

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

VIỆN HÓA HỌC



NGUYỄN NGỌC TUẤN

NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC
VÀ HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA CÂY NHÃ CHÀY
(*Dasymaschalon rostratum* Merr. et Chun) (Annonaceae)

Chuyên ngành: Hóa Hữu cơ

Mã số: 62.44.27.01

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ HÓA HỌC

HÀ NỘI - 2010

Công trình được hoàn thành tại: Phòng Hóa học Tecpen, Viện Hóa học,
Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS. TS. Nguyễn Văn Hùng
2. PGS. TS. Nguyễn Văn Tuyên

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp nhà nước họp tại Hội trường Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2010

Có thể tìm hiểu luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Hà Nội.
- Thư viện Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

- 1 Nguyễn Ngọc Tuấn, M. Litaudon, Nguyễn Tiến Lương, Phí Thị Đào, Phạm Văn Cường, Nguyễn Văn Tuyển, Nguyễn Văn Hùng (2007), “Kết quả nghiên cứu về thành phần hóa học cây Nhãn chày, họ Na (*Dasymaschalon rostratum* Merr. et Chun, Annonaceae) Phần I”, *Tạp chí Khoa học và Công nghệ*, 45(3A), 205-209.
- 2 Nguyễn Ngọc Tuấn, M. Litaudon, Nguyễn Tiến Lương, Phí Thị Đào, Phạm Văn Cường, Nguyễn Văn Tuyển, Nguyễn Văn Hùng (2007), “Kết quả nghiên cứu về thành phần hóa học cây Nhãn chày, họ Na (*Dasymaschalon rostratum* Merr. et Chun, Annonaceae) Phần II”, *Tạp chí Khoa học và Công nghệ*, 45(3A), 210-213.
- 3 Nguyen Ngoc Tuan, Pham Van Cuong, Marc Litaudon, Francois Guérrite, Nguyen Van Tuyen, and Nguyen Van Hung (2008), “Total Synthesis of Dasyrostratone, an Unique Flavonoid from *Dasymaschalon rostratum*”, *VAST – Proceedings*, 215-220.
- 4 Nguyen Ngoc Tuan, Pham Van Cuong, Marc Litaudon, Francois Guérrite, Nguyen Van Tuyen, and Nguyen Van Hung (2008), “New alkaloid from *Dasymaschalon rostratum*”, *VAST – Proceedings*, 323-327.
- 5 Nguyen Ngoc Tuan, Pham Van Cuong, Marc Litaudon, Francois Guérrite, Nguyen Van Tuyen, and Nguyen Van Hung (2008), “Novel Special Flavonoid from *Dasymaschalon rostratum*”, *VAST – Proceedings*, 351-359.
- 6 Ngoc Tuan Nguyen, Van Cuong Pham, Marc Litaudon, Francois Guérrite, Philippe Grellier, Van Tuyen Nguyen, and Van Hung Nguyen (2008), “Antiplasmodial Alkaloids from *Desmos rostrata*”, *Journal of Natural Products*, 71(12), 2057-2059.
- 7 Ngoc Tuan Nguyen, Van Cuong Pham, Marc Litaudon, Françoise Guéritte, Bernard Bodo, Van Tuyen Nguyen and Van Hung Nguyen (2009), “Novel cyclopetide and unique flavone from *Desmos rostrata* - Total synthesis of desmorostratone”, *Tetrahedron* 65(34), 7171-7176.

I. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

Từ khi xuất hiện loài người đến nay, những cây thuốc dân gian vẫn đóng vai trò hết sức quan trọng trong đời sống hàng ngày của con người. Ngày nay những hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học được phân lập từ cây cỏ đã được ứng dụng trong nhiều ngành công nghiệp và nông nghiệp, chúng được dùng để sản xuất thuốc chữa bệnh, thuốc bảo vệ thực vật, làm nguyên liệu cho ngành công nghiệp thực phẩm, mỹ phẩm,... Mặc dù công nghệ tổng hợp hóa dược ngày nay đã phát triển mạnh mẽ, đã tạo ra được nhiều biệt dược khác nhau sử dụng trong công việc phòng, chữa bệnh nhờ đó giảm tỉ lệ tử vong đi rất nhiều, song những đóng góp của các thảo dược không vì thế mà mất đi vị thế trong Y học. Chúng vẫn được sử dụng là nguồn nguyên liệu trực tiếp hoặc gián tiếp cung cấp những chất đầu cho công nghệ bán tổng hợp nhằm tìm kiếm những dược phẩm mới cho việc điều trị các chứng bệnh thông thường cũng như các bệnh nan y.

Theo hướng nghiên cứu nói trên, trong khuôn khổ của dự án Hợp tác Quốc tế Pháp – Việt “Nghiên cứu hóa thực vật của thảo thực vật Việt Nam”, cây Nhân chày đã được thu hái, định tên và thử sơ bộ hoạt tính chống sốt rét và hoạt tính gây độc tế bào tại Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên (CNRS-Pháp) cho thấy dịch chiết EtOAc của thân có khả năng ức chế 40% *Plasmodium falcifarum* ở nồng độ 10 μ g/ml và 15% tế bào KB ở nồng độ 7 μ g/ml. Theo kinh nghiệm dân gian thì rễ và lá của cây Nhân chày (*Dasymaschalon rostratum* Merr. et Chun hay *Desmos rostrata* [Merr. et Chun] P.T.Li thuộc họ Na (Annonaceae)) được dùng làm thuốc thông huyết, chữa tê mỏi nhức xương, phù thũng, chữa tiểu rắt, tiểu són và còn được dùng để giải độc Mã tiền. Do vậy, cây Nhân chày được chọn làm đối tượng nghiên cứu.

2. Nhiệm vụ của luận án

1. Thu hái mẫu thực vật
2. Điều chế các cặn chiết từ mẫu thực vật
3. Phân lập và tinh chế các hợp chất thiên nhiên từ các cặn chiết.

4. Xác định cấu trúc của các chất phân lập được.
5. Thử hoạt tính sinh học của các hợp chất phân lập được
6. Tiến hành tổng hợp toàn phần một số hợp chất giống như các chất phân lập được từ cây Nhãn chày.

3. Ý nghĩa khoa học và những đóng góp mới của luận án

3.1. Ý nghĩa khoa học

- Luận án đã đóng góp những hiểu biết mới về thành phần hóa học của cây Nhãn chày (*Dasymaschalon rostratum* Merr. et Chun hay *Desmos rostrata* [Merr. et Chun] P.T.Li).

- Ứng dụng phương pháp tổng hợp toàn phần để khẳng định cấu trúc hóa học của các chất phân lập được từ cây Nhãn chày và đề nghị con đường phát sinh sinh học để tạo ra các chất này.

3.2. Những đóng góp mới của luận án

Luận án là công trình đầu tiên hoàn thành được các nghiên cứu sau:

1. Thành phần hóa học của thân và lá cây Nhãn chày (*Dasymaschalon rostratum* Merr. et Chun hay *Desmos rostrata* [Merr. et Chun] P.T.Li).
2. Ba chất gồm desmocyclopeptit (**TD5**), desmorostratin (**TD9**), discretin *N*-oxit (**TD10**) được phân lập là các hợp chất tự nhiên có cấu trúc mới.
3. Chất desmorostraton (**TD8**) lần đầu tiên được phân lập từ tự nhiên.
4. Trong 21 chất đưa thử hoạt tính chống ký sinh trùng sốt rét và gây độc tế bào biểu bì KB đã tìm thấy 9 chất có hoạt tính chống sốt rét là **LH1**, **TD2**, **TD3**, **TD7**, **TD9**, **TD6**, **TE2**, **LD1**, **LD2**, trong đó chất có hoạt tính mạnh nhất là **TD7** ($IC_{50} = 0,5 \mu\text{g/ml}$). Đặc biệt có ba chất vừa có hoạt tính chống ký sinh trùng sốt rét và hoạt tính gây độc tế bào ung thư KB là **LH1**, **TD2**, **TD9**, trong đó **TD9** là mạnh nhất ($IC_{50} P.falciparum = 2,4 \mu\text{g/ml}$ và $IC_{50} KB = 0,85 \mu\text{g/ml}$).
5. Cấu trúc hóa học của hai hợp chất desmorostraton (**TD8**) và desmodumotin C (**LH1**) đã được khẳng định bằng việc nghiên cứu tổng hợp toàn phần từ hợp chất đầu là 2,4,6-trihydroxyacetophenon.

6. Đã đề xuất con đường sinh tổng hợp của các chất phân lập được từ các loài thuộc chi Hoa dẻ (*Desmos*).

4. Bố cục của luận án

Luận án dày 142 trang với 10 bảng số liệu, 53 hình và 78 tài liệu tham khảo được kết cấu như sau:

Danh mục các ký hiệu và chữ viết tắt, danh mục các bảng, danh mục các sơ đồ, danh mục các hình, danh mục các phụ lục (9 trang). Đặt vấn đề (3 trang). Chương 1: Tổng quan (30 trang). Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (5 trang). Chương 3: Thực nghiệm (32 trang). Chương 4: Kết quả và thảo luận (60 trang). Kết luận và kiến nghị (2 trang). Danh mục các công trình đã công bố liên quan đến luận án (1 trang) và phần tài liệu tham khảo (9 trang).

Ngoài ra, luận án còn có phần phụ lục (65 trang) gồm các phở của các hợp chất phân lập và tổng hợp được.

II. NỘI DUNG CỦA LUẬN ÁN

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phần này đề cập đến ý nghĩa khoa học, tính thực tiễn, đối tượng và nhiệm vụ nghiên cứu của luận án.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Giới thiệu sơ lược về thực vật học của họ Na và chi Mao quả (*Dasymaschalon*), chi Hoa dẻ (*Desmos*).

1.2. Tổng hợp các tài liệu quốc tế nghiên cứu về hóa thực vật của các loài thuộc chi Mao quả và chi Hoa dẻ

1.3. Tổng hợp các tài liệu nghiên cứu về hoạt tính sinh học của các hợp chất phân lập được từ các loài *Desmos*.

1.4. Tổng hợp các tài liệu nghiên cứu về tổng hợp toàn phần desmodumotin B, C và các chất dẫn chất và khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của chúng.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Mẫu thực vật

Mẫu cây Nhãn chày (*Dasymaschalon rostratum* Merr. et Chun hay *Desmos rostrata* (Merr. et Chun) P. T. Li) được thu hái tại huyện Hương Sơn, tỉnh Hà Tĩnh, tháng 12 năm 2004. Tên cây được Thạc sỹ Nguyễn Quốc Bình, Bảo tàng Thiên nhiên Việt Nam, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam xác định. Mẫu tiêu bản số VN1273 hiện đang được lưu giữ tại Phòng tiêu bản của Viện Sinh thái và Tài nguyên Sinh vật, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.2. Phương pháp xử lý và chiết mẫu

Mẫu cây Nhãn chày sau khi thu hái được phân loại thân và lá riêng, sau đó được thái nhỏ, phơi trong bóng mát, sấy khô ở 40-50⁰C và nghiền nhỏ. Bột mẫu khô (thân riêng, lá riêng) được ngâm chiết với dung môi MeOH 3 lần (1 ngày/ 1 lần) ở nhiệt độ phòng. Dịch chiết sau đó được cất loại dung môi ở áp suất thấp nhận được dịch chiết thô. Sau đó thêm hỗn hợp MeOH và nước cất theo tỉ lệ thể tích 1/1, rồi lần lượt chiết bằng các dung môi *n*-hexan, CH₂Cl₂ và EtOAc, mỗi dung môi chiết làm 3 lần. Sau khi cất loại dung môi ở áp suất thấp thu được 3 cặn dịch chiết tương ứng là cặn dịch chiết *n*-hexan, CH₂Cl₂, EtOAc của thân, lá cây Nhãn chày.

2.3. Các phương pháp phân tích, phân tách các hỗn hợp và phân lập các hợp chất

Việc phân tích, phân tách các phần dịch chiết của cây cũng như các hỗn hợp sau các phản ứng tổng hợp được thực hiện bằng các phương pháp sắc ký khác nhau như: sắc ký lớp mỏng (TLC, dùng để khảo sát), sắc ký cột thường (CC) với pha tĩnh là silica gel (Merck) và Sephadex LH-20.

2.4. Các phương pháp xác định cấu trúc của các hợp chất phân lập và các chất tổng hợp được

Cấu trúc của các hợp chất được xác định bằng sự kết hợp dữ kiện phổ của các phương pháp phổ hiện đại như phổ hồng ngoại (IR), phổ khối lượng (EIMS, ESIMS, HRMS), các phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân một chiều (1D NMR) và hai chiều (2D NMR).

2.5. Phương pháp tổng hợp các chất có cấu trúc tương tự như các chất phân lập được từ cây Nhãn chày

Việc tổng hợp các chất có cấu trúc tương tự như các chất phân lập được từ cây Nhân chày được tiến hành theo các phương pháp tổng hợp hữu cơ thông thường: thực hiện phản ứng hóa học trong các điều kiện khác nhau để thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất cao, xử lý hỗn hợp sau phản ứng và dùng các phương pháp phân tách để thu được hợp chất mong muốn sạch.

2.6. Phương pháp thử hoạt tính gây độc tế bào và hoạt tính chống sốt rét

Dịch chiết EtOAc của thân, lá cây Nhân chày, các hợp chất phân lập được từ cây Nhân chày (thân, lá) được thử hoạt tính gây độc tế bào trên dòng ung thư biểu mô KB và hoạt tính chống sốt rét đối với ký sinh trùng *Plasmodium falciparum* tại Viện Hóa học các Hợp chất Thiên nhiên (CNRS-Cộng hòa Pháp).

Hoạt tính chống sốt rét của các dịch chiết và các hợp chất phân lập được thử với dòng ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium falciparum* kháng cloroquin Columbia FcB1 (cloroquin có giá trị $IC_{50} = 0,1 \mu\text{g/ml}$).

Phép thử hoạt tính gây độc tế bào của các chất phân lập và các dịch chiết của thân, lá cây Nhân chày được tiến hành trên dòng tế bào ung thư biểu mô KB.

CHƯƠNG 3: THỰC NGHIỆM

Chương này mô tả chi tiết các quá trình:

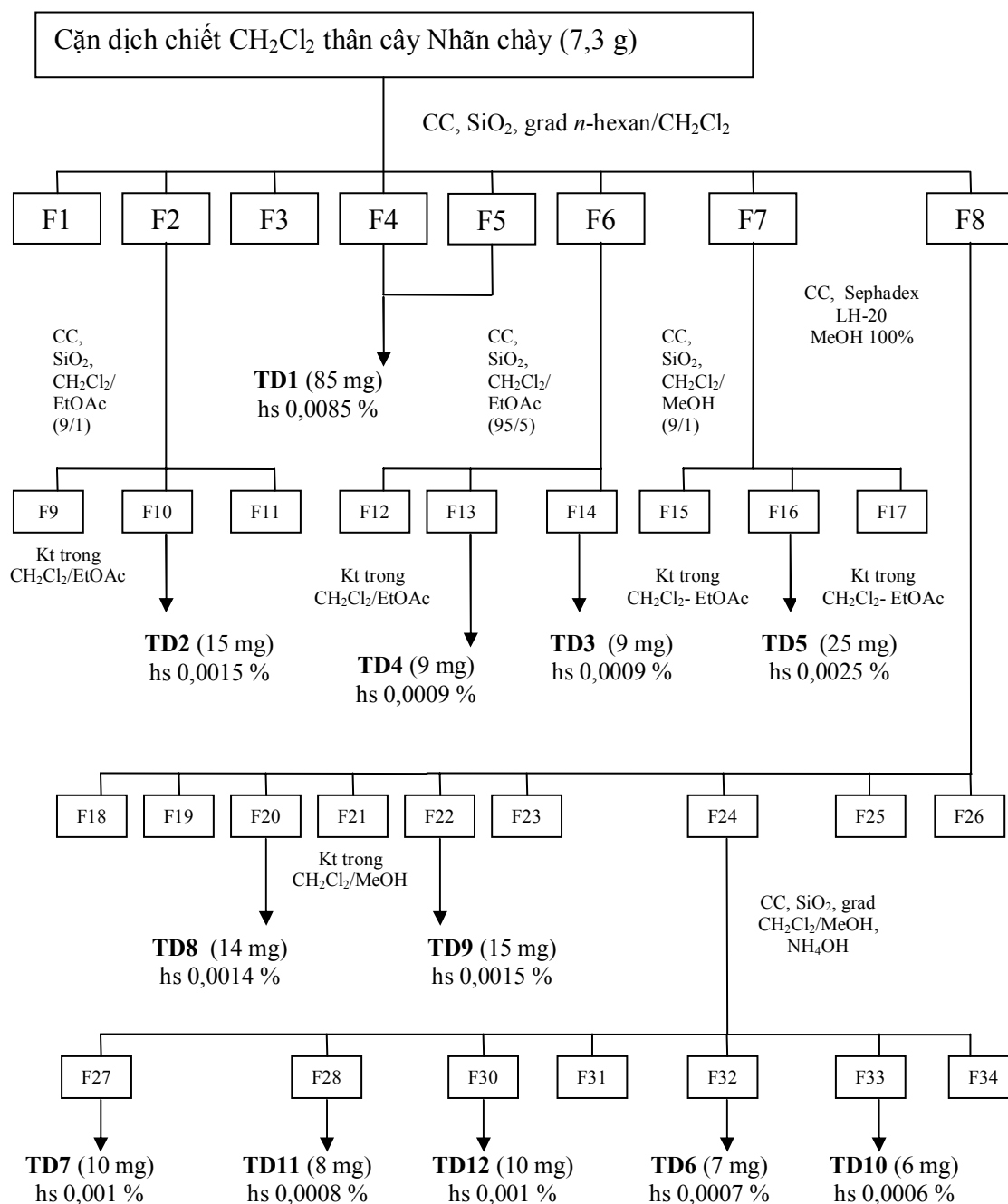
- Xử lý mẫu thực vật thân và lá cây Nhân chày và điều chế các phần cặn chiết cũng như là phân lập các chất.
- Tổng hợp toàn phần desmosdumotin B, C và desmorostraton
- Hằng số vật lý và dữ kiện phổ của các hợp chất phân lập được từ cây Nhân chày và các chất thu được từ việc tổng hợp toàn phần desmosdumotin B, C và desmorostraton.
- Khảo sát hoạt tính gây độc tế bào và hoạt tính chống sốt rét của các chất phân lập được và các chất thu được từ việc tổng hợp toàn phần desmosdumotin B, C và desmorostraton.

3.1. Thân cây Nhân chày

Thân cây Nhân chày sau khi thu hái được phơi khô, nghiền nhỏ thành bột (1 kg), ngâm chiết với dung môi MeOH ba lần trong 72 giờ (24 giờ/lần). Dịch chiết được cất loại dung môi ở áp suất thấp nhận được dịch chiết thô. Sau đó thêm hỗn hợp

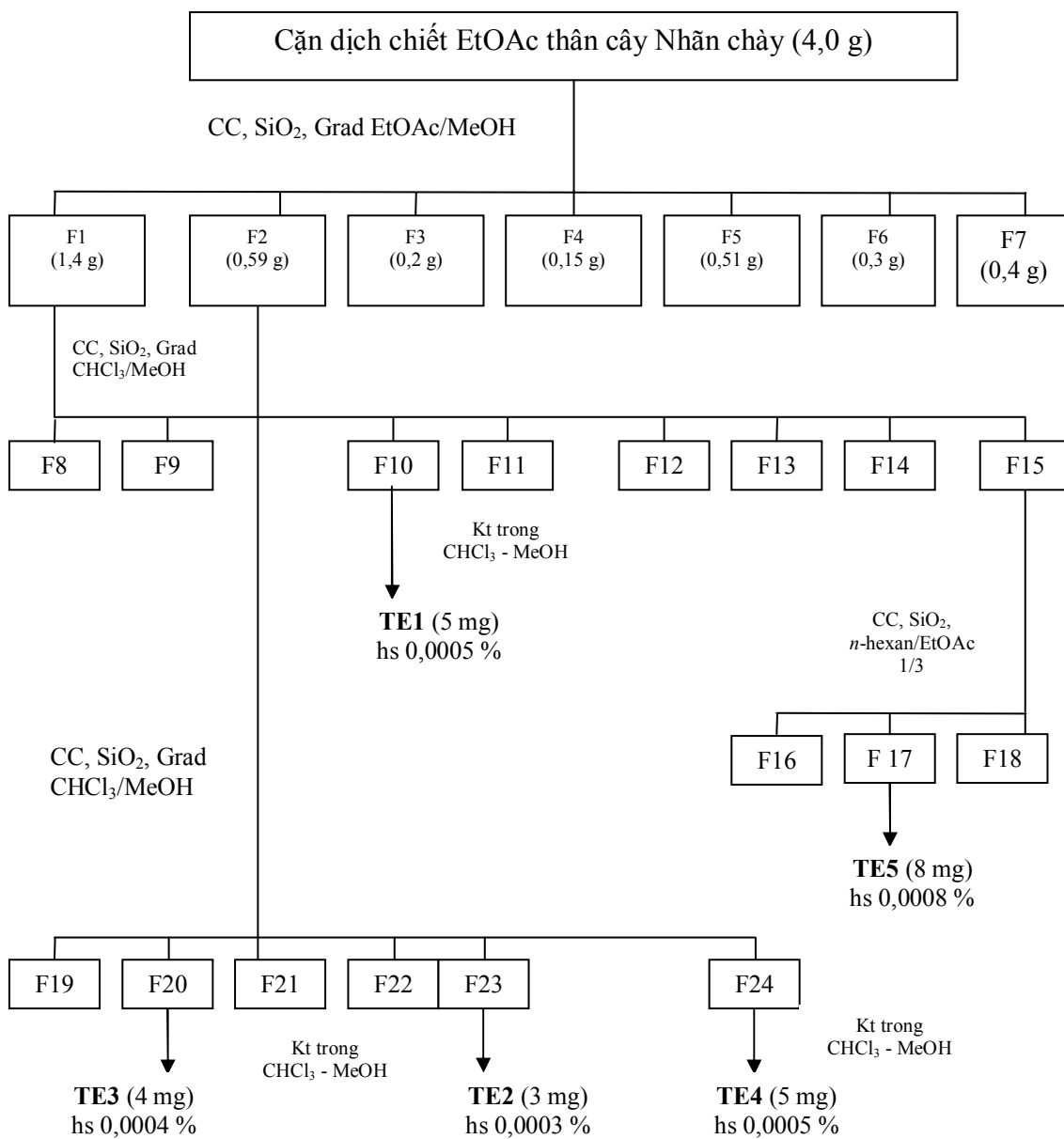
MeOH và nước cất theo tỉ lệ thể tích 1/1, rồi lần lượt được chiết bằng các dung môi *n*-hexan, CH₂Cl₂, EtOAc, mỗi dung môi chiết làm ba lần. Sau khi cất loại dung môi ở áp suất thấp thu được ba cặn dịch chiết tương ứng là cặn dịch chiết *n*-hexan (4,7 g), CH₂Cl₂ (7,3 g) và EtOAc (4,0 g) của thân cây Nhân chày.

Quá trình phân lập cặn chiết CH₂Cl₂ thân cây Nhân chày được trình bày ở hình sau:



Hình 3.2. Sơ đồ phân lập cặn chiết CH₂Cl₂ của thân cây Nhân chày

Quá trình phân lập cặn chiết EtOAc thân cây Nhãn chày được trình bày ở hình sau:



Hình 3.3. Sơ đồ phân lập cặn chiết EtOAc thân cây Nhãn chày

Dữ kiện phổ của các chất như sau:

Desmosdumotin B (TD1)

Tinh thể màu vàng (*n*-hexan/EtOAc), điểm nóng chảy 215-216⁰C.

R_f 0,75 (CH₂Cl₂/MeOH: 98/2).

IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹: 3435, 2934, 1685, 1635, 1602, 1555, 1446, 1427, 1294, 1161.

ESI-MS m/z : 297 $[M+H]^+$ ($M=296$, CTPT $C_{18}H_{16}O_4$)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H 1,59 (6H, s, Me-12 và Me-13); 1,88 (3H, s, Me-11); 6,89 (1H, s, H-3); 7,57 (2H, m, H-3' và H-5'); 7,61 (1H, m, H-4'); 7,81 (2H, m, H-2' và H-6'); 13,05 (1H, s, 5-OH).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C 7,0 (q, C-11), 25,3 (q, C-12 và C-13); 47,3 (s, C-8); 108,6 (s, C-6); 110,2 (d, C-3); 110,5 (s, C-10); 126,0 (d, C-2' và C-6'); 129,5 (d, C-3' và C-5'); 130,0 (s, C-1'); 132,6 (d, C-4'); 163,5 (s, C-5); 164,3 (s, C-2); 174,1 (s, C-9); 180,8 (s, C-4); 196,2 (s, C-7).

Desmetoxymatteucinol (TD2)

Tinh thể màu vàng nhạt, điểm nóng chảy 189-190⁰C.

R_f 0,78 ($CH_2Cl_2/MeOH$: 98/2).

ESI-MS m/z : 285 $[M+H]^+$ ($M=284$, CTPT $C_{17}H_{16}O_4$)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H 2,08 (6H, s, H-11 và H-12); 2,85 (1H, dd, $J=3,0$ và 17,0 Hz, H-3a); 3,04 (1H, dd, $J=12,5$ và 17,0 Hz, H-3b); 5,40 (1H, dd, $J=3,0$ và 12,5 Hz, H-2), 5,47 (1H, s, 7-OH); 7,36-7,47 (5H, m, H-2',3',4',5',6'); 12,25 (1H, s, 5-OH).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ_C 6,8 (q, C-12); 7,5 (q, C-11); 43,4 (t, C-3); 78,7 (d, C-2); 102,0 (s, C-8); 102,8 (s, C-6); 103,0 (s, C-10); 125,8 (d, C-2' và C-6'); 128,5 (d, C-4'); 128,7 (d, C-3' và C-5'); 138,9 (s, C-1'); 157,6 (s, C-9); 159,3 (s, C-7); 160,8 (s, C-5); 196,3 (s, C-4).

Negletein (TD3)

Tinh thể màu vàng (n -hexan/ CH_2Cl_2), điểm nóng chảy 216- 218⁰C.

Các dữ kiện phổ của chất này giống hệt với dữ kiện phổ của hợp chất **LE3** phân lập được từ lá cây Nhân chày.

Crotopoxit (TD4)

Tinh thể màu trắng, điểm nóng chảy 136-137⁰C.

R_f 0,76 (CH₂Cl₂/MeOH: 98/2).

ESI-MS *m/z*: 363 [M+H]⁺ (M= 362, CTPT C₁₈H₁₈O₈)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 2,03 (3H, s, CH₃); 2,13 (3H, s, CH₃); 3,10 (1H, dd, *J* = 1,0 và 3,5 Hz, H-4); 3,44 (1H, dd, *J* = 2,5 và 3,5 Hz, H-5); 3,66 (1H, d, *J* = 2,5 Hz, H-6); 4,23 (1H, d, *J* = 12 Hz, H-7a); 4,56 (1H, d, *J* = 12 Hz, H-7b); 4,98 (1H, dd, *J* = 1,0 và 9,0 Hz, H-3); 5,70 (1H, d, *J* = 9,0 Hz, H-2); 7,45 (2H, t, *J* = 8 Hz, H-3', H-5'); 7,58 (1H, t, *J* = 7,5 Hz, H-4'); 8,02 (2H, d, *J* = 7,5 Hz, H-2', H-6').

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ_C 20,6 (2x CH₃); 48,0 (C-4); 52,6 (C-5); 53,8 (C-6); 59,3 (C-1); 62,5 (C-7); 69,5 (C-2); 70,4 (C-3); 128,6 (d, C-3', C-5'); 129,2 (s, C-1'); 129,8 (d, C-2', C-6'); 133,5 (d, C-4'); 165,8 (s, C=O); 169,7 (s, C=O); 170,0 (s, C=O).

Desmocylopeptit (TD5)

Tinh thể màu trắng (Et₂O/EtOH), điểm nóng chảy 261-262⁰C.

UV (MeOH) λ_{max} (log ε) 241,6 (2,98); 283,0 (2,45).

IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹: 3542, 3477, 3341, 2969, 2876, 1651, 1531, 1437.

ESI-MSMS *m/z*: 486,2727 [M+H]⁺ (M=485,2719 CTPT: C₂₅H₃₅N₅O₅)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 0,81 (3H, d, 6,5 Hz, γ'-CH₃-Ile⁴); 0,83 (3H, t, 7,5 Hz, δ-CH₃-Ile⁴); 0,97 (1H, m, γ-H_a-Ile⁴); 1,31 (3H, d, 7,5 Hz, β-CH₃-Ala¹); 1,40 (1H, m, γ-H_b-Ile⁴); 1,88 (1H, m, β-H-Ile⁴); 1,96 (1H, m, β-H_a-Pro³); 1,99 (1H, m, γ-H_a-Pro³); 2,12 (1H, m, γ-H_b-Pro³); 2,29 (1H, m, β-H_b-Pro³); 3,18 (1H, dd, 7,0, 13,7 Hz, β-H_a-Phe⁵); 3,26 (1H, dd, 9,0, 13,7 Hz, β-H_b-Phe⁵); 3,48 (1H, ddd, 6,7, 6,7, 9,5 Hz, δ-H_a-Pro³); 3,56 (1H, dd, 3,2, 15,5 Hz, α-H_a-Gly²); 3,97 (1H, ddd, 7,0, 7,0, 9,5 Hz, δ-H_b-Pro³); 4,18 (1H, dd, 8,5, 8,5 Hz, α-H-Ile⁴); 4,21 (1H, dd, 6,0, 8,0 Hz, α-H-Pro³); 4,35 (1H, dd, 5,7, 15,5 Hz, α-H_b-Gly²); 4,37 (1H, m, α-H-Ala¹); 7,12 (1H, d, 8,5 Hz, NH-Ile⁴); 7,19 (1H, m, H4-phenyl); 7,20 (2H, m, H3, H5-phenyl); 7,22 (2H, m, H2, H6-phenyl); 7,56 (1H, d, 7,5 Hz, NH-Phe⁵); 7,78 (1H, dd, 3,2, 5,7 Hz, NH-Gly²); 8,25 (1H, d, 7,5 Hz, NH-Ala¹).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ_C 10,9 (q, δ-CH₃-Ile⁴); 15,3 (q, γ'-CH₃-Ile⁴); 15,8 (q, β-CH₃-Ala¹); 24,9 (t, γ-CH₂-Ile⁴); 25,1 (t, γ-CH₂-Pro³); 29,7 (t, β-CH₂-Pro³); 35,7 (d,

β -CH-Ile⁴); 37,2 (t, β -CH₂-Phe⁵); 42,5 (t, α -CH₂-Gly²); 46,9 (t, δ -CH₂-Pro³); 49,5 (d, α -CH-Ala¹); 57,0 (d, α -CH-Phe⁵); 58,7 (d, α -CH-Ile⁴); 62,5 (d, α -CH-Pro³); 126,8 (d, C4-phenyl); 128,4 (d, C3 và C5-phenyl); 129,4 (d, C2 và C6-phenyl); 136,8 (s, C1-phenyl); 168,5 (s, CO-Gly²); 172,1 (s, CO-Pro³); 172,3 (s, CO-Ile⁴ and Phe⁵); 173,5 (s, CO-Ala¹).

Discretin (TD6)

Tinh thể màu vàng nhạt, điểm nóng chảy 180-182 °C.

ESI-MS m/z : 342 [M+H]⁺ (M=341, CTPT C₂₀H₂₃NO₄)

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ_H 2,61 (2H, m, CH₂-5); 2,80 (1H, dd, J = 11,0 và 16,0; H-13_{ax}); 3,06 (1H, m, H-6_{eq}); 3,17 (1H, m, H-6_{ax}); 3,43 (1H, dd, J = 4,0 và 16,0 Hz, H-13_{eq}); 3,62 (1H, m, H-13a); 3,67 (1H, d, J = 14,5 Hz, H-8_{eq}); 3,82 (3H, s, OCH₃); 3,83 (3H, s, OCH₃); 3,87 (3H, s, OCH₃); 3,97 (1H, d, J = 14,5 Hz, H-8_{ax}); 6,58 (1H, s, H-9), 6,72 (1H, s, H-1), 6,81 (1H, s, H-12), 6,87 (1H, s, H-4).

Dehidrodiscretin (TD7)

Tinh thể màu nâu đỏ, điểm nóng chảy 233-235 °C.

ESI-MS m/z : 338 [M]⁺, C₂₀H₂₀NO₄⁺.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ_H 3,06 (1H, t, J =6,5 Hz, H-5); 3,90 (3H, s, OMe-2); 4,02 và 4,08 (3H, s, OMe-9, OMe-10); 4,65 (1H, t, J =6,5 Hz, H-6); 6,53 (1H, s, H-4); 7,31 (1H, s, H-1); 7,44 (2H, s, H-9, H-12); 8,28 (1H, s, H-13); 9,06 (1H, s, H-8).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): 28,2 (t, C-5); 56,2 (q, OMe-2); 56,6 (t, C-6); 56,8 và 57,2 (q, OMe-9, OMe-10); 105,5 (d, C-12); 106,6 (d, C-9); 108,7 (d, C-1); 111,6 (s, C-1a); 116,7 (d, C-13); 118,2 (d, C-4); 122,9 [s, C-12a (C-8a)]; 131,1 (s, C-4a); 139,5 [s, C-8a (C-12a)]; 143,2 (s, C-13a); 144,7 (d, C-8); 153,4 (s, C-2); 153,6 và 159,5 (s, C-10, C-11); 164,9 (s, C-3).

Desmorostraton (TD8)

Tinh thể màu vàng (*n*-hexan/EtOAc), điểm nóng chảy 199-201 °C.

UV (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) 213,4 (2,44), 253,0 (2,85), 274,9 (2,89).

IR (KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 1675, 1632, 1451, 1405, 1123.

ESI-HRMS m/z : 311, 1279 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (M=311,1283; CTPT $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4$)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,64 (6H, s, Me-12, Me-13); 1,98 (3H, s, Me-11); 3,96 (3H, s, 7-OMe); 6,82 (1H, s, H-3); 7,53 (2H, m, H-3', H-5'); 7,56 (1H, m, H-4'); 7,76 (2H, m, H-2', H-6').

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ_{C} 10,0 (q, C-11); 24,5 (q, C-12, C-13); 43,0 (s, C-8); 62,2 (q, 7-OMe); 113,1 (d, C-3); 116,0 (s, C-10); 119,2 (s, C-6); 125,6 (d, C-2' và C-6'); 129,3 (d, C-3' và C-5'); 130,6 (s, C-1'); 131,7 (d, C-4'); 161,2 (s, C-2); 170,2 (s, C-7); 175,9 (s, C-4); 176,9 (s, C-9); 183,6 (s, C-5).

Desmorostratin (TD9)

Chất bột không màu, điểm nóng chảy 153-155 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -22,9 $^{\circ}$ (c 0,5; CHCl_3). R_f 0,51 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1).

UV (CHCl_3) λ_{\max} (log ϵ) 240 (3,13), 285 (3,17).

IR (KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3426, 1640, 1562, 1411, 1265, 1082, 655.

ESI-HRMS (m/z): 356,1499 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (M=356,1498; CTPT $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$)

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2,49 (1H, dd, J = 14,5 và 14,5 Hz, H-7 $_{\text{ax}}$); 2,81 (2H, m, H-4); 2,99 (1H, ddd, J = 6,5; 11,5; 12,5 Hz, H-5 $_{\text{ax}}$); 3,50 (1H, dd, J = 5,0 và 14,5 Hz, H-7 $_{\text{eq}}$); 3,54 (1H, ddd, J = 4,0; 4,0; 12,5 Hz, H-5 $_{\text{eq}}$); 3,81 (3H, s, H-14); 3,89 (3H, s, H-15); 3,96 (1H, dd, J = 5,0 và 14,5 Hz, H-6a); 4,01 (3H, s, H-13); 5,91 và 6,06 (2H, d, J = 1,5 Hz, O- CH_2 -O); 6,85 (1H, d, J = 8,5 Hz, H-10); 7,74 (1H, d, J = 8,5 Hz, H-11).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ_{C} 22,6 (t, C-4); 28,4 (t, C-7); 42,1 (t, C-5); 52,8 (d, C-6a); 55,8 (OCH $_3$ -9); 59,5 (q, OCH $_3$ -3); 60,7 (q, OCH $_3$ -8); 100,7 (t, O- CH_2 -O); 110,5 (d, C-10); 110,8 (s, C-1a); 118,2 (s, C-3a); 122,6 (d, C-11); 124,6 (s, C-11a); 126,2 (s, C-1b); 128,1 (s, C-7a); 135,4 (s, C-2); 139,8 (s, C-3); 143,9 (s, C-1); 145,9 (s, C-8); 151,7 (s, C-9).

Discretin N-Oxit (TD10)

Chất vô định hình không màu, điểm nóng chảy không xác định.

$[\alpha]_D^{20}$ -185,4⁰ (*c* 0,5; CHCl₃).

UV (CHCl₃) λ_{\max} (log ϵ) 235 (3,87), 283 (4,11).

IR (KBr) ν_{\max} cm⁻¹: 3320, 1620, 1572, 659.

ESI-HRMS (*m/z*): 358,1656 [M+H]⁺, (M=358,1654; CTPT C₂₀H₂₃NO₅)

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ_H 2,77 (1H, br dd, *J* = 3,5 và 16,5 Hz, H-5_{eq}); 3,32 (1H, dd, *J* = 4,5 và 16,5 Hz, H-13_{eq}); 3,62 (1H, dd, *J* = 12,3 và 16,5 Hz, H-13_{ax}); 3,63 (1H, m, H-5); 3,71 (1H, br dd, *J* = 5,0 và 11,5 Hz, H-6_{eq}); 3,79 (1H, ddd, *J* = 3,5; 11,5; 11,5 Hz, H-6_{ax}); 3,84 (3H, s, OMe-10); 3,87 (3H, s, OMe-11); 3,90 (3H, s, OMe-2); 4,34 (1H, d, *J* = 14,5 Hz, H-8_{eq}); 4,82 (1H, m, H-8_{ax}); 4,83 (1H, m, H-13a); 6,69 (1H, s, H-4); 6,77 (1H, s, H-9); 6,89 (1H, s, H-1); 6,96 (1H, s, H-12).

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD): δ_C 24,9 (t, C-5); 30,9 (t, C-13); 56,5 (q, OMe-11); 56,6 (q, OMe-10); 56,7 (q, OMe-2); 65,1 (t, C-6); 69,3 (d, C-13a); 71,0 (t, C-8); 110,4 (d, C-1); 111,2 (d, C-9); 113,0 (d, C-12); 116,0 (d, C-4); 122,1 (s, C-12a); 124,4 (s, C-1a); 126,0 (s, C-4a); 126,2 (s, C-8a); 147,3 (s, C-3); 148,4 (s, C-2); 149,6 (s, C-10); 150,0 (s, C-11).

Pseudocolumbamin (TD11)

Tinh thể màu vàng, điểm nóng chảy 296-298⁰C.

ESI-MS *m/z*: 338 [M]⁺, C₂₀H₂₀NO₄⁺.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ_H 3,99 (3H, s, OMe-3), 4,08; 4,15 (3H, s, OMe-10, OMe-11), 7,04 (1H, s, H-4), 7,58 (1H, s, H-1), 7,62 (2H, s, H-9, H-12), 8,52 (1H, s, H-13), 9,32 (1H, s, H-8).

Predicentrin (TD12)

Dầu màu nâu.

ESI-MS *m/z*: 342 [M+H]⁺, (M=341, CTPT C₂₀H₂₃NO₄)

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ_{H} 2,53 (1H, t, $J = 12,0$ Hz, H-7_{ax}); 2,66 (3H, s, N-Me); 2,74 (2H, m, CH₂-4); 3,06 (1H, dd, $J = 4,0$ và $12,0$ Hz, H-7_{eq}); 3,18 (1H, o, H-6a); 3,21 (2H, m, CH₂-5), 3,65 (3H, s, OMe-1); 3,88 (3H, s, OMe-9); 3,89 (3H, s, OMe-10); 6,67 (1H, s, H-3); 6,73 (1H, s, H-8); 7,99 (1H, s, H-11).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ_{C} 29,1 (t, C-4); 34,4 (t, C-7); 43,4 (q, (N)C CH₃); 54,1 (t, C-5); 56,3 (q, OMe); 56,6 (q, OMe); 60,4 (q, OMe); 63,9 (d, C-6a); 111,6 (d, C-11); 113,2 (d, C-8); 115,8 (d, C-3); 124,4 (s, C-11a); 126,6 (s, C-1b); 128,3 (s, C-1a); 129,4 (s, C-7a); 130,3 (s, C-3a); 145,7 (s, C-1); 147,3 (s, C-10); 147,8 (s, C-9); 153,9 (s, C-2).

Aristolactam AII (TE1)

Chất rắn vô định hình màu vàng, điểm nóng chảy 270-272 °C.

ESI-MS m/z : 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (M=265, CTPT C₁₆H₁₁NO₃)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 4,03 (3H, s, OMe-4); 7,10 (1H, s, H-9); 7,57 (2H, m, H-6, H-7); 7,62 (1H, s, H-2); 7,94 (1H, m, H-8); 9,11 (1H, m, H-5); 10,78 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 59,4 (q, OMe-4); 103,8 (d, C-9); 113,3 (d, C-2); 120,2 (s, C-1); 121,7 (s, C-4a); 122,2 (s, C-10a); 125,2 (d, C-6); 125,9 (s, C-4b); 126,7 (d, C-5); 127,2 (d, C-7); 128,9 (d, C-8); 134,7 (s, C-10); 135,2 (s, C-8a); 148,8 (s, C-4); 152,2 (s, C-3); 168,4 (s, C=O).

***N*-(3,4-dihidroxy-*Z*-cinnamoyl)-tyramin (TE2)**

Chất bột màu trắng, điểm nóng chảy 204-205 °C.

ESI-MS m/z : 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (M=299, CTPT C₁₇H₁₇NO₄)

^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ_{H} 2,74 (2H, t, $J = 7,0$ Hz; H-7'); 3,47 (2H, q, $J = 7,0$ Hz; H-8'); 6,42 (1H, d, $J = 15,5$ Hz; H-8); 6,75 (2H, d, $J = 8,5$ Hz; H-3' và H-5'); 6,82 (1H, d, $J = 8,0$ Hz; H-5); 6,92 (1H, dd, $J = 2,0$ và $8,0$ Hz; H-6); 7,06 (1H, d, $J = 8,0$ Hz; H-2' và H-6'); 7,17 (1H, brs, H-2); 7,39 (1H, d, $J = 15,5$ Hz; H-7).

^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ_{C} 35,8 (t, C-7'); 42,0 (t, C-8'); 114,9 (d, C-2); 116,1 (d, C-3' và C-5'); 116,3 (d, C-5); 119,0 (d, C-8); 121,5 (d, C-6); 128,6 (s, C-1);

130,5 (d, C-2' và C-6'); 131,2 (s, C-1'); 140,4 (d, C-7); 146,2 (s, C-3); 147,7 (s, C-4); 156,7 (s, C-4'); 166,4 (s, C=O).

***N*-(4-hidroxy-*Z*-cinnamoyl)-tyramin (TE3)**

Chất bột màu trắng, điểm nóng chảy 235-236 °C.

ESI-MS : m/z 284 $[M+H]^+$, (M=283, CTPT C₁₇H₁₇NO₃)

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ_H 2,76 (2H, t, $J = 7,5$ Hz; H-7'); 3,48 (2H, t, $J = 7,5$ Hz; H-8'); 6,39 (1H, d, $J = 15,5$ Hz; H-8); 6,73 (2H, dd, $J = 6,5$ và 1,5 Hz; H-3 và H-5); 6,80 (2H, dd, $J = 6,5$ và 1,5 Hz; H-3' và H-5'); 7,07 (2H, dd, $J = 6,5$ và 1,5 Hz; H-2 và H-6); 7,41 (2H, dd, $J = 6,5$ và 1,5 Hz; H-2' và H-6'); 7,45 (1H, d, $J = 15,5$ Hz; H-7).

(±)3',5,5',7-tetrahydroxy flavanon (TE4)

Chất rắn vô định hình màu trắng ngà, điểm nóng chảy 208-209°C.

$[\alpha]_D^{25} 0^0$ (c 0,5; MeOH).

ESI-MS m/z : 289 $[M+H]^+$, (M=288, CTPT C₁₅H₁₂O₆)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H 2,67 (1H, dd, 3,5 và 17,0 Hz, H-3a); 3,17 (1H, dd, 12,5 và 17,0 Hz, H-3b); 5,37 (1H, dd, 3,5 và 12,5 Hz, H-2); 5,86 (2H, dd, 2,0 Hz, H-6, H-8); 6,74 (2H, brs, H-2', H-6'); 6,87 (1H, brs, H-4'); 9,05 (2H, brs, 3',5'-OH); 12,14 (1H, s, 5-OH).

(-)-Epicatechin (TE5)

Chất rắn vô định hình màu trắng, điểm nóng chảy 240-242 °C.

$[\alpha]_D^{25} -60^0$ (c 0,4; MeOH).

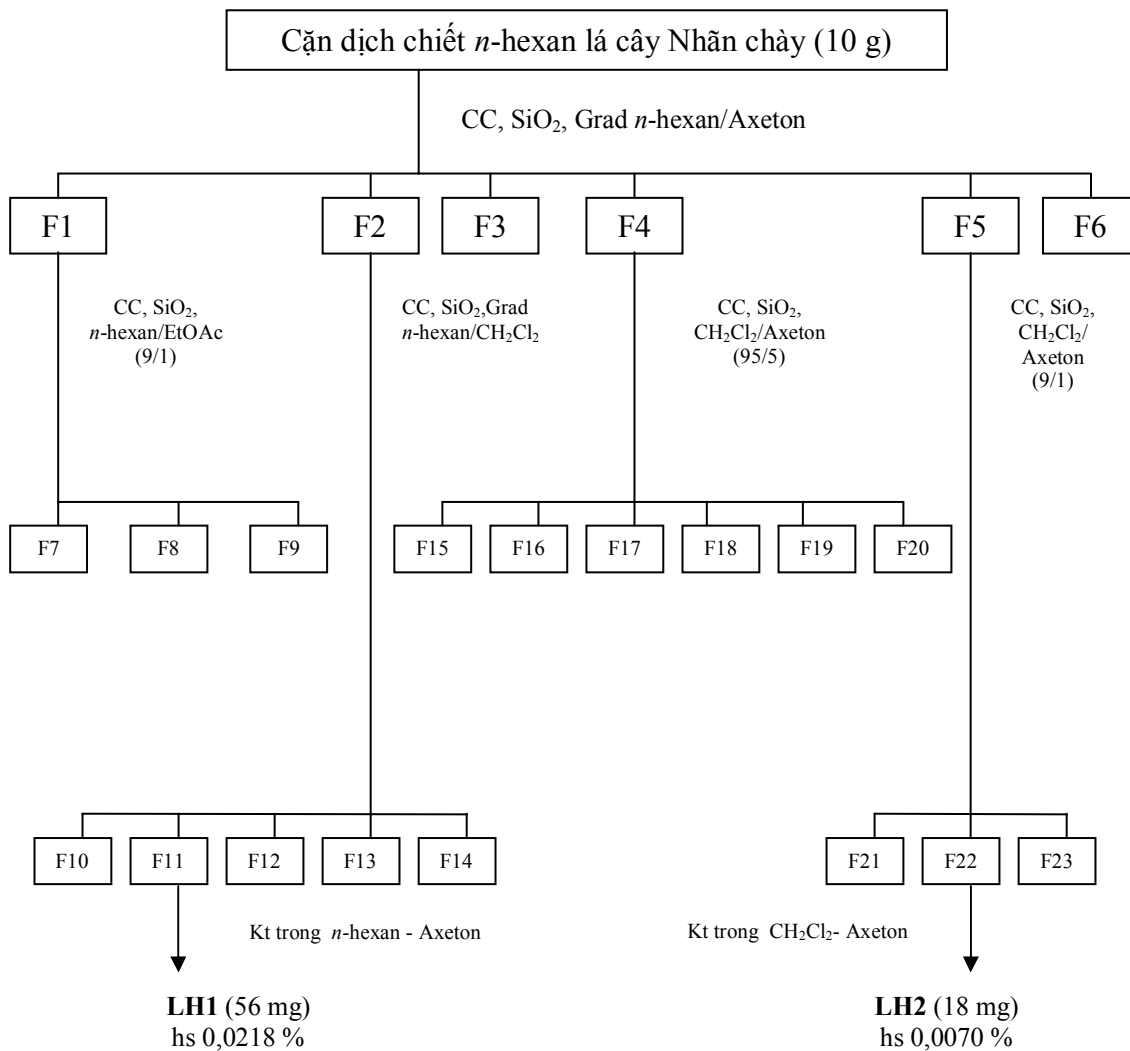
ESI-MS m/z : 291 $[M+H]^+$, (M= 290, CTPT C₁₅H₁₄O₆)

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ_H 2,74 (1H, dd, $J = 16,5$, 2,5 Hz, H-4_{eq}); 2,88 (1H, dd, $J = 16,5$ và 4,0 Hz, H-4_{ax}); 4,19 (1H, m, H-3); 4,88 (1H, o, H-2); 5,93 (1H, d, $J = 2,5$ Hz, H-8); 5,96 (1H, d, $J = 2,5$ Hz, H-6); 6,78 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5'); 6,82 (1H, dd, $J = 8,0$ và 2,0 Hz, H-6'); 6,99 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2').

3.2. Lá cây Nhân chày

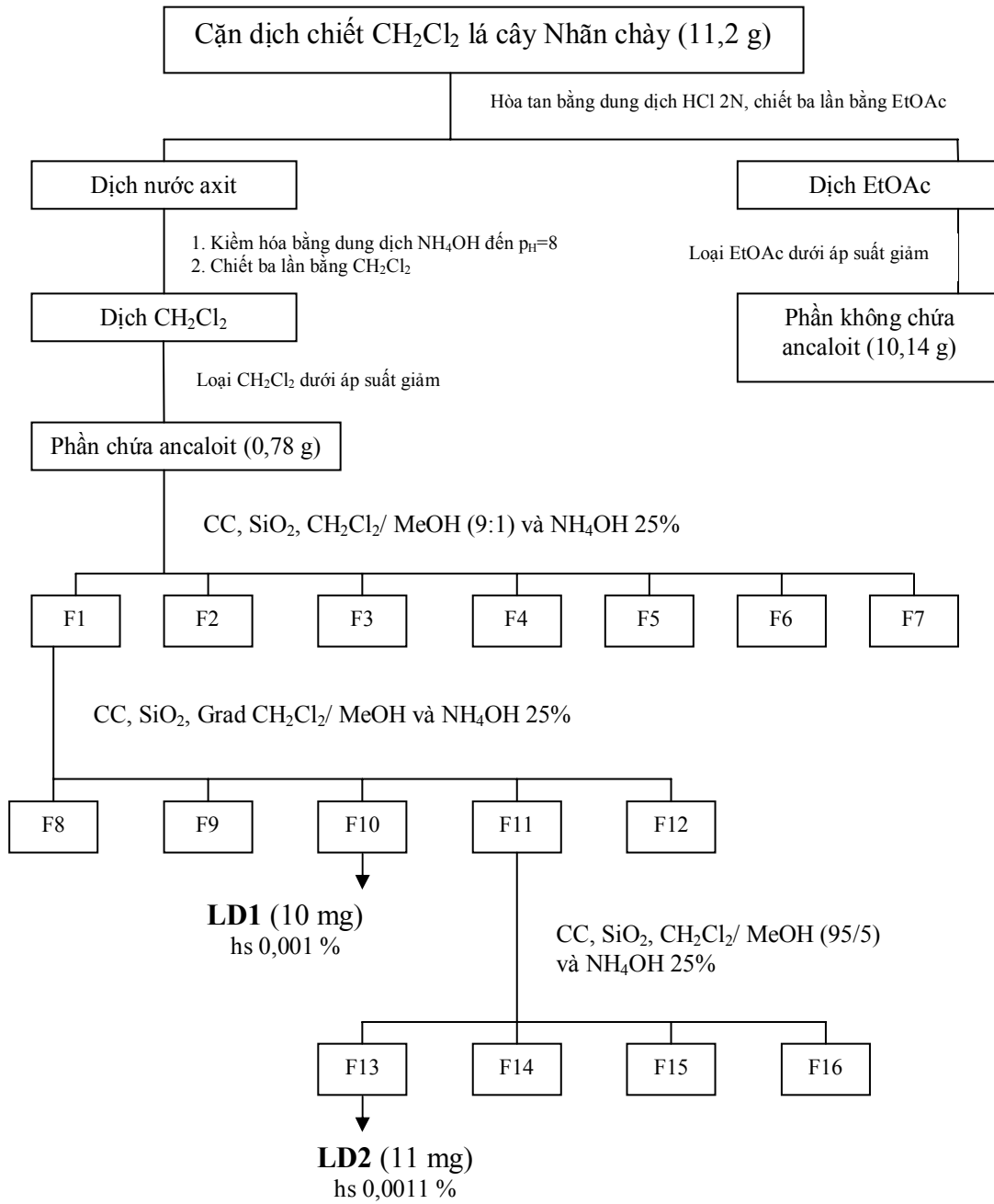
Lá cây Nhân chày sau khi thu hái được phơi khô, nghiền nhỏ thành bột (1 kg), ngâm chiết với dung môi MeOH ba lần trong 72 giờ (24 giờ/lần). Dịch chiết được cất loại dung môi ở áp suất thấp nhận được dịch chiết thô. Sau đó thêm hỗn hợp MeOH và nước cất theo tỉ lệ thể tích 1/1, rồi lần lượt được chiết bằng các dung môi *n*-hexan, CH₂Cl₂, và EtOAc, mỗi dung môi ba lần. Sau khi cất loại dung môi ở áp suất thấp thu được ba cặn dịch chiết tương ứng là cặn dịch chiết *n*-hexan (39,1 g), CH₂Cl₂ (11,2 g) và EtOAc (14,0 g) của lá cây Nhân chày.

Quá trình phân lập cặn chiết *n*-hexan lá cây Nhân chày được trình bày ở hình sau:



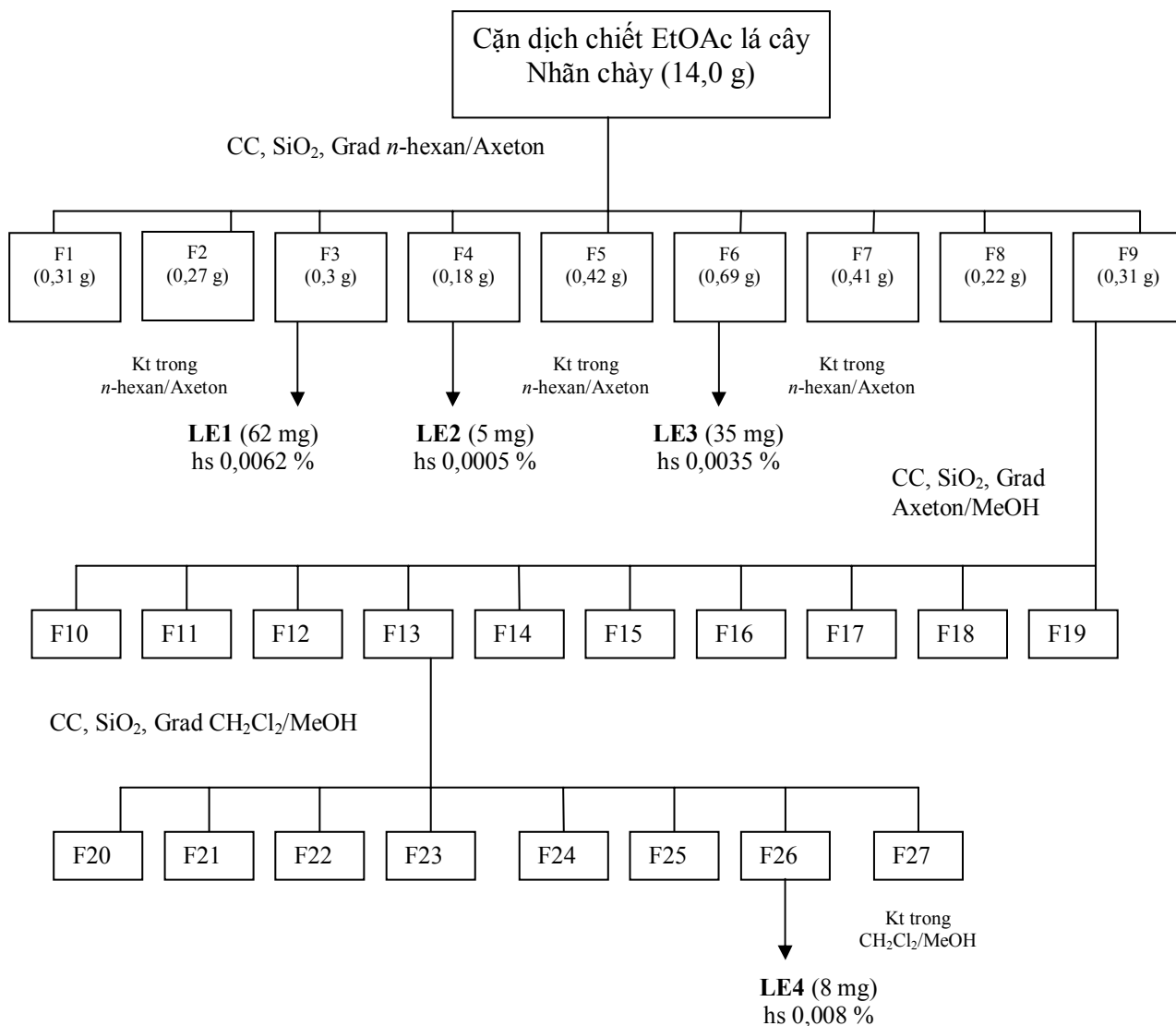
Hình 3.5. Sơ đồ phân lập cặn dịch chiết *n*-hexan lá cây Nhân chày

Quá trình phân lập cặn chiết CH_2Cl_2 lá cây Nhãn chày được trình bày ở hình sau:



Hình 3.6. Sơ đồ phân lập cặn dịch chiết CH_2Cl_2 lá cây Nhãn chày

Quá trình phân lập cặn chiết EtOAc lá cây Nhãn chày được trình bày ở hình sau:



Hình 3.7. Sơ đồ phân lập cặn chiết EtOAc lá cây Nhãn chày

Dữ kiện phổ của các chất như sau:

Desmosdumotin C (LH1)

Tinh thể màu vàng (*n*-hexan/EtOAc), điểm nóng chảy 93-94⁰C.

R_f 0,52 (*n*-hexan/EtOAc: 9/1).

IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹: 3434, 2934, 1664, 1616, 1573, 1519, 1419, 1202, 1116.

ESI-MS *m/z*: 313 [M+H]⁺ (M=312 CTPT C₁₉H₂₀O₄)

LH1a: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,31 (6H, s, 2xMe-5'); 1,93 (3H, s, Me-3'); 3,88 (3H, s, OMe-4'); 7,32 (4H, m, H-2, H-3, H-5 và H-6); 7,59 (1H, m, H-4); 7,86 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-7); 8,26 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-8); 19,14 (1H, s, 9-OH).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ_{C} 9,8 (q, Me-3'); 24,3 (q, 2xMe-5'); 50,4 (s, C-5'); 62,1 (q, OMe); 106,6 (s, C-1'); 113,6 (s, C-3'); 123,3 (d, C-8); 128,9 (d, C-2 và C-6); 129,0 (d, C-4); 130,6 (d, C-3 và C-5); 135,3 (s, C-1); 144,8 (d, C-7); 176,6 (s, C-4'); 187,2 (s, C-9); 192,4 (s, C-2'); 198,0 (s, C-6').

LH1b: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,40 (6H, s, 2xMe-5'); 1,88 (3H, s, Me-3'); 3,82 (3H, s, OMe); 7,32 (4H, m, H-2, H-3, H-5 và H-6); 7,61 (1H, m, H-4); 7,88 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-7); 8,47 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-8); 18,72 (1H, s, 6'-OH).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ_{C} 10,2 (q, Me-3'); 24,4 (q, 2xMe-5'); 46,1 (s, C-5'); 61,9 (q, OMe-4'); 108,4 (s, C-1'); 118,5 (s, C-3'); 123,7 (d, C-8); 128,9 (d, C-2 và C-6); 129,0 (d, C-4); 130,7 (d, C-3 và C-5); 135,2 (s, C-1); 145,4 (d, C-7); 171,0 (s, C-4'); 186,2 (s, C-2'); 189,5 (s, C-9); 201,6 (s, C-6').

Desmodumotin B (LH2, LE1)

Các chất **LH2**, **LE1** có dữ kiện phổ giống như dữ kiện phổ của hợp chất **TD1** phân lập được từ dịch chiết CH_2Cl_2 của thân cây Nhân chày.

***N-p-trans*-feruloyltyramin (LE2)**

Chất bột màu trắng, điểm nóng chảy 144-145 $^{\circ}\text{C}$.

ESI-MS m/z : 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{M}=313$ CTPT $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$)

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ_{H} 2,77 (2H, t, $J=7,5$ Hz; H-7'); 3,30 (2H, t, $J=7,5$ Hz; H-8'); 3,90 (3H, s, OMe); 6,41 (1H, d, $J=15,5$ Hz, H-8); 6,72 (2H, dd, $J=6,5$ và 2,0 Hz; H-2' và H-6'); 6,81 (1H, d, $J=7,0$ Hz; H-5); 7,04 (1H, dd, $J=7,0$ và 2,0 Hz, H-6); 7,07 (2H, dd, $J=6,5$ và 2,0 Hz, H-3' và H-5'); 7,13 (1H, dd, $J=2,0$ Hz; H-2); 7,45 (1H, d, $J=15,5$ Hz; H-7).

Negletein (LE3)

Chất rắn màu vàng (*n*-hexan/axeton), điểm nóng chảy 216- 218 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3441, 3076, 2926, 2885, 1646, 1618, 1500 1461, 1366, 1240, 1086, 1032.

EI-MS m/z : 284 $[M]^+$, (M=284 CTPT C₁₆H₁₂O₅)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 4,01 (3H, s, H-11); 5,35 (1H, s, 6-OH); 6,62 (1H, s, H-8); 6,68 (1H, s, H-3); 7,51-7,55 (3H, m, H-3', H-4', H-5'); 7,88-7,90 (2H, m, H-2', H-6'); 12,49 (1H, brs, 5-OH).

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ_C 56,9 (q, C-11); 90,9 (d, C-8); 105,9 (d, C-3); 106,5 (s, C-10); 126,7 (d, C-2' và C-6'); 129,5 (d, C-3' và C-5'); 130,1 (s, C-6); 131,9 (s, C-1'); 132,1 (d, C-4'); 146,1 (s, C-5); 151,1 (s, C-9); 153,3 (s, C-7); 164,5 (s, C-2); 183,0 (s, C-4).

3,7-dimetoxy-4',5-dihidroxy-quercetin 3'-O-{ α -L-ramnopyranozyl-(1→2)-[α -L-ramnopyranozyl-(1→6)]- β -D-glucopyranozit}(LE4)

Chất rắn không màu, điểm chảy 178-180 °C.

ESI-MS m/z : 807 $[M+Na]^+$, (M=784 CTPT C₃₅H₄₄O₂₀)

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ_H 1,15 (3H, d, 6,0 Hz, Me-Ram); 1,24 (3H, d, 6,0 Hz, Me-Glu); 3,32 (1H, m, H-4'''); 3,42 (1H, dd, 9,5 và 9,5 Hz, H-4'''); 3,49 (1H, dd, 9,5 và 9,5 Hz, H-4''); 3,56 (1H, m, H-5''); 3,60-3,67 (3H, m, H-3'', H-4); 3,69 (1H, dd, 5,5 và 11,0 Hz, H-6_a''); 3,73-3,80 (3H, m,); 3,85 (3H, s, OMe-3); 3,92 (3H, s, OMe-7); 3,96-4,07 (3H, m,); 4,69 (1H, d, 1,5 Hz, H-1'''); 5,11 (1H, d, 8,0 Hz, H-1''); 5,32 (1H, d, 2,0 Hz, H-1'''); 6,34 (1H, d, 2,0 Hz, H-6); 6,69 (1H, d, 2,0 Hz, H-8); 7,04 (1H, d, 8,5 Hz, H-5'); 7,81 (1H, dd, 2,0 và 8,5 Hz, H-6'); 7,99 (1H, d, 2,0 Hz, H-2').

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD): δ_C 17,9 (q, C-6'''); 17,9 (q, C-6'''); 18,0 (q, C-6''); 56,6 (q, OMe-7); 60,8 (q, OMe-3); 67,4 (t, C-6''); 69,8 (d, C-5'''); 70,6 (d, C-5'''); 71,3 (d, C-4''); 72,1 (d, C-2''); 72,2 (d, C-2'''' và C-2'''); 72,3 (d, C-3'''); 73,9 (d, C-4'''); 74,0 (d, C-4'''' và C-4'''); 76,9 (d, C-5''); 78,6 (d, C-3''); 80,5 (d, C-3'''); 93,2 (d, C-8); 99,2 (d, C-6); 102,0 (d, C-1'''); 102,5 (d, C-1''); 103,1 (d, C-1'''); 106,9 (s, C-10); 117,8 (d, C-5'); 119,5 (d, C-2'); 123,0 (s, C-1'); 126,0 (d, C-6'); 140,0 (s, C-3); 146,3 (s, C-3'); 152,5 (s, C-4'); 157,7 (s, C-2); 158,4 (s, C-9); 162,8 (s, C-5); 167,4 (s, C-7); 180,2 (s, C-4).

Lanuginosin (LD1)

Tinh thể màu nâu, điểm nóng chảy 319-321 °C.

ESI-MS m/z : 306 $[M+H]^+$, (M=305 CTPT C₁₈H₁₁NO₄)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 3,98 (3H, s, OMe-9); 6,32 (2H, s, OCH_2O); 7,07 (1H, s, H-3); 7,24 (1H, dd, $J = 8,5$ và $2,0$ Hz, H-10); 7,72 (1H, d, $J = 5,0$ Hz, H-4); 7,98 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-8); 8,46 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-11); 8,86 (1H, d, $J = 5,0$ Hz, H-5).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ_{C} 55,8 (q, OMe-9); 102,3 (t, OCH_2O); 102,4 (d, C-3); 108,1 (s, C-1a); 110,2 (d, C-8); 122,4 (d, C-10); 122,7 (s, C-1b); 124,2 (d, C-4); 126,1 (s, C-7a); 129,0 (d, C-11); 132,8 (s, C-11a); 135,8 (s, C-6a); 144,8 (d, C-5); 145,3 (s, C-3a); 147,0 (s, C-1); 151,7 (s, C-2); 159,7 (s, C-9); 182,2 (s, C=O).

Kuafumin (LD2)

Tinh thể màu nâu, điểm nóng chảy $230\text{-}232^\circ\text{C}$.

ESI-MS m/z : 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{M}=365$ CTPT $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_6$)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 3,87 (3H, s, OMe-9); 3,93 (3H, s, OMe-8); 4,17 (3H, s, OMe-3); 6,20 (2H, s, OCH_2O); 7,08 (1H, d, $J = 9,0$ Hz, H-10); 7,96 (1H, d, $J = 5,5$ Hz, H-4); 8,15 (1H, d, $J = 9,0$ Hz, H-11); 8,74 (1H, d, $J = 5,5$ Hz, H-5).

3.3. Tổng hợp toàn phần desmosdumotin B, C và desmosrostraton

2-axetyl-3,5-dihydroxy-4,6,6-trimetyl-cyclohexa-2,4-dienon (81)

Tinh thể màu vàng nhạt, điểm nóng chảy $164\text{-}165^\circ\text{C}$ (n -hexan/EtOAc).

^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ_{H} 1,28 (6H, s, 2 x CH_3); 1,78 (3H, s, CH_3); 2,47 (3H, s, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 18,93 (1H, brs, chelated -OH).

2-axetyl-3-hidroxy-5-metoxy-4,6,6-trimetyl-cyclohexa-2,4-dienon (82)

Dầu màu vàng.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ_{H} Hỗn hợp hai tautome 1,33(s) và 1,44(s) (2:1, 2 x CH_3); 1,91(s) và 1,97(s) (1:2, CH_3); 2,61(s) và 2,70(s) (2:1, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 3,87(s) và 3,94(s) (1:2, OCH_3); 18,13(s) và 18,91(s) (1:2, chelated-OH).

Desmosdumotin C (35)

Tinh thể màu vàng (n -hexan/EtOAc), điểm nóng chảy $93\text{-}94^\circ\text{C}$.

ESI-MS m/z : 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{M}=312$ CTPT $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4$)

35a: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,31 (6H, s, Me-8' và Me-9'); 1,93 (3H, s, Me-7'); 3,88 (3H, s, OMe); 7,32 (4H, m, H-2, H-3, H-5 và H-6); 7,59 (1H, m, H-4); 7,86 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-7); 8,26 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-8); 19,14 (1H, s, 9-OH).

35b: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,40 (6H, s, Me-8' và Me-9'); 1,88 (3H, s, Me-7'); 3,82 (3H, s, OMe); 7,32 (4H, m, H-2, H-3, H-5 và H-6); 7,61 (1H, m, H-4); 7,88 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-7); 8,47 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-8); 18,72 (1H, s, 6'-OH).

Desmosdumotin B (34)

Tinh thể màu vàng (*n*-hexan/EtOAc), điểm nóng chảy 215-216 $^{\circ}\text{C}$.

ESI-MS m/z : 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{M}=296$ CTPT $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$)

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,59 (6H, s, Me-12 và Me-13); 1,88 (3H, s, Me-11); 6,89 (1H, s, H-3); 7,57 (2H, m, H-3' và H-5'); 7,61 (1H, m, H-4'); 7,81 (2H, m, H-2' và H-6'); 13,05 (1H, s, 5-OH).

5-hidroxy-6,8,8-trimetyl-2-phenyl-2,3-dihidro-8H-chromen-4,7-dion (H1-CH3)

Tinh thể màu vàng.

ESI-MS m/z : 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{M}=298$ CTPT $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$)

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,41 (3H, s, Me-8); 1,45 (3H, s, Me-8); 1,81(3H, s, Me-6); 2,88 (1H, dd, $J = 3,5$ và 17,0 Hz, H-3_{eq}); 3,10 (1H, dd, $J = 13,5$ và 17,0 Hz, H-3_{ax}); 5,58 (1H, dd, $J = 3,5$ và 13,5 Hz, H-2); 7,40-7,48 (5H, m, $-\text{C}_6\text{H}_5$); 11,61 (1H, s, 5-OH).

^{13}C -NMR (125MHz, CDCl_3): δ_{C} 6,7 (Me-6), 24,7 và 24,8 (2 x Me-8); 41,7 (C-3); 48,5 (C-8); 81,2 (C-2); 103,2 (C-10); 105,6 (C-6); 126,0 (C-2' và C-6'); 129,1 (C-3' và C-5'); 129,6 (C-4'); 136,1 (C-1'); 164,0 (C-5); 186,0 (C-9); 194,5 (C-4); 196,6 (C-7).

4-hidroxy-6,6,8-trimetyl-2-phenyl-2,3-dihidro-chromen-5,7-dion (H1-CH2)

Tinh thể màu vàng.

ESI-MS m/z : 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{M}=298$ CTPT $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$)

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,40 (3H, s, Me-6); 1,42 (3H, s, Me-6); 1,86 (3H, s, Me-8); 2,92 (1H, dd, $J = 3,5$ và 18,0 Hz, H-3_{eq}); 3,03 (1H, dd, $J = 11,0$ và 18,0 Hz,

H-3_{ax}); 5,32 (1H, dd, $J = 3,5$ và $11,0$ Hz, H-2); 7,39-7,47 (5H, m, -C₆H₅); 15,80 (1H, s, 4-OH).

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ_C 7,9 (Me-8), 23,1 và 25,5 (2 x Me-6); 38,3 (C-3); 52,4 (C-6); 76,1 (C-2); 101,5 (C-10); 107,4 (C-8); 125,8 (C-2' và C-6'); 128,9 (C-4'); 129,0 (C-3' và C-5'); 138,1 (C-1'); 161,3 (C-9); 182,9 (C-4); 198,1 (C-7); 201,8 (C-5).

Desmorostraton (98)

Tinh thể màu vàng (*n*-hexan/EtOAc), điểm nóng chảy 199-201⁰C.

ESI-HRMS m/z : 311, 1279 [M+H]⁺, (M=311,1283 CTPT C₁₉H₁₈O₄)

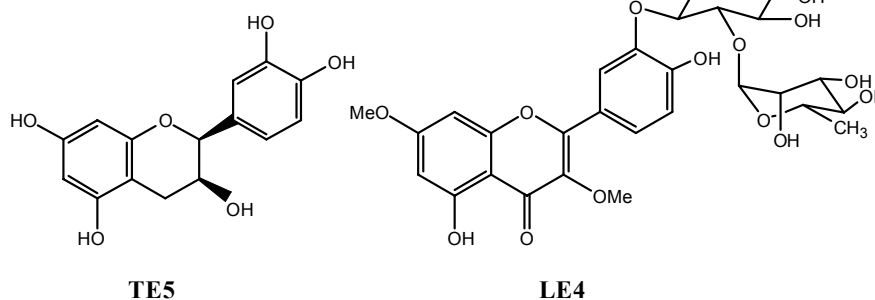
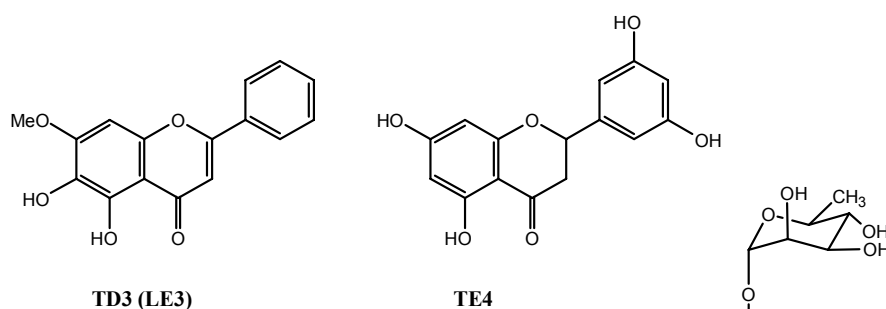
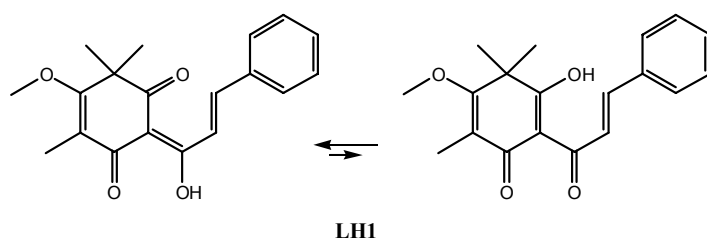
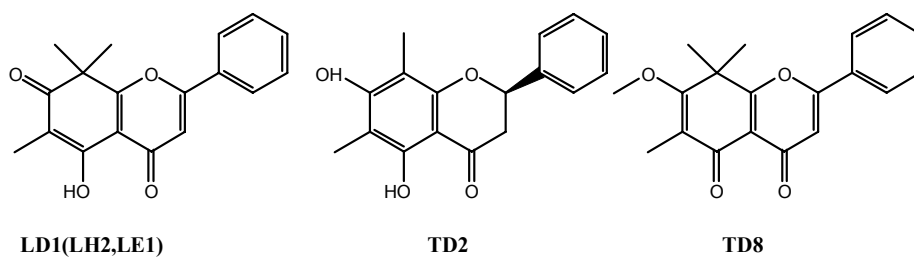
¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ_H 1,64 (6H, s, Me-12, Me-13); 1,98 (3H, s, Me-11); 3,96 (3H, s, 7-OMe); 6,82 (1H, s, H-3); 7,53 (2H, m, H-3', H-5'); 7,56 (1H, m, H-4'); 7,76 (2H, m, H-2', H-6').

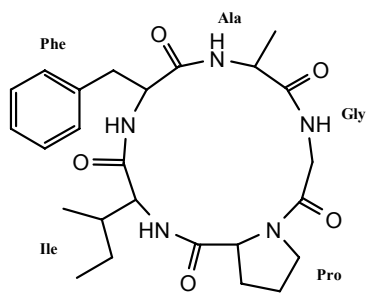
CHƯƠNG 4 : KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

4.1. Các chất phân lập được từ cây Nhãn chày

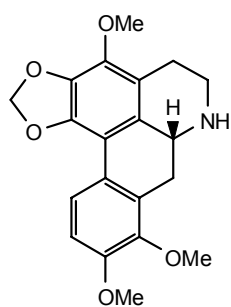
Từ cây Nhãn chày đã phân lập được 22 hợp chất thuộc 7 nhóm chất khác nhau là: 4 hợp chất thuộc về nhóm flavonoid có nhóm thế ở vòng A (sau đây gọi là C-methyl flavonoid) là desmosdumotin B (**TD1**, **LH2**, **LE1**), desmetoxymatteucinol (**TD2**), desmosdumotin C (**LH1**), desmorostraton (**TD8**); 4 hợp chất thuộc về nhóm flavonoid kinh điển là negletein (**TD3**, **LE3**), (\pm)-3',5,5',7-tetrahydroxy flavanon (**TE4**), (-)-epicatechin (**TE5**), 3,7-dimethoxy-4',5-dihydroxy-quercetin 3'-O- $\{\alpha$ -L-ramnopyranozyl-(1 \rightarrow 2)- $[\alpha$ -L-ramnopyranozyl-(1 \rightarrow 6)]- β -D-glucopyranozit} (**LE4**); một hợp chất cyclopeptit là desmocyclopeptit (**TD5**); 4 apophin ancaloit là desmorostratin (**TD9**), predicentrin (**TD12**), lanuginosin (**LD1**), kuafumin (**LD2**); 4 hợp chất protobecberin ancaloit là dicretin *N*-Oxit (**TD10**), discretin (**TD6**), dehidrodiscretin (**TD7**), pseudocolumbamin (**TD11**); 1 ancaloit khác là aristolactam AII (**TE1**); 3 dẫn xuất của tyramin là *N*-(3,4-dihydroxy-*Z*-cinnamoyl)-tyramin (**TE2**),

N-(4-hidroxy-*Z*-cinnamoyl)-tyramin (**TE3**), *N*-*p-trans*-feruloyltyramin (**LE2**) và một hợp chất polyhidroxy là crotepoxit (**TD4**). Trong đó có 3 hợp chất có cấu trúc mới là desmocylopeptit (**TD5**), desmorostratin (**TD9**), dicretin *N*-Oxit (**TD10**) và một hợp chất lần đầu tiên phân lập từ tự nhiên là desmorostraton (**TD8**).

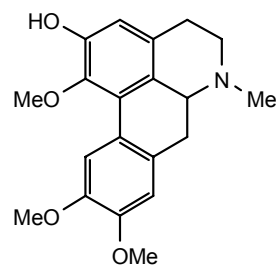




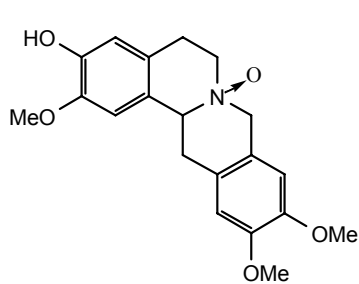
TD5



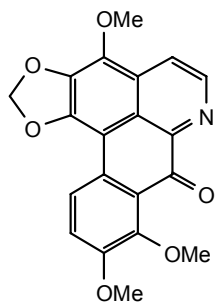
TD9



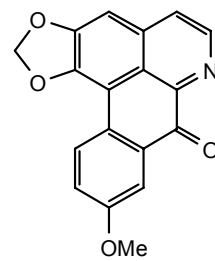
TD12



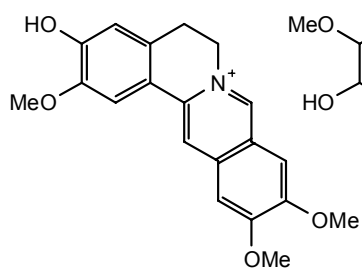
TD10



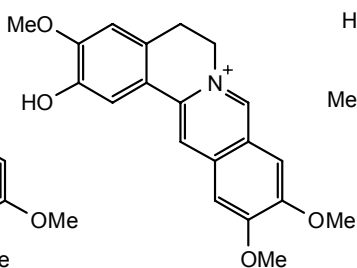
LD1



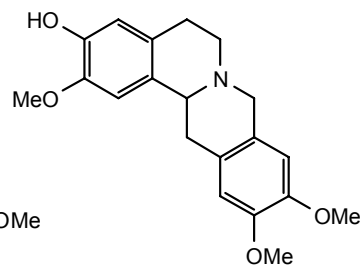
LD2



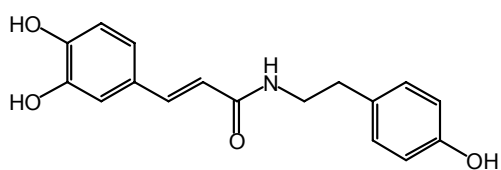
TD7



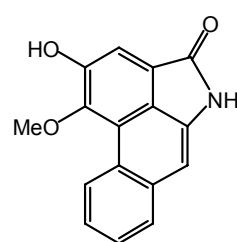
TD11



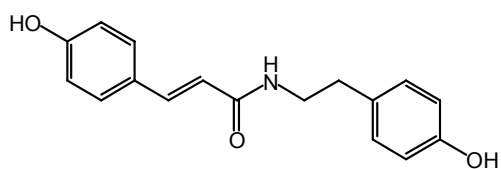
TD6



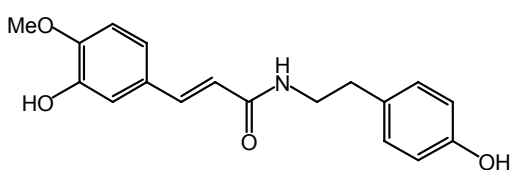
TE2



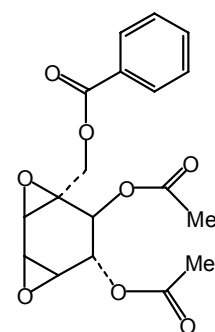
TE1



TE3



LE2

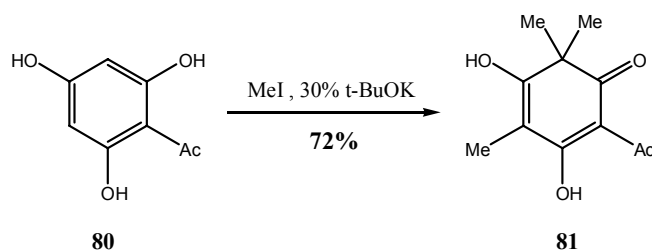


TD4

4.2. Tổng hợp toàn phần desmosdumotin B, C và desmosrostraton

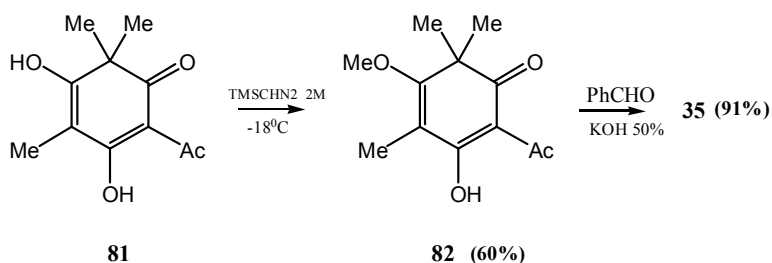
Ba hợp chất desmosdumotin B (**TD1**, **LH2**, **LE1**), desmosdumotin C (**LH1**), desmosrostraton (**TD8**) được phân lập từ cây Nhân chày, cấu trúc của chúng đã được xác định dựa trên các phân tích các phổ. Để khẳng định cấu trúc của desmosdumotin B, desmosdumotin C, desmosrostraton cũng như việc tạo ra một lượng chất đủ lớn để phục vụ cho việc thử hoạt tính, các hợp chất này đã được chọn để tổng hợp toàn phần. Đặc biệt là dựa trên các kết quả thu được từ việc tổng hợp toàn phần các chất này có thể dẫn tới các giả định về con đường phát sinh học của một số chất có mặt trong cây Nhân chày.

Việc tổng hợp toàn phần desmosdumotin C được bắt đầu từ hợp chất 2,4,6-trihydroxyacetophenon (**80**) với tác nhân MeI, dung môi EtOH với sự có mặt của *t*-BuOK như là một bazơ và đun hỗn hợp phản ứng ở 50 °C trong vòng 7 giờ thu được hợp chất **81** với hiệu suất 72%.



Phản ứng methyl hóa chọn lọc hợp chất **81** bằng một lượng dư trimethylsilyldiazometan trong Et₂O ở nhiệt độ -18°C trong hỗn hợp dung môi CH₃CN/MeOH trong khoảng 3 giờ thu được hợp chất **82** đạt hiệu suất 60%.

Thực hiện phản ứng ngưng tụ hợp chất **82** với benzandehit ở nhiệt độ phòng với thời gian phản ứng là 23 giờ cho sản phẩm **35** (hiệu suất 91%):

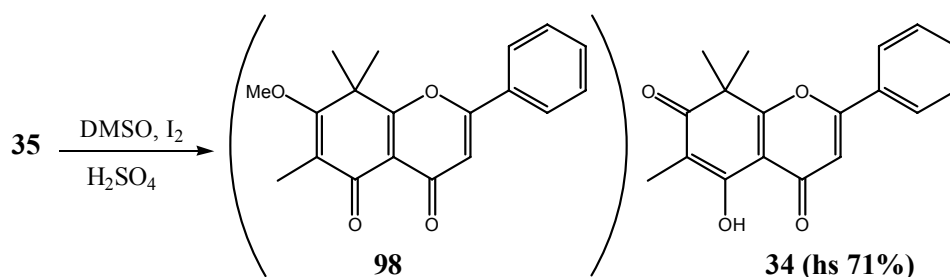


Hợp chất **35** thu được đã được đo điểm nóng chảy và phổ cộng hưởng từ proton. Phổ ¹H NMR của hợp chất **35** tổng hợp được giống hệt như phổ của

desmosdumotin C (**TD1**) phân lập được từ cây Nhãn chày và nó cũng cho thấy sự có mặt của hai đồng phân **35a**, **35b** với tỉ lệ 2,5:1. Điều này đã khẳng định cấu trúc của **35** và chỉ ra rằng hai đồng phân **35a** và **35b** đủ bền ở nhiệt độ phòng và có thể xác định được cấu trúc của chúng bằng các phép đo cộng hưởng từ hạt nhân.

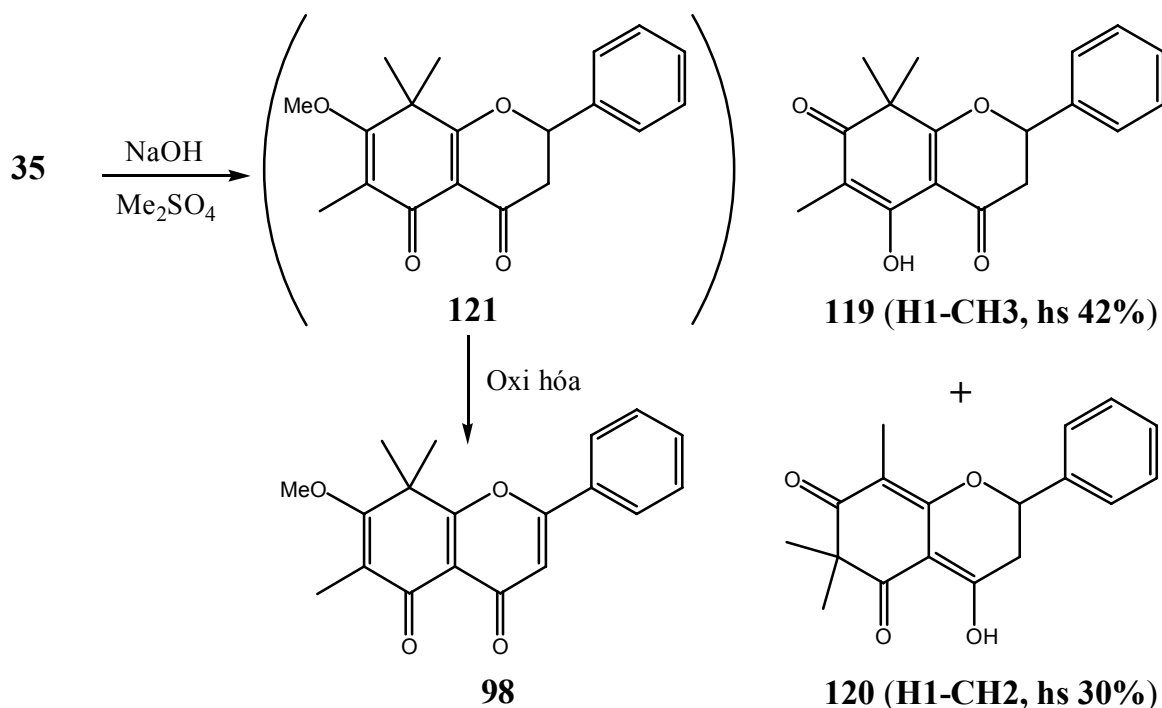
Hợp chất desmorostraton (**98**) là sản phẩm phụ không mong muốn trong quá trình điều chế desmosdumotin B và các dẫn chất của nó, đặc biệt là hợp chất này đã được phân lập từ thiên nhiên (dịch chiết CH₂Cl₂ của thân cây Nhãn chày). Do việc phân lập hợp chất **98** từ thân cây Nhãn chày là không dễ dàng nên việc tạo ra một lượng lớn hơn bằng cách tổng hợp hợp chất này là rất cần thiết cho việc khẳng định cấu trúc và khảo sát các hoạt tính sinh học của nó. Do đó desmorostraton (**98**) đã được chọn để tổng hợp toàn phần.

Theo các tài liệu trước đây quá trình tạo ra hợp chất **98** sẽ bắt đầu từ hợp chất **35** nhờ phản ứng oxi hóa đóng vòng. Trước tiên phản ứng ôxi hóa đóng vòng hợp chất **35** được tiến hành theo như tài liệu đã công bố trong điều kiện DMSO/I₂ tại 100⁰C với hy vọng sẽ thu được hợp chất desmorostraton (**98**). Tuy nhiên ở điều kiện này không thấy sinh ra hợp chất **98** mong muốn. Sau đó phản ứng này được tiến hành ở nhiệt độ 80⁰C và một lượng nhỏ axit sunfuric đặc. Ở điều kiện này thu được hợp chất **34** (desmosdumotin B) với hiệu suất 71%. Như vậy khi phản ứng được thực hiện trong môi trường axit nhóm metoxy ở vị trí C-7 đã bị thủy phân và kết quả là không thu được hợp chất **98** mong muốn.

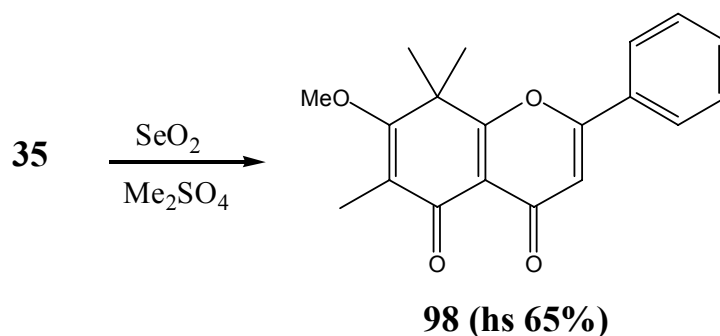


Tiếp tục thực hiện oxi hóa đóng vòng hợp chất **35** trong môi trường kiềm (NaOH) trong dung môi Me₂SO₄ với mong muốn sẽ tạo ra hợp chất **121** và thực hiện phản ứng oxi hóa hợp chất này để tạo ra hợp chất **98**. Tuy nhiên trong điều kiện phản ứng như vậy cũng không thu được hợp chất **121** và **98**, thay vào đó là hai hợp chất

119 (H1-CH3) và **120 (H1-CH2)** với hiệu suất tương ứng là 42% và 30% cùng với sự thủy phân của nhóm metoxy ở vị trí C-7.

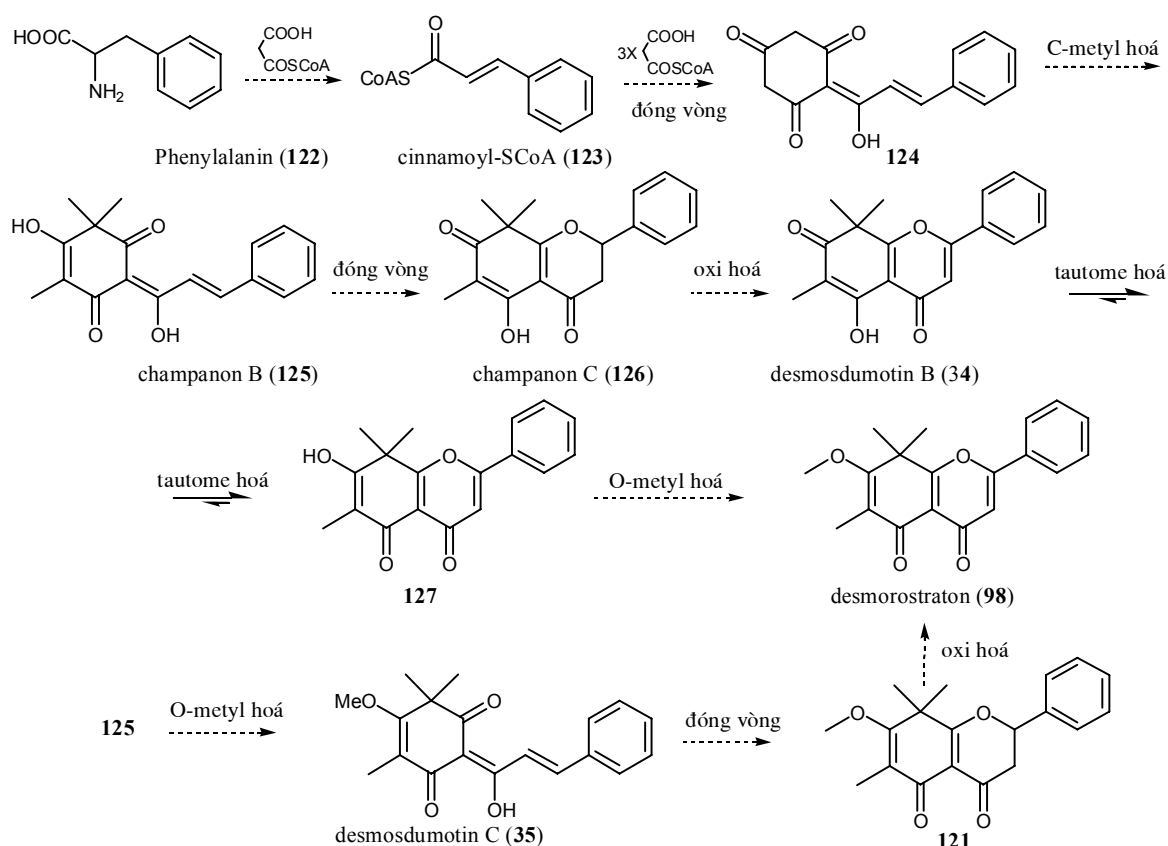


Cuối cùng, khi thực hiện phản ứng ôxi hóa đóng vòng hợp chất **35** với SeO_2 trong dung môi dimetyl sunfat (DMS), hợp chất **98** đã được tạo ra với hiệu suất khá tốt (65%). Sau khi đo phổ cộng hưởng từ proton của **98** và so sánh với phổ ^1H NMR của hợp chất desmorostron (**TD8**) phân lập được từ cây Nhãn chày thấy hoàn toàn trùng lặp. Như vậy desmorostraton đã được tổng hợp toàn phần đi từ chất ban đầu 2,4,6-trihydroxyaxetophenon, cấu trúc của nó hoàn toàn giống với desmorostraton phân lập được.



4.3. Đề xuất con đường phát sinh sinh học của các flavonoid và các hợp chất có liên quan phân lập được từ các loài thuộc chi *Desmos*

Để tìm hiểu sự tạo thành hợp chất desmorostraton cũng như các hợp chất có liên quan khác như desmosdumotin B (34), desmosdumotin C (35) ở trong cây, con đường sinh tổng hợp của chúng đã được đề nghị như sơ đồ 4.



Sơ đồ 4. Con đường sinh tổng hợp desmorostraton và các chất khác có trong cây (giả định).

Tương tự như việc tạo thành các chalcon bằng con đường sinh tổng hợp đã biết, cinnamoyl-S-CoA (123) được tạo thành từ một axit amin phenylalanin (122). Ngưng tụ và đóng vòng nội phân tử hợp chất 123 bởi ba đơn vị melonat sẽ thu được hợp chất 124. Hợp chất 125 (champanon B) thu được nhờ phản ứng metyl hoá hợp chất 124, gần đây hợp chất này phân lập được từ loài *Campomanesia lineatifolia* [8]. Phản ứng đóng vòng hợp chất 125 sẽ cho hợp chất 128, đây chính là champanon C một chất thu được từ loài *Desmos dumosus* và loài *C. lineatifolia* [8,39]. Ôxi hóa hợp chất 126 sẽ cho hợp chất desmosdumotin B (34). Ngoài ra, hợp chất desmosdumotin C (35) có thể nhận được từ hợp chất 125 bằng phản ứng O-metyl hóa, hợp chất 35 sẽ

được đóng vòng C để tạo ra hợp chất **121**. Desmorostraton (**98**) cũng sẽ được tạo ra nhờ phản ứng oxi hóa hợp chất **121**. Tuy nhiên, desmorostraton (**98**) cũng có thể được tạo ra từ một đồng phân tautome **127** của desmosdumotin B nhờ phản ứng methyl hóa chọn lọc ở vị trí C-7. Sự có mặt của các hợp chất desmosdumotin C (**35**), champanon B (**125**) và đặc biệt là champanon C (**126**) đã góp phần khẳng định thêm giả thiết rằng có quá trình C-methyl hóa có thể xảy ra trước quá trình đóng vòng nội phân tử hợp chất **125** để tạo ra hợp chất **126**.

4.4. Khảo sát hoạt tính sinh học của một số hợp chất phân lập được từ cây Nhãn chày và các sản phẩm của quá trình tổng hợp toàn phần desmosdumotin B, C và desmosrostraton

Hoạt tính gây độc tế bào (được thử trên dòng tế bào ung thư biểu mô (KB)) và hoạt tính chống sốt rét (được thử trên dòng ký sinh trùng *Plasmodium falciparum*) của 19 hợp chất phân lập được từ cây Nhãn chày và 2 hợp chất thu được trong quá trình tổng hợp toàn phần desmosdumotin B (**34**), C (**35**) và desmorostraton (**98**) được tiến hành theo phương pháp đã trình bày ở chương 2 tại Viện Hóa học các Hợp chất thiên nhiên (CNRS-Cộng hòa Pháp) cho kết quả như bảng sau:

Bảng 10. Kết quả thử hoạt tính chống sốt rét và hoạt tính gây độc tế bào của 19 chất phân lập được từ cây Nhãn chày và 2 chất thu được trong quá trình tổng hợp toàn phần desmorostraton

	Hợp chất	CTPT	PTL	IC ₅₀ <i>Plasmodium falciparum</i> (µg/ml)	IC ₅₀ KB (µg/ml)
1	LH1	C ₁₉ H ₂₀ O ₄	312	7,2	6,5
2	TD1	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	296	>10	10
3	TD2	C ₁₇ H ₁₆ O ₄	284	5,6	5,5
4	TD4	C ₁₈ H ₁₈ O ₄	298	>10	>10
5	TD5	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₅	485	>10	>10
6	TD3	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	284	5,2	>10
7	TD7	C ₂₀ H ₁₉ NO ₄	337	0,5	>10

	Hợp chất	CTPT	PTL	IC ₅₀ <i>Plasmodium falciparum</i> (µg/ml)	IC ₅₀ KB (µg/ml)
8	TD8	C ₁₉ H ₁₂ O ₅	320	>10	>10
9	TD9	C ₁₉ H ₂₁ NO ₅	343	2,4	0,85
10	TD12	C ₂₀ H ₂₃ NO ₄	341	9,5	>10
11	TD6	C ₂₀ H ₂₃ NO ₄	341	0,7	>10
12	TE2	C ₁₇ H ₁₇ NO ₄	299	4,6	>10
13	LE4	C ₃₅ H ₄₄ O ₂₀	784	>10	-
14	TE5	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	290	>10	0
15	TE3	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	283	>10	>10
16	TE4	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	288	>10	>10
17	LE2	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄	313	10	-
18	LD1	C ₁₈ H ₁₁ NO ₄	305	3,2	-
19	LD2	C ₂₀ H ₁₅ NO ₆	365	1,8	-
20	H1 CH2	C ₁₈ H ₁₈ O ₄	298	>10	-
21	H1 CH3	C ₁₈ H ₁₈ O ₄	298	>10	-
	Taxoter			-	0,07

Trong 21 chất đưa thử hoạt tính chống ký sinh trùng sốt rét và gây độc tế bào biểu bì KB đã tìm thấy 9 chất có hoạt tính chống sốt rét là **LH1, TD2, TD3, TD7, TD9, TD6, TE2, LD1, LD2**, trong đó chất có hoạt tính mạnh nhất là **TD7** (IC₅₀ = 0,5µg/ml). Đặc biệt có ba chất vừa có hoạt tính chống ký sinh trùng sốt rét và hoạt tính gây độc tế bào ung thư KB là **LH1, TD2, TD9**, trong đó **TD9** là mạnh nhất (IC₅₀ P.f = 2,4 µg/ml và IC₅₀KB = 0,85 µg/ml).

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

KẾT LUẬN

Trong quá trình thực hiện luận án này, chúng tôi đã thu được các kết quả về cây Nhãn chày (*Dasymaschalon rostratum* Merr. et Chun, syn. *Desmos rostrata* (*Dasymaschalon rostratum* Merr. et Chun) P.T.Li) có ở Việt Nam như sau:

1. Từ thân và lá cây Nhãn chày đã phân lập và xác định cấu trúc được 22 hợp chất bao gồm 4 hợp chất C-methyl flavonoid là desmosdumotin B (**TD1**, **LH2**, **LE1**), desmetoxymatteucinol (**TD2**), desmorostraton (**TD8**), desmosdumotin C (**LH1**); 4 hợp chất flavonoid kinh điển là negletein (**TD3**, **LE3**), (\pm)-3',5,5',7-tetrahydroxy flavanon (**TE4**), (-)-epicatechin (**TE5**), 3,7-dimethoxy-4',5-dihydroxy-quercetin 3'-O-{ α -L-ramnopyranozyl-(1 \rightarrow 2)-[α -L-ramnopyranozyl-(1 \rightarrow 6)]- β -D-glucopyranozit} (**LE4**); 4 hợp chất apophin ancaloit là desmorostratin (**TD9**), predicentrin (**TD12**), lanuginosin (**LD1**), kuafumin (**LD2**); một cyclopeptit là desmocyclopeptit (**TD5**); bốn protobecberin ancaloit là discretin (**TD6**), dehidrodiscretin (**TD7**), dicretin N-Oxit (**TD10**), pseudocolumbamin (**TD11**); 3 dẫn chất của tyramin là N-(3,4-dihydroxy-Z-cinnamoyl)-tyramin (**TE2**), N-(4-hydroxy-Z-cinnamoyl)-tyramin (**TE3**), N-p-trans-feruloyltyramin (**LE2**) và một ancaloit khác là aristolactam AII (**TE1**); một hợp chất polyhydroxy là crotepoxit (**TD4**).

Trong đó có 3 hợp chất có cấu trúc mới là desmocyclopeptit (**TD5**), desmosrotratin (**TD9**), dicretin N-oxit (**TD10**) và một hợp chất lần đầu tiên phân lập được từ thiên nhiên là desmorostraton (**TD8**).

2. Cấu trúc hóa học của hai hợp chất desmorostraton (**TD8**) và desmosdumotin C (**LH1**) đã được khẳng định bằng việc nghiên cứu tổng hợp toàn phần các chất này từ hợp chất đầu là 2,4,6-trihydroxyacetophenon.
3. Khảo sát hoạt tính gây độc tế bào đối với dòng ung thư biểu bì KB và hoạt tính chống sốt rét với ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium falciparum* của 19 hợp chất phân lập được từ thân và lá cây Nhãn chày, kết quả cho thấy 9 chất có hoạt tính chống sốt rét là **LH1**, **TD2**, **TD3**, **TD7**, **TD9**, **TD6**, **TE2**, **LD1**, **LD2**, trong đó chất có hoạt tính mạnh nhất là **TD7** ($IC_{50} = 0,5\mu\text{g/ml}$). Đặc biệt có ba chất vừa có hoạt tính chống ký sinh trùng sốt rét và hoạt tính gây độc tế bào ung thư KB

là **LH1**, **TD2**, **TD9**, trong đó **TD9** là mạnh nhất ($IC_{50} P. falciparum = 2,4 \mu\text{g/ml}$ và $IC_{50} KB=0,85 \mu\text{g/ml}$).

4. Con đường phát sinh sinh học của các flavonoid và các hợp chất có liên quan phân lập được từ các loài thuộc chi *Desmos* đã được đề nghị dựa vào việc tổng hợp toàn phần hợp chất desmorostraton và các hợp chất phân lập được từ một số loài thuộc chi này.

KIẾN NGHỊ

Từ việc so sánh kết quả nghiên cứu về thành phần hóa học của cây Nhãn chày với các nghiên cứu hóa thực vật của các loài khác thuộc chi *Desmos* đã cho thấy có sự trùng lặp, do đó nên sử dụng tên khoa học *Desmos rostrata* (*Dasymaschalon rostratum* Merr. et Chun) P.T.Li) thay vì *Dasymaschalon rostratum* Merr. et Chun trong các công trình nghiên cứu về cây này.