

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



BÙI THỊ NHA TRANG

**NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH
ỨC CHẾ SẢN SINH NO, GÂY ĐỘC TẾ BÀO UNG THƯ
CỦA CÂY PHÌ DIỆP BIỂN (*Suaeda maritima* (L.) Dumort)
VÀ CÂY CỐC KÈN NƯỚC (*Derris trifoliata* Lour.)**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Ngành: Hóa hữu cơ

Mã số : 9.44.01.14

Hà Nội - 2025

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

Người hướng dẫn khoa học 1: PGS. TS. Nguyễn Thị Mai

Người hướng dẫn khoa học 2: PGS. TS. Bùi Hữu Tài

Phản biện 1: PGS.TS Đoàn Thị Mai Hương

Phản biện 2: PGS.TS Bùi Thị Thúy Luyện

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án tiến sĩ cấp Học viện, họp tại Học Viện Khoa học và Công nghệ - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam vào hồi 14 giờ, ngày 04 tháng 11 năm 2025.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Học Viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
- Thư viện Quốc gia Việt Nam

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của luận án

Việt Nam có vị trí địa lý nằm trong khu vực khí hậu nhiệt đới gió mùa, với địa hình chủ yếu là đồi núi, tạo ra sự phân hóa rõ rệt về khí hậu và đặc điểm tự nhiên. Các yếu tố đó đã tạo nên những hệ sinh thái, thảm thực vật phong phú và phát triển với khoảng 12000 loài khác nhau, trong đó có hơn 1/3 trên tổng số loài được sử dụng làm thuốc trong y học cổ truyền và dân gian.

Nhờ sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật, đặc biệt là các tiến bộ trong các phương pháp phổ như phổ cộng hưởng từ hạt nhân, phổ khối, phổ IR,... mà trong các thập kỷ trở lại đây, xu hướng nghiên cứu sâu về các cây thuốc và động vật làm thuốc để tìm kiếm các hợp chất tự nhiên có hoạt tính sinh học cao nhằm tạo ra các loại thuốc, thực phẩm chức năng có giá trị lớn để phục vụ cuộc sống ngày càng được các nhà khoa học quan tâm nghiên cứu.

Suaeda maritima hay còn được gọi là phi điệp biển là loài cây bụi nhỏ ưa mặn được tìm thấy trên khắp thế giới, mọc tự nhiên ở các chỗ ẩm, ven vùng nước lợ, bãi ven cửa sông hoặc bãi đầm phá ven biển. Theo “Từ điển cây thuốc Việt Nam”, loài phi điệp biển (*Suaeda maritima*) có nhiều công dụng chữa các bệnh như viêm gan, dị ứng, có tính nhuận tràng, lợi tiểu,... Cóc kèn nước, tên khoa học là *Derris trifoliata* Lour, là loại cây ưa sáng, ưa ẩm, thường mọc lẫn trong các lùm bụi, dọc theo các kênh rạch nước lợ hoặc nước mặn. Các nghiên cứu hoạt tính sinh học cho thấy các dịch chiết và các hợp chất phân lập được từ cóc kèn nước sở hữu các hoạt tính đáng chú ý như gây độc tế bào ung thư, kháng khuẩn, chống oxy hóa,... Tuy nhiên, ở Việt Nam, những nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của loài phi điệp biển (*Suaeda maritima*) và loài cóc kèn nước (*Derris trifoliata*) cho đến nay vẫn còn nhiều hạn chế.

Nhằm mục đích nghiên cứu rõ hơn về thành phần hóa học và tác dụng ức chế sản sinh NO của loài phi điệp biển (*Suaeda maritima*) và loài cóc kèn nước (*Derris trifoliata*) ở Việt Nam để tạo cơ sở khoa học trong việc sử dụng và phát triển bền vững tài nguyên thiên nhiên, đồng thời tạo tiền đề cho những nghiên cứu tiếp theo trong việc tạo ra các chế phẩm phục vụ công tác bảo vệ và chăm sóc sức khỏe cộng đồng, tôi đã lựa chọn đề tài **“Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính ức chế sản sinh NO, gây độc tế bào ung thư của cây phi điệp biển (*Suaeda maritima* (L.) Dumort) và cây cóc kèn nước (*Derris trifoliata* Lour.)”**.

Mục tiêu của luận án:

- Xác định thành phần hóa học chủ yếu của loài phi điệp biển (*Suaeda maritima* (L.) Dumort) và loài cóc kèn nước (*Derris trifoliata* Lour.) ở Việt Nam.

- Đánh giá tác dụng ức chế sản sinh NO trên tế bào RAW264.7 và khả năng gây độc tế bào ung thư trên 2 dòng tế bào ung thư ở người: ung thư phổi (SK-LU-1) và ung thư gan (HepG2) của các hợp chất phân lập được từ hai loài trên.

Nội dung luận án bao gồm:

1. Phân lập các hợp chất chính từ loài phi điệp biển (*Suaeda maritima* (L.) Dumort) và loài cóc kèn nước (*Derris trifoliata* Lour.) ở Việt Nam.

2. Xác định cấu trúc hóa học của các hợp chất đã phân lập được bằng các phương pháp phổ hiện đại.

3. Đánh giá tác dụng ức chế sản sinh NO trên tế bào RAW264.7 và khả năng gây độc tế bào ung thư trên 2 dòng tế bào ung thư ở người: ung thư phổi (SK-LU-1) và ung thư gan (HepG2) của các hợp chất phân lập được từ loài phi điệp biển (*Suaeda maritima* (L.) Dumort) và loài cóc kèn nước (*Derris trifoliata* Lour.).

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

Bao gồm phần tổng quan về các nghiên cứu trong nước và quốc tế về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học chi *Suaeda*, chi *Derris* nói chung và 2 loài *Suaeda maritima* và *Derris trifoliata* nói riêng.

1.1. Tổng quan về chi *Suaeda* và loài phi điệp biển

1.1.1. Giới thiệu chung

Chi *Suaeda* thuộc bộ Caryophyllales (Cầm chướng), họ Amaranthaceae (Dền) bao gồm hơn 100 loài phân bố ở tất cả các châu lục, đối tượng nghiên cứu của chi tập trung vào các loài *S. fruticosa*, *S. moquinii*, *S. salsa*, *S. vera*, *S. vermiculata*...

1.1.2. Các nghiên cứu về thành phần hóa học từ chi *Suaeda*

Thành phần hóa học được tách chiết từ chi này bao gồm hơn 120 hợp chất với thành phần chính là các khung chất phenolic, terpenoid, alkaloid...

- Các hợp chất phenolic là một nhóm hợp chất chính được tìm thấy ở chi *Suaeda*, bao gồm 88 hợp chất thuộc các nhóm như dẫn xuất phenol và phenolic acid, phenylpropanoid và flavonoid (được chia thành các phân nhóm khác nhau như flavone, flavonol, flavanone, flavanonol, flavanol hoặc catechin, anthocyanin và chalcone).

- Các hợp chất alkaloid: Cho đến nay trong chi *Suaeda*, có 19 alkaloid đa số dưới dạng các alkaloid dị vòng đã được phân lập.

- Bên cạnh các nhóm hợp chất chính đã được đề cập ở trên, chi *Suaeda* còn chứa một số nhóm hợp chất khác như quinine, steroid, polysaccharide, acid béo...

1.1.3. Các nghiên cứu về hoạt tính sinh học từ chi *Suaeda*

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, các phân đoạn chiết hay nhóm hợp chất phenolic phân lập từ *Suaeda* thể hiện hoạt tính chống oxy hóa, hoạt tính kháng khuẩn của các phân đoạn kém phân cực hay các hợp chất thuộc nhóm alkaloid. Bên cạnh hoạt tính kháng viêm, bảo vệ gan hay gây độc tế bào ung thư, một số các công bố còn cho thấy chi *Suaeda* thể hiện các hoạt

tính sinh học khác như tác dụng hạ đường huyết, kháng ký sinh trùng, giảm đau, tan huyết khối.

1.1.4. Đặc điểm thực vật học loài *Suaeda maritima*

Suaeda maritima (L.) Dumort hay còn được biết với một số tên địa phương là phỉ điệp biển, rau nhót biển, là loài cây bụi nhỏ ưa mặn. có phân bố rộng khắp ở các vùng ngập mặn trên thế giới chẳng hạn các vùng ven biển có khí hậu nhiệt đới, xích đạo và cận xích đạo của các châu lục. Qua điều tra sơ bộ ở Việt Nam, phỉ điệp biển đã được tìm thấy ở các tỉnh Thái Bình, Nam Định, Nghệ An và Hà Tĩnh... rải rác trên các cánh đồng muối, ven các đầm lầy và ao tôm. Kể từ năm 1999 đến nay, đã có 11 nghiên cứu trên thế giới về thành phần hóa học, hoạt tính sinh học và dược lý của loài *S. maritima*. Theo đó, thành phần hóa học của *S. maritima* phần lớn là các hợp chất phenolic (phenylpropanoid, flavonoid) và một số ít các nhóm hợp chất khác như tinh dầu, sterol... Các nghiên cứu trên thế giới vẫn tập trung chủ yếu vào việc phân lập thêm các hợp chất chứa nhóm phenolic và khảo sát hoạt tính sinh học của chúng, tuy nhiên các nghiên cứu chuyên sâu về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của chi *Suaeda*, hay loài *S. maritima* vẫn còn nhiều hạn chế so với tiềm năng sinh học của nó.

1.2. Tổng quan về chi *Derris* và loài *cóc kèn nước*

1.2.1. Giới thiệu chung

Chi *Derris* là chi chứa khoảng 160 loài dây leo thuộc họ Đậu (Fabaceae) được tìm thấy ở các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới. Chi *Derris* tại Việt Nam hiện có 21 loài, trong số đó loài *Derris elliptica* (dây mật, thuốc cá) và *Derris trifoliata* (cóc kèn nước) được sử dụng phổ biến nhất.

1.2.2. Các nghiên cứu về thành phần hóa học từ chi *Derris*

Kết quả nghiên cứu từ chi *Derris* cho thấy có khoảng 240 các hợp chất được tách chiết từ chi này, thành phần chính bao gồm:

- *Các hợp chất rotenoid*: 30 hợp chất rotenoid với cấu trúc khung của các hợp chất này có thể chia thành: nhóm khung có liên kết đôi giữa hai

vòng B và C, nhóm khung có cấu trúc lập thể hình học giữa C-6a và C-12a là *cis/trans* và nhóm có cấu trúc mở vòng C.

- Các hợp chất flavonoid lớp chất quan trọng chính được tìm thấy trong chi *Derris*, bao gồm 56 hợp chất flavonoid và dẫn xuất, 75 hợp chất isoflavonoid, 12 chalcone và 23 hợp chất pterocarpan đã được ghi nhận từ các loài *D. elliptica*, *D. eriocarpa*, *D. trifoliata*, *D. scandens*, *D. laxiflora*...

- Bên cạnh đó chi *Derris* còn chứa một số nhóm hợp chất khác như triterpenoid, coumarin, neolignan, megastigmane và dẫn xuất phenolic.

1.2.3. Các nghiên cứu về hoạt tính sinh học từ chi *Derris*

Hoạt tính sinh học của chi *Derris* rất đa dạng, bao gồm hoạt tính trừ sâu, chống oxy hóa, kháng khuẩn, kháng nấm, hạ đường huyết và gây độc tế bào. Trong đó hoạt tính nổi bật nhất là khả năng gây độc trên nhiều loại tế bào ung thư đường mật, ung thư gan, ung thư biểu mô vòm họng (KB), ung thư biểu mô tuyến vú (MCF-7) và ung thư biểu mô phổi ở người.

1.2.4. Đặc điểm thực vật học loài cóc kèn nước

Đây cóc kèn có tên gọi khác là cóc kèn nước và tên khoa học là *Derris trifoliata* Lour. Đây là loại cây ưa sáng, ưa ẩm, thường mọc lẫn trong các lùm bụi, dọc theo các kênh rạch nước lợ hoặc nước mặn. Nghiên cứu trong nước về thành phần hóa học và tác dụng sinh học của chi *Derris* nói chung hay với cụ thể loài *D. trifoliata* còn rất hạn chế. Trong đó, nghiên cứu về loài *D. trifoliata* tập trung vào hai hướng chính: nghiên cứu về phân bố của loài *D. trifoliata* và nghiên cứu chiết xuất rotenone. Cho đến nay, mới chỉ có 27 hợp chất có trong thành phần hóa học của loài *D. trifoliata* đã được công bố từ 15 tài liệu trên thế giới, bao gồm 16 rotenoid, 09 hợp chất flavonoid và dẫn xuất, 02 hợp chất neolignane. Như vậy thành phần chính của loài này là các lớp chất rotenoid và flavonoid (chiếm khoảng 93% các hợp chất đã được công bố) tính đến thời điểm năm 2025.

Hoạt tính sinh học nổi bật của loài *D. trifoliata* là hoạt tính hoạt tính gây độc tế bào, khả năng diệt ấu trùng mạnh, khả năng chống gốc oxy hóa, hoạt tính kháng khuẩn và kháng viêm. Điều này mở ra nhiều định hướng nghiên cứu ứng dụng trong y dược học của chi *Derris* nói chung và của loài *D. trifoliata* nói riêng trong đời sống hiện đại.

CHƯƠNG 2. THỰC NGHIỆM VÀ KẾT QUẢ

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu phi điệp biển được thu thập tại vườn quốc gia Xuân Thủy, Nam Định (nay thuộc tỉnh Ninh Bình) vào tháng 5 năm 2023. Mẫu được thu thập để xác định tên khoa học vào tháng 5 năm 2024 và được xác định tên khoa học bởi TS. Nguyễn Thế Cường, Viện Sinh thái và Tài nguyên sinh vật, VAST. Mẫu tiêu bản phi điệp biển (NCCT-P103) được lưu giữ tại Viện Hóa học, VAST.

Mẫu cóc kèn nước được thu thập tại vườn quốc gia Xuân Thủy, Nam Định (nay thuộc tỉnh Ninh Bình) vào tháng 5 năm 2024 và được xác định tên khoa học bởi TS. Nguyễn Thế Cường, Viện Sinh thái và Tài nguyên sinh vật, VAST. Mẫu tiêu bản cóc kèn nước (NCCT-P127) được lưu giữ tại Viện Hóa học, VAST.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp phân lập các hợp chất :

Phối hợp các phương pháp sắc ký: sắc ký lớp mỏng (TLC), sắc ký cột (CC), sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

Phương pháp xác định cấu trúc:

Phương pháp chung là kết hợp các thông số vật lý với các phương pháp phổ hiện đại gồm: Phổ khối lượng phân giải cao (HR-ESI-MS), phổ cộng hưởng từ nhân (NMR), phổ lưỡng sắc tròn (CD), độ quay cực ($[\alpha]_D$).

Phương pháp đánh giá hoạt tính sinh học:

+ Đánh giá hoạt tính gây độc dòng tế bào ung thư được thử nghiệm tại Phòng Thử nghiệm sinh học – Viện Công nghệ sinh học – Viện Hàn lâm KH và CN Việt Nam. Phương pháp thử độ độc tế bào *in vitro* được thực hiện theo phương pháp của Skekan (1990). Giá trị IC₅₀ (nồng độ ức chế 50% sự phát triển) sẽ được xác định nhờ vào phần mềm máy tính TableCurve 2Dv4.

+ Đánh giá khả năng ức chế sản sinh NO *in vitro* bằng cách kiểm tra mức độ gây độc của các mẫu phân tích tới tế bào RAW 264.7 được kích hoạt bởi LPS theo phương pháp MTT. Phương pháp này được miêu tả bởi Tim Mosmann năm 1983. Giá trị IC₅₀ được xác định theo phương pháp hồi quy phi tuyến tính bằng mô hình sigmoid trên phần mềm Graphpad Prism 8.0 dựa trên kết quả tỷ lệ phần trăm ức chế ở các nồng độ khác nhau.

Phương pháp xác định cấu hình tuyệt đối của monosaccharide

Phương pháp chung:

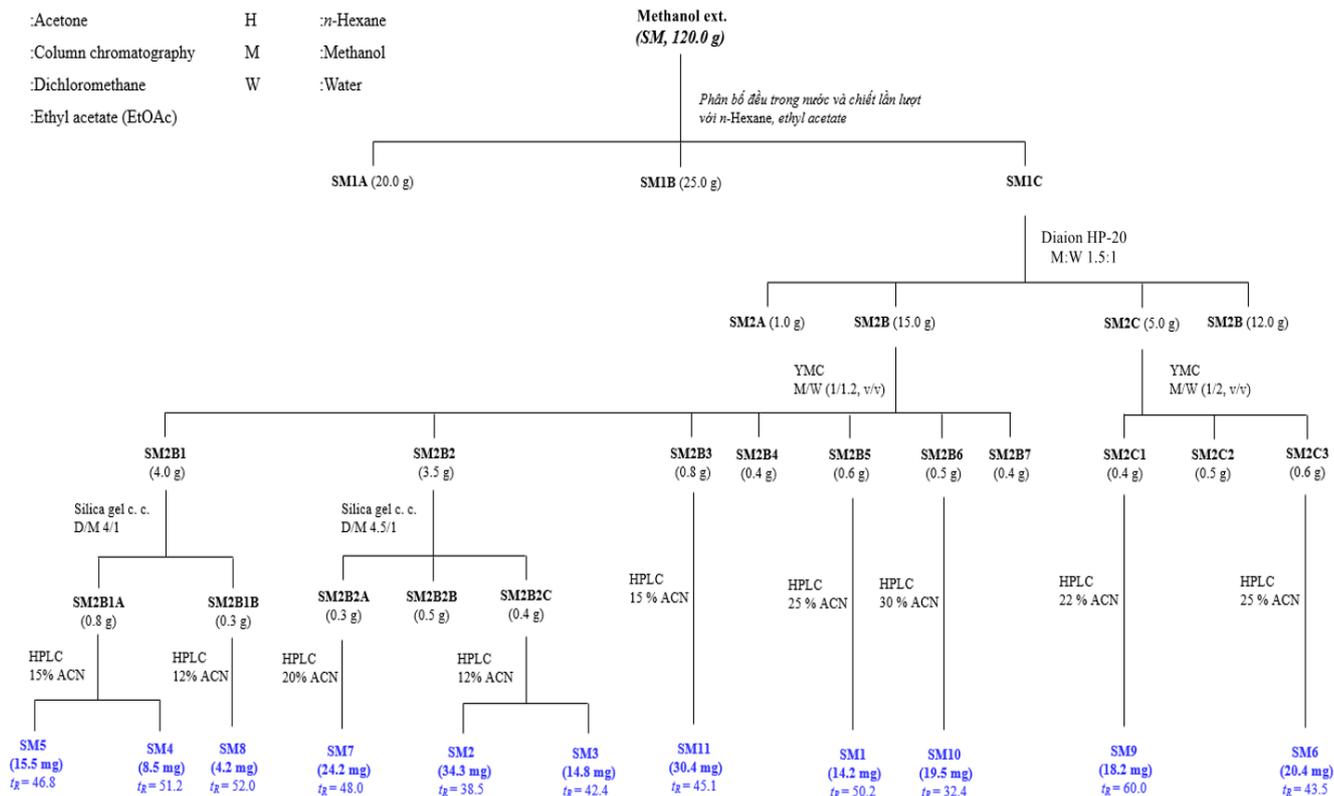
- Hợp chất được hòa tan trong dung dịch acid HCl 1,0 M pha trong dioxane/nước (1/1, v/v) sau đó đun cách thủy ở 80°C trong 3 giờ. Dung dịch acid sau đó được trung hòa bằng bạc carbonate và lọc bỏ kết tủa.

- Dung dịch thu được sau đó được cô cạn bằng dòng khí nitrogen. Hòa phần cạn thu được trong 1,0 mL nước và chiết với chloroform (ba lần, mỗi lần 1 mL). Thu lấy lớp nước và tiếp tục cô cạn dưới dòng khí nitrogene. Các đơn vị monosaccharide ở phần cạn được kiểm tra và so sánh với đường chuẩn bằng sắc ký bản mỏng và được tinh chế bằng sắc ký bản mỏng điều chế trên bản silica gel tráng sẵn.

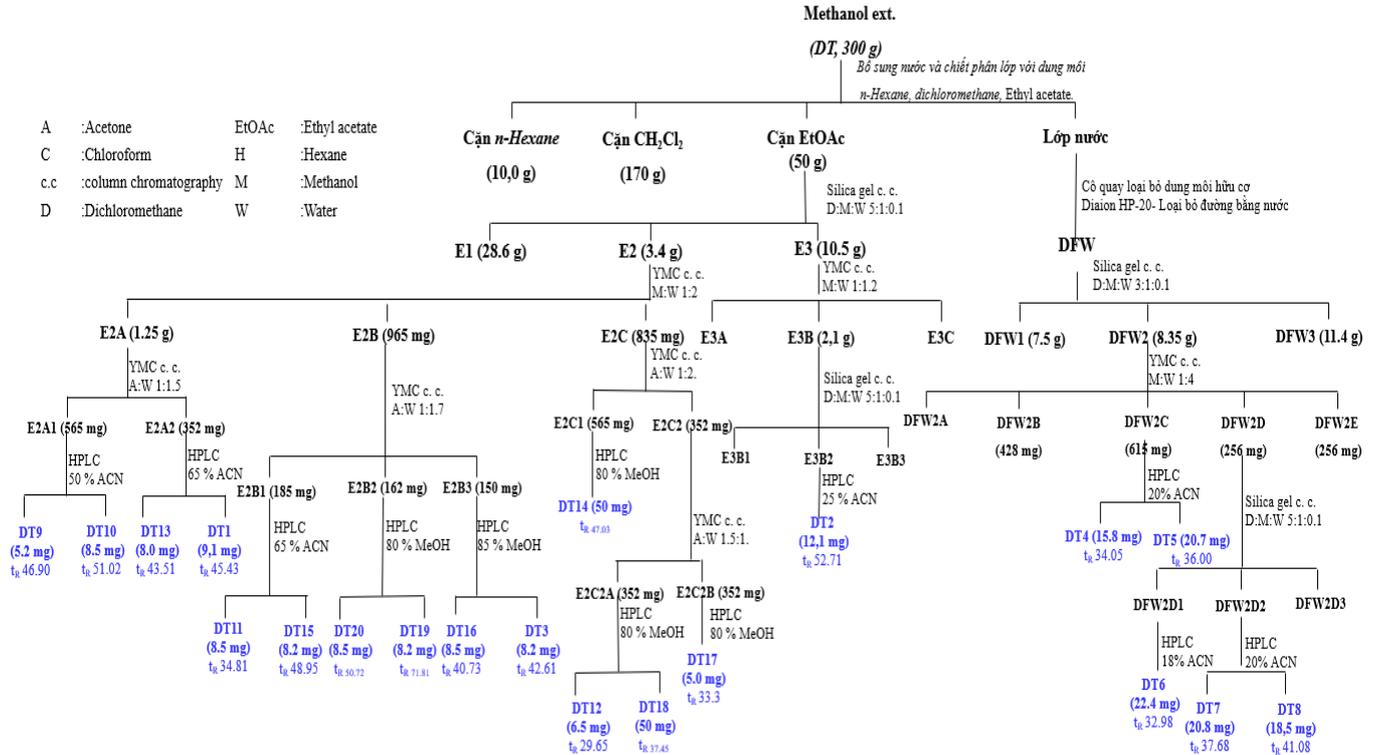
- Tiến hành đo độ quay cực của các monosaccharide trong nước nhận được các giá trị tương ứng và so sánh với các tài liệu tham khảo

2.3. Phân lập các hợp chất

- A :Acetone
 c.c :Column chromatography
 D :Dichloromethane
 E :Ethyl acetate (EtOAc)
- H :n-Hexane
 M :Methanol
 W :Water



Hình 2.1. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ loài phi điệp biển



Hình 2.2. Sơ đồ phân lớp các hợp chất từ loài cóc kèn nước

2.4. Kết quả thử hoạt tính sinh học của các hợp chất phân lập được từ loài phi điệp biển và loài cóc kèn nước

2.4.1. Kết quả thử hoạt tính ức chế sản sinh NO của các hợp chất phân lập từ loài phi điệp biển

Bảng 2.1. Kết quả thử hoạt tính ức chế sản sinh NO của các hợp chất phân lập từ loài phi điệp biển

Hợp chất	IC ₅₀ (μM)	Hợp chất	IC ₅₀ (μM)
SM1	66,5±3,1	SM7	>100
SM2	29,3±2,7	SM8	>100
SM3	67,3±2,8	SM9	>100
SM4	85,5±8,2	SM10	>100
SM5	65,7±4,0	SM11	>100
SM6	63,7±3,3	Dex	13,4±1,5

Dex: Dexamethasone làm chất đối chứng dương

2.4.2. Kết quả thử hoạt tính ức chế sản sinh NO của các hợp chất phân lập từ loài cóc kèn nước

Bảng 2.2. Kết quả thử hoạt tính ức chế sản sinh NO của các hợp chất phân lập từ loài cóc kèn nước

Hợp chất	IC ₅₀ (μM)	Hợp chất	IC ₅₀ (μM)
DT1	12,35±0,57	DT12	NĐ
DT2	22,06±1,15	DT13	11,87±1,02
DT3	>100	DT14	26,35±1,71
DT4	>100	DT15	25,91±0,96
DT5	>100	DT16	>100
DT6	NĐ	DT17	11,40±1,03
DT7	>100	DT18	18,39±0,95
DT8	>100	DT19	NĐ
DT9	NĐ	DT20	NĐ
DT10	NĐ	Dex	13,4±1,5
DT11	NĐ		

Dex: Dexamethasone làm chất đối chứng dương

2.4.3. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào ung thư của các hợp chất phân lập từ loài phi điệp biển

Bảng 2.3. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào ung thư của các hợp chất phân lập từ loài phi điệp biển

Hợp chất	IC ₅₀ (μM)	
	SK-LU-1	HepG2
SM1	>100	>100
SM2	>100	>100
SM3	54,29 ± 2,35	58,91 ± 3,23
SM4	68,97 ± 1,37	78,76 ± 2,70
SM5	63,15 ± 3,21	82,93 ± 2,55
Ellipticine	1,87 ± 0,20	1,67 ± 0,20

Ellipticine được sử dụng làm chất đối chứng dương

2.4.4. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào ung thư của các hợp chất phân lập từ loài cóc kèn nước

Bảng 2.4. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào ung thư của các hợp chất phân lập từ loài cóc kèn nước

Hợp chất	IC ₅₀ (μM)		Hợp chất	IC ₅₀ (μM)	
	SK-LU-1	HepG2		SK-LU-1	HepG2
DT1	77,28 ± 6,57	70,88 ± 2,38	DT12	>100	>100
DT2	>100	>100	DT13	28,89 ± 1,70	23,59 ± 1,07
DT3	>100	>100	DT14	>100	>100
DT4	>100	>100	DT15	>100	>100
DT5	>100	>100	DT16	>100	>100
DT6	>100	>100	DT17	>100	>100
DT7	>100	>100	DT18	>100	>100
DT8	>100	>100	DT19	13,71 ± 0,95	10,04 ± 0,52
DT9	20,19 ± 1,98	34,85 ± 2,89	DT20	8,52 ± 0,29	7,11 ± 0,23
DT10	60,24 ± 5,25	40,84 ± 3,01	Ellipticine	1,38 ± 0,12	1,26 ± 0,08
DT11	89,46 ± 7,64	95,90 ± 4,12			

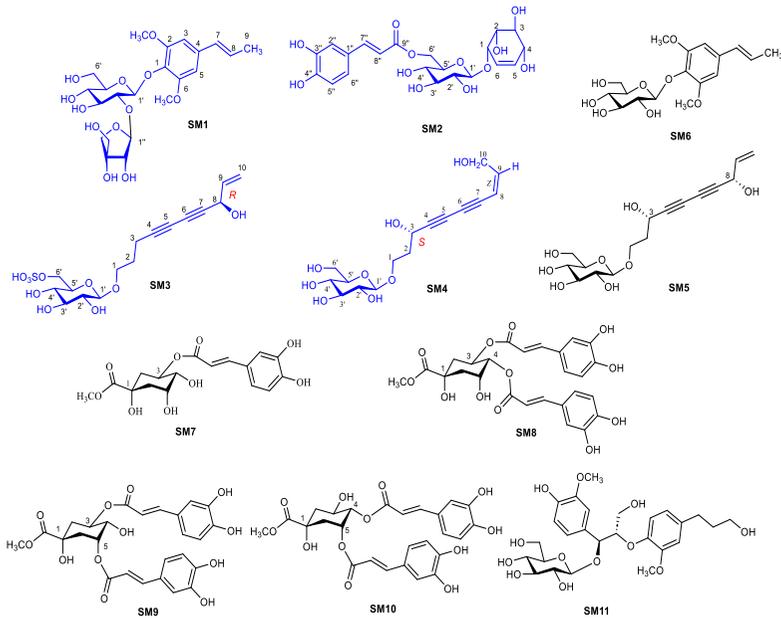
Ellipticine được sử dụng làm chất đối chứng dương

CHƯƠNG 3. THẢO LUẬN KẾT QUẢ

3.1. Các hợp chất phân lập từ loài phi điệp biển

3.1.1 Các hợp chất phân lập từ loài phi điệp biển

Từ loài phi điệp biển đã phân lập và xác định được cấu trúc của 11 hợp chất (**SM1-SM11**), trong đó, 4 hợp chất mới được đặt tên là suaedama A-D (**SM1-SM4**), 7 hợp chất đã biết bao gồm: (1,3*S*,8*S*)-trihydroxydec-9-en-4,6-diyne 1-*O*- β -D-glucopyranoside (**SM5**), acantrifoside E (**SM6**), methyl chlorogenate (**SM7**), methyl 3,4-di-*O*-caffeoylquininate (**SM8**), methyl 3,5-di-*O*-caffeoylquininate (**SM9**), methyl 4,5-di-*O*-caffeoylquininate (**SM10**) và (7*S*,8*S*)-*threo*-4,9,9'-trihydroxy-3,3'-dimethoxy-8-*O*-4'-neolignan-7-*O*- β -D-glucopyranoside (**SM11**).

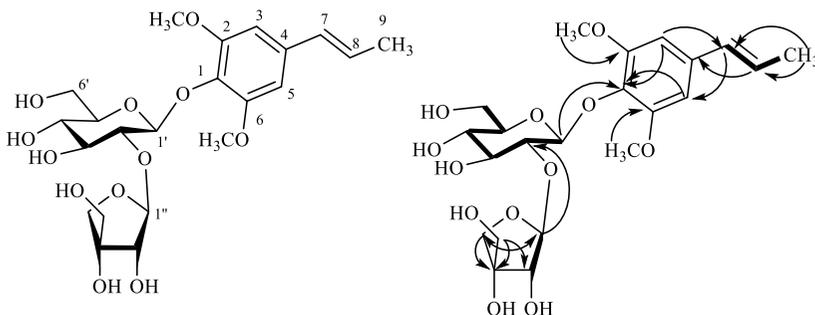


Hình 3.1 Cấu trúc hóa học các hợp chất được phân lập từ loài phi điệp biển

- Hợp chất **SM1**, **SM2**, **SM6-SM11** đều thuộc nhóm phenolic gồm: các hợp chất phenylpropanoid glycoside (**SM1** và **SM6**), caffeoyl polyhydroxycyclohexen glycoside (**SM2**), methyl caffeoyl quinate (**SM7-SM10**), và neoligan (**SM11**).

- Hợp chất **SM3-SM5** là các hợp chất có khung dạng deca-4,6-diyne glucoside, trong đó, các hợp chất **SM3-SM4** là các hợp chất mới, được hình thành bởi sự chuyển vị nối đôi hay sự hydrat hóa nguyên tử cacbon no trên mạch deca-4,6-diyne. Hợp chất **SM5** là hợp chất đã biết được phân lập từ loài *Artemisia capillaris* và lần đầu được phân lập từ loài phi điệp biển.

3.1.2. Hợp chất **SM1**: Suaedama A (hợp chất mới)



Hình 3.2. Cấu trúc và các tương tác của hợp chất **SM1**

Hợp chất **SM1** thu được dưới dạng bột vô định hình màu trắng. Trên phổ hồng ngoại FT-IR của hợp chất **SM1** nhận thấy các băng sóng đặc trưng cho nhóm chức hydroxy, liên kết đôi olefin và nhóm chức C-O-C lần lượt tại 3404, 1586, 1462, và 1070 cm^{-1} . Phân tích phổ khối lượng phân giải cao của **SM1** nhận thấy xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 511,1779 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (tính toán lý thuyết cho ion $[\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_{12}\text{Na}]^+$ là 511,1786, sai số $\Delta=-1,4$ ppm) cho phép xác định công thức phân tử của hợp chất này là $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_{12}$, tương ứng với 7 đơn vị về độ bất bão hòa. Trên phổ $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, kết hợp với

HSQC và ^1H - ^1H COSY của **SM1** cho phép quy kết các mảnh cấu trúc bao gồm: một vòng benzene thế bốn vị trí có cấu trúc đối xứng thông qua các tín hiệu proton và carbon tại $\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$: 134,9 (C-1), 154,5 (C-2 và C-6), 105,0 (C-3 và C-5)/6,67 (2H, s), 135,9 (C-4); một liên kết đôi ở dạng đồng phân hình học *trans* với giá trị hằng số 3J của proton đặc trưng (16,2 Hz) tại $\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$: 132,1 (C-7)/6,36 (1H, d, $J = 16,2$ Hz) và 126,2 (C-8)/6,23 (1H, dq, $J = 16,2, 7,8$ Hz); một nhóm methyl bậc hai tại $\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$: 18,5 (C-9)/1,88 (3H, d, $J = 7,8$ Hz); và hai nhóm methoxy tại $\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$: 57,0/3,86 (6H, s)]. Các tín hiệu phổ này cho phép xác định hợp chất **SM1** có cấu trúc phần aglycone là 4-[(1E)-1-propen-1-yl]-2,6-dimethoxyphenol, tương tự với aglycone của hợp chất acantrifoside E. Các tín hiệu phổ NMR của **SM1** nhận thấy khác biệt so với các tín hiệu phổ NMR của hợp chất acantrifoside E bởi sự xuất hiện thêm các tín hiệu của một đơn vị đường pentose tại δ_{C} 110,4 (CH)/ δ_{H} 5,49, δ_{C} 78,1 (CH)/ δ_{H} 4,03, δ_{C} 80,9 (C), δ_{C} 75,6 (CH₂)/ δ_{H} 4,06 và 3,71, và δ_{C} 66,4 (CH₂)/ δ_{H} 3,73 và 3,62, trong đó các tín hiệu của carbon carbinol bậc ba tại δ_{C} 80,9 và tín hiệu của carbon anomer tại δ_{C} 110,4 cho phép xác định đơn vị đường này là apiofuranosyl. Đồng thời tín hiệu proton anomer tại δ_{H} 5,49 (1H, br s) cũng cho thấy liên kết β -apiofuranoside. Trên phổ HMBC của **SM1** nhận thấy các tương tác gồm: tương tác từ H₃-9 tới C-7/C-8, tương tác từ H-7 tới C-3/C-4/C-5, tương tác từ H-3/H-5 tới C-1/C-4/C-7, tương tác từ proton của nhóm methoxy tới C-2/C-3, tương tác từ proton anomer của glucose H-1' (δ_{H} 5,10) tới C-1 (δ_{C} 134,9), và tương tác từ proton anomer của apiose H-1'' (δ_{H} 5,49) tới C-2' (δ_{C} 78,7) cho phép quy kết cấu trúc của hợp chất **SM1** với nhóm apiose liên kết với mảnh cấu trúc acantrifoside E tại C-2'. Mặt khác, tín hiệu carbon của C-2' dịch chuyển về vùng trường thấp, đồng thời trên phổ COSY cũng quan sát

được tương tác giữa H-1' và H-2' cũng khẳng định nhóm apiose liên kết tại C-2'. Như vậy, từ các phân tích phổ trên khẳng định cấu trúc của **SM1** gồm aglycone 4-[(1*E*)-1-propen-1-yl]-2,6-dimethoxyphenol liên kết với glucose tại C-1 (mảnh cấu trúc acantrifoside E) và nhóm apiofuranosyl liên kết với đơn vị đường glucose tại C-2'. Giá trị hằng số tương tác J của các tín hiệu proton anomer $J = 7,5$ Hz (với đơn vị đường glucose) và $J \sim 0$ Hz (br s, với đơn vị đường apiose) lần lượt tại δ_{H} 5,10 và 5,49 đã khẳng định các liên kết β -glycoside, tương tự như được công bố trước đây, chẳng hạn ở hợp chất 4-[(1*E*)-1-propen-1-yl]phenyl 1-*O*- β -D-apiofuranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranoside.

Bảng 3.1. Số liệu phổ NMR của hợp chất **SM1**

C	^{a,b} δ_{C}	^{a,c} δ_{H} ($J = \text{Hz}$)	C	^{a,b} δ_{C}	^{a,c} δ_{H} ($J = \text{Hz}$)
1	134,9	-	4'	71,4	3,48 (t, 9,0)
2	154,5	-	5'	78,0	3,19 (m)
3	105,0	6,67 (s)	6'	62,6	3,74 (m)
4	135,9	-			3,65 (dd, 12,0, 5,0)
5	105,0	6,67 (s)	2'- <i>O</i> -Api		
6	154,5	-	1''	10,4	5,49 (br s)
7	132,1	6,36 (br d, 16,0)	2''	78,1	4,03 (br s)
8	126,2	6,23 (dq, 16,0, 8,0)	3''	80,9	-
9	18,5	1,88 (d, 8,0)	4''	75,6	4,06 (d, 10,0)
1- <i>O</i> -Glc					3,71 (d, 10,0)
1'	102,8	5,10 (d, 7,5)	5''	66,4	3,73 (m)
2'	78,7	3,71 (dd, 9,0,7,5)			3,62 (d, 11,0)
3'	78,7	3,56 (t, 9,0)	OCH ₃	57,0	3,86 (s)

^aĐo trong CD₃OD, ^b125MHz, ^c500MHz.

Thủy phân trong môi trường acid hợp chất **SM1** để khẳng định nhóm monosaccharide theo phương pháp đã được trình bày trong mục 2.2. Kết quả thủy phân hợp chất **SM1** thu được D-glucose (0,9 mg) $[\alpha]_D^{25} : = +48,0$ (*c* 0,08, H₂O), tài liệu tham khảo $[\alpha]_D^{25} : = +44,0$; và D-apiose (0,6 mg) $[\alpha]_D^{25} : = +8,8$ (*c* 0,05, H₂O) tài liệu tham khảo $[\alpha]_D^{25} : = +6,4$. Như vậy, hợp chất **SM1** được xác định là 4-[(1*E*)-1-propen-1-yl]-2,6-dimethoxyphenyl 1-*O*- β -D-apiofuranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranoside, qua tra cứu cho thấy đây là hợp chất có cấu trúc hóa học mới và được đặt tên là suaedama A.

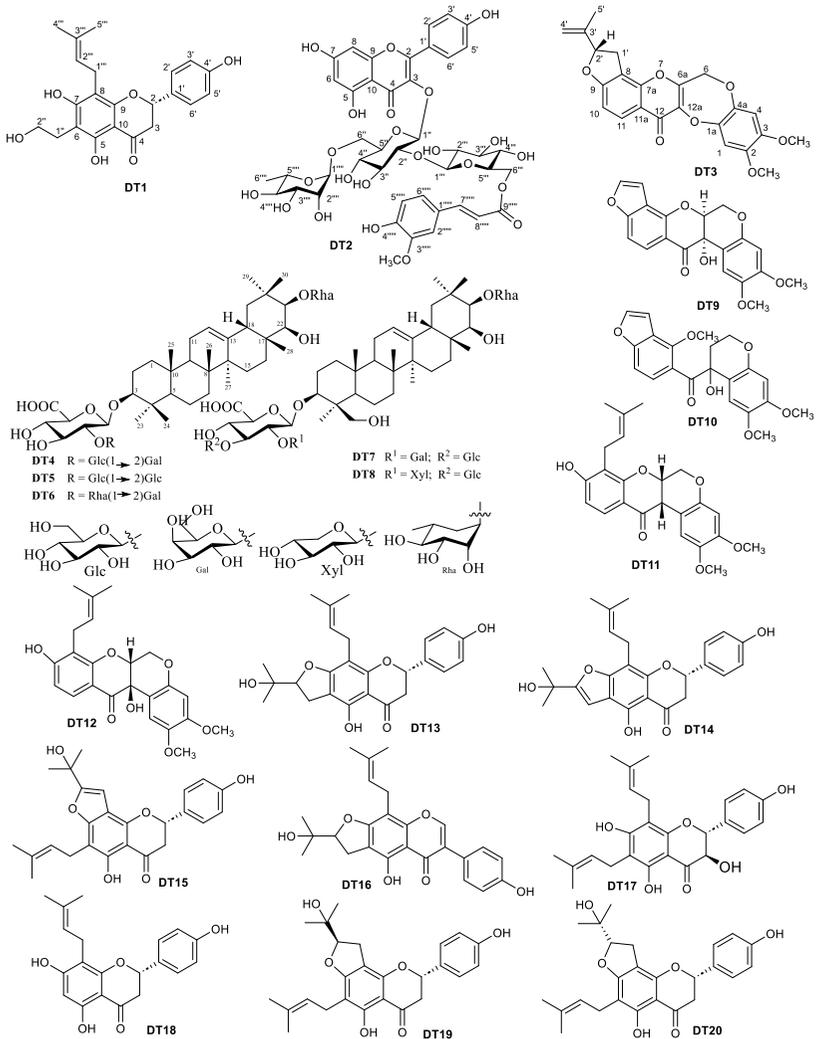
3.2. Các hợp chất phân lập từ loài cóc kền nước

3.2.1 Các hợp chất phân lập từ loài cóc kền nước

Từ loài cóc kền nước đã phân lập và xác định được cấu trúc của 20 hợp chất, trong đó trong đó có 8 hợp chất mới: (2*S*)-6-(2-hydroxyethyl)-8-(3-methylbut-2-en-1-yl)-5,7,4'-trihydroxy flavanone (**DT1**), kaempferol 3-*O*-[6-*O*-(*E*)-feruloyl]- β -D-glucopyranosyl]-(1 \rightarrow 2)-*O*-[α -L-rhamnopyranosyl (1 \rightarrow 6) β -D-glucopyranoside (**DT2**), (+)-13-homo-13-oxa-6a,12a-dehydrorotenone (**DT3**), derristrifoside A-E (**DT4-DT8**) và 12 hợp chất đã biết: 6 α ,12 α -12a-hydroxyelliptone (**DT9**), derrisfolin B (**DT10**), rotenonic acid (**DT11**), *cis*-12a-hydroxyrot-2-enonic acid (**DT12**), (2*S*)-lonchocarpol D (**DT13**), derriflavanone C (**DT14**), lupinenol (**DT15**), euchrenone B₁₀ (**DT16**), 6,8-diprenylaromadendrin (**DT17**), (-)-8-prenylnaringenin (**DT18**), lonchocarpol C₁ (**DT19**) và lonchocarpol C₂ (**DT20**).

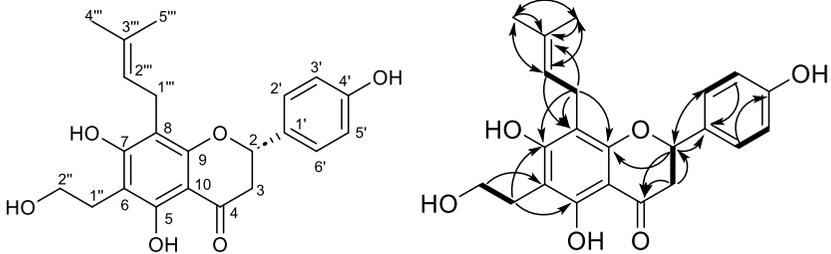
Về cấu trúc hóa học của các hợp chất **DT4-DT8**, đều thuộc nhóm chất khung olean triterpene saponin; hợp chất **DT3** và **DT9-DT12** là các hợp chất rotenoid; các hợp chất **DT1**, **DT2**, **DT13-DT20** là các

hợp chất flavonoid. Các nhóm hợp chất này đều là nhóm chất đặc trưng cho chi *Derris*.



Hình 3.3. Cấu trúc hóa học các hợp chất được phân lập từ loài cóc kền nước

3.2.2. Hợp chất DT1: (hợp chất mới)



Hình 3.4. Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC ($H \rightarrow C$), COSY ($H-H$) chính của hợp chất DT1

Hợp chất **DT1** thu được dưới dạng bột vô định hình màu vàng nhạt. Trên phổ hồng ngoại FT-IR của hợp chất **DT1** nhận thấy các băng sóng đặc trưng cho nhóm chức hydroxy, ketone, liên kết đôi olefin và nhóm chức C-O-C lần lượt tại 3227, 1635, 1467 và 1047 cm^{-1} . Phân tích phổ khối lượng phân giải cao của **DT1** nhận thấy xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 385,1633 $[M+H]^+$ (tính toán lý thuyết cho ion $[C_{22}H_{25}O_6]^+$ là 385,1646, sai số $\Delta = -3,4$ ppm) cho phép xác định công thức phân tử của hợp chất này là $C_{22}H_{24}O_6$, tương ứng với 11 đơn vị về độ bất bão hòa.

Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **DT1** cho thấy sự hiện diện của vòng thơm thế ở vị trí para [δ_{H} 7,31 (2H, d, $J = 8,4$ Hz) và 6,83 (2H, d, $J = 8,4$ Hz)], một nhóm isoprenyl [δ_{H} 3,23 (2H, d, $J = 6,6$ Hz, H-1'''), 5,15 (1H, t, $J = 6,6$ Hz, H-2'''), 1,61 và 1,59 (mỗi nhóm 3H, s)], và một nhóm hydroxyethyl [δ_{H} 2,86 (2H, t, $J = 6,6$ Hz, H-1'') và 3,74 (2H, t, $J = 6,6$ Hz, H-2'')]. Ngoài ra, nhóm methylene sp^3 [δ_{H} 2,70 (dd, $J = 16,8, 12,6$ Hz, H-3_{ax}) và 3,05 (dd, $J = 16,8, 3,0$ Hz, H-3_{eq}) và proton methine carbinol sp^3 ở δ_{H} 5,27 (dd, $J = 12,6, 3,0$ Hz, H-2) cũng gợi ý một hợp chất khung flavanone. Tín hiệu từ phổ $^{13}\text{C-NMR}$ và HSQC của hợp chất **DT1** cho phép quy kết các mảnh cấu trúc bao

gồm: một flavanone (15C) mang nhóm isoprenyl [δ_C 22,9 (CH₂, C-1'''), 124,1 (CH, C-2'''), 131,6 (C, C-3'''), 25,9 (CH₃, C-4'''), 17,9 (CH₃, C-5''')], và một nhóm hydroxyethyl [δ_C 26,4 (CH₂, C-1'') và 63,4 (CH₂, C-2''), đây là dạng khung chất flavanone prenylated mang nhóm hydroxyethyl (laxiflorin) đã được tìm thấy trong *Derris laxiflora* trước đây.

Bảng 3.2. Số liệu phổ NMR của hợp chất **DT1**

C	^{a,b} δ_C	^{a,c} δ_H (độ bội, $J = \text{Hz}$)	C	^{a,b} δ_C	^{a,c} δ_H (độ bội, $J = \text{Hz}$)
2	80,1	5,27 (dd, 12,6, 3,0)	3'	116,3	6,83 (d, 8,4)
3	44,0	2,70 (dd, 16,8, 12,6) 3,05 (dd, 16,8, 3,0)	4'	158,8	-
			5'	116,3	6,83 (d, 8,4)
4	198,2	-	6'	128,9	7,31 (d, 8,4)
5	160,6	-	1''	26,4	2,86 (t, 6,0)
6	107,7	-	2''	63,4	3,74 (t, 6,0)
7	165,3	-	1'''	22,9	3,23 (d, 6,6)
8	109,5	-	2'''	124,1	5,15 (t, 6,6)
9	159,9	-	3'''	131,6	-
10	103,2	-	4'''	25,9	1,62 (s)
1'	131,5	-	5'''	17,9	1,59 (s)
2'	128,9	7,31 (d, 8,4)			

^aĐo trong CD₃OD, ^b150MHz, ^c600MHz.

Các tín hiệu phổ NMR của **DT1** kết hợp với phổ ¹H-¹H COSY và HMBC cho thấy dữ liệu của **DT1** tương tự như dữ liệu tương ứng của lonchocarpol A, ngoại trừ dữ liệu bổ sung của nhóm hydroxyethyl tại C-6, được xác nhận thêm bởi các tương quan HMBC từ H-2'' (δ_H 3,74) đến C-1'' (δ_C 26,4)/C-6 (δ_C 107,7) và từ H-

1'' (δ_H 2,86) đến C-5 (δ_C 160,6)/C-6 (δ_C 107,7)/C-7 (δ_C 165,3). Nhóm isoprenyl liên kết với C-8 được xác định bằng tương quan HMBC từ H-1''' (δ_H 3,23) đến C-7 (δ_C 165,3)/C-8 (δ_C 109,5)/C-9 (δ_C 159,9). Cấu hình tuyệt đối của **DT1** được xác định bằng phổ ECD cho thấy hiệu ứng Cotton âm ở 293 nm khẳng định cấu hình tuyệt đối của hợp chất này là 2*S*. Như vậy, **DT1** là một hợp chất mới có tên là (2*S*)-6-(2-hydroxyethyl)-8-(3-methylbut-2-en-1-yl)-5,7,4'-trihydroxy flavanone, tên thường gọi demethoxy laxiflorin.

3.3. Hoạt tính sinh học của các hợp chất

3.3.1 Hoạt tính sinh học của các hợp chất phân lập từ loài phi điệp biển

+ Kết quả thử hoạt tính ức chế sản sinh NO của 11 hợp chất phân lập được từ loài *S. maritima* cho thấy các hợp chất **SM1-SM11** (100 μ M) được coi là không gây chết tế bào ở mức có ý nghĩa thống kê (phần trăm tế bào sống từ 79,22% tới 94,44%), do đó các kết quả đánh giá mức độ ức chế sản sinh NO không bị ảnh hưởng hoặc gây ra do quá trình các chất thử nghiệm gây chết tế bào. Cũng ở nồng độ 100 μ M, các hợp chất **SM1-SM11** gây ức chế sản sinh NO với giá trị phần trăm ức chế từ 37,25% tới 77,02%. Các hợp chất **SM1-SM6**, thể hiện tác dụng ức chế sản sinh NO với giá trị phần trăm ức chế cao nhất và lớn hơn 50%, dao động trong khoảng 52,79 ~ 77,02%. Do vậy, các hợp chất này tiếp tục được nghiên cứu tác dụng ức chế sản sinh NO theo nồng độ để tính toán giá trị IC_{50} .

Kết quả cho thấy, hợp chất **SM1-SM6** gây ức chế NO với giá trị IC_{50} lần lượt là 66,5 μ M, 29,3 μ M, 85,5 μ M, 65,7 μ M, 63,7 μ M và 67,3 μ M so với đối chứng dương dexamethasone là 13,4 μ M. Kết quả cho thấy các hợp chất phenylpropene glycoside (**SM1** và **SM6**), dẫn xuất polyhydroxycyclohexene glycoside

(**SM2**) và glucoside acetylenic (**SM3-SM5**) thể hiện dụng ức chế NO của loài phi diệp biển.

+ Các hợp chất **SM1-SM5** được thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào ung thư trên hai dòng tế bào SK-LU-1 và HepG2: hợp chất **SM1** và **SM2** không thể hiện hoạt tính gây độc tế bào thử nghiệm ($IC_{50} > 100\mu M$); **SM3-SM5** thể hiện hoạt tính gây độc trên cả hai dòng tế bào thử nghiệm với giá trị IC_{50} dao động từ 54,29 ~ 82,93 μM .

3.3.2. Hoạt tính sinh học của các hợp chất phân lập từ loài cóc kèn nước

+ Kết quả thử hoạt tính ức chế sản sinh NO của 20 hợp chất phân lập được từ loài cóc kèn nước cho thấy các hợp chất **DT2-DT5**, **DT7**, **DT8**, **DT14-DT18** (100 μM) được coi là không gây chết tế bào ở mức có ý nghĩa thống kê (phần trăm tế bào sống từ 86,37% tới 99,75%). Do đó các kết quả đánh giá mức độ ức chế sản sinh NO không bị ảnh hưởng hoặc gây ra do quá trình các chất thử nghiệm gây chết tế bào khi tiến hành ở nồng độ này hay các nồng độ pha loãng (<100 μM). Ngược lại, các hợp chất **DT1**, **DT6**, **DT9-DT13**, **DT19**, và **DT20** gây chết tế bào RAW264.7 ở nồng độ cao nhất (100 μM) nên tiếp tục được đánh giá ảnh hưởng của chúng tới mức độ sống sót của tế bào RAW264.7 ở nồng độ pha loãng hơn như 20, 4, 0,8, 0,16, 0,032 μM nhằm đánh giá khả năng ức chế sản sinh NO của các hợp chất này ở mức nồng độ pha loãng. Tuy nhiên, ngoại trừ hợp chất **DT1** và **DT13**, các hợp chất **DT6**, **DT9-DT12**, **DT19**, và **DT20** khi pha loãng tới nồng độ để chúng không gây chết tế bào RAW264.7 thì các hợp chất này đều không thể hiện tác dụng ức chế sản sinh NO ở mức độ đáng xem xét (giá trị phần trăm ức chế > 50%). Các hợp chất **DT1-DT5**, **DT7**, **DT8**, **DT13-DT18** ở nồng độ thử nghiệm cao nhất (100 μM hoặc 20 μM) đều không gây chết tế bào ở mức có ý

nghĩa thống kê và thể hiện tác dụng ức chế sản sinh NO với các giá trị phần trăm ức chế từ 23,02% tới 98,99%. Trong đó các hợp chất **DT1**, **DT2**, **DT13-DT15**, **DT17** và **DT18** thể hiện giá trị phần trăm ức chế trên 50% tiếp tục được đánh giá khả năng ức chế NO ở các nồng độ khác nhau để xác định giá trị IC_{50} .

Kết quả cho thấy, hợp chất **DT1**, **DT2**, **DT13-DT15**, **DT17**, **DT18** gây ức chế NO với giá trị IC_{50} 11,40 ~ 26,35 μ M. Từ kết quả trên có thể thấy các hợp chất **DT1**, **DT2**, **DT13-DT15**, **DT17**, **DT18** đều có khung cấu trúc flavonoid prenylated là thành phần thể hiện dụng ức chế NO của loài cóc kèn nước, trong đó hợp chất **DT1**, **DT13** và **DT17** có hoạt tính cao hơn so với chất đối chứng dexamethasone.

+ Các hợp chất **DT1-DT20** được sàng lọc về tác dụng gây độc tế bào của chúng đối với các tế bào ung thư SK-LU-1 và HepG2. Kết quả cho thấy các hợp chất **DT9**, **DT13**, **DT19** và **DT20** thể hiện hoạt tính gây độc tế bào đối với cả tế bào SK-LU-1 và HepG2 với giá trị IC_{50} dao động từ 7,11 ~ 34,85 μ M. Các hợp chất **DT1**, **DT10** và **DT11** gây độc tế bào yếu (IC_{50} : 60,24~95,90 μ M).

KẾT LUẬN

Bằng cách sử dụng kết hợp các phương pháp sắc ký và các phương pháp phổ hiện đại đã phân lập và xác định cấu trúc 31 hợp chất: 11 hợp chất từ loài phi điệp biển (*Suaeda maritima*) và 20 hợp chất từ loài cóc kèn nước (*Derris trifoliata*); trong đó có **12 hợp chất mới**.

1. Kết quả nghiên cứu về thành phần hóa học

+ Từ loài phi điệp biển đã phân lập và xác định cấu trúc 11 hợp chất (**SM1-SM11**) bao gồm: 4 hợp chất mới được đặt tên là: sueadama A-D (**SM1-SM4**) và 7 hợp chất đã biết.

+ Từ loài cóc kèn nước đã phân lập và xác định cấu trúc 20 hợp chất (**DT1-DT20**), bao gồm: 8 hợp chất mới: (2*S*)-6-(2-hydroxyethyl)-8-(3-methylbut-2-en-1-yl)-5,7,4'-trihydroxyflavanone (**DT1**), kaempferol 3-*O*-[6-*O*-(*E*)-feruloyl- β -D-glucopyranosyl]-(1 \rightarrow 2)-*O*-[α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside] (**DT2**), (+)-13-homo-13-oxa-6a,12a-dehydro- rotenone (**DT3**), derristrifoside A-E (**DT4-DT8**) và 12 hợp chất đã biết.

2. Kết quả nghiên cứu về hoạt tính sinh học

+ Hợp chất **SM1-SM6** ức chế sự sản sinh NO với các giá trị IC₅₀ dao động từ 29,3 ~ 85,5 μ M.

+ Hợp chất **SM3-SM5** thể hiện hoạt tính gây độc trên cả hai dòng tế bào thử nghiệm SK-LU1-1 và HepG2 với giá trị IC₅₀ dao động từ 54,29 ~ 82,93 μ M. Các hợp chất còn lại không thể hiện hoạt tính này.

+ Các hợp chất **DT1, DT2, DT13-DT15, DT17, DT18** gây ức chế sản sinh NO với giá trị IC₅₀ dao động từ 11,40 ~ 26,35 μ M. Trong đó, hợp chất **DT1, DT13** và **DT17** có hoạt tính ức chế sản sinh NO mạnh hơn so với chất đối chứng dương dexamethasone (IC₅₀ 13,4 μ M).

+ Các **DT9, DT13, DT19** và **DT20** gây độc đối với cả hai dòng tế bào thử nghiệm SK-LU1-1 và HepG2 với giá trị IC₅₀ trong khoảng 7,11 ~ 34,85 μ M. Các hợp chất còn lại gây độc tế bào yếu (IC₅₀ = 60,24~95,90 μ M) hoặc không thể hiện hoạt tính (IC₅₀ > 100 μ M).

KIẾN NGHỊ

Tiếp tục nghiên cứu sâu hơn về hoạt tính kháng viêm, gây độc tế bào ung thư, và các hoạt tính sinh học khác của các hợp chất phân lập được từ loài phi điệp biển và loài cóc kèn nước. Cụ thể:

- Đánh giá in silico (molecular docking) và in vitro ảnh hưởng của các hợp chất trên các yếu tố gây viêm khác (TNF- α , Interleukin, COX-2,...) của các hợp chất thể hiện tác dụng kháng viêm như **DT1**, **DT2**, **DT13-DT15**, **DT17**, **DT18** nhằm định hướng cho việc phát triển các chế phẩm kháng viêm không steroid.

- Đánh giá khả năng gây độc tế bào với các dòng tế bào ung thư khác của các hợp chất phân lập được từ loài *D. trifoliata* để làm rõ tác dụng gây chết tế bào của các hợp chất **DT1**, **DT6**, **DT9-DT13**, **DT19**, và **DT20**.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- Phân lập và xác định được 4 hợp chất mới từ loài phi điệp biển: bao gồm sueadama A-D (**SM1-SM4**). Ngoài ra, các hợp chất **SM7-SM11** cũng được phân lập lần đầu tiên từ loài phi điệp biển *S. maritima*.

- Phân lập và xác định được 8 hợp chất mới từ loài cóc kèn nước: (2*S*)-6-(2-hydroxyethyl)-8-(3-methylbut-2-en-1-yl)-5,7,4'-trihydroxyflavanone (**DT1**), kaempferol 3-*O*-[6-*O*-(*E*)-feruloyl- β -D-glucopyranosyl]-(1 \rightarrow 2)-*O*-[α -L-rhamnopyranosyl(1 \rightarrow 6) β -D-glucopyranoside (**DT2**), (+)-13-homo-13-oxa-6a,12a-dehydrorotenone (**DT3**), derristrifoside A (**DT4**), derristrifoside B (**DT5**), derristrifoside C (**DT6**), derristrifoside D (**DT7**), derristrifoside E (**DT8**).

- Lần đầu tiên công bố về hoạt tính sinh học của 12 hợp chất mới (**SM1-SM4**, **DT1-DT8**) bao gồm: tác dụng ức chế sản sinh NO của các hợp chất **SM1-SM4**, **DT1-DT8**; và tác dụng gây độc tế bào [ung thư phổi (SK-LU-1) và ung thư gan (HepG2)] của các hợp chất **SM3-SM5**, **DT1-DT8**.

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

1. **Bui Thi Nha Trang**, Bui Thi Mai Anh, Nguyen Thi Mai, Nguyen Thi Cuc, Le Thi Huyen, Nhu Thi Hang Nga, Phan Van Kiem, and Bui Huu Tai. “*Suaedamas A-D: Four new compounds from the aerial parts of Suaeda maritima with inhibition of NO production activity*”. Chemistry and Biodiversity, 2024, 21, e202401787.
2. **Bui Thi Nha Trang**, Bui Thi Mai Anh, Nguyen Thi Mai, Tran Thuy Nga, Dan Thi Thuy Hang, Bui Huu Tai, Phan Van Kiem. “*Discovery of undescribed flavonoid and rotenoid derivatives from the leaves of Derris trifoliata with their cytotoxic activity*”. Chemistry and Biodiversity, 2025, e202500006.
3. **Bui Thi Nha Trang**, Nguyen Thi Mai, Bui Thi Mai Anh, Duong Thi Dung, Bui Huu Tai, Phan Van Kiem. “*The genus Derris Lour., a potential source of valuable biologically active ingredients*”. Vietnam Journal of Chemistry, 2024, vjch.202400124.