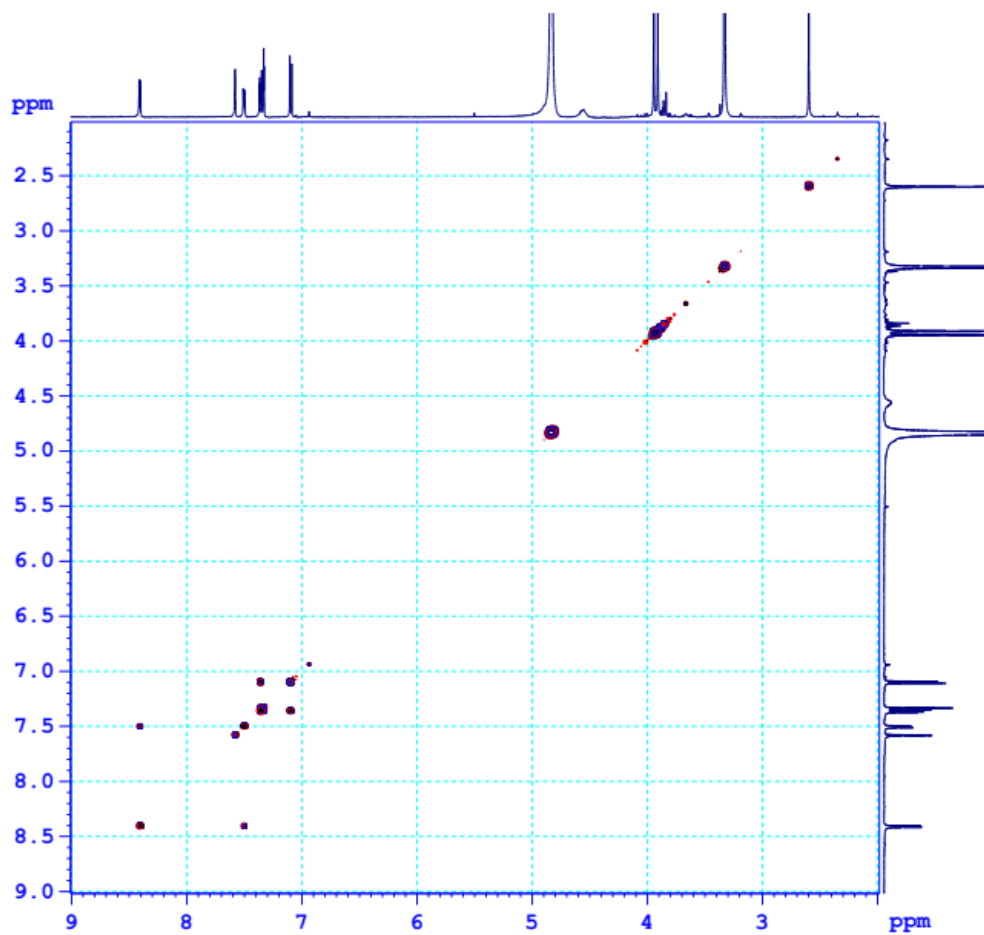
Hình 3.20. Phổ 1H -NMR của hợp chất **CBT3**



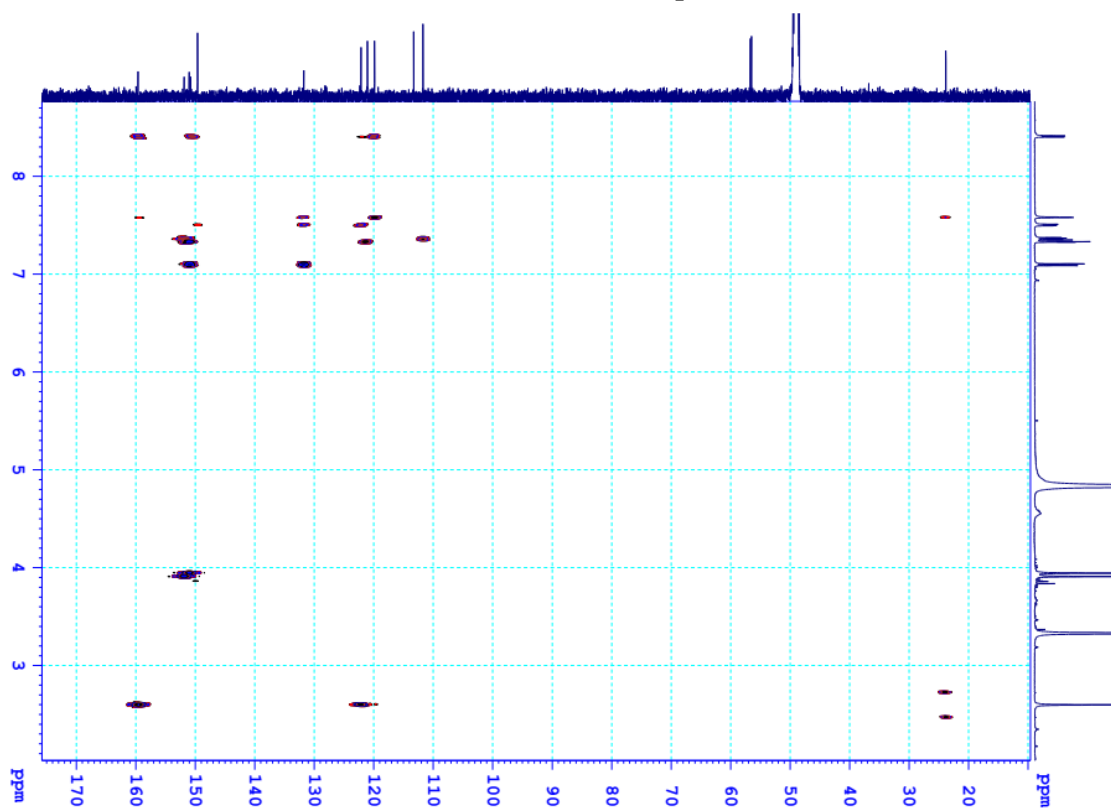
Hình 3.21. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất **CBT3**



Hình 3.22. Phổ HSQC của hợp chất **CBT3**

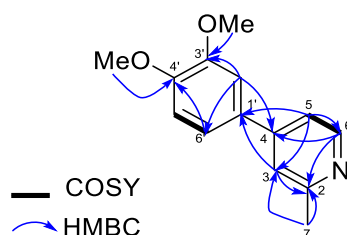


Hình 3.23. Phổ COSY của hợp chất **CBT3**



Hình 3.24. Phổ HMBC của hợp chất **CBT3**

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-dimethoxyphenyl)-2-methyl pyridine. Hợp chất này đã được tổng hợp trước đó [99], tuy nhiên đây là báo cáo đầu tiên của hợp chất **CBT3** có nguồn gốc từ tự nhiên.



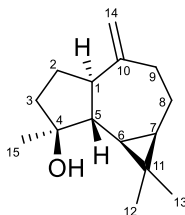
Hình 3.25. Các tương tác chính trên phổ COSY, HMBC của **CBT3**

Bảng 3.3. Số liệu phổ NMR của **CBT3**

C	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
2	159,6	-
3	122,2	7,58 (s)
4	150,8	-
5	119,9	7,50 (dd, 1,0; 5,0)
6	149,7	8,41 (d, 5,0)
7	23,8	2,60 (s)
1'	131,8	-
2'	111,7	7,33 (d, 2,5)
3'	151,1	-
4'	151,9	-
5'	113,3	7,10 (d, 8,5)
6'	121,1	7,36 (dd, 2,5; 8,5)
3'-OMe	56,7	3,95 (s)
4'-OMe	56,5	3,91 (s)

^a125 MHz, ^b500 MHz, ^cCD₃OD

3.1.1.4. Hợp chất **CBT4**: Spathulenol



Hình 3.26. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CBT4**

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của **CBT4** xuất hiện tín hiệu của ba nhóm methyl tại δ_{H} 1,04 (3H, s, CH_3 -12); 1,06 (3H, s, CH_3 -13); 1,28 (3H, s, CH_3 -15). Ngoài ra trên phổ $^1\text{H-NMR}$ còn cho thấy sự xuất hiện của hai proton olefin tại δ_{H} 4,66 (1H, br.s, H-14a); 4,69 (1H, br.s, H-14b). Tín hiệu của bốn nhóm methylene được xác định tại δ_{H} 1,01 (1H, m, H-8a); 1,60 (1H, m, H-3a); 1,65 (1H, m, H-2a); 1,77 (1H, m, H-3b); 1,91 (1H, m, H-2b); 1,96 (1H, m, H-8b); 2,02 (1H, m, H-9a); 2,43 (1H, m, H-9b), tín hiệu của 4 nhóm methine tại δ_{H} 2,20 (1H, m, H-1); 1,25 (1H, m, H-5); 0,71 (1H, td, $J = 6,5, 10,5$ Hz, H-7); 0,47 (1H, dd, $J = 9,5, 11,5$ Hz, H-6).

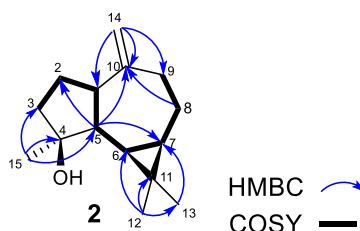
Bảng 3.4. Số liệu phổ NMR của **CBT4** và hợp chất tham khảo

C	$\delta_{\text{C}}^{\text{d}}$	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,c}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{b,c}}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
1	53,4	53,4	2,21 (d, 1,5)
2	26,6	26,6	1,65 (m), 1,91(m)
3	41,8	41,7	1,60 (m), 1,77 (m)
4	81,0	80,9	-
5	54,4	54,3	1,33 (m)
6	29,9	29,9	0,47 (dd, 9,5; 11,5)
7	27,5	27,5	0,71 (m)
8	24,8	24,8	1,01 (m), 1,96 (m)
9	38,9	38,8	2,02 (m), 2,43 (m)
10	153,5	153,4	-
11	20,3	20,2	-
12	28,7	28,6	1,04 (s)
13	16,3	16,3	1,06 (s)
14	106,3	106,2	4,66 (br. s), 4,69 (br. s)
15	26,1	26,0	1,28 (3H, s)

^a125MHz, ^b500MHz, ^c CDCl_3 , ^d150MHz, ^e δ_{C} của *spathulenol* đo trong dung môi CDCl_3 tham khảo tài liệu số [100]

Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của **CBT4** kết hợp với tương tác giữa proton và carbon tương ứng trên phổ HSQC cho phép xác định tín hiệu của 15 nguyên tử carbon trong đó có ba nguyên tử carbon methyl ở δ_{C} 16,3 (C-13), 26,0 (C-15) và 28,6 (C-12), hai nguyên tử carbon olefine ở δ_{C} 106,2 (C-14) và 153,4 (C-10), 4 nguyên tử carbon methylene ở δ_{C} 24,8 (C-8), 26,6 (C-2), 38,8 (C-9), 41,7 (C-3) và hai nguyên tử carbon không liên kết hydro ở δ_{C} 20,2 (C-11) và 80,9 (C-4). Các dữ kiện phổ như trên gợi ý **CBT4** có cấu trúc của một hợp chất sesquiterpene. Phổ COSY của **CBT4** 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-14 với C-1/C-10/C-9 gợi ý vị trí của nhóm methylene sp^2 tại C-10, các tương tác giữa CH_3 -15 với C-3/C-4/C-5 cho phép xác định vị trí của nhóm methyl này tại C-4. Ngoài ra, các tương tác giữa CH_3 -12 và CH_3 -13 với C-11/C-6/C-7 đã xác định được vị trí của CH_3 -12 và CH_3 -13 tại C-11. Các tương tác

được thể hiện ở hình 3.27 bên dưới. Như vậy, cho phép dự đoán hợp chất **CBT4** là một sesquiterpene khung aromadendrane.

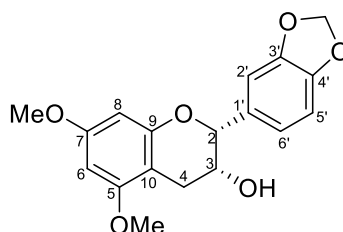


Hình 3.27. Tương tác COSY và một số tương tác HMBC chính của hợp chất **CBT4**

Cấu hình tương đối của hợp chất **CBT4** được xác định qua các tương tác trên phổ NOESY. Tương tác NOE giữa H-6/H-7 với H-15 và giữa H-12 với H-5 cho phép xác định cấu hình α của H-6, H-7, H-15 và cấu hình β của H-5.

So sánh dữ liệu phổ 1D-NMR và 2D-NMR của hợp chất **CBT4** với dữ liệu phổ đã công bố của hợp chất spathulenol (Bảng 3.4) [100] cho thấy sự tương đồng. Do đó có thể xác định **CBT4** là spathulenol.

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



Hình 3.28. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CBT5**

Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **CBT5** xuất hiện tín hiệu của 5 proton methine thuộc hai vòng thơm, trong đó có 2 proton tại δ_{H} 6,11 (1H, d, $J = 2,5$ Hz, H-6) và 6,17 (1H, d, $J = 2,5$ Hz, H-8) thuộc một vòng thơm, và ba proton methine thơm của hệ ABX ở δ_{H} 6,85 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5'); 6,96 (1H, dd, $J = 1,5, 8,0$ Hz, H-6') và 7,05 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-2'), tín hiệu của hai proton của nhóm methylene tại δ_{H} 2,91 (2H, m, H-4), hai proton của nhóm methylenedioxy tại δ_{H} 5,98 (2H, s, OCH_2O), tín hiệu của hai nhóm oxymethine ở δ_{H} 4,25 (1H, br. s, H-3) và 4,93 (1H, s, H-2) và tín hiệu của proton thuộc hai nhóm methoxy tại δ_{H} 3,77 (3H, s, 5-OMe); 3,79 (3H, s, 7-OMe). Ngoài ra, trên phổ $^1\text{H-NMR}$ còn xuất hiện tín hiệu của proton thuộc nhóm hydroxyl tại δ_{H} 1,72 (1H, d, $J = 6,5$ Hz). Trên phổ $^{13}\text{C-NMR}$ kết hợp với phổ DEPT xuất hiện tín hiệu của 18 nguyên tử carbon bao gồm có năm nhóm methine thuộc vòng thơm tại δ_{C} 92,2 (C-8); 93,3 (C-6); 107,2 (C-5'); 108,3 (C-2') và 119,7 (C-6'), hai tín hiệu carbon thơm không liên kết với hydro tại δ_{C} 100,2 (C-10); 132,2 (C-1') và năm tín hiệu carbon vòng thơm liên kết trực tiếp với oxy tại δ_{C} 147,4 (C-3'); 147,9 (C-4'); 155,2 (C-9); 159,3 (C-5); 159,7 (C-7), hai tín hiệu carbon oxymethine tại δ_{C} 66,5 (C-3) và 78,5 (C-2), một nhóm methylene ở δ_{C} 28,2 (C-4), một nhóm

methylenedioxy ở δ_C 101,1 (OCH₂O) và hai carbon methoxy ở δ_C 55,4 (7-OMe); 55,4 (5-OMe).

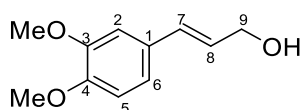
Các dữ liệu phổ nói trên của hợp chất **CBT5** tương đồng với dữ liệu phổ đã công bố của 5,7-di-*O*-methyl-3',4'-methylenedioxyflavan-3-ol (Bảng 3.5) [101]. Do đó có thể xác định **CBT5** là hợp chất 5,7-di-*O*-methyl-3',4'-methylenedioxyflavan-3-ol.

Bảng 3.5. Số liệu phổ NMR của **CBT5** và hợp chất tham khảo

C	[#] δ_C^a	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
2	78,4	78,5	4,93 (s)
3	66,3	66,5	4,25 (br. s)
4	28,1	28,2	2,91 (m)
5	159,2	159,3	-
6	93,2	93,3	6,11 (d, 2,5)
7	159,6	159,7	-
8	92,1	92,2	6,17 (d, 2,5)
9	155,1	155,2	-
10	101,1	100,2	-
1'	132,1	132,2	-
2'	108,2	108,3	7,05 (d, 1,5)
3'	147,3	147,4	-
4'	147,8	147,9	-
5'	107,1	107,2	6,85 (d, 8,0)
6'	119,6	119,7	6,96 (dd, 1,5; 8,0)
5-OMe	55,3	55,4	3,77 (s)
7-OMe	55,4	55,4	3,79 (s)
O-CH ₂ -O	101,0	101,1	5,98 (s)

^a125MHz, ^b500MHz, ^cCDCl₃, [#] δ_C của 5,7-di-*O*-methyl-3',4'-methylenedioxyflavan-3-ol đo trong dung môi CDCl₃ tham khảo tài liệu số [101].

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



Hình 3.29. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CBT6**

Phổ ¹H-NMR của hợp chất **CBT6** xuất hiện tín hiệu của ba proton vòng thơm hệ ABX tại δ_H 6,82 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5); 6,92 (1H, dd, $J = 1,5, 8,0$ Hz, H-6); 6,95 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-2), tín hiệu của hai nhóm methoxy tại δ_H 3,88 (3H, s, 3-OMe); 3,90 (3H, s, 4-OMe), tín hiệu của hai proton olefin ở δ_H 6,25 (1H, dt, $J = 6,0; 16,0$ Hz, H-8); 6,55 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-7). Cấu hình *trans* của liên kết đôi giữa C-7 và C-8 được xác định qua hằng số ghép cặp $J = 16,0$ Hz của hai proton. Trên phổ ¹³C-NMR xuất hiện tín hiệu của 11 nguyên tử carbon bao gồm ba nhóm methine thuộc vòng thơm tại δ_C 108,9 (C-5); 111,2 (C-2); 119,7 (C-6), ba tín hiệu carbon thơm không liên kết với hydro, trong đó bao gồm δ_C 129,8 (C-1), và hai tín hiệu carbon

vòng thơm liên kết trực tiếp với oxy ở δ_C 149,0 (C-3) và 149,1 (C-4), hai tín hiệu carbon olefin ở δ_C 126,5 (C-8) và 131,2 (C-7), một nhóm oxymethylen δ_C 63,8 (C-9) và hai carbon thuộc nhóm methoxy ở δ_C 55,8 (3-OMe) và 55,9 (4-OMe).

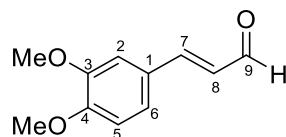
Dữ liệu phổ 1D-NMR của hợp chất **CBT6** có sự tương đồng với thông tin về tín hiệu phổ của hợp chất 3,4-dimethoxycinnamyl alcohol (Bảng 3.6) [102, 103]. Do đó cho phép khẳng định **CBT6** là 3,4-dimethoxycinnamyl alcohol.

Bảng 3.6. Số liệu phổ NMR của **CBT6** và hợp chất tham khảo

C	# δ_C^d	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
1	130,2	129,8	-
2	111,8	111,2	6,95 (d, 1,5)
3	149,5	149,0	-
4	149,5	149,1	-
5	109,7	108,9	6,82 (d, 8,0)
6	119,8	119,7	6,92 (dd, 1,5; 8,0)
7	131,2	131,2	6,55 (d, 16,0)
8	126,9	126,5	6,25 (dt, 6,0; 16,0)
9	63,7	63,8	4,31 (m)
3-OMe	56,1	55,8	3,88 (s)
4-OMe	56,1	55,9	3,90 (s)

^a125MHz, ^b500MHz, ^cCDCl₃, ^d50MHz, ^e# δ_C của 3,4-dimethoxycinnamyl alcohol đo trong dung môi CDCl₃ tham khảo tài liệu số [102].

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



Hình 3.30. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CBT7**

Phổ ¹H-NMR của hợp chất **CBT7** xuất hiện tín hiệu của proton của nhóm aldehyde tại δ_H 9,66 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-9) gợi ý cho sự có mặt của nhóm aldehyde. Ngoài ra trên phổ ¹H-NMR còn xuất hiện tín hiệu của ba proton vòng thơm hệ ABX ở δ_H 6,91 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5); 7,08 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2); 7,16 (1H, dd, $J = 2,0; 8,0$ Hz, H-6), tín hiệu của hai nhóm methoxy liên kết trực tiếp với vòng thơm ở δ_H 3,93 (3H, s, 3-OMe); 3,94 (3H, s, 4-OMe), tín hiệu của hai proton olefin ở δ_H 6,62 (1H, dd, $J = 8,0; 16,0$ Hz, H-8); 7,42 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-7). Cấu hình *trans* của liên kết đôi giữa C-7 và C-8 được xác định qua hằng số ghép cặp $J = 16,0$ Hz của hai proton H-7 và H-8.

Phổ ¹³C-NMR kết hợp với phổ HSQC của hợp chất **CBT7** xuất hiện tín hiệu của 11 nguyên tử carbon bao gồm ba nhóm methine thuộc vòng thơm tại δ_C 110,0 (C-2); 111,2 (C-5); 123,4 (C-6), ba tín hiệu carbon thơm không liên kết với hydro, trong đó bao gồm δ_C 127,1 (C-1) và hai tín hiệu carbon vòng thơm liên kết trực tiếp với

oxy ở δ_C 149,4 (C-4); 152,0 (C-3), hai tín hiệu carbon olefin ở δ_C 126,7 (C-8); 152,8 (C-7), một nhóm aldehyde tại δ_C 193,5 (C-9) và hai carbon thuộc nhóm methoxy ở δ_C 55,9 (3-OMe); 56,0 (4-OMe). Trên phổ HMBC quan sát thấy các tương tác trong vòng thơm giữa H-2 với C-6/C-4/C-3, giữa H-5 với C-1/C-3/C-4, giữa H-6 với C-2. Các tương tác ngoài vòng giữa H-7 với C-1/C-2/C-6/C-8 đã xác định vị trí của mạch nhánh được gắn vào C-1. Tương tác giữa 3-OMe với C-3/C-2/C-4 đã xác định vị trí của nhóm methoxy được gắn tại C-3, tương tác giữa 4-OMe với C-4/C-5/C-3 đã xác định vị trí của nhóm methoxy được gắn tại C-4. Ngoài ra còn có các tương tác giữa H-9 với C-7/C-8, H-8 với C-1.

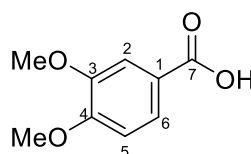
Số liệu phổ của **CBT7** tương đồng với số liệu phổ của hợp chất **CBT6**. Kết hợp với dữ liệu phổ đã công bố của hợp chất 3,4-dimethoxycinnamaldehyde (Bảng 3.7) [103, 104] cho phép khẳng định **CBT7** chính là 3,4-dimethoxycinnamaldehyde.

Bảng 3.7. Số liệu phổ NMR của **CBT7** và hợp chất tham khảo

C	$\# \delta_C^a$	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
1	126,8	127,1	-
2	109,6	110,0	7,08 (d, 2,0)
3	151,7	152,0	-
4	149,1	149,4	-
5	110,9	111,2	6,91 (d, 8,0)
6	123,3	123,4	7,16 (dd, 2,0; 8,0)
7	152,7	152,8	7,42 (d, 16,0)
8	126,4	126,7	6,62 (dd, 8,0; 16,0)
9	193,4	193,5	9,66 (d, 8,0)
3-OMe	55,7	55,9	3,93 (s)
4-OMe	55,8	56,0	3,94 (s)

^a125MHz, ^b500MHz, ^cCDCl₃, [#] δ_C của 3,4-dimethoxycinnamaldehyde đo trong dung môi CDCl₃ tham khảo tài liệu số [104].

3.1.1.8. Hợp chất **CBT8**: veratric acid



Hình 1.31. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CBT8**

Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **CBT8** xuất hiện tín hiệu của ba proton vòng thơm hệ ABX tại δ_H 6,92 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-5); 7,60 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2); 7,78 (1H, dd, $J = 2,0, 8,5$ Hz, H-6) và tín hiệu của hai nhóm methoxy liên kết trực tiếp với vòng thơm tại δ_H 3,95 (3H, s, 3-OMe); 3,96 (3H, s, 4-OMe).

Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất **CBT8** xuất hiện chín tín hiệu carbon, trong đó có ba tín hiệu nhóm methine thuộc vòng thơm tại δ_C 110,3 (C-5); 112,4 (C-2); 124,6 (C-

6), hai tín hiệu carbon của vòng thơm liên kết trực tiếp với oxy tại δ_C 148,7 (C-3); 153,7 (C-4), một tín hiệu của nhóm carbonyl tại δ_C 171,7 (C-7).

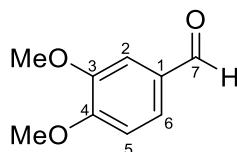
Dữ liệu phổ của hợp chất **CBT8** trùng khớp với dữ liệu phổ đã công bố của hợp chất veratric acid (Bảng 3.8) [105]. Từ các dữ liệu này, có thể khẳng định **CBT8** là veratric acid.

Bảng 3.8. Số liệu phổ NMR của **CBT8** và hợp chất tham khảo

C	$^{\#}\delta_C^a$	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
1	121,7	121,7	-
2	112,3	112,4	7,60 (d, 2,0)
3	148,6	148,7	-
4	153,6	153,7	-
5	110,3	110,3	6,92 (d, 8,5)
6	124,5	124,6	7,78 (dd, 2,0; 8,5)
7	171,1	171,7	-
3-OMe	56,0	56,0	3,95 (s)
4-OMe	56,0	56,0	3,96 (s)

a 125MHz, b 500MHz, c CDCl₃, $^{\#}\delta_C$ của veratric acid đo trong dung môi CDCl₃ tham khảo tài liệu số [105].

3.1.1.9. Hợp chất **CBT9**: veratraldehyde



Hình 3.32. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CBT9**

Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **CBT9** xuất hiện tín hiệu của proton aldehyde tại δ_H 9,83 (1H, s, 1-CHO). Ngoài ra còn xuất hiện của ba proton vòng thơm hệ ABX tại δ_H 7,15 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5); 7,47 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2); 7,57 (1H, dd, $J = 2,0$, 8,0 Hz, H-6), tín hiệu của hai nhóm methoxy liên kết trực tiếp với vòng thơm tại δ_H 3,92 (3H, s, 3-OMe); 3,95 (3H, s, 4-OMe).

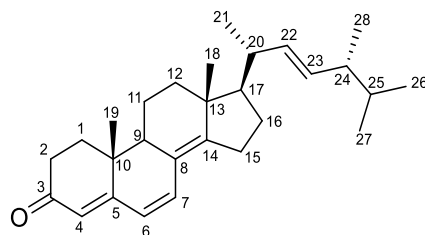
Bảng 3.9. Số liệu phổ NMR của **CBT9** và hợp chất tham khảo

C	$^{\#}\delta_H^a$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)	$\delta_H^{a,b}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
1	-	-
2	7,36 (d, 1,8)	7,47 (d, 2,0)
3	-	-
4	-	-
5	6,95 (m)	7,15 (d, 8,0)
6	7,41 (dd, 1,8; 8,2)	7,57 (dd, 2,0; 8,0)
7	9,80 (s)	9,83 (s)
3-OMe	3,89 (s)	3,92 (s)
4-OMe	3,92 (s)	3,95 (s)

a 500MHz, b CD₃OD, $^{\#}\delta_H$ của veratraldehyde đo trong dung môi CDCl₃ tham khảo tài liệu số [106].

Dữ liệu phổ của **CBT9** giống với dữ liệu phổ của veratraldehyde [106] (Bảng 3.9). Do đó, hợp chất **CBT9** được xác định là veratraldehyde.

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



Hình 3.33. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CBT10**

Hợp chất **CBT10** được phân lập có dạng bột màu vàng. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất xuất hiện tín hiệu của 2 nhóm methyl singlet tại δ_{H} 1,03 (3H, s, Hz, CH_3 -18); 1,04 (3H, s, CH_3 -19), 4 nhóm methyl doublet tại δ_{H} 0,88 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, CH_3 -28); 0,89 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, CH_3 -26); 0,98 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, CH_3 -27) và 1,10 (3H, d, $J = 6,0$ Hz, CH_3 -21), hai tín hiệu proton olefin ở dạng *trans* ở δ_{H} 5,29 (1H, dd, $J = 15,0$, 7,5 Hz, H-22) và 5,30 (1H, dd, $J = 15,0$, 7,5 Hz, H-23), ba tín hiệu proton olefin tại δ_{H} 5,74 (1H, br. s, H-4); 6,12 (1H, d, $J = 9,5$ Hz, H-7); 6,75 (1H, d, $J = 9,5$ Hz, H-6) các tín hiệu của proton của nhóm methylene và methine có δ_{H} ở trong khoảng từ 1,27 đến 2,61 ppm. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ và phổ DEPT của hợp chất **CBT10** cho thấy 28 tín hiệu, trong đó có 6 tín hiệu của carbon methyl, 6 tín hiệu của carbon methylene, 10 tín hiệu của nhóm methine và 6 tín hiệu của carbon không liên kết hydro. Phổ HSQC cho phép xác định tín hiệu của các nguyên tử carbon với proton tương ứng của nó. Các tín hiệu của phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ gợi ý về cấu trúc của một steroid có khung ergostane.

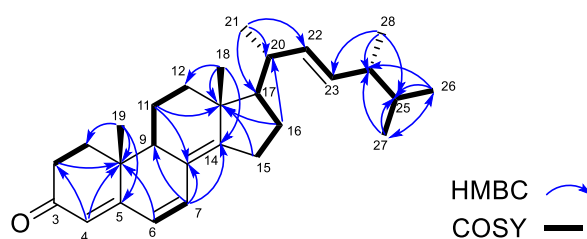
Trên phổ COSY bốn hệ tương tác spin-spin được thiết lập bởi các tương tác giữa H-1/H-2; H-6/H-7; H-9/H-11/H-12; H-15/H-16/H-17/H-20/H-22/H-23/H-24/H-25. Trong phổ HMBC các tương tác giữa H-4 với C-2/C-3/C-5/C-6; H-7 đến C-5/C-9; H-6 với C-4/C-5/C-8/C-10 đã chỉ ra vị trí của hai liên kết đôi tại C-4=C-5 và C-6=C-7. Tương tác giữa H-19 với C-1/C-5/C-9/C-10 đã xác định vị trí của nhóm CH_3 -19 tại C-10. Nhóm CH_3 -18 được xác định gắn tại vị trí C-13 bằng các tương tác của H-18 với C-12/C-13/C-14/C-17. Bốn nhóm methyl còn lại được gắn tại vị trí C-20, C-24 và C-25 trên cơ sở các mối tương tác giữa H-21 với C-20/C-17/C-22; giữa H-28 với C-23/C-24/C-25; giữa H-26 với C-25/C-27/C-24 và giữa H-27 với C-25/C-26/C-24, cũng như tương tác giữa hai nhóm methyl CH_3 -26 và CH_3 -27 với nhau. Các tương tác này được biểu diễn ở hình 3.34 dưới đây.

Từ dữ liệu phổ của hợp chất **CBT10** kết hợp với tài liệu tham khảo đã công bố của hợp chất ergosta-4,6,8(14), 22-tetraen-3-one [107] (Bảng 3.10), có thể xác định **CBT10** là ergosta-4,6,8(14), 22-tetraen-3-one.

Bảng 3.10. Số liệu phổ NMR của **CBT10** và hợp chất tham khảo

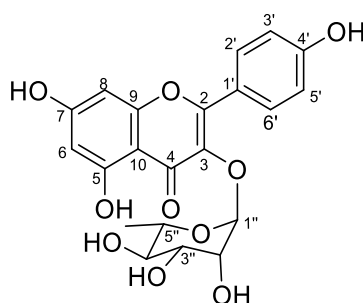
C	δ_C^d	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
1	35,2	35,1	1,87 (m); 2,10 (m)
2	34,8	34,8	2,42 (m); 2,61 (m)
3	202,3	202,2	-
4	123,2	123,1	5,74 (br. s)
5	167,9	167,8	-
6	125,3	125,3	6,12 (d, 9,5)
7	136,7	136,5	6,75 (d, 9,5)
8	125,9	125,9	-
9	45,7	45,7	2,18 (m)
10	38,0	38,1	-
11	20,0	20,0	2,43 (m), 2,57 (m)
12	36,8	36,8	1,34 (m), 2,17 (m)
13	45,2	45,2	-
14	157,5	157,8	-
15	26,2	26,1	2,40 (m)
16	27,6	28,8	1,57 (m), 1,87 (m)
17	57,2	57,2	1,29 (m)
18	16,9	16,9	1,03 (s)
19	18,2	18,1	1,04 (s)
20	40,6	40,6	2,21 (m)
21	20,1	19,3	1,10 (d, 6,0)
22	133,7	135,9	5,29 (dd, 15,0; 7,5)
23	130,8	133,7	5,30 (dd, 15,0; 7,5)
24	44,4	44,3	1,91 (m)
25	35,4	34,3	-
26	20,5	20,4	0,89 (d, 6,5)
27	21,7	21,7	0,98 (d, 6,5)
28	20,4	20,1	0,88 (d, 6,5)

^a125MHz, ^b500MHz, ^cCD₃OD, ^d150MHz, [#] δ_C của ergosta-4,6,8(14), 22-tetraen-3-one đo trong dung môi CD₃OD tham khảo tài liệu số [107].



Hình 3.34. Tương tác COSY và một số tương tác HMBC chính của hợp chất **CBT10**

3.1.1.11. Hợp chất **CBT11**: Afzelin



Hình 3.35. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CBT11**

Bảng 3.11. Số liệu NMR của **CBT11** và hợp chất tham khảo

C	# δ_C^d	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
2	158,7	158,5	-
3	136,4	136,2	-
4	179,8	179,6	-
5	161,7	161,5	-
6	100,0	99,8	6,20 (d, 1,5)
7	166,0	165,9	-
8	94,9	94,7	6,37 (d, 1,5)
9	159,4	159,2	-
10	106,1	105,9	-
1'	122,8	122,6	-
2', 6'	132,1	131,8	7,76 (d, 8,5)
3', 5'	116,7	116,5	6,94 (d, 8,5)
4'	163,4	163,2	-
1''	103,7	103,5	5,39 (d, 2,0)
2''	72,2	72,0	4,25 (m)
3''	72,3	72,1	3,74 (m)
4''	73,4	73,2	3,36 (m)
5''	72,1	71,9	3,23 (m)
6''	17,8	17,6	0,95 (d, 5,5)

^a125MHz, ^b500MHz, ^cCD₃OD, ^d100 MHz, [#] δ_C của afzelin đo trong dung môi CD₃OD tham khảo tài liệu số [108].

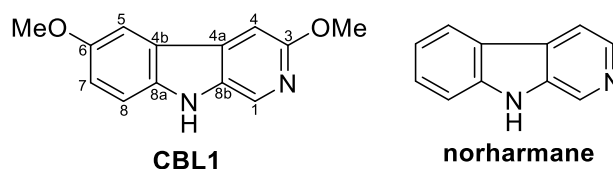
Hợp chất **CBT11** được phân lập có dạng bột màu vàng. Quan sát phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **CBT11** thấy xuất hiện tín hiệu proton của một hệ A_2B_2 tại δ_{H} 7,77 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, H-2', H-6'); 6,95 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, H-3', H-5'), hai proton thơm ở vị trí *meta* tại δ_{H} 6,21 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-6); 6,37 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-8), một proton anomeric ở δ_{H} 5,39 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-1"), tín hiệu của bốn nhóm oxymethine tại δ_{H} 3,23 (1H, m, H-5"); 3,36 (1H, m, H-4"); 3,74 (1H, m, H-3"); 4,25 (1H, m, H-2") và một tín hiệu của nhóm methyl tại δ_{H} 0,95 (3H, d, $J = 5,5$ Hz, H-6"). Các dữ liệu trên gợi ý cho ta cấu trúc của đường $\alpha\text{-L-rhamnopyranosyl}$.

Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ cho thấy tín hiệu của sáu carbon ở δ_{C} 17,6 (C-6"); 71,9 (C-5"); 72,0 (C-2"); 72,1 (C-3"); 73,2 (C-4") và 103,5 (C-1") được cho là tín hiệu của một cấu tử rhamnopyranoside, mười bốn tín hiệu carbon thơm tại δ_{C} 94,7 (C-8); 99,8 (C-6); 105,9 (C-10); 116,5 (C-3'/5'); 122,6 (C-1'); 131,9 (C-2'/6'); 136,2 (C-3); 158,5 (C-2); 159,2 (C-9); 161,5 (C-5); 163,2 (C-4'); 165,9 (C-7) và một nhóm carbonyl C=O ở δ_{C} 179,6 (C-4).

So sánh dữ liệu phổ của hợp chất **CBT11** với dữ liệu phổ đã công bố của hợp chất afzelin (Bảng 3.11) [108] có thể khẳng định **CBT11** là hợp chất afzelin.

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

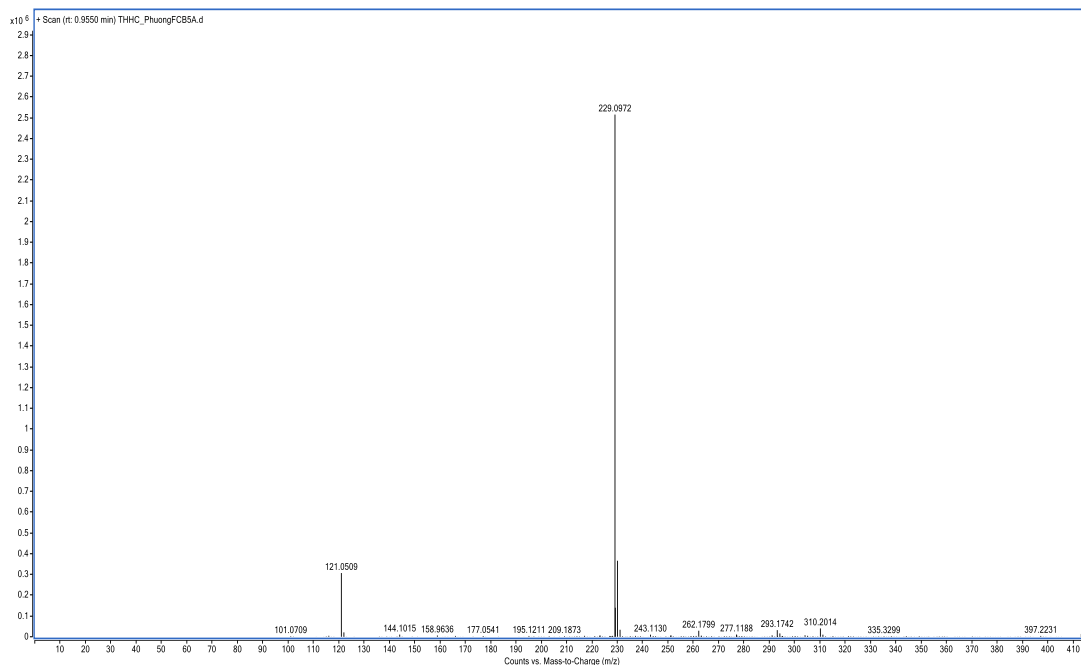
3.1.2.1. Hợp chất **CBL1**: 3,6-dimethoxy-9H-pyrido[3,4-*b*]indole (chất mới)



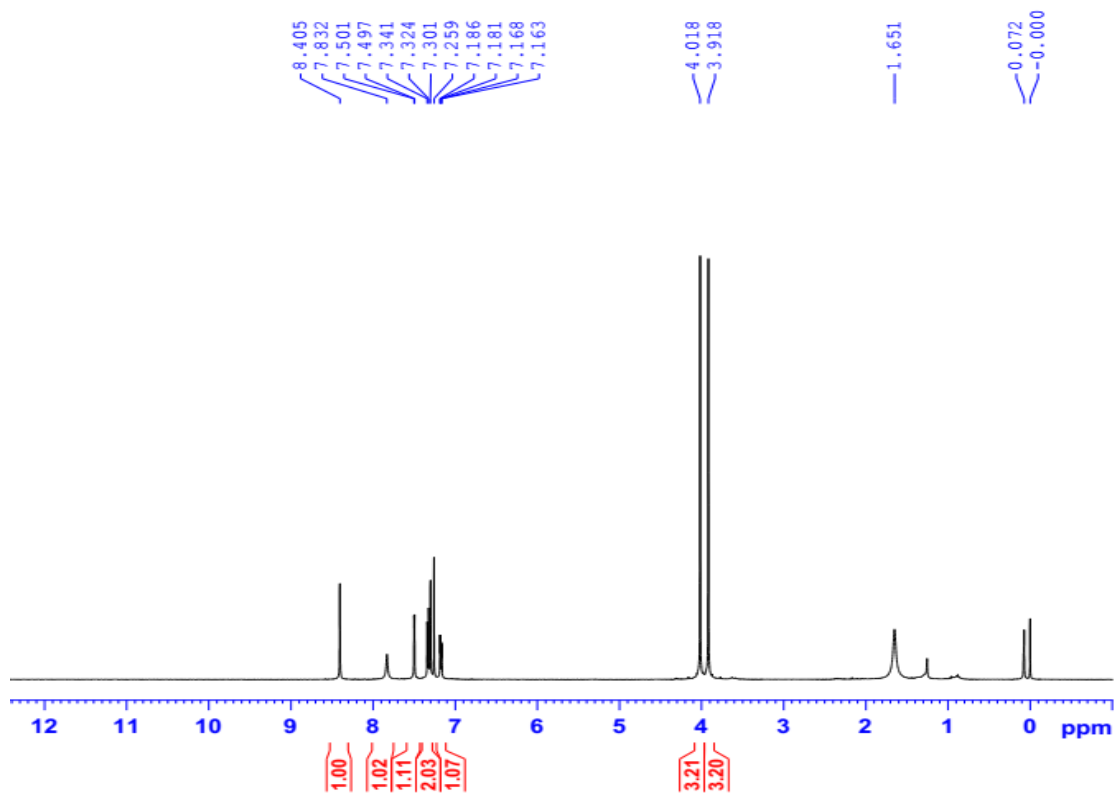
Hình 3.36. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CBL1** và chất tham khảo

Hợp chất **CBL1** thu được dưới dạng chất bột màu vàng, điểm nóng chảy $142 - 143^\circ\text{C}$. Trên phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS của hợp chất **CBT1** xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 229,0972 $[\text{M} + \text{H}]^+$, kết hợp với dữ liệu phổ $^{13}\text{C-NMR}$ 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 $^1\text{H-NMR}$ 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 $^{13}\text{C-NMR}$ 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),

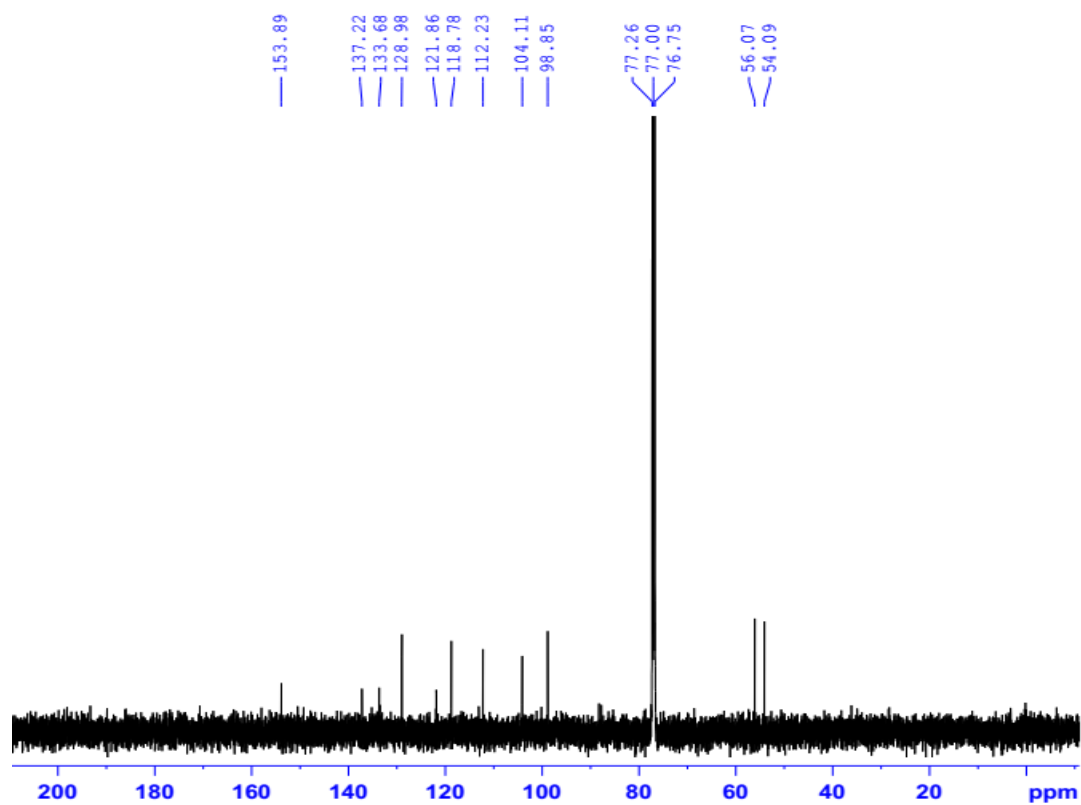
158,0 (C-3); 153,9 (C-6) cho phép xác định các carbon này liên kết trực tiếp với oxy và nitơ. Các dữ liệu này gợi ý cấu trúc của hợp chất alkaloid khung β -carboline [109] chứa hai nhóm methoxy. Trên phổ COSY của hợp chất **CBL1** quan sát được một hệ tương tác spin-spin của vòng thơm giữa H-7 với H-8



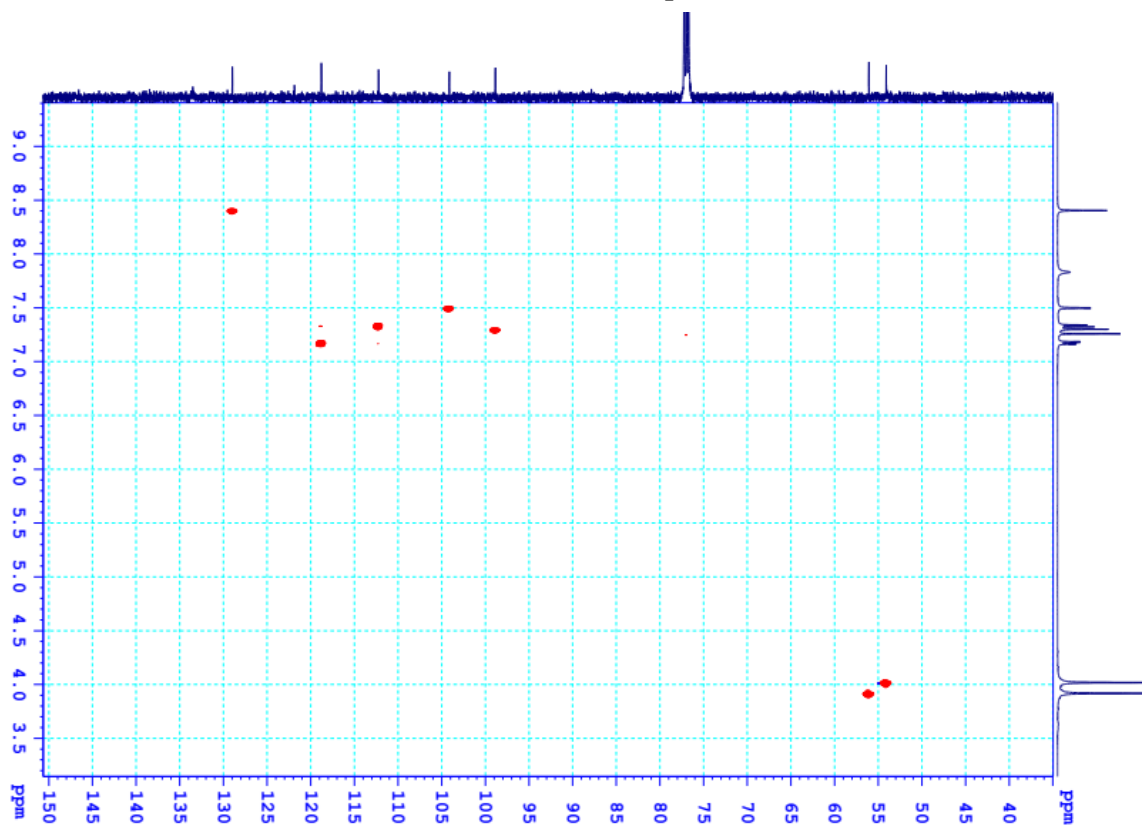
Hình 3.37. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất **CBL1**



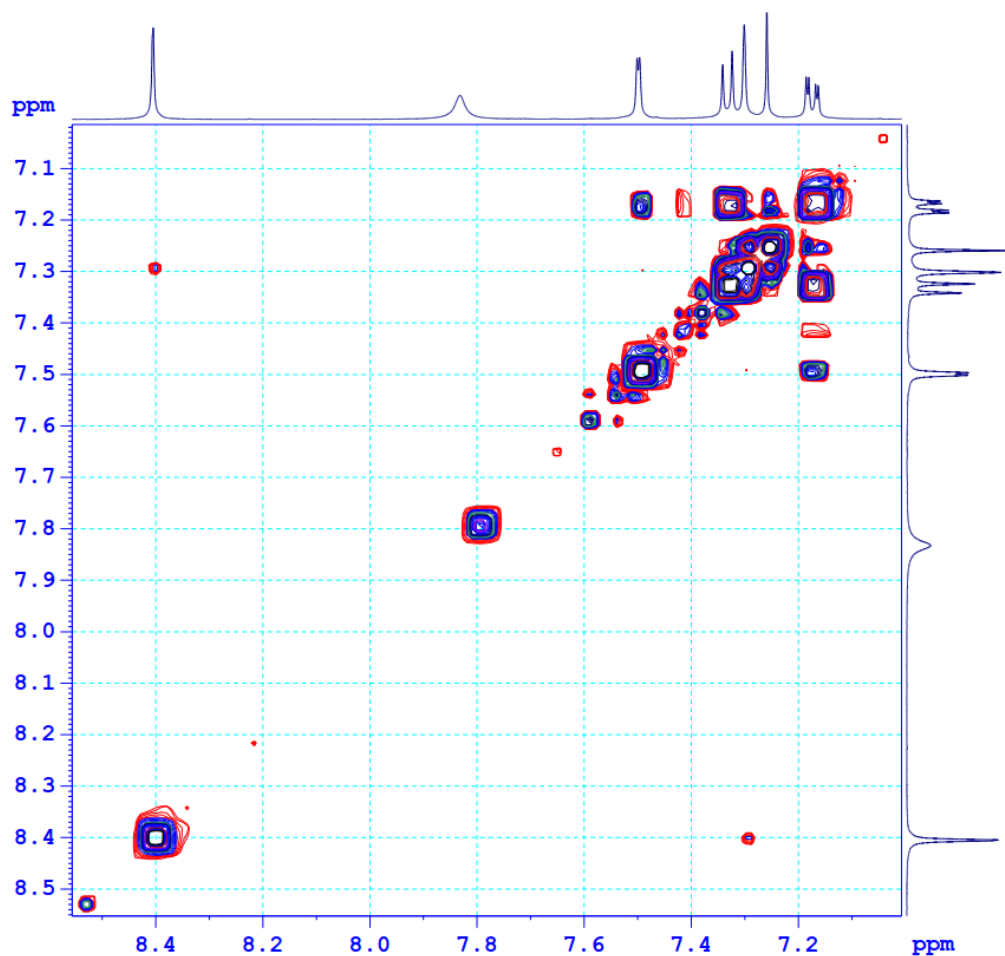
Hình 3.38. Phổ ^1H -NMR của hợp chất **CBL1**



Hình 3.39. Phổ ^{13}C của hợp chất **CBL1**



Hình 3.40. Phổ HSQC của hợp chất **CBL1**



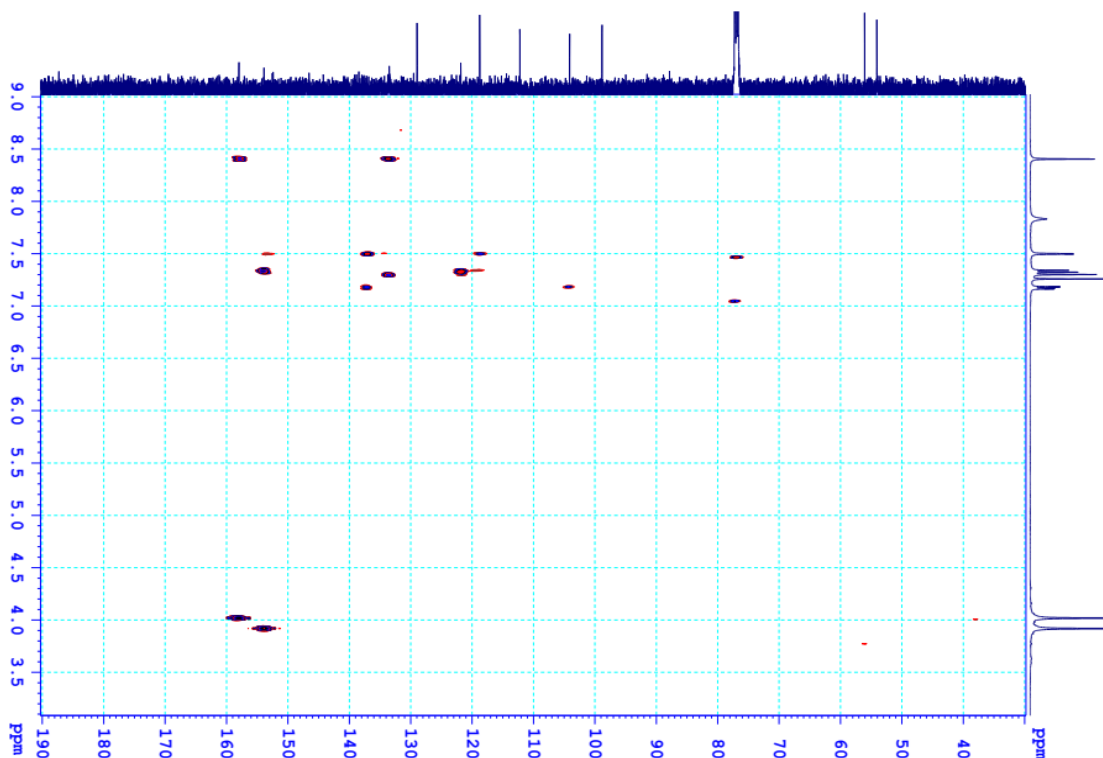
Hình 3.41. Phổ COSY giãn rộng của hợp chất **CBL1**

Bảng 3.12. Số liệu phổ NMR của **CBL1** và hợp chất tham khảo

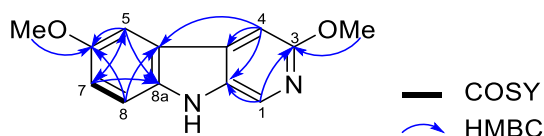
C	δ_C^a	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
1	134,1	129,0	8,40 (s)
3	138,4	158,0	-
4	116,0	98,8	7,30 (s)
4a	130,4	119,8	-
4b	122,2	121,8	-
5	122,7	104,1	7,50 (d, 2,0)
6	120,8	153,9	-
7	129,7	118,8	7,17 (dd, 2,0; 8,0)
8	112,8	112,2	7,34 (d, 8,0)
8a	142,7	137,2	-
8b	137,8	133,7	-
3-OMe		54,1	4,02 (s)
6-OMe		56,1	3,92 (s)

^a125MHz, ^b500MHz, ^cCDCl₃, [#] δ_C của norharmane đo trong dung môi CD₃OD tham khảo tài liệu số [109].

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.

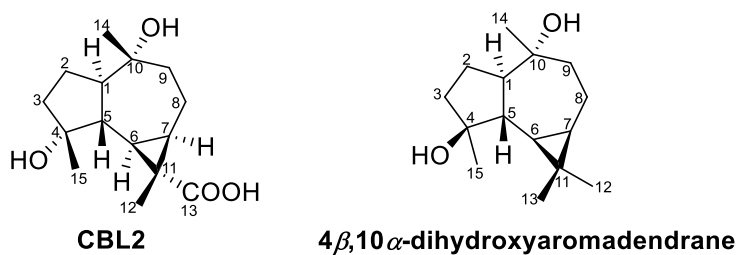


Hình 3.42. Phổ HMBC của hợp chất **CBL1**



Hình 3.43. Các tương tác chính trên phổ COSY, HMBC của **CBL1**

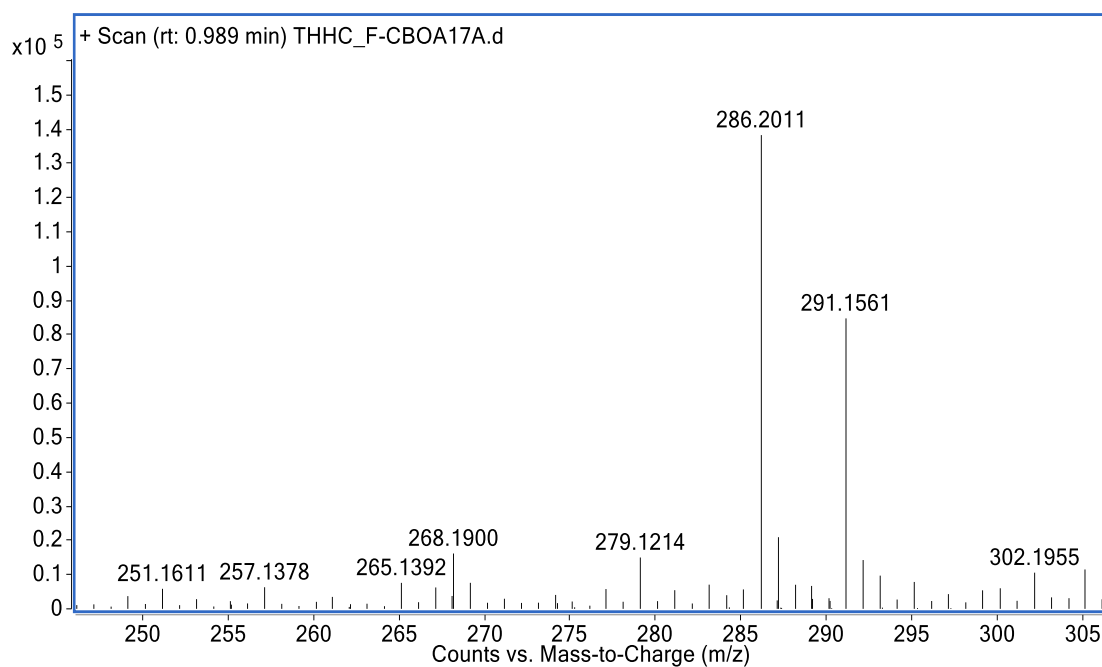
3.1.2.2. Hợp chất **CBL2**: 4 α ,10 α -dihydroxyaromadendrane-13-oic acid (chất mới)



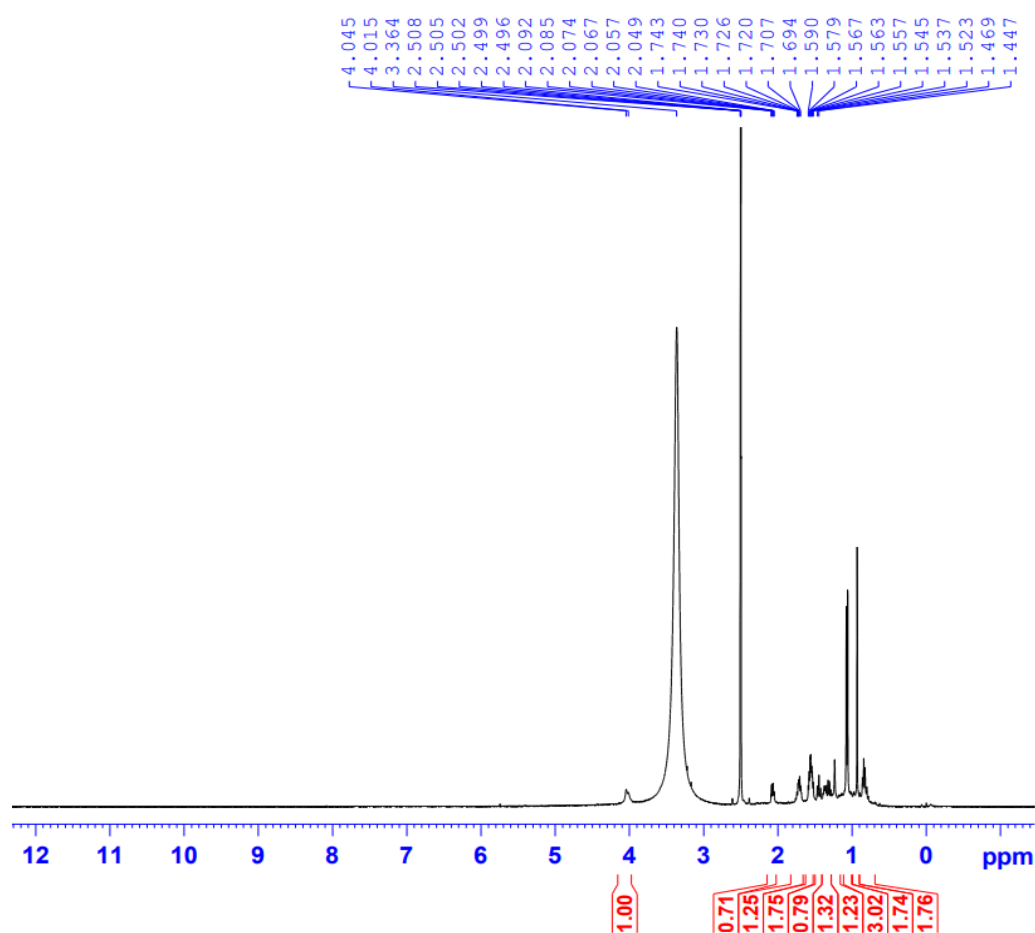
Hình 3.44. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CBL2** và chất tham khảo

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).

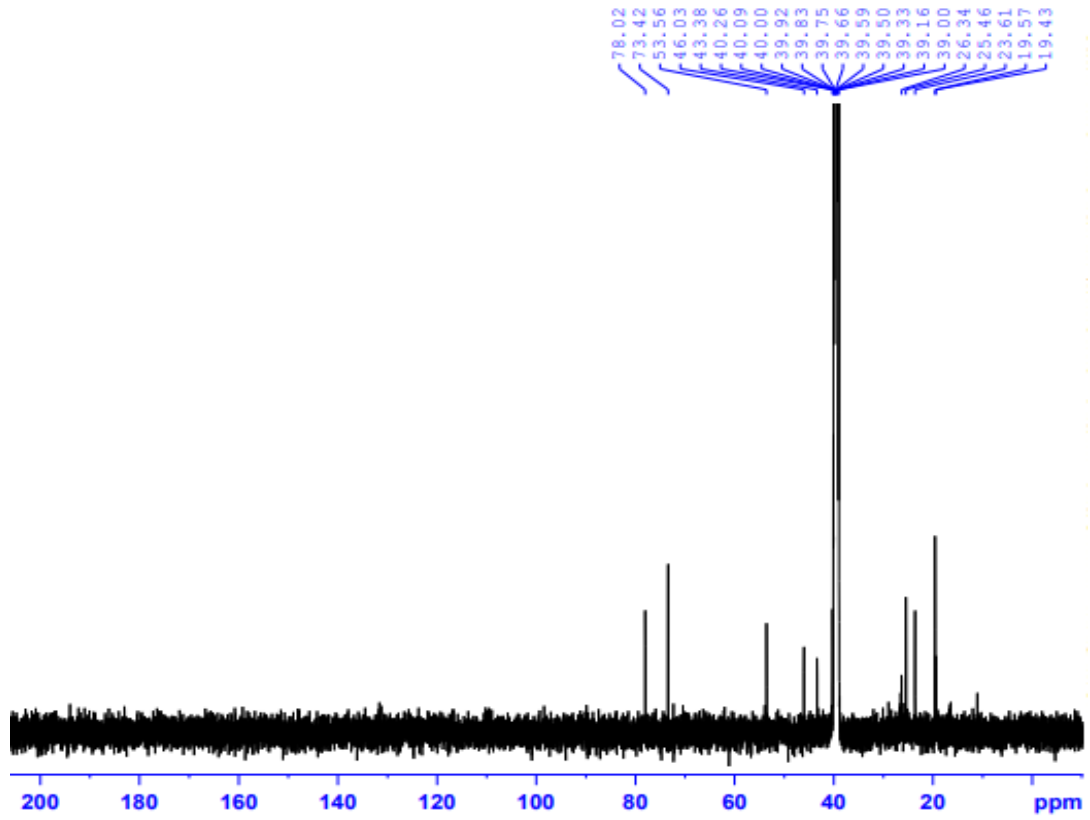
Phổ ^{13}C -NMR kết hợp phổ HSQC của **CBL2** cho thấy tín hiệu của 15 nguyên tử carbon, bao gồm ba nhóm methyl tại δ_C 11,0 (C-12); 19,6 (C-14); 25,5 (C-15), bốn nhóm methylene tại δ_C 19,4 (C-8); 23,6 (C-2); 40,2 (C-3); 43,4 (C-9), bốn nhóm methine ở δ_C 26,3 (C-7); 26,4 (C-6); 46,0 (C-5); 53,6 (C-1), 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.



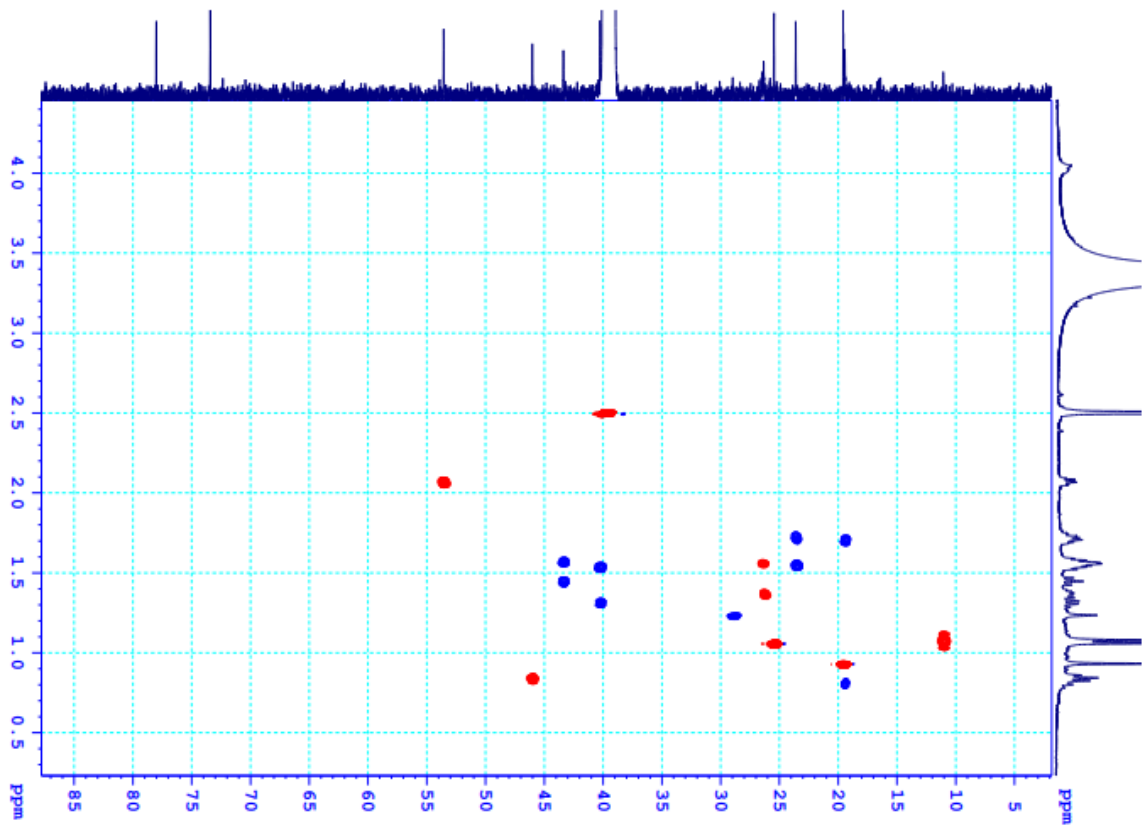
Hình 3.45. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất **CBL2**



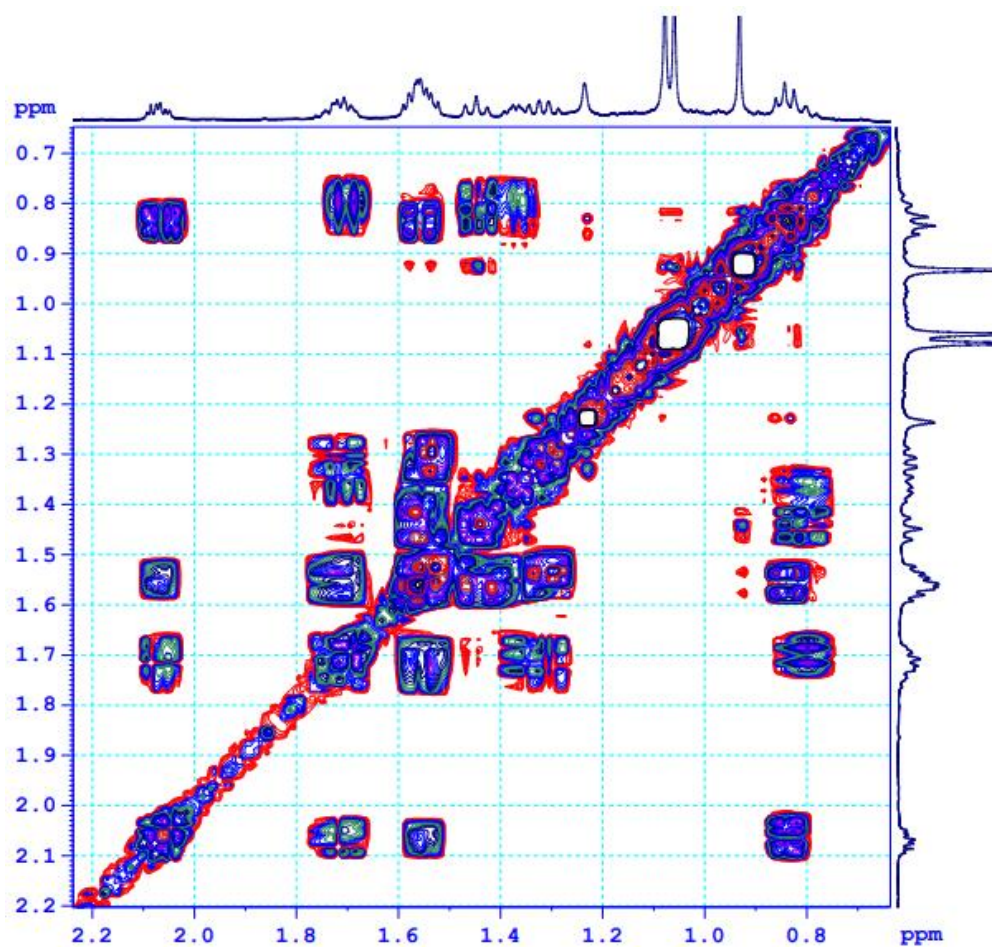
Hình 3.46. Phổ ^1H -NMR của hợp chất **CBL2**



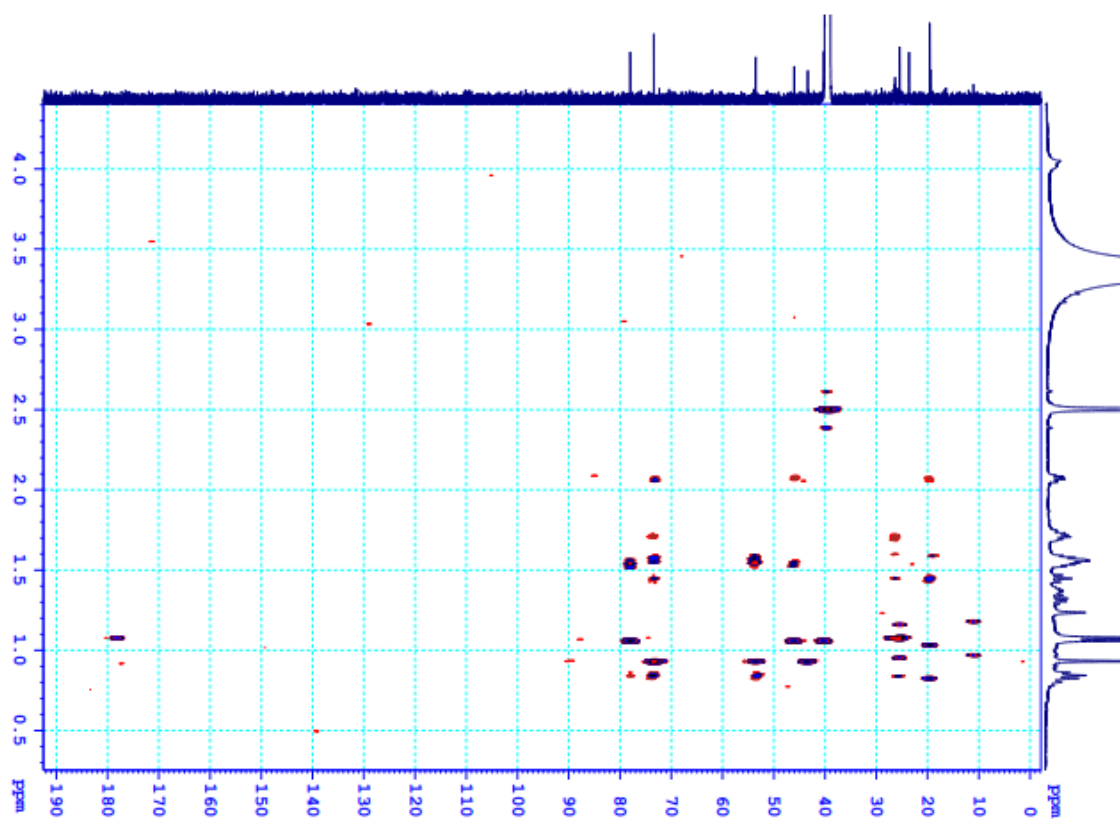
Hình 3.47. Phổ ^{13}C của hợp chất **CBL2**



Hình 3.48. Phổ HSQC của hợp chất **CBL2**

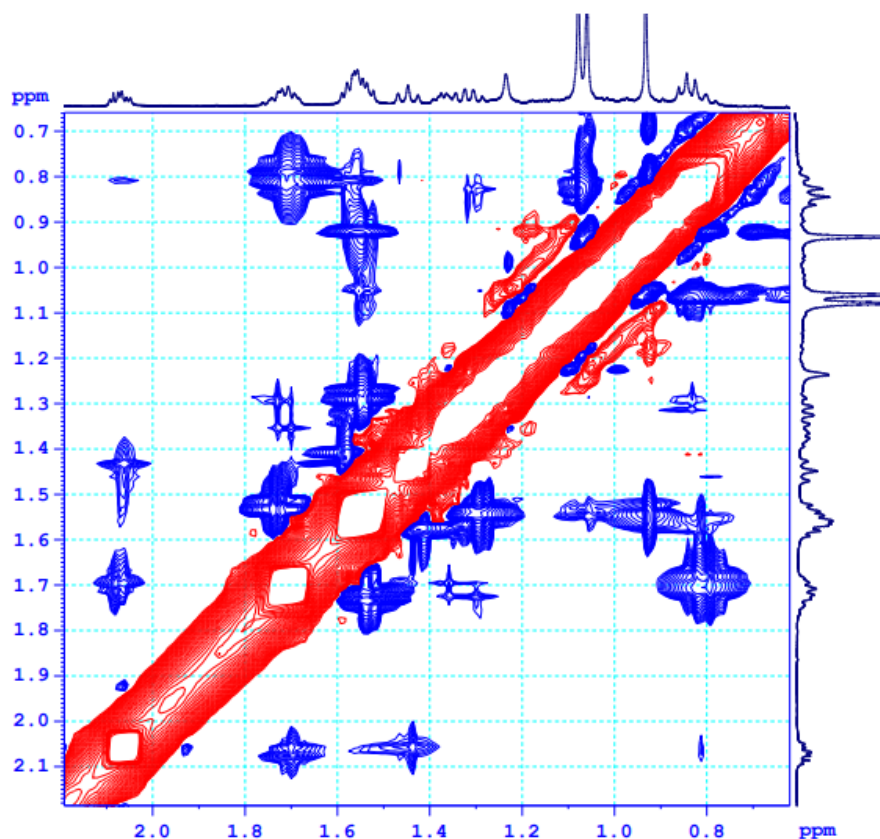


Hình 3.49. Phổ COSY giãn rộng của hợp chất **CBL2**

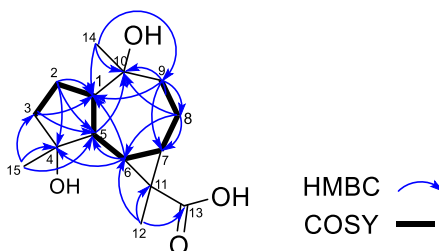


Hình 3.50. Phổ HMBC của hợp chất **CBL2**

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.



Hình 3.51. Phổ NOESY giãn rộng của hợp chất **CBL2**



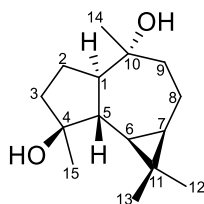
Hình 3.52. Các tương tác chính trên phổ COSY, HMBC của **CBL2**

Bảng 3.13. Số liệu phổ NMR của **CBL2** và hợp chất tham khảo

C	# δ_C^d	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
1	56,4	53,6	2,07 (ddd, 4,2; 10,8; 10,8)
2	23,8	23,6	1,56 (*); 1,73 (m)
3	41,1	40,2	1,31 (m); 1,54 (*)
4	80,4	78,0	-
5	48,5	46,0	0,82 (m)
6	28,3	26,4	1,58 (*)
7	26,6	26,3	1,36 (m)
8	20,2	19,4	0,81 (m); 1,70 (m)
9	44,5	43,4	1,44 (m); 1,59 (*)
10	75,1	73,4	-
11	19,6	27,1	-
12	16,5	11,0	1,08 (s)
13	28,7	178,3	-
14	20,4	19,6	0,93 (s)
15	24,5	25,5	1,05 (s)

^a150MHz, ^b600MHz, ^c(CD₃)₂SO, ^d100 MHz, *Tín hiệu bị chập pic, [#] δ_C của 4 β ,10 α -dihydroxyaromadendrane đo trong dung môi CDCl₃ tham khảo tài liệu số [112].

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

Hình 3.53. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CBL3**

Phổ ¹H-NMR của **CBL3** xuất hiện tín hiệu của bốn nhóm methyl singlet tại δ_H 1,23 (3H, s, H-8, H-14); 1,15 (3H, s, H-14, H-11); 1,02 (6H, s, H-12, H-13), tín hiệu của bốn nhóm methylene ở δ_H 1,70 (1H, m, H-9b); 1,50 (1H, m, H-9a); 2,05 (1H, m, H-8b); 0,89 (1H, m, H-8a); 1,67 (1H, m, H-3); 1,56 (1H, m, H-2), tín hiệu của bốn nhóm methine tại δ_H 1,84 (1H, m, H-1); 1,19 (1H, m, H-5); 0,41 (1H, dd, $J = 10,2, 11,2$ Hz, H-6); 0,63 (1H, td, $J = 6,5, 11,5$ Hz, H-7). Ngoài ra còn có tín hiệu của 4 nhóm methyl singlet tại 1,23 (3H, s, H-15); 1,15 (3H, s, H-14); 1,02 (6H, s, H-12, H-13).

Phổ ¹³C-NMR của **CBL3** kết hợp phổ DEPT xuất hiện tín hiệu của 15 nguyên tử carbon bao gồm 4 nhóm methyl tại δ_C 16,4 (C-12); 20,3 (C-14); 24,5 (C-15); 28,6 (C-13), 4 nhóm methylene tại δ_C 20,2 (C-8); 23,8 (C-2); 41,1 (C-3) và 44,5 (C-9); 4 nhóm methine tại δ_C 26,6 (C-7); 28,3 (C-6); 48,4 (C-5) và 56,4 (C-1), 3 nguyên tử carbon không liên kết trực tiếp với hydro tại δ_C 19,5 (C-11); 75,0 (C-10) và 80,3 (C-4). Các dữ kiện phổ như trên cho phép dự đoán cấu trúc của **CBL3** là một sesquiterpene.

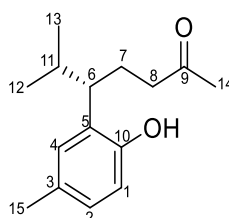
Dữ liệu phổ của hợp chất **CBL3** có sự tương đồng với dữ liệu phổ đã công bố của hợp chất 4 β ,10 α -dihydroxyaromadendrane [112] (Bảng 3.14). Do đó có thể khẳng định hợp chất **CBL3** là 4 β ,10 α -dihydroxyaromadendrane.

Bảng 3.14. Số liệu phổ NMR của **CBL3** và hợp chất tham khảo

C	# δ_C^d	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
1	56,4	56,4	1,84 (m)
2	23,8	23,8	1,56 (m)
3	41,2	41,1	1,67 (m)
4	80,4	80,3	
5	48,5	48,4	1,19 (m)
6	28,3	28,3	0,41 (dd, 10,2; 11,2)
7	26,6	26,6	0,63 (td, 6,5; 11,5)
8	20,2	20,2	0,89 (m); 2,05 (m)
9	44,5	44,5	1,50 (m); 1,70 (m)
10	75,1	75,0	
11	19,6	19,5	
12	16,5	16,4	1,02 (s)
13	28,7	28,6	1,02 (s)
14	20,4	20,3	1,15 (s)
15	24,5	24,5	1,23 (s)

^a125MHz, ^b500MHz, ^cCDCl₃, ^d100MHz, [#] δ_C của 4 β ,10 α -dihydroxyaromadendrane đo trong dung môi CDCl₃ tham khảo tài liệu số [112].

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



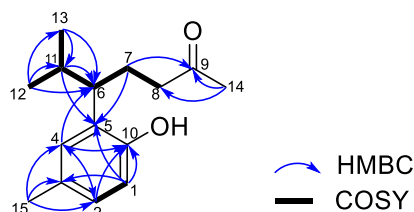
Hình 3.54. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CBL4**

Phổ ¹H-NMR của hợp chất **CBL4** xuất hiện tín hiệu của ba proton thơm hệ ABX tại δ_H 6,67 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-1); 6,84 (1H, d, $J = 4,5$ Hz, H-4); 6,85 (1H, m, H-2), tín hiệu của bốn nhóm methyl tại δ_H 0,73 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, H-13); 1,01 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, H-12); 2,04 (3H, s, H-14); 2,24 (3H, s, H-15), tín hiệu của hai nhóm methine tại δ_H 1,85 (1H, m, H-11); 2,61 (1H, ddd, $J = 3,5; 12,0; 8,0$ Hz, H-6) và tín hiệu của hai nhóm methylene tại δ_H 1,74 (1H, m, H-7b); 2,10 (1H, m, H-7a), 2,17 (1H, m, H-8b); 2,22 (1H, m, H-8a).

Trên phổ ¹³C-NMR và phổ DEPT kết hợp với phổ HSQC của hợp chất **CBL4** cho thấy tín hiệu của 15 nguyên tử carbon bao gồm 5 nguyên tử carbon thuộc nhóm methine trong đó có 3 nguyên tử carbon thuộc vòng thơm ở δ_C 115,6 (C-1); 127,3 (C-2) và 128,6 (C-4), và hai tín hiệu carbon methine tại δ_C 44,3 (C-6) và 33,0 (C-11), tín hiệu carbon thơm không liên kết với hydro, trong đó bao gồm hai tín hiệu của carbon

tại δ_C 129,8 (C-3, C-5) và một tín hiệu của nguyên tử carbon vòng thơm liên kết trực tiếp với oxy ở 152,0 (C-10), một tín hiệu carbon của nhóm carbonyl tại δ_C 210,7 (C-9) và tín hiệu của bốn nguyên tử carbon methyl tại δ_C 20,9 (C-12), 21,2 (C-13), 30,0 (C-14) và 20,7 (C-15).

Trên phổ COSY thấy các hệ tương tác spin – spin giữa H-1 với H-2, giữa H-6 với H-7/H-11, giữa H-7 với H-8 và tương tác giữa H-11 với H-12/H-13. Quan sát trên phổ HMBC thấy các tương tác trong vòng thơm của H-1 với C-3/C-5/C-10, H-2 với C-1/C-4/C-10 và H-4 với C-2/C-10. Vị trí của nhóm CH₃-15 được xác định dựa vào các tương tác với C-3/C-2/C-4. Tương tự, vị trí nhánh trên được gắn vào C-5 của vòng thơm dựa vào tương tác giữa H-7 với C-5 và H-11 với C-5. Ngoài ra vị trí của các nguyên tử carbon ngoài vòng thơm cũng được xác định dựa vào một số tương tác chính giữa các proton và carbon trên phổ HMBC được biểu diễn ở hình 3.55 dưới đây.



Hình 3.55. Tương tác COSY và một số tương tác HMBC chính của hợp chất **CBL4**

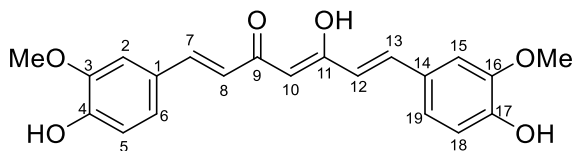
Bảng 3.15. Số liệu phổ NMR của **CBL4** và hợp chất tham khảo

C	δ_C^a	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
1	115,7	115,6	6,67 (d, 8,0)
2	127,3	127,3	6,85 (m)
3	129,8	129,8	-
4	128,5	128,6	6,84 (d, 4,5)
5	129,9	129,8	-
6	44,2	44,2	2,61 (ddd, 3,5; 12,0; 8,0)
7	26,7	26,7	2,10 (m), 1,74 (m)
8	41,8	41,8	2,22 (m), 2,17 (m)
9	210,6	210,7	-
10	151,9	152,0	-
11	33,0	33,0	1,85 (m)
12	20,9	20,9	1,01 (d, 6,5)
13	21,3	21,2	0,73 (d, 6,5)
14	30,1	30,0	2,04 (s)
15	20,7	20,7	2,24 (s)

^a125MHz, ^b500MHz, ^cCDCl₃, [#] δ_C của litseachromolaevane A đo trong dung môi CDCl₃ tham khảo tài liệu số [113].

Dữ liệu phổ của hợp chất **CBL4** trùng khớp với dữ liệu phổ đã công bố của hợp chất litseachromolaevane A (Bảng 3.15) [113]. Do đó có thể khẳng định **CBL4** là hợp chất litseachromolaevane A.

3.1.2.5. Hợp chất **CBL5**: Curcumin



Hình 3.56. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CBL5**

Bảng 3.16. Số liệu phổ NMR của **CBL5** và hợp chất tham khảo

C	# δ_C^d	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
1	126,8	127,8	-
2	111,8	109,7	7,05 (d, 2,0)
3	149,8	147,9	-
4	148,5	146,8	-
5	116,2	114,8	6,93 (d, 8,0)
6	121,6	121,8	7,12 (dd, 2,0; 8,0)
7	141,2	140,5	6,50 (d, 16,0)
8	123,6	122,9	7,60 (d, 16,0)
9	183,7	183,3	-
10	101,4	101,1	3,95 (s)
11	183,7	183,3	-
12	123,6	122,9	7,57 (d, 16,0)
13	141,2	140,5	6,46 (d, 16,0)
14	126,8	127,8	-
15	111,8	109,7	7,05 (d, 2,0)
16	149,8	147,9	-
17	148,5	146,8	-
18	116,2	114,8	6,93 (d, 8,0)
19	121,6	121,8	7,12 (dd, 2,0; 8,0)
3-OMe	56,2	56,0	3,95 (s)
16-OMe	56,2	56,0	3,95 (s)

^a150MHz, ^b500MHz, ^cCDCl₃, ^d75MHz, [#] δ_C của curcumin đo trong dung môi (CD₃)₂SO tham khảo tài liệu số [114].

Hợp chất **CBL5** thu được dưới dạng chất bột màu vàng đậm. Phổ ¹H-NMR của hợp chất **CBL5** xuất hiện tín hiệu của 6 proton thuộc hai vòng thơm hệ ABX tại δ_H 7,12 (2H, dd, $J = 2,0; 8,0$ Hz, H-6, H-19); 7,05 (2H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2, H-15); 6,93 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5, H-18), tín hiệu của 4 proton thuộc 2 liên kết đôi tại δ_H 7,60 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-8); 7,57 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-12); 6,50 (1H, d, $J = 16,0$

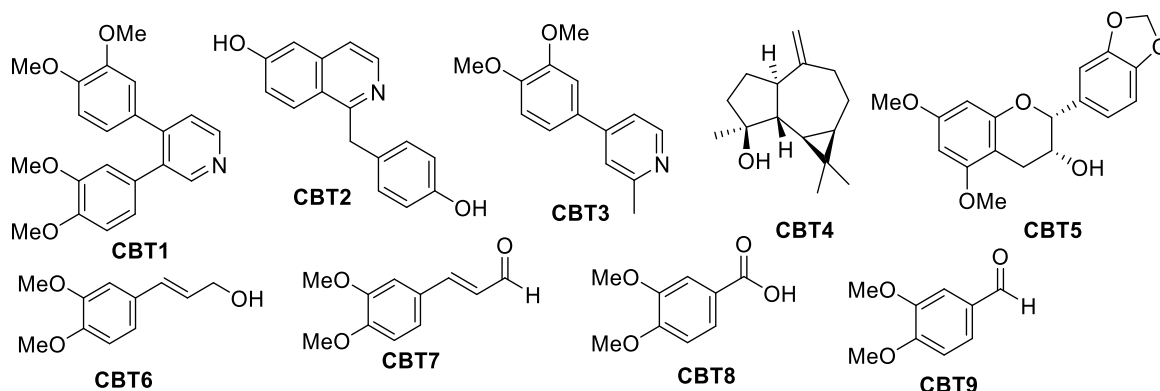
Hz, H-7); 6,46 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-13). Hằng số tương tác của 4 proton H-7 và H-8, H-12 và H-13 lớn ($J = 16,0$ Hz) nên 2 liên kết đôi ở mạch nhánh có cấu hình *trans*. Ngoài ra, còn có tín hiệu của 2 nhóm methoxy singlet tại δ_H 3,95 (6H, s, 3-OMe, 16-OMe) và một nhóm methylene singlet tại δ_H 3,95 (2H, s).

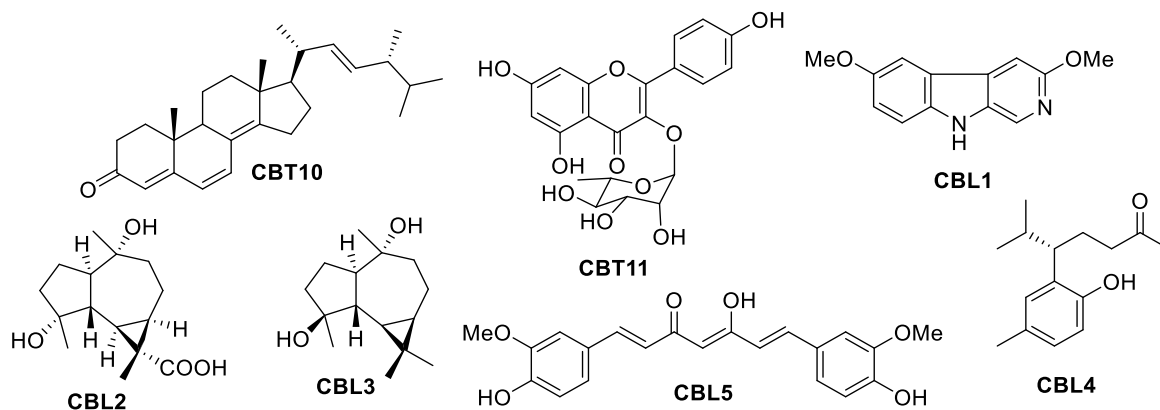
Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất **CBL5** xuất hiện tín hiệu của 21 nguyên tử carbon bao gồm 11 nhóm methine tại δ_C 140,5 (C-7, C-13); 122,9 (C-8, C-12); 121,8 (C-6; C-19), 114,8 (C-5, C-18); 109,7 (C-2, C-15); 101,1 (C-10), tín hiệu của 6 nguyên tử carbon không liên kết trực tiếp với hydro tại δ_C 147,9 (C-3, C-16); 146,8 (C-4, C-17); 127,8 (C-1, C-14), tín hiệu của 2 nhóm carbonyl tại δ_C 183,3 (C-9, C-11), tín hiệu của 2 nhóm methoxy tại δ_C 56,0 (3-OMe, 16-OMe).

Phân tích dữ liệu phổ của hợp chất **CBL5** có sự tương đồng với dữ liệu phổ đã công bố của hợp chất curcumin [114] (Bảng 3.16). Do đó có thể khẳng định **CBL5** là curcumin.

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

Từ 2 bộ phận vỏ thân và lá loài *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet đã phân lập được 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 đặt tên 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**) và 11 hợp chất đã biết gồm: spathulenol (**CBT4**); 4 β ,10 α -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**).



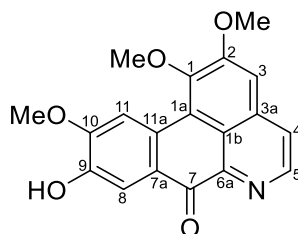


Hình 3.57. Cấu trúc các hợp chất **CBT1-CBT11**, **CBL1-CBL5** phân lập từ loài *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet

Qua kết quả phân tích cấu trúc của các hợp chất từ cây *Cinnamomum bejolghota* (Buch.- Ham. ex Nees) Sweet, các hợp chất thuộc lớp chất chính là alkaloid, flavonoid và terpenoid. Những hợp chất kể trên thể hiện sự tương đồng cao về thành phần hóa học được các nhà khoa học công bố liên quan đến các loài thuộc chi *Cinnamomum*.

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

3.1.4.1. Hợp chất **CC1**: Atheroline



Hình 3.58. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CC1**

Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **CC1** xuất hiện tín hiệu của ba proton thơm tại δ_{H} 7,63 (1H, s, H-3); 7,74 (1H, s, H-8) và 8,72 (1H, s, H-11), tín hiệu của hai proton thuộc dị vòng chứa nitơ ở δ_{H} 8,06 (1H, d, $J = 5,2$ Hz, H-4) và 8,82 (1H, d, $J = 5,2$ Hz, H-5). Ngoài ra còn xuất hiện tín hiệu của ba nhóm methoxy tại δ_{H} 4,00 (3H, s, 10-OMe); 4,02 (3H, s, 1-OMe) và 4,06 (3H, s, 2-OMe).

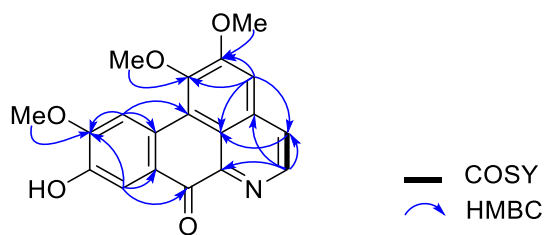
Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ kết hợp với phổ HSQC của **CC1** cho thấy tín hiệu của 19 nguyên tử carbon, bao gồm một nhóm carbonyl tại δ_{C} 180,2 (C-7), tín hiệu của 12 nguyên tử carbon thuộc 2 vòng thơm tại δ_{C} 150,5 (C-1); 118,7 (C-1a); 120,9 (C-1b); 156,4 (C-2); 106,8 (C-3); 135,1 (C-3a); 126,8 (C-7a); 113,3 (C-8); 157,6 (C-9); 152,9 (C-10); 110,6 (C-11) và 126,4 (C-11a), trong đó độ chuyển dịch hóa học của các nguyên tử carbon C-1, C-2, C-9 và C-10 ở trong khoảng 150-157 ppm gợi ý cho sự có mặt của các nguyên tử carbon thơm liên kết trực tiếp với oxy. Trong khi đó phổ

^{13}C -NMR chỉ cho thấy tín hiệu của 3 nguyên tử carbon methoxy (55,6; 56,4 và 60,2). Từ đó có thể khẳng định hợp chất **CC1** có ba nhóm methoxy và một nhóm hydroxy liên kết trực tiếp với vòng thơm. Ngoài ra còn xuất hiện tín hiệu của 3 nguyên tử carbon thuộc dị vòng thơm chứa nitơ tại δ_{C} 123,8 (C-4); 144,4 (C-5) và 144,8 (C-6a). Phổ COSY của hợp chất **CC1** cho thấy một hệ tương tác spin – spin giữa H-4 với H-5. Ngoài ra, phổ HMBC của hợp chất xuất hiện các tương tác giữa H-3 với C-1/C-1b/C-2/C4, tương tác giữa H-4 với C-1b/C-3, H-5 với C-3a/C-4/C-6a, H-8 với C-7/C-7a/C-10, H-11 với C-1a/C-10/C-11a, 1-OMe tương tác với C-1, 2-OMe tương tác với C-2 và 10-OMe tương tác với C-10. Các tương tác giữa proton với carbon này cho phép xác định vị trí các nhóm methoxy, hydroxy và cấu trúc của hợp chất **CC1**. Các tương tác COSY và một số tương tác HMBC chính của hợp chất **CC1** được biểu diễn ở hình 3.59.

Bảng 3.17. Số liệu phổ NMR của CC1 và hợp chất tham khảo

C	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,c}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{b,c}}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)	$\# \delta_{\text{H}}^{\text{d}}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
1	150,5	-	-
1a	118,7	-	-
1b	120,9	-	-
2	156,4	-	-
3	106,8	7,63 (s)	7,60 (s)
3a	135,1	-	-
4	123,8	8,06 (d, 5,2)	8,03 (d, 5,0)
5	144,4	8,82 (d, 5,2)	8,80 (d, 5,0)
6a	144,8	-	-
7	180,2	-	-
7a	156,4	-	-
8	113,3	7,74 (s)	7,73 (s)
9	157,6	-	-
10	152,9	-	-
11	110,6	8,72 (s)	8,70 (s)
11a	126,4	-	-
1-OMe	60,2	4,00 (s)	4,00 (s)
2-OMe	56,4	4,02 (s)	4,00 (s)
10-OMe	55,6	4,06 (s)	4,05 (s)

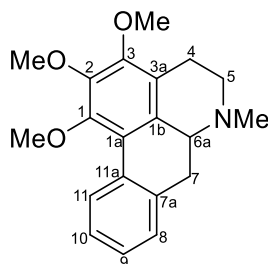
^a150MHz, ^b600MHz, ^cCDCl₃, ^d100MHz, [#] δ_{H} của atheroline đo trong dung môi (CD₃)₂SO tham khảo tài liệu số [115].



Hình 3.59. Tương tác COSY và một số tương tác HMBC chính của hợp chất **CC1**

Dựa trên dữ liệu phổ 1D-NMR và 2D-NMR của hợp chất **CC1** cùng với dữ liệu phổ đã công bố của atheroline [115] (Bảng 3.17) thấy sự tương đồng giữa 2 hợp chất này. Do đó các thể xác định hợp chất **CC1** là atheroline.

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



Hình 3.60. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CC2**

Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **CC2** cho thấy sự xuất hiện của bốn proton vòng thơm tại δ_{H} 7,25 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, H-8); 7,21 (1H, td, $J = 7,8; 1,2$ Hz, H-9); 7,30 (1H, td, $J = 7,8; 1,2$ Hz, H-10); 8,24 (1H, dd, $J = 7,8; 1,2$ Hz, H-11), các proton thuộc dị vòng chứa nitơ ở δ_{H} 3,18 (1H, m, H-4a); 2,85 (1H, m, H-4b); 3,10 (1H, m, H-5a); 2,68 (1H, m, H-5b), proton của nhóm methylene tại δ_{H} 3,13 (1H, m, H-7a); 2,96 (1H, m, H-7b), proton của nhóm methine tại δ_{H} 2,51 (1H, m, H-6a). Ngoài ra còn xuất hiện tín hiệu của proton thuộc ba nhóm methoxy liên kết trực tiếp với vòng thơm tại δ_{H} 3,95 (3H, s, 3-OMe); 3,91 (3H, s, 2-OMe); 3,72 (3H, s, 1-OMe) và một nhóm methyl liên kết với nitơ tại 2,60 (3H, s).

Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ kết hợp với phổ DEPT của hợp chất **CC2** cho thấy sự xuất hiện tín hiệu của 20 nguyên tử carbon, bao gồm 12 nguyên tử carbon thuộc hai vòng thơm tại δ_{C} 150,3 (C-1); 122,5 (C-1a); 122,6 (C-3a); 145,4 (C-2); 150,3 (C-3); 130,6 (C-11a); 135,5 (C-7a); 127,0 (C-11); 127,1 (C-10); 127,7 (C-9); 127,8 (C-8) và 131,9 (C-1b), trong đó tín hiệu của các nguyên tử carbon ở vị trí C-1, C-2 và C-3 có độ chuyển dịch ở trong khoảng 150 ppm gợi ý cho sự có mặt của các nguyên tử carbon vòng thơm liên kết trực tiếp với oxy. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ còn cho thấy tín hiệu của ba nguyên tử carbon methoxy tại δ_{C} 60,4 (C-1); 60,6 (C-2) và 60,9 (C-3). Từ đó có thể khẳng định hợp chất **CC2** có 3 nhóm methoxy liên kết trực tiếp với vòng thơm lần lượt tại các vị trí C-1, C-2 và C-3. Ngoài ra, còn có tín hiệu của một carbon methine

tại δ_C 62,3 (C-6a), ba nguyên tử carbon methylene trong đó có hai nguyên tử thuộc di vòng chứa nitơ tại δ_C 23,2 (C-4); 52,7 (C-5), và 1 nguyên tử carbon tại δ_C 34,3 (C-7).

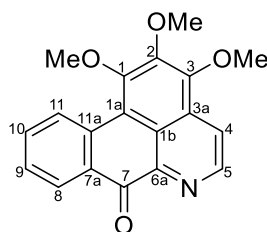
Dựa trên dữ liệu phổ 1D-NMR của hợp chất **CC2** cùng với dữ liệu phổ đã công bố của hợp chất 3-methoxynuciferine [116] (Bảng 3.18) thấy sự tương đồng giữa hai hợp chất này. Do đó các thể khẳng định **CC2** là 3-methoxynuciferine.

*Bảng 3.18. Số liệu phổ NMR của **CC2** và hợp chất tham khảo*

C	$^{\#}\delta_C$	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
1	150,2	150,2	-
1a	122,6	122,4	-
1b	132,0	131,9	-
2	145,2	145,4	-
3	150,1	150,2	-
3a	122,9	122,6	-
4	23,8	23,2	3,18 (m), 2,85 (m)
5	53,0	52,3	3,10 (m), 2,68 (m)
6a	62,6	62,3	2,51 (m)
7	34,8	34,3	3,13 (m), 2,96 (m)
7a	135,9	135,4	-
8	127,8	127,8	7,25 (d, 7,8)
9	127,7	127,7	7,21 (td, 7,8; 1,2)
10	127,0	127,1	7,30 (td, 7,8; 1,2)
11	126,9	127,0	8,24 (dd, 7,8; 1,2)
11a	131,5	130,6	-
1-OMe	60,4	60,4	3,72 (s)
2-OMe	60,6	60,6	3,91 (s)
3-OMe	60,9	60,9	3,95 (s)
N-Me	44,0	43,2	2,60 (s)

^a150MHz, ^b600MHz, ^cCDCl₃, [#] δ_C của 3-methoxynuciferine đo trong dung môi CDCl₃ tham khảo tài liệu số [116].

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



*Hình 3.61. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CC3***

Phổ ¹H-NMR của hợp chất **CC3** xuất hiện tín hiệu của bốn proton thơm tại δ_H 7,54 (1H, td, $J = 1,2$; 7,8 Hz, H-9); 7,75 (1H, td, $J = 1,2$; 7,8 Hz, H-10); 8,58 (1H,

dd, $J = 1,2; 7,8$ Hz, H-11) và 9,11 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, H-8), hai proton thuộc dị vòng thơm chứa nitơ ở δ_{H} 8,21 (1H, d, $J = 5,4$ Hz, H-4) và 8,96 (1H, d, $J = 5,4$ Hz, H-5). Ngoài ra còn xuất hiện tín hiệu của proton thuộc 3 nhóm methoxy liên kết trực tiếp với vòng thơm tại δ_{H} 4,08 (3H, s, 1-OMe); 4,10 (3H, s, 2-OMe) và 4,19 (3H, s, 3-OMe).

Bảng 3.19. Số liệu phổ NMR của CC3 và hợp chất tham khảo

C	$\delta_{\text{C}}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,c}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{b,c}}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
1	156,5	156,4	-
1a	115,6	115,7	-
1b	122,8	122,8	-
2	147,2	147,3	-
3	148,4	148,5	-
3a	131,0	131,1	-
4	119,1	119,1	8,21 (d, 5,4)
5	144,5	144,6	8,96 (d, 5,4)
6a	145,4	145,5	-
7	182,6	182,6	-
7a	131,4	131,5	-
8	128,9	129,0	9,11 (d, 7,8)
9	128,1	128,2	7,54 (td, 1,2; 7,8)
10	134,3	134,4	7,75 (td, 1,2; 7,8)
11	127,6	127,6	8,58 (dd, 1,2; 7,8)
11a	134,5	134,5	-
1-OMe	60,9	61,0	4,08 (s)
2-OMe	61,4	61,5	4,10 (s)
3-OMe	61,8	61,8	4,19 (s)

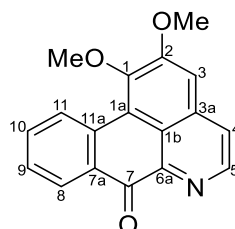
^a150MHz, ^b600MHz, ^cCDCl₃, [#] δ_{C} của *O*-methylmoschatoline đo trong dung môi CDCl₃ tham khảo tài liệu số [117].

Phổ ¹³C-NMR xuất hiện tín hiệu của 19 nguyên tử carbon, bao gồm một nhóm carbonyl tại δ_{C} 182,6 (C-7), 12 tín hiệu của nguyên tử carbon thuộc 2 vòng thơm ở δ_{C} 156,4 (C-1); 115,7 (C-1a); 122,8 (C-1b); 147,3 (C-2); 148,5 (C-3); 131,1 (C-3a); 131,5 (C-7a); 129,0 (C-8); 128,2 (C-9); 134,4 (C-10); 127,6 (C-11) và 134,5 (C-11a), trong đó tín hiệu của các nguyên tử carbon ở vị trí C-1, C-2 và C-3 có độ chuyển dịch ở trong khoảng 150 ppm gợi ý sự có mặt của các nguyên tử carbon vòng thơm liên kết trực tiếp với nguyên tử oxy, ba nguyên tử carbon thuộc dị vòng thơm chứa nitơ ở δ_{C} 119,1 (C-4); 144,6 (C-5); 145,5 (C-6a). Ngoài ra, phổ ¹³C-NMR cho thấy tín hiệu của ba nguyên tử carbon methoxy tại δ_{C} 61,0, 61,5 và 61,8. Từ đó có thể khẳng định

hợp chất **CC3** có ba nhóm methoxy liên kết trực tiếp với vòng thơm lần lượt tại các vị trí C-1, C-2 và C-3.

Dựa trên dữ liệu phổ 1D-NMR của hợp chất **CC3** cùng với dữ liệu phổ đã công bố của *O*-methylmoschatoline [117] (Bảng 3.19) thấy sự tương đồng giữa hai hợp chất này. Do đó có thể xác định **CC3** là *O*-methylmoschatoline.

3.1.4.4. Hợp chất **CC4**: Lysicamine



Hình 3.62. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CC4**

Bảng 3.20. Số liệu NMR của **CC4** và hợp chất tham khảo

C	δ_C^a	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
1	152,1	152,1	-
1a	134,3	134,3	-
1b	119,8	119,9	-
2	156,8	156,9	-
3	106,4	106,5	7,23 (s)
3a	145,0	145,0	-
4	122,1	122,2	7,80 (d, 4,8)
5	145,4	145,3	8,91 (d, 4,8)
6a	152,0	152,1	-
7	182,7	182,7	-
7a	128,9	128,9	-
8	128,8	128,8	9,18 (d, 7,8)
9	123,6	123,6	7,58 (td, 1,2; 7,8)
10	132,1	132,1	7,77 (td, 1,2; 7,8)
11	128,4	128,5	8,59 (dd, 1,2; 7,8)
11a	135,5	135,5	-
1-OMe	56,2	56,2	4,03 (s)
2-OMe	60,6	60,7	4,10 (s)

^a150MHz, ^b600MHz, ^cCDCl₃, [#] δ_C của lysicamine đo trong dung môi CDCl₃ tham khảo tài liệu số [117].

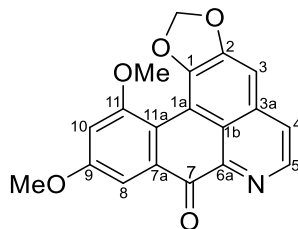
Phổ ¹H-NMR của hợp chất **CC4** xuất hiện tín hiệu của năm proton tại δ_H 9,18 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, H-8); 8,59 (1H, dd, $J = 1,2; 7,8$ Hz, H-11); 7,77 (1H, td, $J = 1,2; 7,8$ Hz, H-10); 7,58 (1H, td, $J = 1,2; 7,8$ Hz, H-9); 7,23 (1H, s, H-3), hai proton thuộc dị vòng thơm chứa nitơ ở δ_H 7,80 (1H, d, $J = 4,8$ Hz, H-4) và 8,91 (1H, d, $J = 4,8$ Hz,

H-5). Ngoài ra còn xuất hiện tín hiệu của proton thuộc hai nhóm methoxy liên kết trực tiếp với vòng thơm tại δ_H 4,03 (3H, s, 1-OMe) và 4,10 (3H, s, 2-OMe).

Phổ ^{13}C -NMR của **CC4** xuất hiện tín hiệu của 18 nguyên tử carbon, bao gồm một nhóm carbonyl tại δ_C 182,7 (C-7), 12 tín hiệu của nguyên tử carbon thuộc 2 vòng thơm tại δ_C 152,1 (C-1); 134,3 (C-1a); 119,9 (C-1b); 156,9 (C-2); 106,5 (C-3); 145,0 (C-3a); 128,9 (C-7a); 128,8 (C-8); 128,4 (C-11); 123,6 (C-9); 132,1 (C-10) và 135,5 (C-11a), trong đó tín hiệu của các nguyên tử carbon ở vị trí C-1, C-2 có độ chuyển dịch khoảng 150-157 ppm gợi ý cho sự có mặt của các nguyên tử carbon vòng thơm liên kết trực tiếp với oxy. Ngoài ra, phổ ^{13}C -NMR còn cho thấy tín hiệu của hai nguyên tử carbon methoxy tại δ_C 60,7 và 56,2. Từ đó có thể khẳng định hợp chất **CC4** có 2 nhóm methoxy liên kết trực tiếp với vòng thơm lần lượt tại các vị trí C-1 và C-2. Ngoài ra còn xuất hiện tín hiệu của ba nguyên tử carbon thuộc dị vòng thơm chứa nitơ tại δ_C ở 122,2 (C-4); 145,3 (C-5) và 151,1 (C-6a).

Dựa trên dữ liệu phổ 1D-NMR của hợp chất **CC4** ta thấy **CC4** có cấu trúc gần giống với cấu trúc của hợp chất **CC3** nhưng ít hơn một nhóm methoxy và trùng khớp với dữ liệu phổ đã công bố của lysicamine [117] (Bảng 3.20). Do đó có thể xác định **CC4** là lysicamine.

3.1.4.5. Hợp chất **CC5**: Oxodiscoguattine



Hình 3.63. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CC5**

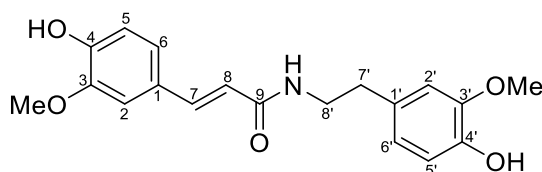
Phổ ^1H -NMR của hợp chất **CC5** xuất hiện tín hiệu của ba proton thơm tại δ_H 8,56 (1H, brs, H-8); 7,73 (1H, brs, H-10) và 7,65 (1H, s, H-3), hai proton thuộc dị vòng thơm chứa nitơ tại δ_H 8,06 (1H, d, $J = 4,8$ Hz, H-4) và 8,83 (1H, d, $J = 4,8$ Hz, H-5). Ngoài ra còn xuất hiện tín hiệu của proton thuộc hai nhóm methoxy liên kết trực tiếp với vòng thơm ở δ_H 4,06 (3H, s, 9-OMe); 3,97 (3H, s, 11-OMe) và proton của một nhóm methylenedioxy tại δ_H 6,25 (2H, s, OCH_2O).

Phổ ^{13}C -NMR và phổ DEPT của **CC5** xuất hiện tín hiệu của 19 nguyên tử carbon, bao gồm một nhóm carbonyl tại δ_C 179,5 (C-7), 12 tín hiệu của nguyên tử carbon thuộc 2 vòng thơm tại δ_C 147,8 (C-1); 123,5 (C-1a); 120,5 (C-1b); 151,3 (C-2); 105,9 (C-3); 134,6 (C-3a); 117,9 (C-7a); 106,8 (C-8); 156,1 (C-9); 107,3 (C-10); 152,5 (C-11) và 130,2 (C-11a), trong đó tín hiệu của các nguyên tử carbon ở vị trí C-1, C-2, C-9, C-11 có độ chuyển dịch khoảng 150-157 ppm gợi ý sự có mặt của các nguyên tử carbon vòng thơm liên kết trực tiếp với oxy. Phổ ^{13}C -NMR còn cho thấy

tín hiệu của hai nguyên tử carbon methoxy tại δ_C 56,1 (9-OMe) và 60,2 (11-OMe), từ đó có thể khẳng định hợp chất **CC5** có 2 nhóm methoxy liên kết trực tiếp với vòng thơm lần lượt tại các vị trí C-9 và C-11. Ngoài ra còn xuất hiện tín hiệu của ba nguyên tử carbon thuộc dị vòng thơm chứa nitơ ở δ_C ở 127,9 (C-4); 144,2 (C-5) và 144,3 (C-6a) và một nhóm methylenedioxy tại δ_C 102,2 (OCH₂O).

Dữ liệu phổ 1D-NMR của hợp chất **CC5** có sự tương đồng với thông tin về tín hiệu phổ đã công bố của hợp chất oxodiscogouattine [97]. Do đó có thể khẳng định **CC5** là oxodiscogouattine.

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



Hình 3.64. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CC6**

Phổ ¹H-NMR của hợp chất **CC6** xuất hiện tín hiệu của sáu proton thuộc hai vòng thơm hệ ABX tại δ_H 7,13 (1H, brs, H-2); 6,80 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5); 7,04 (1H, dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, H-6) và 6,83 (1H, brs, H-2'); 6,74 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5'); 6,68 (1H, dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, H-6'), tín hiệu của hai nhóm methoxy tại δ_H 3,89 (3H, s, 3-OMe); 3,84 (3H, s, 3'-OMe), tín hiệu của hai nhóm methylene tại δ_H 3,50 (2H, t, $J = 7,2$ Hz, H-8'); 2,79 (2H, t, $J = 7,2$ Hz, H-7'), tín hiệu của hai proton olefin ở δ_H 7,44 (1H, d, $J = 15,6$ Hz, H-7); 6,41 (1H, d, $J = 15,6$ Hz, H-8). Cấu hình *trans* của liên kết đôi giữa C-7 và C-8 được xác định qua hằng số ghép cặp $J = 15,6$ Hz của hai proton.

Trên phổ ¹³C-NMR kết hợp với phổ DEPT của **CC6** cho thấy tín hiệu của 19 nguyên tử carbon bao gồm một nguyên tử carbon thuộc nhóm carbonyl tại δ_C 169,2 (C-9), sáu nhóm methine thuộc hai vòng thơm ở δ_C 111,6 (C-2); 116,5 (C-5) và 123,2 (C-6); 113,5 (C-2'); 116,2 (C-5'); 122,3 (C-6'), hai tín hiệu carbon thơm không liên kết với hydro tại δ_C 128,3 (C-1); 132,0 (C-1'), bốn tín hiệu carbon thơm liên kết trực tiếp với oxy ở δ_C 149,9 (C-3); 149,3 (C-3'); 148,9 (C-4); 146,0 (C-4'), hai nhóm methine olefin tại δ_C 142,0 (C-7) và 118,8 (C-8), hai nhóm methylene tại δ_C 36,2 (C-7') và 42,4 (C-8'). Ngoài ra, trên phổ ¹³C-NMR còn xuất hiện tín hiệu của hai nhóm methoxy tại δ_C 56,4. Vì vậy mỗi vòng thơm trong cấu trúc của hợp chất **CC6** đều chứa một nhóm methoxy và một nhóm hydroxy.

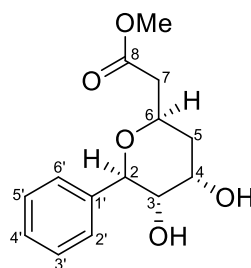
Dữ liệu phổ 1D-NMR của hợp chất **CC6** trùng khớp với thông tin về tín hiệu phổ đã công bố của hợp chất *N-trans-feruloyl 3'-O-methyldopamine* [118] (Bảng 3.21). Do đó hợp chất **CC6** được xác định là *N-trans-feruloyl 3'-O-methyldopamine*.

Bảng 3.21. Số liệu phổ NMR của **CC6** và hợp chất tham khảo

C	# δ_C^d	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
1	127,3	128,3	-
2	111,6	111,6	7,13 (brs)
3	149,9	149,8	-
4	149,0	148,9	-
5	116,5	116,5	6,80 (d, 8,0)
6	123,2	123,2	7,04 (dd, 8,0; 2,0)
7	142,0	142,0	7,44 (d, 15,6)
8	118,8	118,8	6,41 (d, 15,6)
9	169,2	169,2	-
1'	132,1	132,0	-
2'	113,5	113,5	6,83 (brs)
3'	149,3	149,3	-
4'	146,1	146,0	-
5'	116,2	116,2	6,74 (d, 8,0)
6'	122,3	122,3	6,68 (dd, 8,0; 2,0)
7'	36,2	36,2	2,79 (t, 7,2)
8'	42,5	42,4	3,50 (t, 7,2)
3-OMe	56,4	56,4	3,89 (s)
3'-OMe	56,4	56,4	3,84 (s)

^a150MHz, ^b600MHz, ^cCD₃OD, ^d125MHz, [#] δ_C của *N-trans-feruloyl 3'-O-methyldopamine* đo trong dung môi CD₃OD tham khảo tài liệu số [118].

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

Hình 3.65. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CC7**

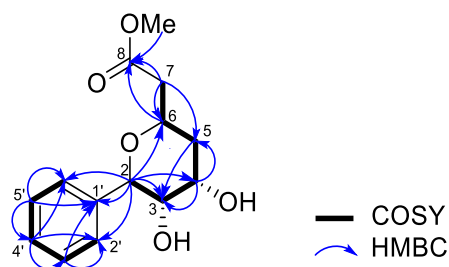
Hợp chất **CC7** thu được dưới dạng chất bột màu trắng. Phổ ¹H-NMR của hợp chất **CC7** xuất hiện tín hiệu của năm proton thuộc vòng thơm tại δ_H 7,44 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, H-2', H-6'); 7,38 (2H, t, $J = 7,8$ Hz, H-3', H-5'); 7,29 (1H, t, $J = 7,8$ Hz, H-4'); bốn tín hiệu của bốn proton oxymethine của dị vòng chứa oxy ở δ_H 4,95 (1H, d, $J = 4,8$ Hz, H-2); 3,87 (1H, m, H-3); 4,17 (1H, m, H-4); 4,14 (1H, m, H-6) và tín hiệu của một nhóm methoxy tại δ_H 3,70 (3H, s, 8-OMe). Ngoài ra, còn xuất hiện tín hiệu của proton thuộc hai nhóm methylene tại δ_H 2,90 (1H, dd, $J = 15,6; 9,0$ Hz, H-7b); 2,61 (1H, dd, $J = 15,6; 4,8$ Hz, H-7a); 1,88 (1H, m, H-5b) và 1,79 (1H, m, H-5a).

Bảng 3.22. Số liệu phổ NMR của **CC7** và hợp chất tham khảo

C	# δ_C^d	$\delta_C^{a,c}$	$\delta_H^{b,c}$ (dạng pic, $J = \text{Hz}$)
2	77,7	78,0	4,95 (d, 4,8)
3	67,1	67,4	3,87 (m)
4	72,5	71,0	4,17 (m)
5	37,1	35,1	1,79 (m), 1,88 (m)
6	68,5	69,0	4,14 (m)
7	40,3	41,1	2,61 (dd, 15,6; 4,8) 2,90 (dd, 15,6; 9,0)
8	171,4	173,6	-
1'	139,2	139,9	-
2', 6'	127,4	127,9	7,44 (d, 7,8)
3', 5'	128,9	129,4	7,38 (t, 7,8)
4'	128,3	128,5	7,29 (t, 7,8)
8-OMe	51,7	52,1	3,70 (s)

^a150MHz, ^b600MHz, ^cCD₃OD, ^d75MHz, [#] δ_C của goniothalesdiol A đo trong dung môi CDCl₃ tham khảo tài liệu số [119].

Phổ ¹³C-NMR và phổ DEPT kết hợp với phổ HSQC của hợp chất **CC7** xuất hiện tín hiệu của 14 nguyên tử carbon, bao gồm một nguyên tử carbon của nhóm carbonyl tại δ_C 173,6 (C-8), sáu nguyên tử carbon methine của vòng thơm ở δ_C 139,9 (C-1'); 127,9 (C-2', C-6'); 129,4 (C-3', C-5'); 128,5 (C-4'), bốn nguyên tử carbon oxymethine của dị vòng chứa oxy tại δ_C 78,0 (C-2); 71,0 (C-4); 67,4 (C-3) và 69,0 (C-6), một nhóm methylene của dị vòng tại δ_C 35,1 (C-5), một nhóm methylene của mạch nhánh tại δ_C 41,1 (C-7) và một nhóm methoxy ở δ_C 52,1 (8-OMe). Trên phổ COSY của hợp chất **CC7** xuất hiện hai hệ tương tác spin – spin giữa các proton của vòng thơm H-2'/H-6'/H-3'/H-5'/H-4') và các tương tác giữa H-2/H-3/H-4/H-5/H-6/H-7 cho phép xác định vị trí của carbon liền kề với nhau. Quan sát phổ HMBC của hợp chất **CC7** thấy xuất hiện các tương tác của proton và carbon trong vòng thơm: giữa H-2',6' với C-2/C-4', giữa H-3',5' với C-1'/C-3'/C-5', giữa H-4' với C-2'/C-6'. Trên phổ còn xuất hiện các tương tác của dị vòng chứa oxy: giữa H-3 với C-5, giữa H-4 với C-3/C-5, giữa H-5 với C-7/C-3/C-6/C-4 và giữa H-6 với C-7/C-2/C-8, giữa H-7 với C-5/C-6/C-8 cho phép xác định vị trí của mạch nhánh và vị trí của nhóm carbonyl trong cấu trúc phân tử của hợp chất **CC7**. Ngoài ra, tương tác giữa H-2 với C-1'/C-2'/C-6'/C-3'/C-4'/C-6' cho phép xác định vòng thơm và dị vòng chứa oxy được nối với nhau thông qua C-1' và C-2. Các tương tác COSY và HMBC được biểu diễn ở hình 3.66 dưới đây.

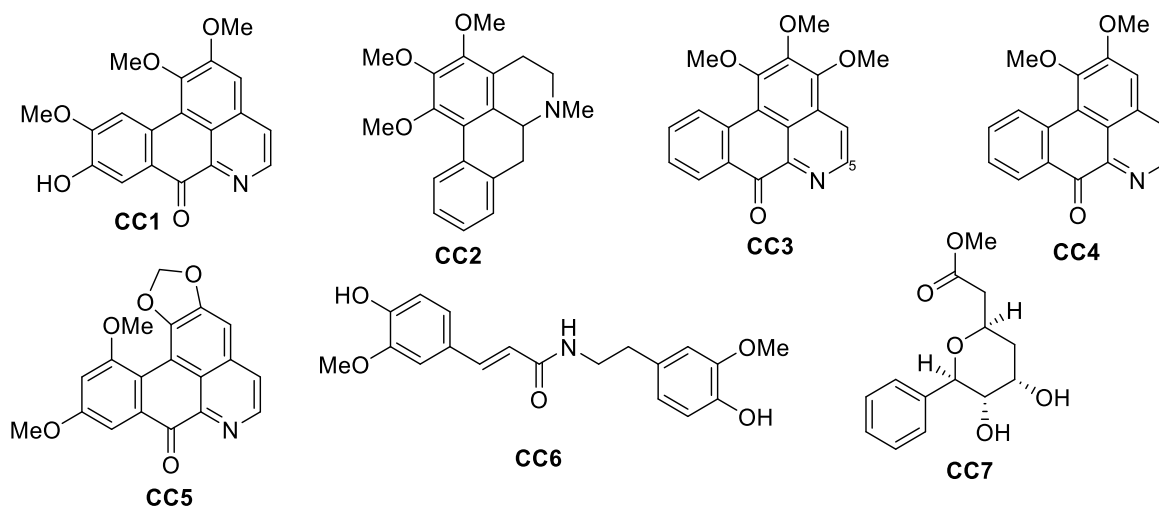


Hình 3.66. Tương tác COSY và tương tác HMBC của hợp chất **CC7**

Từ dữ liệu phổ 1D-NMR và 2D-NMR của hợp chất **CC7** kết hợp với dữ liệu phổ đã công bố của hợp chất goniothalesdiol A [119] (Bảng 3.22) thấy sự tương đồng giữa hai hợp chất này. Do đó có thể xác định hợp chất **CC7** là goniothalesdiol A.

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

Từ bộ phận lá loài *Cryptocarya concinna* Hance đã phân lập và xác định cấu trúc 7 hợp chất là: atheroline (**CC1**); 3-methoxynuciferine (**CC2**); *O*-methylmoschatoline (**CC3**); lysicamine (**CC4**); oxodiscogouattine (**CC5**); *N*-trans-feruloyl-3'-*O*-methyldopamine (**CC6**); goniothalesdiol A (**CC7**). Qua kết quả phân tích cấu trúc của các hợp chất từ cây *Cryptocarya concinna* Hance, các hợp chất thuộc lớp chất chính là alkaloid. Những hợp chất kể trên thể hiện sự tương đồng cao về thành phần hóa học được các nhà khoa học công bố liên quan đến các loài thuộc chi *Cryptocarya*.



Hình 3.67. Cấu trúc hóa học của các hợp chất **CC1 – CC7**

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

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)

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 (μM)			
	KB	MCF7	HepG2	SK-LU-1
CBT1	48,8±1,8	45,9±2,7	37,0±1,9	31,1±2,1
CBT2	>296	> 296	> 296	> 296
CBT3	>296	> 296	> 296	> 296
CBT4	>296	> 296	> 296	> 296
CBT5	118,3±8,0	110,7±10,4	90,2±3,8	95,8±7,8
CBT10	117,3±3,3	107,8±3,0	72,3±0,1	> 296
CBT11	>296	> 296	> 296	> 296
CBL1	>296	> 296	> 296	> 296
CBL2	>296	> 296	> 296	> 296
CBL3	>296	> 296	> 296	> 296
CBL4	>296	> 296	> 296	> 296
Ellipticine	1,66±0,2	1,33±0,16	1,50±0,16	1,54±0,16

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 IC₅₀ nằm trong khoảng 31,1 – 48,8 μM. 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 IC₅₀ nằm trong khoảng 72,3 – 118,3 μM, 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 IC₅₀ 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 [120]. Ngoài ra, theo tìm hiểu tài liệu hợp chất **CBT5** có hoạt tính chống oxy hóa với giá trị IC₅₀ là 0,07 mM [121]. 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 IC₅₀ lần lượt là 5,0; 7,2; 26,3 và 22,0 μg/mL [122].

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).

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

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*-methylmoschatoline (**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.

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 đã phân lập và xác định được cấu trúc hóa học 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**); 4 α ,10 α -dihydroxyaromadendrane-13-oic acid (**CBL2**) và 11 hợp chất đã biết gồm: spathulenol (**CBT4**); 4 β ,10 α -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**); oxodiscoguttine (**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 IC₅₀ 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 IC₅₀ 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).

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

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*, e02118.
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.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Plants of the World Online (POWO); Keywords: *Cinnamomum*; (accessed 20/10/2022)
2. A. T. Mbaveng, V. Kuete, 2017, *Chapter 17 - Cinnamon Species, Medicinal Spices and Vegetables from Africa*, V. Kuete, pp. 385-395, Academic Press,
3. Phạm Hoàng Hộ, 1999, *Cây cỏ Việt Nam*, Nhà xuất bản Trẻ.
4. Jun Wang, Benzheng Su, Haiqiang Jiang, Ning Cui, Zongyuan Yu, Yuhan Yang, Yu Sun, 2020, Traditional uses, phytochemistry and pharmacological activities of the genus *Cinnamomum* (Lauraceae): A review, *Fitoterapia*, 146, pp. 104675.
5. Võ Văn Chi, 2003, *Từ điển thực vật thông dụng*, NXB Khoa học và kỹ thuật.
6. Li Rao, Yun-Xia You, Yu Su, Yue Fan, Yu Liu, Qian He, Yi Chen, Jie Meng, Lin Hu, Yizhou Li, You-Kai Xu, Bin Lin, Chuan-Rui Zhang, 2020, Lignans and Neolignans with Antioxidant and Human Cancer Cell Proliferation Inhibitory Activities from *Cinnamomum bejolghota* Confirm Its Functional Food Property, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(33), pp. 8825-8835.
7. Zhao Chun-chao, Yang Xue-bing, Xu Ming, Yang Lei, Mo Kai-lin, 2018, GC-MS Analysis of Volatile Oil from Leaves of *Cinnamomum pedunculatum* from Sichuan, *Journal of Sichuan Forestry Science and Technology*, 39(2), pp. 26.
8. Shih-Chieh Lee, Shih-Yun Wang, Chien-Chun Li, Cheng-Tzu Liu, 2018, Anti-inflammatory effect of cinnamaldehyde and linalool from the leaf essential oil of *Cinnamomum osmophloeum* Kanehira in endotoxin-induced mice, *Journal of Food and Drug Analysis*, 26(1), pp. 211-220.
9. Vishwam Sankaran, A. Chakraborty, Jeyaprakash Karnan, Ramar Murugan, David Raj, 2015, Chemical analysis of leaf essential oil of *Cinnamomum tamala* from Arunachal Pradesh, India, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 8, pp. 246-248.
10. Shanshan Yang, Hongling Hu, Tingxing Hu, Qian Wang, Mao Ye, Jie Luo, Yong Peng, Ruyi Zhang, 2017, Chemical constituents of *Cinnamomum septentrionale* leaf litter and its allelopathic activity on the growth of maize (*Zea mays*), *Natural Product Research*, 31(11), pp. 1314-1317.
11. Cong Ying, Yang Lei, Zan Peng, Zhuang Lin, Zu Yuan-Gang, 2016, Anti-inflammatory and Antioxidant Activity of *Cinnamomum longepaniculatum* Essential Oil, *Bulletin of Botanical Research*, 36(6), pp. 949-954.
12. Yindengzhi Guoruoluo, Haofeng Zhou, Wei Wang, Junfei Zhou, Haji Aisa, Guangmin Yao, 2018, Chemical constituents from the immature buds of *Cinnamomum cassia* (Lauraceae), *Biochemical Systematics and Ecology*, 78, pp. 102-105.
13. Khin Thantsin, Qin Zhang, Jie Yang, Qiang Wang, 2008, Composition of semivolatile compounds of 10 *Cinnamomum* species from China and Myanmar, *Natural Product Research*, 22(7), pp. 576-583.
14. Xincai Hao, Jing Chen, Yongji Lai, Ming Sang, Guangmin Yao, Yongbo Xue, Zengwei Luo, Geng Zhang, Yonghui Zhang, 2015, Chemical constituents from leaves of *Cinnamomum subavenium*, *Biochemical Systematics and Ecology*, 61, pp. 156-160.
15. GC Huang, CL Kao, HC Yeh, WJ Li, HT Li, CY Chen, 2018, A New Diphenyl Ether from *Cinnamomum subavenium*, *Chemistry of Natural Compounds*, 54(5), pp. 869-871.
16. Hiroyuki Fuchino, Aya Yazawa, Fumiyuki Kiuchi, Nobuo Kawahara, Yutaka Takahashi, Motoyoshi Satake, 2015, Novel Monoterpene Lactones from *Cinnamomum inunctum*, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 63(10), pp. 833-836.
17. Yindengzhi Guoruoluo, Haofeng Zhou, Junfei Zhou, Haiqing Zhao, Haji Akber Aisa, Guangmin Yao, 2017, Isolation and Characterization of Sesquiterpenoids from Cassia Buds and Their Antimicrobial Activities, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(28), pp. 5614-5619.

18. Yong-Ming Yan, Ping Fang, Mu-Tian Yang, Ning Li, Qing Lu, Yong-Xian Cheng, 2015, Anti-diabetic nephropathy compounds from *Cinnamomum cassia*, *Journal of Ethnopharmacology*, 165, pp. 141-147.
19. Yan-Ru Li, Chun-Sheng Fu, Wen-Jing Yang, Xiao-Ling Wang, Dan Feng, Xiao-Ning Wang, Dong-Mei Ren, Hong-Xiang Lou, Tao Shen, 2018, Investigation of constituents from *Cinnamomum camphora* (L.) J. Presl and evaluation of their anti-inflammatory properties in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages, *Journal of Ethnopharmacology*, 221, pp. 37-47.
20. Shan He, Yong Jiang, Peng-Fei Tu, 2016, Three new compounds from *Cinnamomum cassia*, *Journal of Asian Natural Products Research*, 18(2), pp. 134-140.
21. Lei Zhou, Yali Tuo, Yi Hao, Xiaoman Guo, Wei Tang, Yongbo Xue, Junfen Zeng, Yu Zhou, Ming Xiang, Jianping Zuo, 2017, Cinnamomols A and B, immunostimulative diterpenoids with a new carbon skeleton from the leaves of *Cinnamomum cassia*, *Organic Letters*, 19(11), pp. 3029-3032.
22. Haofeng Zhou, Yindengzhi Guoruoluo, Yali Tuo, Junfei Zhou, Hanqi Zhang, Wei Wang, Ming Xiang, Haji Akber Aisa, Guangmin Yao, 2019, Cassiabudanols A and B, Immunostimulative Diterpenoids with a Cassiabudane Carbon Skeleton Featuring a 3-Oxatetracyclo[6.6.1.0^{2,6}.0^{10,14}]pentadecane Scaffold from Cassia Buds, *Organic Letters*, 21(2), pp. 549-553.
23. Xin Liu, Jing Fu, Xiao-Jun Yao, Ji Yang, Liang Liu, Tang-Gui Xie, Ping-Chuan Jiang, Zhi-Hong Jiang, Guo-Yuan Zhu, 2018, Phenolic Constituents Isolated from the Twigs of *Cinnamomum cassia* and Their Potential Neuroprotective Effects, *Journal of Natural Products*, 81(6), pp. 1333-1342.
24. Geum Jin Kim, Jong Yeong Lee, Hyun Gyu Choi, So Young Kim, Eonmi Kim, Sang Hee Shim, Joo-Won Nam, Sang-Hyun Kim, Hyukjae Choi, 2017, Cinnamomulactone, a new butyrolactone from the twigs of *Cinnamomum cassia* and its inhibitory activity of matrix metalloproteinases, *Archives of Pharmacol Research*, 40(3), pp. 304-310.
25. Andrew R. Williams, Aina Ramsay, Tina V. A. Hansen, Honorata M. Ropiak, Helena Mejer, Peter Nejsum, Irene Mueller-Harvey, Stig M. Thamsborg, 2015, Anthelmintic activity of trans-cinnamaldehyde and A- and B-type proanthocyanidins derived from cinnamon (*Cinnamomum verum*), *Scientific Reports*, 5(1), pp. 14791.
26. Shan He, Yong Jiang, Peng-fei Tu, 2015, Chemical constituents from *Cinnamomum cassia*, *China Journal of Chinese Materia Medica*, 40(18), pp. 3598-3602.
27. Shan He, Ke-Wu Zeng, Yong Jiang, Peng-Fei Tu, 2016, Nitric oxide inhibitory constituents from the barks of *Cinnamomum cassia*, *Fitoterapia*, 112, pp. 153-160.
28. Zeng Junfen, Zhu Hucheng, Zhou Zhongquan, 2017, Study on the lignans from barks and leaves of *Cinamomum cassia*, *China Pharmacist*, 20, pp. 781-784. .
29. Yongji Lai, Tingting Liu, Rongjian Sa, Xialan Wei, Yongbo Xue, Zhaodi Wu, Zengwei Luo, Ming Xiang, Yonghui Zhang, Guangmin Yao, 2015, Neolignans with a Rare 2-Oxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-one Motif from the Stem Bark of *Cinnamomum subavenium*, *Journal of Natural Products*, 78(7), pp. 1740-1744.
30. Xuan Wei, Guo-Hui Li, Xiao-Ling Wang, Ji-Xiang He, Xiao-Ning Wang, Dong-Mei Ren, Hong-Xiang Lou, Tao Shen, 2017, Chemical constituents from the leaves of *Cinnamomum parthenoxylon* (Jack) Meisn. (Lauraceae), *Biochemical Systematics and Ecology*, 70, pp. 95-98.
31. E. Gellert, R. E. Summons, 1969, Alkaloids of the genus *cinnamomum* isolation, structure and synthesis of cinnamolaurine, *Tetrahedron Letters*, 10(58), pp. 5055-5058.
32. Chung-Yi Chen, 2011, Chemical constituents from the roots of *Cinnamomum reticulatum*, *Chemistry of Natural Compounds*, 47(2), pp. 306-308.

33. Fatin Fasiah Masnon, Najmah P. S. Hassan, Farediah Ahmad, 2014, Aporphine Alkaloids of *Cinnamomum mollissimum* and their Bioactivities, *Natural Product Communications*, 9(1), pp. 1934578X1400900110.
34. Tian-Jye Hsieh, Tsan-Zon Liu, Fung-Jou Lu, Pei-Ying Hsieh, Ching-Hsein Chen, 2006, Actinodaphnine induces apoptosis through increased nitric oxide, reactive oxygen species and down-regulation of NF- κ B signaling in human hepatoma Mahlavu cells, *Food and Chemical Toxicology*, 44(3), pp. 344-354.
35. Chiu-Li Kao, Chung-Lung Cho, Hui-Ming Wu, Cheng-Tsung Huang, Wei-Jen Li, Cheng-Ta Li, Hsing-Tan Li, Chien-Liang Lin, Chung-Yi Chen, 2015, Cinnapine, a New Pyridine Alkaloid from *Cinnamomum philippinense*, *Chemistry of Natural Compounds*, 51(4), pp. 736-738.
36. Zhenlin Li, Zhichen Cai, Shihui Qian, Minghua Chen, 2017, A New Lactone from the Twigs of *Cinnamomum cassia*, *Chemistry of Natural Compounds*, 53(2), pp. 234-236.
37. Oratai Sukcharoen, Pramote Sirirote, Dusanee Thanaboripat, 2017, Control of aflatoxigenic strains by *Cinnamomum porrectum* essential oil, *Journal of Food Science and Technology*, 54(9), pp. 2929-2935.
38. Nan Yang, Xu Peng, Gao Ning, Dong Hui, Su LianJie, Zhang HaiOu, 2016, Research on chemical composition and bacteriostatic action of cinnamon, *China Condiment*, 41(3), pp. 158-160.
39. Katy Vaillancourt, Geneviève LeBel, Li Yi, Daniel Grenier, 2018, In vitro antibacterial activity of plant essential oils against *Staphylococcus hyicus* and *Staphylococcus aureus*, the causative agents of exudative epidermitis in pigs, *Archives of Microbiology*, 200(7), pp. 1001-1007.
40. Xiaoqiu Song, Yue Sun, Qian Zhang, Xiaobo Yang, Feng Zheng, Shoukui He, Yifei Wang, 2019, Failure of *Staphylococcus aureus* to Acquire Direct and Cross Tolerance after Habituation to Cinnamon Essential Oil, *Microorganisms*, 7(1), pp. 18.
41. El Atki Yassine, Aouam Imane, El Kamari Fatima, Taroq Amal, Nayme Kaotar, Timinouni Mohammed, Lyoussi Badiaa, Abdellaoui Abdelfattah, 2019, Double valve repair for combined aortic and mitral valve regurgitation: short-term results, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 10(2), pp. 63-67.
42. SH Hu, JL Liu, GQ Xu, 2017, Inhibitory activity of *Cinnamomum camphora* leaves extracts on selected wood fungi and moulds, *Journal of Forestry Science and Technology*, pp. 76-79.
43. Jiqing Wang, Huitong Zhou, Jianxun Zhu, Jiang Hu, Xiu Liu, Shaobin Li, Yuzhu Luo, Jon G. H. Hickford, 2017, Identification of the ovine keratin-associated protein 15-1 gene (KRTAP15-1) and genetic variation in its coding sequence, *Small Ruminant Research*, 153, pp. 131-136.
44. H. X. Zhou, Z. H. Li, X. J. Fu, H. Zhang, 2016, Study on Subcritical Fluid Extraction of Essential Oil from *Cinnamomum camphora* and Its Antibacterial Activity, *Zhong Yao Cai*, 39(6), pp. 1357-1360.
45. Kegang Wu, Yahui Lin, Xianghua Chai, Xuejuan Duan, Xinxin Zhao, Chen Chun, 2019, Mechanisms of vapor-phase antibacterial action of essential oil from *Cinnamomum camphora* var. *linaloofera* Fujita against *Escherichia coli*, *Food Science & Nutrition*, 7(8), pp. 2546-2555.
46. Jing Fu, Cheng Zeng, Zheling Zeng, Baogui Wang, Deming Gong, 2016, *Cinnamomum camphora* Seed Kernel Oil Ameliorates Oxidative Stress and Inflammation in Diet-Induced Obese Rats, *Journal of Food Science*, 81(5), pp. H1295-H1300.
47. Zaizhi Liu, Kailin Mo, Shimin Fei, Yuangang Zu, Lei Yang, 2017, Efficient approach for the extraction of proanthocyanidins from *Cinnamomum longepaniculatum* leaves using ultrasonic irradiation and an evaluation of their inhibition activity on digestive enzymes and antioxidant activity in vitro, *Journal of Separation Science*, 40(15), pp. 3100-3113.

48. C. Li, S. Chen, J. Sha, J. Cui, J. He, J. Fu, Y. Shen, 2021, Extraction and purification of total flavonoids from *Eupatorium lindleyanum* DC. and evaluation of their antioxidant and enzyme inhibitory activities, *Food Science & Nutrition*, 9(5), pp. 2349-2363.
49. Xincai Hao, Weiguang Sun, Changbin Ke, Fuqian Wang, Yongbo Xue, Zengwei Luo, Xuanbin Wang, Jinwen Zhang, Yonghui Zhang, 2019, Anti-Inflammatory Activities of Leaf Oil from *Cinnamomum subavenium* *in vitro* and *in vivo*, *BioMed Research International*, 2019, pp. 1823149.
50. Lan Sun, Shao-Bo Zong, Jia-Chun Li, Yao-Zhong Lv, Li-Na Liu, Zheng-Zhong Wang, Jun Zhou, Liang Cao, Jun-Ping Kou, Wei Xiao, 2016, The essential oil from the twigs of *Cinnamomum cassia* Presl alleviates pain and inflammation in mice, *Journal of Ethnopharmacology*, 194, pp. 904-912.
51. Himanshu Sharma, Prerna Chauhan, Surender Singh, 2018, Evaluation of the anti-arthritic activity of *Cinnamomum cassia* bark extract in experimental models, *Integrative Medicine Research*, 7(4), pp. 366-373.
52. Zaizhi Liu, Lingtao Kong, Shunbao Lu, Zhengrong Zou, 2019, Application of a Combined Homogenate and Ultrasonic Cavitation System for the Efficient Extraction of Flavonoids from *Cinnamomum camphora* Leaves and Evaluation of Their Antioxidant Activity *In Vitro*, *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2019, pp. Art.ID 4892635.
53. Ying Liang, Yi Li, Aidong Sun, Xianjin Liu, 2019, Chemical compound identification and antibacterial activity evaluation of cinnamon extracts obtained by subcritical n-butane and ethanol extraction, *Food Science & Nutrition*, 7(6), pp. 2186-2193.
54. Yi-Heng Liu, Kuen-Daw Tsai, Shu-Mei Yang, Ho-Yiu Wong, Ta-Wei Chen, Jonathan Cherng, Jaw-Ming Cherng, 2017, *Cinnamomum verum* ingredient 2-methoxycinnamaldehyde: a new antiproliferative drug targeting topoisomerase I and II in human lung squamous cell carcinoma NCI-H520 cells, *European Journal of Cancer Prevention*, 26(4), pp. 314-323.
55. Ta-Wei Chen, Kuen-daw Tsai, Shu-mei Yang, Ho-Yiu Wong, Yi-Heng Liu, Jonathan Cherng, Kuo-Shen Chou, Yang-Tz Wang, Janise Cuizon, Jaw-Ming Cherng, 2016, Discovery of a Novel Anti-Cancer Agent Targeting Both Topoisomerase I & II as Well as Telomerase Activities in Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells *In Vitro* and *In Vivo*: *Cinnamomum verum* Component Cuminaldehyde, *Current Cancer Drug Targets*, 16(9), pp. 796-806.
56. Xiaonan Wang, Xiaoyu He, Wenfeng Mao, Yawei Zhou, Shuliang Lv, Chunqing He, 2016, Microstructure evolution of amorphous silicon thin films upon annealing studied by positron annihilation, *Materials Science in Semiconductor Processing*, 56, pp. 344-348.
57. Fan Song, Hua Li, Jiyan Sun, Siwang Wang, 2013, Protective effects of cinnamic acid and cinnamic aldehyde on isoproterenol-induced acute myocardial ischemia in rats, *Journal of Ethnopharmacology*, 150(1), pp. 125-130.
58. Chen Li-ping, Wang Bai-xin, Wang Jing-tao, Fu Jie, Wei Hong, Zhang Dong-dong, Liu Lei, 2019, Mechanism of cinnamaldehyde promoting the apoptosis of RL95-2 cells in endometrial carcinoma, *Journal of Sun Yat-sen University*, 40(4), pp. 540.
59. Ishrat Husain, Rumana Ahmad, Anu Chandra, Syed Tasleem Raza, Yogeshwer Shukla, Farzana Mahdi, 2018, Phytochemical characterization and biological activity evaluation of ethanolic extract of *Cinnamomum zeylanicum*, *Journal of Ethnopharmacology*, 219, pp. 110-116.
60. Chin-Yin Lin, Yi-Hsien Hsieh, Shun-Fa Yang, Shu-Chen Chu, Pei-Ni Chen, Yih-Shou Hsieh, 2017, *Cinnamomum cassia* extracts reverses TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in human lung adenocarcinoma cells and suppresses tumor growth *in vivo*, *Environmental Toxicology*, 32(7), pp. 1878-1887.
61. Wen-Lun Chang, Fu-Chou Cheng, Shu-Ping Wang, Su-Tze Chou, Ying Shih, 2017, *Cinnamomum cassia* essential oil and its major constituent cinnamaldehyde induced cell

cycle arrest and apoptosis in human oral squamous cell carcinoma HSC-3 cells, *Environmental Toxicology* 32(2), pp. 456-468.

62. Gwang Hun Park, Hun Min Song, Su Bin Park, Ho-Jun Son, Yurry Um, Hyun-Seok Kim, Jin Boo Jeong, 2018, Cytotoxic activity of the twigs of *Cinnamomum cassia* through the suppression of cell proliferation and the induction of apoptosis in human colorectal cancer cells, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1), pp. 28.

63. Athicha Kittiwattanokhun, Sukanda Innajak, Etsu Tashiro, Masaya Imoto, Ramida Watanapokasin, 2022, *Cinnamomum bejolghota* Extract Inhibits Colorectal Cancer Cell Metastasis and TGF- β 1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition via Smad and Non-Smad Signaling Pathway, *Scientia Pharmaceutica*, 90(2), pp. 30.

64. Tran Minh Ngoc, Nguyen Minh Khoi, Nguyen Xuan Nhiem, Bui Huu Tai, Dao Van Don, Hoang Van Luong, Doan Cao Son, KiHwan Bae, 2012, Xanthine oxidase inhibitory activity of constituents of *Cinnamomum cassia* twigs, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(14), pp. 4625-4628.

65. Nguyen Xuan Dung, Pham Van Khien, Ho Trung Chien, Piet A Leclercq, 1993, The essential oil of *Cinnamomum camphora* (L.) Sieb. var. *linaloolifera* from Vietnam, *Journal of Essential Oil Research*, 5(4), pp. 451-453.

66. Manh Hung Nguyen, Thi Binh Yen Nguyen, Thi Bich Ngoc Chu, Ngoc Dinh Dang, Van Tien Truong, Phi Bang Cao, 2023, Phytochemical composition and bioactivity assessment of essential oil of *Cinnamomum bejolghota* (Buch.-Ham.) sweet from Xuan Son National Park, Vietnam, *Asian Journal of Plant Sciences*, 22(1), pp. 337-343.

67. B.L. Stannard, 1997, *Lauraceae*, *Flora Zambesiaca*, G. V. Pope, pp. 64, Royal Botanic Gardens, Kew,

68. Plants of the World Online (POWO); Keywords: Cryptocarya; (accessed 12/06/2022)

69. Rogier de Kok, 2015, A revision of *Cryptocarya* (Lauraceae) from Thailand and Indochina, *Gardens' Bulletin Singapore*, 67(2), pp. 309-350.

70. Wei Huang, Wen-Jing Zhang, Yi-Qing Cheng, Rong Jiang, Wei Wei, Chao-Jun Chen, Gang Wang, Rui-Hua Jiao, Ren-Xiang Tan, Hui-Ming Ge, 2014, Cytotoxic and Antimicrobial Flavonoids from *Cryptocarya concinna*, *Planta Medica*, 80(11), pp. 925-930.

71. Tsung-Hsien Chou, Jih-Jung Chen, Shiow-Ju Lee, Michael Y. Chiang, Cheng-Wei Yang, Ih-Sheng Chen, 2010, Cytotoxic Flavonoids from the Leaves of *Cryptocarya chinensis*, *Journal of Natural Products*, 73(9), pp. 1470-1475.

72. Ruqin Xiong, Jinhe Jiang, Yegao Chen, 2021, Cytotoxic lignans from *Cryptocarya impressinervia*, *Natural Product Research*, 35(6), pp. 1019-1023.

73. Rohan A. Davis, Ozlem Demirkiran, Melissa L. Sykes, Vicky M. Avery, Lekha Suraweera, Gregory A. Fechner, Ronald J. Quinn, 2010, 7',8'-Dihydroobolactone, a typanocidal α -pyrone from the rainforest tree *Cryptocarya obovata*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(14), pp. 4057-4059.

74. Vincent Dumontet, Nguyen Van Hung, Marie-Thérèse Adeline, Claude Riche, Angèle Chiaroni, Thierry Sévenet, Françoise Guéritte, 2004, Cytotoxic Flavonoids and α -Pyrone from *Cryptocarya obovata*, *Journal of Natural Products*, 67(5), pp. 858-862.

75. Fera Kurniadewi, Lia D. Juliawaty, Yana M. Syah, Sjamsul A. Achmad, Euis H. Hakim, Kiyotaka Koyama, Kaoru Kinoshita, Kunio Takahashi, 2010, Phenolic compounds from *Cryptocarya konishii*: their cytotoxic and tyrosine kinase inhibitory properties, *Journal of Natural Medicines*, 64(2), pp. 121-125.

76. Yu-Yi Charf, Chia-Hung Wu, Shwu-Jen Wu, Tian-Shung Wu, 2002, The Constituents and Synthesis of Cryptamygin-A from the Stem Bark of *Cryptocarya amygdalina*, *Journal of the Chinese Chemical Society*, 49(2), pp. 263-268.

77. Bing-Yuan Yang, Ling-Yi Kong, Xiao-Bing Wang, Yang-Mei Zhang, Rui-Jun Li, Ming-Hua Yang, Jian-Guang Luo, 2016, Nitric Oxide Inhibitory Activity and Absolute

Configurations of Arylalkenyl α,β -Unsaturated δ/γ -Lactones from *Cryptocarya concinna*, *Journal of Natural Products*, 79(1), pp. 196-203.

78. Bing-Yuan Yang, Ya-Min Shi, Jian-Guang Luo, Ling-Yi Kong, 2017, Two new arylalkenyl α,β -unsaturated δ -lactones with cytotoxic activity from the leaves and twigs of *Cryptocarya concinna*, *Natural Product Research*, 31(12), pp. 1409-1413.

79. Xiao-Na Wang, Xiao-Dong Kuang, Yong Wang, Peng Sun, Xiao-Ru He, Yi-An Peng, Lu-Hong Liu, Jin-Long Gu, Li-She Gan, Xiao-Ning Wang, Ji-Cheng Shu, Zhi-Wang Zhou, 2022, α -Pyrones with glucose uptake-stimulatory activity from the twigs of *Cryptocarya wrayi*, *Fitoterapia*, 158, pp. 105144.

80. Qian He, Yue Fan, Yu Liu, Yun-Xia You, Li Rao, Yu Su, You-Kai Xu, Bin Lin, Chuan-Rui Zhang, 2022, Cytotoxic α -pyrone derivatives from *Cryptocarya yunnanensis*, *Natural Product Research*, 36(4), pp. 918-924.

81. Khalijah Awang, A. Hamid A. Hadi, Nurdin Saidi, Mat Ropi Mukhtar, Hiroshi Morita, Marc Litaudon, 2008, New phenantrene alkaloids from *Cryptocarya crassinervia*, *Fitoterapia*, 79(4), pp. 308-310.

82. Sebastián Castro-Saavedra, Gonzalo Fuentes-Barros, Cristian Tirapegui, Williams Acevedo-Fuentes, Bruce k Cassels, Andrés Barriga, Marcelo Vilches-Herrera, 2016, Phytochemical analysis of alkaloids from the Chilean endemic tree *Cryptocarya alba* *Journal of the Chilean Chemical Society*, 61, pp. 3076-3080.

83. Yuki Suzuki, Yohei Saito, Masuo Goto, David J. Newman, Barry R. O'Keefe, Kuo-Hsiung Lee, Kyoko Nakagawa-Goto, 2017, (-)-Neocaryachine, an Antiproliferative Pavine Alkaloid from *Cryptocarya laevigata*, Induces DNA Double-Strand Breaks, *Journal of Natural Products*, 80(1), pp. 220-224.

84. Ayu Afiqah Nasrullah, Azeana Zahari, Jamaludin Mohamad, Khalijah Awang, 2013, Antiplasmodial Alkaloids from the Bark of *Cryptocarya nigra* (Lauraceae), *Molecules* 18(7), pp. 8009-8017.

85. Fu-Wen Lin, Jhi-Joung Wang, Tian-Shung Wu, 2002, New Pavine N-Oxide Alkaloids from the Stem Bark of *Cryptocarya chinensis*, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 50(2), pp. 157-159.

86. Fu-Wen Lin, Pei-Lin Wu, Tian-Shung Wu, 2001, Alkaloids from the Leaves of *Cryptocarya chinensis* HEMSLE, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 49(10), pp. 1292-1294.

87. Alix Toribio, Aurélie Bonfils, Eldra Delannay, Elise Prost, D. Harakat, Eric Henon, Bernard Richard, Marc Litaudon, Jean-Marc Nuzillard, Jean-Hugues Renault, 2006, Novel seco-Dibenzopyrrocoline Alkaloid from *Cryptocarya oubatchensis*, *Organic Letters*, 8(17), pp. 3825-3828.

88. Dao Thi Minh Chau, Nguyen Thanh Chung, Le Thi Huong, Nguyen Huy Hung, Isiaka A. Ogunwande, Do Ngoc Dai, William N. Setzer, 2020, Chemical Compositions, Mosquito Larvicidal and Antimicrobial Activities of Leaf Essential Oils of Eleven Species of Lauraceae from Vietnam, *Plants*, 9(5), pp. 606.

89. Muhammad Ammar Mohd Azhar, Wan Mohd Nuzul Hakimi Wan Salleh, Shamsul Khamis, 2020, Essential oil composition of three *Cryptocarya* species from Malaysia, *Zeitschrift für Naturforschung C*, 75(7-8), pp. 297-301.

90. J. Bravo, V. Carbonell, B. Sepúlveda, C. Delporte, C. E. Valdovinos, R. Martín-Hernández, M. Higes, 2017, Antifungal activity of the essential oil obtained from *Cryptocarya alba* against infection in honey bees by *Nosema ceranae*, *Journal of Invertebrate Pathology*, 149, pp. 141-147.

91. Juan J Pinto, Gonzalo Silva, Inés Figueroa, Maritza Tapia, Angélica Urbina, J. Concepción Rodríguez, Angel Lagunes, 2016, Insecticidal activity of powder and essential oil of *Cryptocarya alba* (Molina) Looser against *Sitophilus zeamais* Motschulsky *Chilean Journal of Agricultural Research*, 76, pp. 48-54.

92. Jorge Touma, Myriam Navarro, Betsabet Sepúlveda, Alequis Pavon, Gino Corsini, Katia Fernández, Claudia Quezada, Angelo Torres, María José Larrazabal-Fuentes, Adrian Paredes, Ivan Neira, Matías Ferrando, Flavia Bruna, Alejandro Venegas, Jessica Bravo, 2020, The Chemical Compositions of Essential Oils Derived from *Cryptocarya alba* and *Laurelia sempervirens* Possess Antioxidant, Antibacterial and Antitumoral Activity Potential, *Zeitschrift für Naturforschung C*, 25(23), pp. 5600.
93. Ana J. Maciel, Caroline P. Lacerda, Letícia J. Danielli, Sérgio A. L. Bordignon, Alexandre M. Fuentefria, Miriam A. Apel, 2019, Antichemotactic and Antifungal Action of the Essential Oils from *Cryptocarya aschersoniana*, *Schinus terebinthifolia*, and *Cinnamomum amoenum*, *Chemistry & Biodiversity*, 16(8), pp. e1900204.
94. Asit Ray, Sudipta Jena, Ambika Sahoo, Pradeep Kumar Kamila, Prabhat Kumar Das, Swagat Mohanty, Sanghamitra Nayak, Pratap Chandra Panda, 2021, Chemical Composition, Antioxidant, Anti-inflammatory and Anticancer Activities of Bark Essential Oil of *Cryptocarya amygdalina* from India, *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 24(3), pp. 617-631.
95. Nguyen Manh Ha, Ninh The Son, 2023, The genus *Cryptocarya*: a review on phytochemistry and pharmacological activities, *Chemistry Biodiversity*, 20(3), pp. e202201102.
96. Tim Mosmann, 1983, Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays, *Journal of Immunological Methods*, 65(1-2), pp. 55-63.
97. Johnatan Wellisson da Silva Mendes, Walmir Emanuel Miranda Cunha, Raimundo Braz Filho, Natália Kelly Gomes de Carvalho, José Galberto Martins da Costa, 2023, *13C NMR spectroscopic data of aporphine alkaloids*, *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, pp. 39-171, Elsevier,
98. Ikuko Kimura, Masayasu Kimura, Masao Yoshizaki, Kazuo Yanada, Shigetoshi Kadota, Tohru Kikuchi, 1983, Neuromuscular Blocking Action of Alkaloids from a Japanese Crude Drug "Shin-I"(Flos Magnoliae) in Frog Skeletal Muscle, *Planta Medica*, 48(05), pp. 43-47.
99. James H., 2011, Treatment of Metabolic Syndrome with Piperidine Amides, in: Organization, W.I.P. (Ed.). Ampla Pharmaceuticals Inc., USA, United States.,
100. Zhenhao Chen, Yunpeng Sun, Yongyue Wang, Lingyi Kong, Jun Luo, 2023, Two new sesquiterpenoids from the roots of *Sarcandra glabra*, *Natural Product Research*, 37(20), pp. 3505-3511.
101. Rajib K Mukherjee, Yoshinori Fujimoto, Katsumi Kakinuma, 1994, 1-(ω -Hydroxyfattyacyl) glycerols and two flavanols from *Cinnamomum camphora*, *Phytochemistry*, 37(6), pp. 1641-1643.
102. A San Feliciano, M Medarde, JL Lopez, JM Miguel Del Corral, AF Barrero, 1986, Two new cinnamyl isovalerate derivatives from *Juniperus thurifera* leaves, *Journal of Natural Products*, 49(4), pp. 677-679.
103. Daniel L Gall, Hoon Kim, Fachuang Lu, Timothy J Donohue, Daniel R Noguera, John Ralph, 2014, Stereochemical features of glutathione-dependent enzymes in the *Sphingobium* sp. strain SYK-6 β -aryl etherase pathway, *Journal of Biological Chemistry*, 289(12), pp. 8656-8667.
104. Rodney A Fernandes, Praveen Kumar, Amit Bhowmik, Dnyaneshwar A Gorge, 2022, Regioselective Disulfide-Catalyzed Photocatalytic Oxidative Cleavage of 1-Arylbutadienes to Cinnamaldehydes, *Organic Letters*, 24(19), pp. 3435-3439.
105. Gilles Degotte, Bernard Pirotte, Michel Frédérich, Pierre Francotte, 2021, Polyhydroxybenzoic acid derivatives as potential new antimalarial agents, *Archiv der Pharmazie*, 354(11), pp. 2100190.
106. Manas Khatua, Bappaditya Goswami, Shivali Hans, Kamal, Shivnath Mazumder, Subhas Samanta, 2022, Hemilabile Amine-Functionalized Efficient Azo-Aromatic Cu-

- Catalysts Inspired by Galactose Oxidase: Impact of Amine Sidearm on Catalytic Aerobic Oxidation of Alcohols, *Inorganic Chemistry*, 61(44), pp. 17777-17789.
107. Dilusha Fernando, Achyut Adhikari, Chandrika Nanayakkara, E Dilip de Silva, Ravi Wijesundera, Preethi Soysa, 2016, Cytotoxic effects of ergone, a compound isolated from *Fulviformes fastuosus*, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), pp. 1-11.
 108. Yueyue Lou, Ting Xu, Huaqiang Cao, Qiuyue Zhao, Pengpai Zhang, Penghua Shu, 2022, Natural Antioxidants, Tyrosinase and Acetylcholinesterase Inhibitors from *Cercis glabra* Leaves, *Molecules*, 27(24), pp. 8667.
 109. Tran Thi Thanh Hoa, Vu Van Nam, Doan Thi Mai Huong, Phi Thi Dao, Nguyen Nam Phuong, Le Thi Hong Minh, Vu Thi Quyen, Nguyen Mai Anh, Brian T Murphy, Ho Thi Minh Ly, 2020, Flavonoids and Alkaloids from Marine-Derived Actinomycete *Streptomyces* sp. C011, *Vietnam Journal of Chemistry*, 58(5), pp. 610-614.
 110. Qinghua Ye, Guowei Qin, Weimin Zhao, 2002, Immunomodulatory sesquiterpene glycosides from *Dendrobium nobile*, *Phytochemistry*, 61(8), pp. 885-890.
 111. Pu-long Yuan, Xue-Ping Wang, Bing-Liang Jin, Yi-Fu Yang, Kai-Xian Chen, Qi Jia, Yi-Ming Li, 2016, Sesquiterpenes with immunosuppressive effect from the stems of *Solanum torvum*, *Phytochemistry Letters*, 17, pp. 126-130.
 112. Hersa Milawati, Winda Sukmawati, Desi Harneti, Rani Maharani, Nurlelasari Nurlelasari, Ace Tatang Hidayat, Darwati Darwati, Unang Supratman, Yoshihito Shiono, 2020, Cytotoxic sesquiterpenoids from the stem bark of *Aglaia harmsiana* (Meliaceae), *Indonesian Journal of Chemistry*, 20(6), pp. 1448-1454.
 113. Hong-Jie Zhang, Ghee Teng Tan, Bernard D Santarsiero, Andrew D Mesecar, Nguyen Van Hung, Nguyen Manh Cuong, D Doel Soejarto, John M Pezzuto, Harry HS Fong, 2003, New sesquiterpenes from *Litsea verticillata*, *Journal of Natural Products*, 66(5), pp. 609-615.
 114. Andrew M Anderson, Matthew S Mitchell, Ram S Mohan, 2000, Isolation of curcumin from turmeric, *Journal of Chemical Education*, 77(3), pp. 359.
 115. Sheng-Teh Lu, Tsai Shiow-Plaw Leou, 1989, Alkaloids of *Dehaasia triandra*, *Phytochemistry*, 28(2), pp. 615-620.
 116. O Castro And, I Ruiz, 1994, Note: Aporphine alkaloids and flavonoids from *Ocotea holdridgeana* Leaves, *International Journal of Pharmacognosy*, 32(4), pp. 406-408.
 117. Bo Zheng, Hui-Ya Qu, Tian-Zhuo Meng, Xia Lu, Jie Zheng, Yun-Gang He, Qi-Qi Fan, Xiao-Xin Shi, 2018, Novel total syntheses of oxoaporphine alkaloids enabled by mild Cu-catalyzed tandem oxidation/aromatization of 1-Bn-DHIQs, *RSC Advances*, 8(51), pp. 28997-29007.
 118. Francesca Cutillo, Brigida D'Abrosca, Marina DellaGreca, Cinzia Di Marino, Annunziata Golino, Lucio Previtera, Armando Zarrelli, 2003, Cinnamic acid amides from *Chenopodium album*: effects on seeds germination and plant growth, *Phytochemistry*, 64(8), pp. 1381-1387.
 119. Gowravaram Sabitha, T Rammohan Reddy, JS Yadav, 2011, Tandem α -aminooxylation-allylation reaction based approach for the synthesis of goniothalesdiol A, leiocarpin A and (+)-goniodiol, *Tetrahedron Letters*, 52(49), pp. 6550-6553.
 120. Shilong Zheng, Qiu Zhong, Madhusoodanan Mottamal, Qiang Zhang, Changde Zhang, Elise LeMelle, Harris McFerrin, Guangdi Wang, 2014, Design, synthesis, and biological evaluation of novel pyridine-bridged analogues of combretastatin-A4 as anticancer agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(8), pp. 3369-3381.
 121. Se-Jin Joo, Hee-Jung Park, Ji-Hae Park, Jin-Gyeong Cho, Ji-Hyun Kang, Tae-Sook Jeong, Hee Cheol Kang, Dae-Young Lee, Hack-Soo Kim, Sang-Yo Byun, 2014, Flavonoids from *Machilus japonica* stems and their inhibitory effects on LDL oxidation, *International Journal of Molecular Sciences*, 15(9), pp. 16418-16429.

122. Wi Young Lee, Hak Ju Lee, Youngki Park, Jin Kwon Ahn, Kang Hyeon Ka, 2005, Cytotoxic Activities of Ergosta-4, 6, 8 (14), 22-tetraen-3-one from the Sclerotia of *Grifola umbellata* (Pers.) Pilát, *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 7(3),
123. Anne-Isabelle Waechter, André Cavé, Reynald Hocquemiller, Christian Bories, Victoria Muñoz, Alain Fournet, 1999, Antiprotozoal activity of aporphine alkaloids isolated from *Unonopsis buchtienii* (Annonaceae), *Phytotherapy Research*, 13(2), pp. 175-177.
124. Emmanoel Vilaça Costa, Maria Lúcia Belém Pinheiro, Afonso Duarte Leão de Souza, Andersson Barison, Francinete Ramos Campos, Rodrigo Hinojosa Valdez, Tânia Ueda-Nakamura, Celso Vataru Nakamura, 2011, Trypanocidal activity of oxoaporphine and pyrimidine- β -carboline alkaloids from the branches of *Annona foetida* Mart.(Annonaceae), *Molecules*, 16(11), pp. 9714-9720.
125. Munirah Abdul Talip, Saripah Salbiah Syed Abdul Azziz, Chee Fah Wong, Khalijah Awang, Humera Naz, Yuhani Mhd Bakri, Mohamad Syahrizal Ahmad, Marc Litaudon, 2017, New Azafluorenone derivative and antibacterial activities of *Alphonsea cylindrica* barks, *Natural Product Sciences*, 23(3), pp. 151-156.
126. Hanita Omar, Najihah Mohd Hashim, Asdren Zajmi, Noraziah Nordin, Siddiq Ibrahim Abdelwahab, Ainnul Hamidah Syahadah Azizan, A Hamid A Hadi, Hapipah Mohd Ali, 2013, Aporphine alkaloids from the leaves of *Phoebe grandis* (Nees) Mer.(Lauraceae) and their cytotoxic and antibacterial activities, *Molecules*, 18(8), pp. 8994-9009.