

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC VÀ**

**CÔNG NGHỆ VIỆT NAM**

**VIỆN HOÁ HỌC**

**TRƯƠNG THỊ THU HIỀN**

**NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH  
SINH HỌC CÂY DẤU DẦU LÁ NHẪN  
(*Tetradium glabrifolium* (Benth.) Hartl.)**

**LUẬN ÁN TIẾN SỸ HÓA HỌC**

**HÀ NỘI, 2014**



## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan luận án này là công trình nghiên cứu của riêng tôi dưới sự hướng dẫn khoa học của PGS.TS. Phan Văn Kiệm và GS.TS. Nguyễn Văn Tuyền. Các số liệu, kết quả trong luận án là trung thực và chưa được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

**Tác giả**

**Trương Thị Thu Hiền**

## LỜI CẢM ƠN

*Luận án này được hoàn thành tại Viện Hóa sinh biển và Viện Hoá học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Trong quá trình nghiên cứu, tác giả đã nhận được nhiều sự giúp đỡ quý báu của các thầy cô, các nhà khoa học, các đồng nghiệp, bạn bè và gia đình.*

*Tôi xin bày tỏ lời cảm ơn sâu sắc, sự cảm phục và kính trọng nhất tới PGS. TS. Phan Văn Kiệt và GS. TS. Nguyễn Văn Tuyền - những người Thầy đã tận tâm hướng dẫn khoa học, động viên, khích lệ và tạo mọi điều kiện thuận lợi nhất cho tôi trong suốt thời gian thực hiện luận án.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban lãnh đạo Viện Hóa sinh biển và Ban lãnh đạo Viện Hóa học cùng tập thể cán bộ của hai Viện đã quan tâm giúp đỡ và đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn phòng Nghiên cứu cấu trúc - Viện Hóa Sinh biển, đặc biệt là TS. Hoàng Lê Tuấn Anh, TS. Nguyễn Xuân Nhiệm, TS. Phạm Hải Yến, TS. Nguyễn Văn Thanh và CN. Đan Thị Thúy Hằng về sự ủng hộ to lớn, những lời khuyên bổ ích và những góp ý quý báu trong việc thực hiện và hoàn thiện luận án.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn Phòng Hợp chất tự nhiên, Đại học Osaka, Nhật Bản đã giúp đỡ tôi trong việc sàng lọc và thử hoạt tính kháng lao.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn tới các đồng nghiệp tại Bộ môn Độc học và phóng xạ quân sự - Học viện Quân Y và Ban Giám đốc Học viện Quân y đã ủng hộ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt thời gian làm nghiên cứu sinh.*

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

*Xin trân trọng cảm ơn!*

**Tác giả**

**Trương Thị Thu Hiền**

## MỤC LỤC

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT.....	vi
DANH MỤC BẢNG.....	viii
DANH MỤC HÌNH.....	x
MỞ ĐẦU.....	1
CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. GIỚI THIỆU VỀ CHI <i>TETRADIMUM</i> .....	3
1.1.1. Đặc điểm thực vật chi <i>Tetradium</i> .....	3
1.1.2 Các nghiên cứu về thành phần hóa học của chi <i>Tetradium</i> .....	4
1.1.2.1. Các hợp chất alkaloid.....	7
1.1.2.2. Các hợp chất triterpenoid.....	10
1.1.2.3. Các hợp chất limonoid .....	11
1.1.2.4. Các hợp chất flavonoid .....	13
1.1.2.5. Các hợp chất coumarin .....	14
1.1.2.6. Các hợp chất benzenoid .....	15
1.1.2.7. Các hợp chất sterol.....	16
1.1.2.8. Các hợp chất khác .....	16
Kết luận .....	17
1.1.3. Các nghiên cứu về hoạt tính sinh học của chi <i>Tetradium</i> .....	18
1.1.3.1. Tác dụng kháng ung thư.....	18
1.1.3.2. Tác dụng với hệ tim mạch.....	19
1.1.3.3. Tác dụng đối với hệ thần kinh .....	21
1.1.3.4. Tác dụng kháng viêm, giảm đau .....	21
1.1.3.5. Các tác dụng khác .....	22
Kết luận .....	26
1.2. Giới thiệu về cây dầu dầu lá nhẵn.....	27
1.2.1. Đặc điểm thực vật .....	27
1.2.2. Công dụng chữa bệnh.....	27
1.2.3. Tình hình nghiên cứu trên thế giới.....	28
1.2.4. Tình hình nghiên cứu ở Việt Nam .....	29
Kết luận .....	29
CHƯƠNG 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	30
2.1. Mẫu thực vật .....	30
2.2. Phương pháp phân lập các hợp chất.....	30

2.3. Phương pháp xác định cấu trúc hóa học .....	31
2.4. Phương pháp xác định hoạt tính sinh học .....	32
CHƯƠNG 3 THỰC NGHIỆM VÀ KẾT QUẢ .....	39
3.1. Phân lập các hợp chất từ cây dầu dầu lá nhãn.....	39
3.1.1. Phân lập các hợp chất từ mẫu lá của cây dầu dầu lá nhãn .....	39
3.1.2. Phân lập các hợp chất từ mẫu vỏ thân của cây dầu dầu lá nhãn .....	41
3.2. Hằng số vật lý và dữ kiện phổ của các hợp chất phân lập được từ cây dầu dầu lá nhãn .....	44
CHƯƠNG 4 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN .....	50
4.1. Phân lập các hợp chất từ cây dầu dầu lá nhãn.....	50
4.2 Xác định cấu trúc các hợp chất .....	51
4.2.1. Hợp chất <b>TG1</b> (chất mới): Tetraglabrifolioside.....	51
4.2.2. Hợp chất <b>TG2</b> : 6-Acetyl-N-methyldihydrodecarine .....	58
4.2.3. Hợp chất <b>TG3</b> : 6-Acetyldihydrochelerythrine .....	64
4.2.4. Hợp chất <b>TG4</b> : Decarine.....	66
4.2.5. Hợp chất <b>TG5</b> : Iwamide .....	68
4.2.6. Hợp chất <b>TG6</b> : Rutaecarpine .....	72
4.2.7. Hợp chất <b>TG7</b> : 12 $\alpha$ -Hydroxyevodol .....	74
4.2.8. Hợp chất <b>TG8</b> : Rutaevine .....	79
4.2.9. Hợp chất <b>TG9</b> : Lupeol.....	83
4.2.10. Hợp chất <b>TG10</b> : Friedelan-3-one.....	85
4.2.11. Hợp chất <b>TG11</b> : Phellamurin.....	90
4.2.12. Hợp chất <b>TG12</b> : Epimedoside C.....	95
4.2.13. Hợp chất <b>TG13</b> : Astragalin .....	97
4.2.14. Hợp chất <b>TG14</b> : Nicotiflorin .....	98
4.2.15. Hợp chất <b>TG15</b> : Trifoline.....	104
4.2.16. Hợp chất <b>TG16</b> : Quercetin .....	105
4.2.17. Hợp chất <b>TG17</b> : $\alpha$ -Tocopherol.....	106
4.2.18. Hợp chất <b>TG18</b> : (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ) <i>N</i> -Isobutyltetradeca-2,4-dienamide.....	110
4.2.19. Hợp chất <b>TG19</b> : (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )- <i>N</i> -Isobutyldeca-2,4-dienamide .....	115
4.2.20. Hợp chất <b>TG20</b> : (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,8 <i>E</i> )- <i>N</i> -Isobutyltetradeca-2,4,8-trienamide ..	117
4.2.21. Hợp chất <b>TG21</b> : Syringin .....	119
4.2.22. Hợp chất <b>TG22</b> : Saikolignannisode A.....	120
4.2.23. Hợp chất <b>TG23</b> : Picraquassioside D .....	122

4.2.24. Hợp chất <b>TG24</b> : Stigmatsterol.....	123
4.2.25. Hợp chất <b>TG25</b> : Daucosterol.....	125
4.2.26. Hợp chất <b>TG26</b> : 5-Hydroxymethylfurfural .....	127
Kết luận: .....	128
4.3. Kết quả thử hoạt tính sinh học .....	131
4.3.1. Kết quả kiểm tra hoạt tính gây độc tế bào <i>in vitro</i> .....	131
4.3.2. Kết quả kiểm tra hoạt tính kháng lao .....	132
4.3.3. Kết quả kiểm tra hoạt tính chống oxi hóa .....	133
4.3.4. Kết quả kiểm tra hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định .....	134
Kết luận: .....	135
KẾT LUẬN .....	137
KIẾN NGHỊ .....	138
CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN .....	139
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	140
PHỤ LỤC.....	I
Phụ lục 1. Phổ khối lượng phân giải cao và phổ NMR của <b>TG3</b> . .....	II
Phụ lục 2. Phổ NMR của <b>TG4</b> . .....	V
Phụ lục 3. Phổ khối lượng phân giải cao và phổ NMR của <b>TG6</b> . .....	VIII
Phụ lục. Phổ NMR của <b>TG9</b> . .....	XII
Phụ lục 5. Phổ NMR của <b>TG12</b> . .....	XV
Phụ lục 6. Phổ khối lượng và phổ NMR của <b>TG13</b> . .....	XVIII
Phụ lục 7. Phổ khối lượng và phổ NMR của <b>TG15</b> . .....	XXII
Phụ lục 8. Phổ NMR của <b>TG16</b> . .....	XXVI
Phụ lục 9. Phổ khối lượng phân giải cao và phổ NMR của <b>TG19</b> . .....	XXVII
Phụ lục 10. Phổ khối lượng phân giải cao và phổ NMR của <b>TG20</b> . .....	XXXI
Phụ lục 11. Phổ khối lượng phân giải cao và phổ NMR của <b>TG21</b> . .....	XXXIV
Phụ lục 12. Phổ NMR của <b>TG22</b> . .....	XXXVII
Phụ lục 13. Phổ NMR của <b>TG23</b> . .....	XLI
Phụ lục 14. Phổ khối lượng và phổ NMR của <b>TG24</b> . .....	XLIV
Phụ lục 15. Phổ khối lượng phân giải cao và phổ NMR của <b>TG25</b> . .....	XLVI
Phụ lục 16. Phổ khối lượng phân giải cao và phổ NMR của <b>TG26</b> . .....	XLIX
Phụ lục 17. Kết quả xác định hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định.....	LII

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

<b>Kí hiệu</b>	<b>Tiếng Anh</b>	<b>Diễn giải</b>
<sup>13</sup> C-NMR	Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân cacbon 13
<sup>1</sup> H-NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton
5-HT	5-hydroxytryptamine (hay Serotonin)	5-hydroxytryptamine
c.c	Column chromatography	Sắc kí cột
CCR	CC chemokine receptor	Thụ thể CC chemokine
CGRP	Calcitonin gene related peptide	Đối kháng thụ thể peptid liên hệ đến gen calcitonin
COX	Cyclooxygenase	Enzyme hình thành các chất trung gian sinh học prostanoid
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer	Phổ DEPT
DMSO	Dimethyl sulfoxide	
DPPH	1,1- diphenyl -2-picrylhydrazyl	
EC <sub>50</sub>	Effective concentration at 50%	Nồng độ gây ra tác động sinh học cho 50% đối tượng thử nghiệm
ESI-MS	Electron Spray Ionization Mass Spectra	Phổ khối lượng ion hóa phun mù điện tử
F1	Fibril sarcoma of Uteus	Ung thư màng tử cung
Gal	Galactopyranoside	
GI <sub>50</sub>	Grow inhibitory at 50%	Khả năng ức chế tăng trưởng 50 %
Glc	Glucopyranoside	
HeLa	Henrietta lacks	Ung thư cổ tử cung
HepG2	Human hepatocellular carcinoma	Ung thư gan người
HMBC	Heteronuclear mutiple Bond Connectivity	Phổ tương tác dị hạt nhân qua nhiều liên kết
HR-ESI-MS	High Resolution Electronspray Ionization Mass Spectrum	Phổ khối lượng phân giải cao phun mù điện tử
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Coherence	Phổ tương tác dị hạt nhân qua 1 liên kết
IC <sub>50</sub>	Inhibitory concentration at 50%	Nồng độ ức chế 50% đối tượng thử nghiệm
ID <sub>50</sub>	Inhibitory dose at 50%	Liều ức chế tối thiểu 50%
iNOS	Inducible nitric oxide synthase	Một enzyme tạo ra nitric oxide từ amino L-arginine acid
KB	Human epidemoid carcinoma	Ung thư biểu mô người



KH		Ký hiệu
LNCaP	Human prostatic carcinoma	Ung thư tiền liệt tuyến người
LU	Human Lung Carcinoma	Ung thư phổi người
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	Nồng độ ức chế tối thiểu, hay nồng độ kiềm khuẩn tối thiểu
NOS	Nitric oxide synthases	Các enzyme tổng hợp nitric oxide
OD	Optical density	Mật độ quang học
Rha	Rhamnopyranoside	
ROS	Reactive oxygen species	Các gốc tự do oxy hóa
RD	Rhabdo sarcoma	Ung thư màng tim
RP18	Reserve phase C-18	Silica gel pha đảo RP-18
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E2	Có tác dụng giãn mạch trực tiếp, giãn cơ trơn
TCA	Trichloroacetic acid	Trichloroacetic acid
TGF- $\beta$	Transforming growth factor $\beta$	Yếu tố chuyển dạng tăng trưởng $\beta$ kiểm soát sự tăng sinh, biệt hóa tế bào
TLC	Thin layer chromatography	Sắc ký lớp mỏng
TMS	Tetramethylsilane	
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor $\alpha$	Yếu tố hoại tử khối u $\alpha$
TPH	Enzyme tryptophan hydroxylase	Enzyme thủy phân tryptophan
SC	Scavenging capacity	Khả năng bẫy các gốc tự do
SW480	Human colon adenocarcinoma cell line	Ung thư tuyến đại tràng ở người
Xyl	Xylopyranoside	
UCP-1	Uncoupling protein-1	Protein tách cặp -1

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1. Các hợp chất alkaloid được phân lập từ một số loài của chi <i>Tetradium</i> .....	7
Bảng 2. Các hợp chất triterpenoid phân lập từ một số loài của chi <i>Tetradium</i> .....	10
Bảng 3. Các hợp chất limonoid được phân lập từ một số loài của chi <i>Tetradium</i> ....	12
Bảng 4. Các hợp chất flavonoid được phân lập từ một số loài của chi <i>Tetradium</i> ...	13
Bảng 5. Các hợp chất coumarin được phân lập từ một số loài của chi <i>Tetradium</i> ...	14
Bảng 6. Các hợp chất benzenoid được phân lập từ cây dầu dầu lá nhãn.....	15
Bảng 7. Các các hợp chất sterol được phân lập từ một số loài của chi <i>Tetradium</i> ...	16
Bảng 8. Số liệu phổ NMR của <b>TG1</b> và hợp chất tham khảo .....	53
Bảng 9. Số liệu phổ NMR của <b>TG2</b> và hợp chất tham khảo .....	59
Bảng 10. Số liệu phổ NMR của <b>TG3</b> và hợp chất tham khảo .....	66
Bảng 11. Số liệu phổ NMR của <b>TG4</b> và hợp chất tham khảo .....	67
Bảng 12. Số liệu phổ NMR của <b>TG5</b> và hợp chất tham khảo .....	69
Bảng 13. Số liệu phổ NMR của <b>TG6</b> và hợp chất tham khảo .....	73
Bảng 14. Số liệu phổ NMR của <b>TG7</b> và hợp chất tham khảo .....	75
Bảng 15. Số liệu phổ NMR của <b>TG8</b> và hợp chất tham khảo .....	83
Bảng 16. Số liệu phổ NMR của <b>TG9</b> và hợp chất tham khảo .....	84
Bảng 17. Số liệu phổ NMR của <b>TG10</b> và hợp chất tham khảo .....	86
Bảng 18. Số liệu phổ NMR của <b>TG11</b> và hợp chất tham khảo .....	91
Bảng 19. Số liệu phổ NMR của <b>TG12</b> và hợp chất tham khảo .....	96
Bảng 20. Số liệu phổ NMR của <b>TG13</b> và hợp chất tham khảo .....	98
Bảng 21. Số liệu phổ NMR của <b>TG14</b> và hợp chất tham khảo .....	99
Bảng 22. Số liệu phổ NMR của <b>TG15</b> và hợp chất tham khảo .....	105
Bảng 23. Số liệu phổ NMR của <b>TG16</b> và hợp chất tham khảo .....	106
Bảng 24. Số liệu phổ NMR của <b>TG17</b> và hợp chất tham khảo .....	107
Bảng 25. Số liệu phổ NMR của <b>TG18</b> và hợp chất tham khảo. ....	111
Bảng 26. Số liệu phổ NMR của <b>TG19</b> và hợp chất tham khảo .....	116
Bảng 27. Số liệu phổ NMR của <b>TG20</b> và hợp chất tham khảo .....	118
Bảng 28. Số liệu phổ NMR của <b>TG21</b> và hợp chất tham khảo .....	120