**TÓM TẮT THÔNG TIN VỀ LUẬN ÁN**

Tên đề tài luận án: Khảo sát thành phần hóa học cây thành ngạnh nam (*Cratoxylum cochinchinense*), sung thằn lằn (*Ficus pumila*) và sao đen (*Hopea odorata*)

Ngành: Hóa Hữu cơ

Mã số ngành: 62440114

Họ tên nghiên cứu sinh: Nguyễn Ngọc Chí

Khóa đào tạo: 2014

Người hướng dẫn khoa học: GS.TS. Nguyễn Diệu Liên Hoa

Cơ sở đào tạo: Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM

**1. TÓM TẮT NỘI DUNG LUẬN ÁN**:

Họ Măng cụt (Clusiaceae), Dâu tằm (Moraceae) và Dầu (Dipterocarpaceae) là ba họ thực vật lớn, phong phú về số lượng loài, phân bố chủ yếu ở các nước vùng nhiệt đới, trong đó có Việt Nam. Các nghiên cứu về hóa thực vật trước đây cho thấy các hợp chất có trong ba họ này rất đa dạng về cấu trúc hóa học, đại diện cho nhiều nhóm hợp chất tự nhiên và có nhiều hoạt tính sinh học thú vị. Luận án này nhằm phân lập và xác định cấu trúc hóa học của các hợp chất tự nhiên có trong ba loài cây thuốc là thành ngạnh nam (*Cratoxylum cochinchinense*, họ Măng cụt), sung thằn lằn (*Ficus pumila*, họ Dâu tằm) và sao đen (*Hopea odorata*, họ Dầu) nhằm cung cấp thông tin khoa học về thành phần hóa học của ba loài cây này ở nước ta. Hoạt tính sinh học của các hợp chất này cũng được thử nghiệm.

Quá trình phân lập chất được thực hiện bằng phương pháp sắc ký cột trên silica gel, silica Diol, RP-18 và sắc ký lọc gel trên Sephadex LH-20. Từ ba loài cây khảo sát, 55 hợp chất (không tính chất trùng) đã được phân lập. Cấu trúc của các hợp chất này được xác định dựa vào phổ 1D NMR (1H NMR, 13C NMR, DEPT 90, DEPT 135), 2D NMR (HSQC, HMBC, COSY, NOESY) kết hợp với phổ HRESIMS, UV, IR, cũng như so sánh các số liệu phổ với tài liệu tham khảo. Ngoài ra, hoạt tính ức chế enzym α-glucosidase và kháng oxy hóa với thuốc thử DPPH của tất cả các hợp chất này đã được thử nghiệm và đánh giá.

**2. NHỮNG KẾT QUẢ MỚI CỦA LUẬN ÁN**:

Từ vỏ cây thành ngạnh nam, 24 hợp chất đã được phân lập trong đó có sáu hợp chất chưa được tìm thấy trong cây này gồm hai furanoxanthon mới chưa được tìm thấy trên thế giới là cratocochinon A, cratocochinon B; ba xanthon là 8-deoxybangangxanthon A, 2,8-dihydroxy-1-methoxyxanthon, 12α-mangostanin và một diterpenoid là 7,13(*E*)-labdadien-15-ol.

Từ thân cây sung thằn lằn, 14 hợp chất đã được phân lập trong đó có tám hợp chất chưa được phát hiện từ cây này gồm bốn terpenoid là acid 2,7-dimethyl-2*E*,4*E*-octadienedioic, acid phaseic, plumericin, methyl (2α,3β)-2,3-dihydroxy-olean-12-en-28-oat; ba dẫn xuất của 2-(2-phenylethyl)chromon là 6-hydroxy-2-(2-phenylethyl)chromon, 6,7-dimethoxy-2-(2-phenylethyl)chromon, 6,7-dimethoxy-2-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl)]chromon và mộthợp chất phenol làmethyl 4-hydroxybenzoat.

Từ vỏ cây sao đen, 19 hợp chất đã được phân lập trong đó có 17 hợp chất chưa được tìm thấy trong cây này. Mười bảy hợp chất này gồm một stilbenoid dạng glucosid là *trans*-resveratrol-10-*C*-β-glucopyranosid; tám stilbenoid dạng dimer là hopeafuran, ampelopsin A, heimiol A, vaticahainol B, vaticahainol A, parviflorol, diptoindonesin D, diptoindonesin G; năm stilbenoid dạng tetramer là hopearatol A, hopearatol B, vateriaphenol B, grandiphenol A, hemsleyanol D; một sterol là (24*R*)-ethylcholestan-3β,6α-diol và hai hợp chất phenol là 4-hydroxybenzaldehyd và acid 4-hydroxybenzoic. Đặc biệt, hopearatol A và hopearatol Blàhai hợp chất mới chưa được tìm thấy trên thế giới.

Hoạt tính ức chế enzym α-glucosidase và bắt giữ gốc tự do với thuốc thử DPPH của 55 hợp chất trên đã được thử nghiệm. Kết quả cho thấy hầu hết có hoạt tính ức chế enzym α-glucosidase từ mạnh đến trung bình. Đặc biệt, bốn hợp chất gồm cochinchinon A, cochinxanthon A, vaticahainol A và diptoindonesin G có hoạt tính mạnh gấp 16-32 lần so với chất đối chứng dương là acarbose. Đối với hoạt tính kháng oxy hóa với thuốc thử DPPH, hợp chất diptoindonesin G có hoạt tính mạnh gấp đôi chứng dương là acid ascorbic.

**3.** **CÁC ỨNG DỤNG/ KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG TRONG THỰC TIỄN HAY NHỮNG VẤN ĐỀ CÒN BỎ NGỎ CẦN TIẾP TỤC NGHIÊN CỨU**

Với bốn hợp chất có hoạt tính ức chế enzym α-glucosidase mạnh gấp 16-32 lần so với acarbose, cần thực hiện các thử nghiệm khác sâu hơn, hướng đến việc ứng dụng làm sản phẩm hỗ trợ điều trị bệnh đái tháo đường.

Thử nghiệm một số hoạt tính sinh học khác như gây độc tế bào ung thư, ức chế enzym tyrosinase, kháng khuẩn, kháng viêm, kháng HIV, trên các hợp chất phân lập được (và còn mẫu) nhằm tìm kiếm các hoạt chất có khả năng trị các bệnh khác. Đáng chú ý, một số công bố khoa học gần đây cho thấy một số dẫn xuất stilbenoid là những hoạt chất tiềm năng trong việc ức chế enzym protease chính của SARS-CoV-2, giúp ngăn ngừa sự nhân lên của virus này. Kết quả này cung cấp thông tin thú vị trong việc tìm kiếm các loại thuốc có thể sử dụng để điều trị bệnh COVID-19. Do đó, chúng tôi có ý định thử hoạt tính kháng SARS-CoV-2 của các oligostilbenoid phân lập được từ vỏ cây sao đen.

Nghiên cứu bán tổng hợp chất dẫn xuất từ các chất có khối lượng lớn để thử hoạt tính sinh học và tìm hiểu mối liên hệ giữa cấu trúc và hoạt tính sinh học nhằm tìm kiếm các ứng dụng có thể có của các hợp chất này.

|  |  |
| --- | --- |
| **CÁN BỘ HƯỚNG DẪN**  GS.TS. Nguyễn Diệu Liên Hoa | **NGHIÊN CỨU SINH**  Nguyễn Ngọc Chí |

**XÁC NHẬN CỦA CƠ SỞ ĐÀO TẠO**

**HIỆU TRƯỞNG**

**THESIS INFORMATION**

Thesis title: Chemical constituents of *Cratoxylum cochinchinense*, *Ficus pumila* and *Hopea odorata*

Speciality: Organic chemistry

Code: 62 44 01 14

Name of PhD student: Nguyen Ngoc Chi

Academic year: 2014

Supervisor: Prof. Dr. Nguyen Dieu Lien Hoa

At: VNUHCM - University of Science (HCMUS)

**1. SUMMARY**:

The Clusiaceae, Moraceae and Dipterocarpaceae are three widespread plant families, rich in number of species and distributed mainly in tropical countries, including Vietnam. Previous phytochemical studies have shown that compounds from the families are diverse in chemical structures and have interesting biological activities. The aim of this thesis is to isolate and elucidate the structures of natural products from the three medicinal plant species, *Cratoxylum cochinchinense* (Clusiaceae), *Ficus pumila* (Moraceae) and *Hopea odorata* (Dipterocarpaceae) in order to provide scientific information about the chemical constituents on the three plants growing in Vietnam. Biological activities of the isolated compounds were additionally tested.

Isolation was carried out using a combination of column chromatography on silica gel, silica Diol and RP-18, and gel permeation column chromatography on Sephadex LH-20. From the three studied species, 55 compounds were obtained. Structure elucidation was performed by using a combination of NMR techniques (1H NMR, 13C NMR, DEPT 90, DEPT 135, HSQC, HMBC, COSY, NOESY), and HRESIMS, UV, IR methods as well as comparison of our spectral data with those available in the literature. In addition, α-glucosidase inhibitory activity and DPPH free radical scavenging effects of the isolated compounds were evaluated.

**2. NOVELTY OF THE THESIS**:

From the bark of *Cratoxylum cochinchinense*, twenty-four compounds were isolated including two new furanoxanthones, cratocochinones A and B, three xanthones, 8-deoxybangangxanthone A, 2,8-dihydroxy-1-methoxyxanthone, 12α-mangostin, and one diterpenoid, 7,13(*E*)-labdadien-15-ol, which have not been previously found in this species.

From the stems of *Ficus pumila*, 14 compounds were obtained including eight compounds which have not been reported from this species. The eight compounds comprised four terpenoids, 2,7-dimethyl-2*E*,4*E*-octadienedioic acid, phaseic acid, plumericin and methyl (2α,3β)-2,3-dihydroxy-olean-12-en-28-oate); three 2-(2-phenylethyl)chromones, 6-hydroxy-2-(2-phenylethyl)chromone, 6,7-dimethoxy-2-(2-phenylethyl)chromone, 6,7-dimethoxy-2-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl)]chromone), and one phenolic compound, methyl 4-hydroxybenzoate.

Among the 19 compounds isolated from the bark of *Hopea odorata*, 17 compounds have not been found in this species. The 17 compounds consisted of one glucoside stilbenoid, *trans*-resveratrol-10-*C*-β-glucopyranoside; eight dimeric stilbenoids, hopeafuran, ampelopsin A, heimiol A, vaticahainol B, vaticahainol A, parviflorol, diptoindonesin D, diptoindonesin G; five tetrameric stilbenoids, hopearatol A, hopearatol B, vateriaphenol B, grandiphenol A, hemsleyanol D; one sterol, (24*R*)-ethylcholestan-3β,6α-diol, and two phenolic compounds, 4-hydroxybenzaldehyde and 4-hydroxybenzoic acid. Especially, hopearatol A and B have not been reported in the world.

The 55 isolated compounds were tested for their Top of Form

inhibitory activity against α-glucosidase and DPPH free radical scavenging effects. The results showed that most of the compounds have strong to moderate inhibition towards α-glucosidase. Especially, the four compounds, cochinchinone A, cochinxanthone A, vaticahainol A, and diptoindonesin G, showed stronger activity than acarbose, the positive control, by 16-32 times. For antioxidant activity using DPPH assay, diptoindonesin G was found to have twice activity strength compared with the positive control, ascorbic acid.

**3**. **APPLICATIONS/ APPLICABILITY/ PERSPECTIVE**

Regarding the four compounds having α-glucosidase inhibitory activity 16-32 times stronger than the positive control, preclinical trials should be carried out for diabetic drug applications.

Some other biological activities such as cytotoxicity, tyrosinase inhibition, antibacterial, anti-inflammatory and anti-HIV properties towards the isolated compounds should be conducted to seek for potential drug candidates for the treatments of other diseases.

Recent scientific publications have shown that some stilbenoids can potentially inhibit the main protease enzyme of SARS-CoV-2, which could help prevent the replication of the virus. This finding provides valuable information in the search for drugs that could be used to treat COVID-19. Therefore, we intend to test the efficacy of the isolated oligostilbenoid compounds from the bark of *Hopea odorata* against SARS-CoV-2.

Semi-synthesis of large-scale isolated compounds should be carried out to obtain derivatives which may improve bioactivity or other properties. Bioactivity of the derivatives and structure-activity relationship should be evaluated to investigate potential applications.

|  |  |
| --- | --- |
| **SUPERVISOR**  Prof. Dr. Nguyen Dieu Lien Hoa | **PhD STUDENT**  Nguyen Ngoc Chi |

**CERTIFICATION**

**UNIVERSITY OF SCIENCE**

**PRESIDENT**