

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

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

**HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ**

-----



**NGUYỄN HOÀNG SA**

**NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH  
SINH HỌC CỦA CÁC LOÀI LÁ KIM: *PINUS DALATENSIS*,  
*PINUS KESIYA* VÀ *PODOCARPUS NERIIFOLIUS* Ở VIỆT NAM**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC**

**HÀ NỘI – 2017**

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

.....\*\*\*.....

**NGUYỄN HOÀNG SA**

**NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH  
SINH HỌC CỦA CÁC LOÀI LÁ KIM: *PINUS DALATENSIS*,  
*PINUS KESIYA* VÀ *PODOCARPUS NERIIFOLIUS* Ở VIỆT NAM**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC**

**Chuyên ngành: Hoá hữu cơ**

**Mã số: 62 44 01 14**

Người hướng dẫn khoa học 1: **PGS.TS. Trịnh Thị Thủy**

Người hướng dẫn khoa học 2: **TS. Nguyễn Thanh Tâm**

**Hà Nội – 2017**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan:

Đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi dưới sự hướng dẫn khoa học của PGS.TS. Trịnh Thị Thủy và TS. Nguyễn Thanh Tâm. Các kết quả thu được trong luận án hoàn toàn trung thực và chưa được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác. Toàn bộ trích dẫn trong luận án đều chỉ rõ nguồn gốc.

Tác giả luận án

**Nguyễn Hoàng Sa**

## LỜI CẢM ƠN

Luận án này được hoàn thành tại Viện Hóa 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 thầy cô, các nhà khoa học cũng như đồng nghiệp, bạn bè và gia đình.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc đến PGS.TS. Trịnh Thị Thủy và TS. Nguyễn Thanh Tâm là những người đã hướng dẫn tận tình, chu đáo và tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi trong thời gian thực hiện luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn tập thể cán bộ Phòng Nghiên cứu hợp chất thiên nhiên, Phòng Tổng hợp hữu cơ, Viện Hóa học đã giúp đỡ, hỗ trợ tôi trong suốt quá trình làm luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn sự quan tâm giúp đỡ của Học viện Khoa học và Công nghệ, lãnh đạo Viện Hóa học, bộ phận đào tạo Phòng Quản lý tổng hợp đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn lãnh đạo Trường Đại học Khánh Hòa, trưởng Khoa cùng cán bộ của Khoa Tự nhiên và Công nghệ đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong thời gian làm luận án.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn tới GS.TSKH. Trần Văn Sung đã có những định hướng xây dựng nền móng ban đầu cho tôi trên con đường học tập và nghiên cứu khoa học.

Cuối cùng, tôi xin chân thành cảm ơn gia đình và bạn bè đã cổ vũ, động viên tôi hoàn thành luận án.

**Tôi xin trân trọng cảm ơn !**

*Hà Nội, ngày.....tháng.....năm 2017*

**Tác giả luận án**

**Nguyễn Hoàng Sa**

## MỤC LỤC

MỤC LỤC .....	<i>i</i>
DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT .....	<i>iv</i>
DANH MỤC CÁC BIỂU BẢNG.....	<i>vii</i>
DANH MỤC CÁC HÌNH .....	<i>viii</i>
PHỤ LỤC .....	<i>ix</i>
MỞ ĐẦU .....	1
Chương 1. TỔNG QUAN .....	3
1.1. Tổng quan về các loài nghiên cứu .....	3
1.1.1. Thông đà lạt ( <i>Pinus dalatensis</i> ).....	3
1.1.2. Thông ba lá ( <i>Pinus kesiya</i> ).....	3
1.1.3. Thông tre lá dài dài ( <i>Podocarpus neriifolius</i> ).....	4
1.2. Tình hình nghiên cứu về hóa học một số loài thuộc chi <i>Pinus</i> .....	5
1.2.1. Nghiên cứu về thành phần tinh dầu từ chi <i>Pinus</i> .....	5
1.2.2. Các hợp chất terpenoid từ chi <i>Pinus</i> .....	6
1.2.3. Các hợp chất flavonoid từ chi <i>Pinus</i> .....	14
1.2.4. Các hợp chất lignan từ chi <i>Pinus</i> .....	17
1.2.5. Các hợp chất khác từ chi <i>Pinus</i> .....	19
1.3. Một số nghiên cứu về thành phần hóa học của Thông ba lá.....	20
1.4. Các nghiên cứu về hoạt tính sinh học của các chất phân lập từ các loài thuộc chi <i>Pinus</i> .....	20
1.4.1. Hoạt tính kháng viêm và giảm đau .....	21
1.4.2. Hoạt tính ức chế các khối u và kháng ung thư .....	22
1.4.3. Hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm.....	24
1.4.4. Hoạt tính chống oxi hóa .....	26
1.4.5. Hoạt tính kháng virus và một số hoạt tính khác.....	27
1.5. Tình hình nghiên cứu về hóa học và hoạt tính sinh học một số loài thuộc chi <i>Podocarpus</i> . .....	28
1.6. Tình hình nghiên cứu về hóa học của loài thông tre lá dài ( <i>Podocarpus neriifolius</i> ).....	39
Chương 2. THỰC NGHIỆM.....	42

2.1.	Thu hái mẫu cây và xác định tên khoa học.....	42
2.2.	Phương pháp xử lý và chiết mẫu.....	42
2.3.	Phương pháp khảo sát, phân tách và tinh chế các hợp chất từ mẫu thực vật.....	42
2.4.	Phương pháp xác định cấu trúc.....	43
2.5.	Phương pháp thử một số hoạt tính sinh học.....	43
2.6.	Hóa chất và thiết bị .....	46
2.7.	Quy trình chiết và thu các chiết xuất từ các loài thực vật nghiên cứu.....	47
2.8.	Phân lập chất từ các chiết xuất.....	48
2.8.1.	Phân lập các chất từ chiết xuất ethyl acetate của gỗ Thông đà lạt.....	48
2.8.2.	Phân lập các chất từ chiết xuất <i>n</i> -butanol của gỗ Thông đà lạt.....	49
2.8.3.	Phân lập các chất từ chiết xuất <i>n</i> -hexane của lá Thông đà lạt .....	49
2.8.4.	Phân lập các chất từ chiết xuất ethyl acetate của lá Thông đà lạt.....	50
2.8.5.	Phân lập các chất từ chiết xuất ethyl acetate của rễ Thông ba lá.....	51
2.8.6.	Phân lập các chất từ chiết xuất ethyl acetate của gỗ Thông tre lá dài.....	52
2.9.	Dữ kiện phổ của các chất tách được .....	60
Chương 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN .....		70
3.1.	Các chất được phân lập từ Thông đà lạt ( <i>Pinus dalatensis</i> ) .....	70
3.1.1.	Chất <b>TT1</b> : Caryolane-1 $\beta$ ,9 $\beta$ -diol .....	70
3.1.2.	Hỗn hợp <b>TT2</b> .....	71
3.1.3.	Chất <b>TT3</b> : 15-Methoxypinusolidic acid .....	73
3.1.4.	Chất <b>TT4</b> : Lambertianic acid.....	75
3.1.5.	Chất <b>TT5</b> : 8(17), 13- <i>ent</i> -Labdadien-15 $\rightarrow$ 16-lactone-19-oic acid.....	77
3.1.6.	Chất <b>TT6</b> : Isopimaric acid.....	78
3.1.7.	Chất <b>TT12</b> : 3 $\beta$ -Hydroxy-14-serratene-21-one .....	79
3.1.8.	Chất <b>TF1</b> : Pinocembrin.....	81
3.1.9.	Chất <b>TF2</b> : Chrysin .....	82
3.1.10.	Chất <b>TF3</b> : Pinostrobin.....	83
3.1.11.	Chất <b>TF4</b> : (+) Catechin.....	84
3.1.12.	Chất <b>TF5</b> : Kaempferol.....	85

3.1.13. Chất <b>TF7</b> : Kaempferol 3- <i>O</i> -(3'',6''-di- <i>O-E-p</i> -coumaroyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside.....	86
3.1.14. Chất <b>TP1</b> : Dihydropinosylvin.....	89
3.1.15. Chất <b>TP2</b> : Dihydropinosylvin 5-methyl ether .....	89
3.1.16. Chất <b>TP3</b> : 3-Hydroxy-5-methoxystilbene .....	90
3.1.17. Hỗn hợp <b>TP5</b> .....	90
3.1.18. Chất <b>TP6</b> : Vanillic acid 4-( $\beta$ -D-glucopyranoside).....	92
3.1.19. Chất <b>TL1</b> : (+) Lariciresinol .....	94
3.1.20. Chất <b>TL3</b> : Cedrusin-4- <i>O</i> - $\beta$ -D-glucopyranoside .....	95
3.1.21. Chất <b>TS1</b> : $\beta$ -Sitosterol.....	97
3.1.22. Chất <b>TS2</b> : Daucosterol.....	98
3.2. Các chất được phân lập từ Thông ba lá ( <i>Pinus kesiya</i> ).....	99
3.2.1. Chất <b>TT11</b> : 7-Oxo-15-hydroxydehydroabietic acid.....	99
3.2.2. Chất <b>TF6</b> : 3'- <i>O</i> -Methylcatechin 7- <i>O</i> - $\beta$ -D-glucopyranoside.....	101
3.2.3. Chất <b>TP4</b> : Resveratrol-3- <i>O</i> - $\beta$ -D-glucoside.....	102
3.2.4. Chất <b>TP7</b> : 3,4-Dimethoxyphenyl 2- <i>O</i> -(3- <i>O</i> -methyl- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl) - $\beta$ -D-glucopyranoside.....	103
3.2.5. Chất <b>TL2</b> : Cedrusin .....	105
3.3. Các chất được phân lập từ Thông tre lá dài ( <i>Podocarpus neriifolius</i> ).....	105
3.3.1. Chất <b>TT7</b> : Totarol .....	105
3.3.2. Chất <b>TT8</b> : Totarol-19-carboxylic acid.....	106
3.3.3. Chất <b>TT9</b> : Inumakiol D .....	107
3.3.4. Chất <b>TT10</b> : Macrophyllic acid.....	108
3.4. Hoạt tính sinh học của một số chất sạch.....	111
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ.....	116
DANH SÁCH CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ .....	119
TÀI LIỆU THAM KHẢO .....	120

## DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

<b>Các phương pháp sắc ký</b>		
CC	Column Chromatography	Sắc ký cột thường
GFC	Gel filtration chromatography	Sắc ký lọc Gel
TLC	Thin Layer Chromatography	Sắc ký bản mỏng
<b>Các phương pháp phổ</b>		
<sup>1</sup> H-NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân <sup>1</sup> H
<sup>13</sup> C-NMR	Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon 13
COSY	Correlation Spectroscopy	Phổ tương tác hai chiều <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer	Phổ DEPT
ESI-MS	Electron Spray Ionization Mass Spectrometry	Phổ khối ion hóa phun mù điện tử
HR-ESI-MS	High Resolution - Electron Spray Ionization - Mass Spectrometry	Phổ khối phân giải cao ion hóa phun mù điện tử
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation	Phổ tương tác dị hạt nhân qua nhiều liên kết
<i>s</i> : singlet	<i>d</i> : doublet	<i>t</i> : triplet
<i>m</i> : multiplet	<i>brs</i> : broad singlet	<i>brd</i> : broad doublet
<i>dd</i> : doublet of doublets		<i>ddd</i> : doublet of doublet of doublets
<i>td</i> : triplet of doublets		<i>dt</i> : doublet of triplets
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence	Phổ tương tác dị hạt nhân qua một liên kết
IR	Infrared Spectroscopy	Phổ hồng ngoại
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy	Phổ NOESY
<b>Các dòng tế bào</b>		
9-KB	Human epidermoid carcinoma	Ung thư biểu mô họng ở người
26-L5	Murine colon carcinoma	Ung thư ruột kết ở chuột
A-431	Human epidermoid carcinoma	Ung thư biểu mô ở người
A-549	Human bronchogenic carcinoma	Ung thư phổi ở người



Bel-7402	Human hepatoma	Ung thư gan ở người
DU-145	Human prostate adenocarcinoma	Ung thư tuyến tiền liệt ở người
HeLa	HeLa cell line	Tế bào ung thư Hela
Hep-G2	Human hepatocellular carcinoma	Ung thư gan ở người
HL-60	Human promyelocytic leukemia	Ung thư máu cấp tính ở người
HT-1080	Human fibrosarcoma	bào ung thư biểu mô liên kết di căn ở người
KB	Human epidermoid carcinoma	Ung thư biểu mô ở người
L-929	Mouse fibroblast	Ung thư biểu mô liên kết sợi ở chuột
LNCaP	Human prostate adenocarcinoma	Ung thư tuyến tiền liệt ở người
LU	Human bronchogenic carcinoma	Ung thư phổi ở người
MCF-7	Human breast adenocarcinoma	Ung thư vú ở người
NCI-H292	Human lung mucoepidermoid	Ung thư biểu mô phổi ở người
OCI-AML	Acute Myeloid Leukemia cells	Tế bào ung thư bạch cầu myeloid cấp tính
P-388	Lymphocytic leukemia	Ung thư máu lympho (Ung thư bạch cầu)
PC-3	Human prostate adenocarcinoma	Ung thư tuyến tiền liệt ở người
SK-LU-1	Human Caucasian Lung adenocarcinoma	Ung thư phổi ở người
SK-N-SH	Human neuroblastoma cell line	U nguyên bào thần kinh ở người
SMMC-7721	Human hepatocarcinoma	Ung thư biểu mô tế bào gan ở người
T-47D	Human ductal breast epithelial tumor	Ung thư vú ở người
U-397	Human leukemic monocyte lymphoma	Ung thư máu ở người
<b>Các viết tắt khác</b>		
COX-2	Cyclooxygenase-2	Enzym cyclooxygenase-2
CTPT		Công thức phân tử
EBV	Epstein-Barr Virus	Virus Epstein-Barr
ED <sub>50</sub>	Effective Dose	Liều tác dụng tối đa trên 50% đối tượng thử

FIV	Feline immunodeficiency virus	Virus gây suy giảm miễn dịch ở động vật họ mèo	
HSV	Herpes simplex virus	Virus Herpes simplex	
HIV	Human immunodeficiency virus	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người	
IC <sub>50</sub>	Inhibitory Concentration 50%	Nồng độ ức chế 50% đối tượng thử	
LD <sub>50</sub>	Lethal Dose 50	Liều gây chết 50% thú thử	
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	Nồng độ ức chế tối thiểu	
MMTV	Mouse mammary tumour virus	Chủng virus gây ung thư vú ở chuột	
OD	Optical Density	Mật độ quang	
ROS	Reactive oxygen species	Những phân tử hoạt động chứa Oxygen	
mp	Melting point	Điểm nóng chảy	
<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -Butanol	Ac	Acetoxy
CDCl <sub>3</sub>	Chloroform deuteri ( <i>d</i> )	Bz	Benzoyl
DCM	Dichloromethane	OMe	Methoxy
DMSO	Dimethylsulfoxide	Ph	Phenyl
EtOAc	Ethyl acetate	Et	Ethyl
EtOH	Ethanol	Me	Methyl
MeOH	Methanol	Glc	Glucose
CD <sub>3</sub> OD	Methanol deuteri ( <i>d</i> <sub>4</sub> )		
TMS	Tetramethylsilane	Xyl	Xylose
C	Carbon bậc 4	<i>R<sub>f</sub></i>	Retardation factor (retention factor)
dm	Dung môi		