

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN DƯỢC LIỆU



ĐOÀN THÁI HƯNG

**NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ MỘT
SỐ TÁC DỤNG SINH HỌC CỦA LOÀI VIỄN CHÍ
HOA VÀNG *POLYGALA ARILLATA* BUCH.-HAM.
ex D. DON, HỌ VIỄN CHÍ (POLYGALACEAE)**

**CHUYÊN NGÀNH: DƯỢC LIỆU - DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN
MÃ SỐ: 972.02.06**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

HÀ NỘI - 2019

CÔNG TRÌNH HOÀN THÀNH TẠI:

- Viện Dược liệu
- Trường Đại học Dược Hà Nội
- Viện Hóa học và Viện Hóa sinh biển (Viện Hàn lâm Khoa học Công nghệ Việt Nam).
- Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội.
- Khoa Dược, Đại học Công giáo Daegu, Daegu, Hàn Quốc.

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Phương Thiện Thương
2. PGS.TSKH. Nguyễn Minh Khởi

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Viện tổ chức tại Viện Dược liệu, vào hồi.....giờ, ngày.....tháng.....năm

Có thể tìm đọc Luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Hà Nội.
- Thư viện Viện Dược liệu.

A. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Tính cấp thiết của luận án

Viễn chí hoa vàng có tên khoa học là *Polygala arillata* Buch.-Ham. ex D. Don, thuộc họ Viễn chí (Polygalaceae) là cây thuốc phân bố ở một số quốc gia Châu Á như Việt Nam, Ấn Độ, Myanma, Trung Quốc... Ở nước ta, một số nơi dùng rễ cây Viễn chí hoa vàng với tác dụng khử đàm lợi khí, an thần ích trí, hạ sốt. Đồng bào dân tộc Dao đỏ và Mông tại Sa Pa còn dùng rễ cây Viễn chí hoa vàng chữa đau nhức xương khớp, làm thuốc bổ, chữa suy nhược cơ thể.

Cho đến nay trên thế giới và Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về cây thuốc Viễn chí hoa vàng. Nhằm cung cấp cơ sở khoa học cho việc giải thích công dụng của rễ cây Viễn chí hoa vàng trong y học cổ truyền và góp phần làm phong phú thêm tri thức khoa học cho một cây thuốc dân gian, đề tài: **“Nghiên cứu thành phần hóa học và một số tác dụng sinh học của loài Viễn chí hoa vàng *Polygala arillata* Buch.-Ham. ex D. Don, họ Viễn chí (Polygalaceae)”** đã được tiến hành thực hiện.

2. Mục tiêu và nội dung của Luận án

2.1. Mục tiêu của Luận án

- Thăm định được tên khoa học của cây Viễn chí hoa vàng.
- Định tính thành phần hóa học; phân lập, xác định cấu trúc hóa học một số hợp chất từ rễ cây Viễn chí hoa vàng.
- Đánh giá được một số tác dụng sinh học của cao chiết, các phân đoạn và một số hợp chất phân lập từ rễ cây Viễn chí hoa vàng.

2.2. Nội dung của Luận án

➤ *Nghiên cứu về thực vật*

- Mô tả đặc điểm hình thái, phân tích đặc điểm của cơ quan sinh sản (hoa, quả) để thăm định tên khoa học của mẫu Viễn chí hoa vàng nghiên cứu.
- Xác định các đặc điểm vi phẫu nhằm tiêu chuẩn hóa dược liệu Viễn chí hoa vàng.

➤ *Nghiên cứu về hóa học*

- Định tính các nhóm chất chính có trong rễ Viễn chí hoa vàng.
- Chiết xuất, phân lập và xác định cấu trúc của các hợp chất phân lập được từ rễ Viễn chí hoa vàng

➤ *Nghiên cứu một số tác dụng sinh học*

- Đánh giá tác dụng ức chế sự hình thành NO trên đại thực bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS của các cao chiết và một số hợp chất phân lập từ rễ cây Viễn chí hoa vàng.
- Đánh giá tác dụng chống viêm (chống viêm cấp và viêm mạn), tác dụng giảm

đau của cao chiết ethanol (VCE) và cao phân đoạn *n*-butanol (VCB) rễ cây Viền chí hoa vàng.

3. Những đóng góp mới của Luận án

3.1. Về thực vật học

Đây là nghiên cứu đầu tiên mô tả chi tiết các đặc điểm hình thái thực vật (lá, thân, rễ, hoa, quả, hạt) và đặc điểm vi phẫu lá, thân, rễ của cây Viền chí hoa vàng.

3.2. Về hóa học

Phân lập và xác định cấu trúc hóa học của 16 hợp chất (**VC1-16**) từ rễ cây Viền chí hoa vàng.

- 02 hợp chất mới đã được phân lập là 1-O-(*n*-butyl-4-hydroxy-2-methylenbutanoat)- β -D-glucopyranose (**VC9**) và 1,4'-di-O-(*E*)-coumaroyl-3-O-benzoyl-2',3'-di-O- β -D-glucopyranosyl-6'-O acetylsucrose (**VC15**).

- Hợp chất acid 4-hydroxy-2-methylenbutanoic (**VC6**) lần đầu tiên được tìm thấy trong một loài thuộc chi *Polygala*; 08 hợp chất 1,7-dihydroxy-4-methoxyxanthone (**VC1**), 1,3-dihydroxyxanthone (**VC2**), 1,7-dihydroxyxanthone (**VC3**), 1,7-dimethoxyxanthone (**VC5**), acid syringic (**VC7**), acid ferulic (**VC8**), tricoronose B (**VC10**), 3-O-(*E*)-3,4,5-trimethoxycinnamoyl-6'-O-benzoylsucrose (**VC11**) lần đầu tiên được phân lập từ loài Viền chí hoa vàng (*P. arillata*).

3.3. Về tác dụng sinh học

- Đây là nghiên cứu đầu tiên chứng minh tác dụng chống viêm (chống viêm cấp và viêm mạn), tác dụng giảm đau trên *in vivo* của cao chiết ethanol (VCE) và cao phân đoạn *n*-butanol (VCB) rễ cây Viền chí hoa vàng.

- Lần đầu tiên báo cáo tác dụng ức chế sự hình thành NO trên đại thực bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS của các cao chiết và một số hợp chất phân lập từ rễ cây Viền chí hoa vàng.

4. Ý nghĩa của Luận án

Ý nghĩa khoa học:

- Các đặc điểm hình thái thực vật và cấu tạo giải phẫu được mô tả là những dẫn liệu quan trọng giúp cho việc nghiên cứu, kiểm nghiệm, xác định "tính đúng" của dược liệu Viền chí hoa vàng.

- Nghiên cứu về hóa học đã phân lập, xác định cấu trúc của 16 hợp chất từ rễ cây Viền chí hoa vàng thu hái tại Việt Nam. Có 02 hợp chất mới, 09 hợp chất lần đầu tiên phân lập được từ loài Viền chí hoa vàng (trong đó có 01 hợp chất lần đầu tiên được phân lập từ chi *Polygala*). Đây là các đóng góp mới nổi bật của Luận án trong lĩnh vực hóa thực vật học, về tri thức thành phần hóa học của cây thuốc Viền chí hoa vàng.

- Nghiên cứu đã chứng minh được tác dụng chống viêm, giảm đau theo kinh nghiệm dân gian của rễ cây Viền chí hoa vàng.

Ý nghĩa thực tiễn:

Tạo cơ sở khoa học để phát triển nguồn nguyên liệu Viền chí hoa vàng làm thuốc theo hướng chống viêm, giảm đau.

5. Cấu trúc của luận án

Luận án có 117 trang, gồm 4 chương, 29 bảng, 33 hình, 218 tài liệu tham khảo và 17 phụ lục. Các phần chính trong luận án: Đặt vấn đề (2 trang), Tổng quan (39 trang), Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (10 trang), Thực nghiệm và Kết quả (48 trang), Bản luận (16 trang), Kết luận và Kiến nghị (2 trang).

B. NỘI DUNG CỦA LUẬN ÁN

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

Đã tập hợp và trình bày một cách hệ thống các kết quả nghiên cứu từ trước đến nay về thực vật, thành phần hóa học và tác dụng sinh học của chi *Polygala* và loài *P. arillata* trên thế giới và ở Việt Nam.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu cây Viền chí hoa vàng có đầy đủ các bộ phận (rễ, thân, lá, hoa, quả, hạt) thu thập ở thị trấn Sa Pa, huyện Sa Pa, tỉnh Lào Cai vào ngày 4/2014, 5/2015 và 6/2016. Tiêu bản được lưu giữ tại Phòng Tiêu bản, Viện Dược liệu - NIMM (số hiệu DL-020615), Bộ môn Thực vật, Trường Đại học Dược Hà Nội (số hiệu: 20/2016) và Bộ môn Thực vật, Khoa Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội (số hiệu: 01).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thăm định tên khoa học của loài nghiên cứu trên cơ sở phân tích các đặc điểm hình thái thực vật, so sánh với các tài liệu đã công bố của loài và các khóa phân loại thực vật.
- Xác định đặc điểm vi phẫu phần trên mặt đất, phần rễ bằng phương pháp hiển vi.
- Xác định cấu trúc các hợp chất phân lập được dựa trên các thông số vật lý và các phương pháp phổ MS, NMR 1 chiều và 2 chiều.
- Thử tác dụng giảm đau theo mô hình gây đau quận bằng acid acetic.
- Thử hoạt tính kháng viêm *in vitro* của các hợp chất phân lập được, cao toàn phần (VCE) và cao phân đoạn *n*-butanol (VCB) thông qua đánh giá hoạt tính ức chế sản sinh NO.
- Thử tác dụng chống viêm: tác dụng chống viêm cấp (trên mô hình gây phù chân chuột bằng Carrageenan); tác dụng chống viêm mạn (trên mô hình gây u hạt bằng viên bông).

CHƯƠNG 3. THỰC NGHIỆM VÀ KẾT QUẢ

3.1. Thăm định tên khoa học cây Viền chí hoa vàng

Đã khẳng định các mẫu Viền chí hoa vàng thu hái ở Sa Pa là *Polygala arillata*, họ Polygalaceae.

3.1.1. Đặc điểm hình thái thực vật

Mẫu Viền chí hoa vàng có những đặc điểm chung của chi *Polygala* như cây bụi, cao 1-1,5 m, phân nhiều nhánh, lá đơn, mọc so le, phiến lá rải rác có lông tơ, cụm hoa chùm, nhị 8, quả nang màu tím, mép có cánh hẹp, hạt màu nâu. Ngoài ra, mẫu nghiên cứu có những đặc điểm đặc trưng của loài *Polygala arillata* Buch.- Ham.ex D. Don như phần thân non có lông tơ, phiến lá hình trứng hẹp tới hình giáo dài 6-16, gân bên 5-7 đôi, gốc lá hình nêm hoặc tù đến hơi tròn, ngọn lá nhọn, cụm hoa chùm, đối diện với lá, hoa dài khoảng 1,5 cm, đài bên ngoài 3.

3.1.2. Đặc điểm vi học

*** Vi phẫu rễ:** Mặt cắt ngang rễ Viền chí hoa vàng hình gần tròn. Từ ngoài vào trong thấy có lớp bản dày, gồm 3-4 hàng tế bào hình chữ nhật, xếp chồng lên nhau theo hướng xuyên tâm, bên ngoài có chỗ sần sùi, nứt rách. Mô mềm là những tế bào hình đa giác, vách mỏng, xếp không khít nhau để hở những gian bào nhỏ. Bó libe-gỗ nằm ở trung tâm của rễ, xếp đều đặn với nhau theo hướng xuyên tâm, libe nằm ngoài và gỗ nằm trong. Rải rác trong mô mềm là những tế bào tiết.

*** Vi phẫu thân:** Mặt cắt ngang thân hình tròn hoặc hơi tròn. Quan sát dưới kính hiển vi thấy từ ngoài vào trong gồm lông che chở đơn bào, đầu hơi nhọn nằm rải rác. Biểu bì là những tế bào gần tròn xếp đều đặn, đã hóa cutin. Sát lớp biểu bì là 2-3 lớp tế bào mô dày phiến. Mô mềm vỏ là những tế bào hình tròn, hình bầu dục kích thước to nhỏ khác nhau, xếp không khít nhau để hở ra những khoảng gian bào nhỏ. Rải rác trong mô mềm vỏ nằm sát libe là những đám tế bào mô cứng thành dây, hình dạng khác nhau và có lỗ trao đổi rõ. Libe- gỗ có dạng xếp chồng, libe nằm ngoài và gỗ nằm trong, xếp đều đặn theo hướng xuyên tâm và vòng tròn đồng tâm. Libe hơi bị ép bẹp về phía trên. Mô mềm ruột là những tế bào hình đa giác sắp xếp lộn xộn, không đồng đều nhau.

*** Vi phẫu lá:**

Gân giữa: Lông che chở đơn bào rải rác. Biểu bì tế bào hình tròn, sắp xếp đều đặn, thành đã hóa cutin; lớp cutin của tế bào biểu bì dưới dày hơn ở biểu bì trên. Sát biểu bì dưới là lớp tế bào mô dày. Mô mềm là những tế bào hình tròn hoặc gần tròn sắp xếp khít nhau. Libe - gỗ có dạng xếp chồng, hình tròn, với libe là những tế bào nhỏ bị ép bẹp. Các mạch gỗ không đều xếp thành dãy theo hướng xuyên tâm. Mô mềm gỗ là những tế bào hình đa giác

vách cellulose. Mô mềm ruột gồm những tế bào có kích thước không đều, càng vào giữa tế bào càng lớn.

Phiến lá: Biểu bì tế bào không đều, hình chữ nhật; tế bào biểu bì trên to, phía dưới nhỏ và dẹt hơn. Rải rác có lông che chở. Mô mềm giậu là 1 lớp tế bào hình chữ nhật thuôn dài, xếp khít nhau và vuông góc với biểu bì trên. Mô mềm khuyết tế bào hình gần tròn, sắp xếp lộn xộn để lộ những khoảng trống lớn. Rải rác trong phiến lá có những bó libe-gỗ phụ.

3.2. Thành phần hóa học

3.2.1. Định tính các nhóm hợp chất hữu cơ

Các kết quả định tính bằng phản ứng ống nghiệm đặc trưng cho thấy trong rễ cây Viền chí hoa vàng có polysaccharid, acid hữu cơ, acid amin, các hợp chất phenolic (do cao chiết cho phản ứng dương tính với FeCl_3).

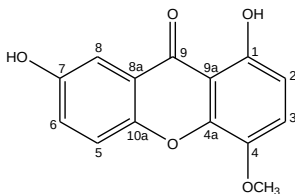
3.2.2. Chiết xuất và phân lập các hợp chất

Bằng các phương pháp sắc ký đã tiến hành phân lập được 16 hợp chất (**VC1-16**) từ cao chiết ethanol 90% rễ cây Viền chí hoa vàng. Cấu trúc của các hợp chất được xác định dựa trên việc phân tích các dữ kiện phổ cũng như so sánh với các tài liệu đã công bố.

3.2.3. Xác định cấu trúc hóa học của các hợp chất phân lập từ rễ Viền chí hoa vàng

Hợp chất VC1: 1,7-dihydroxy-4-methoxyxanthon

Tinh thể hình kim màu vàng nhạt, nhiệt độ nóng chảy $239-240^\circ\text{C}$. Phổ IR (cm^{-1}): 3399, 2925, 1650, 1562, 1432, 1180. Phổ ESI-MS (m/z): 257 $[\text{M}-\text{H}]^-$. **Phổ $^1\text{H-NMR}$** ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$, 500 MHz): 6,68 (1H, d, $J=9,0$ Hz, H-2); 7,26 (1H, d, $J=9,0$ Hz, H-3); 7,49 (d, $J=9,0$ Hz, H-5); 7,32 (dd, $J=2,5$; 9,0 Hz, H-6); 7,55 (d, $J=3,0$ Hz, H-8); 3,96 (s, 4- OCH_3). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$, 125 MHz): 154,0 (C-1); 107,8 (C-2); 119,9 (C-3); 140,0 (C-4); 145,9 (C-4a); 119,2 (C-5); 125,2 (C-6); 153,9 (C-7); 108,1 (C-8); 120,8 (C-8a); 182,2 (C-9); 108,8 (C-9a); 150,1 (C-10 a); 57,1 (4- OCH_3).

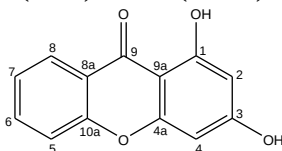


Hình 3.1. Cấu trúc hóa học của hợp chất **VC1**

Hợp chất VC2: 1,3-dihydroxyxanthon

Tinh thể hình kim màu vàng nhạt, nhiệt độ nóng chảy $259-260^\circ\text{C}$. Phổ

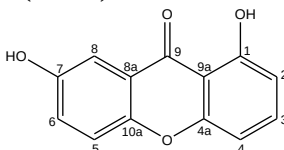
IR (cm⁻¹): 3459, 3348, 1655, 1611, 1160. Phổ ESI-MS (*m/z*): 227 [M-H]⁻. **Phổ ¹H-NMR** (CD₃OD+CDCl₃, 500 MHz): 6,23 (1H, br s, H-2); 6,36 (1H, br s, H-4); 7,40 (1H, d, *J*=8,5 Hz, H-5); 7,70 (1H, t, *J*=8,5 Hz, H-6); 7,35 (1H, t, *J*=7,5 Hz, H-7); 8,16 (1H, d, *J*=8,0 Hz, H-8). **Phổ ¹³C-NMR** (CD₃OD+CDCl₃, 125 MHz): 163,0 (C-1); 98,1 (C-2); 165,6 (C-3); 94,2 (C-4); 157,9 (C-4a); 117,4 (C-5); 134,8 (C-6); 125,3 (C-7); 123,8 (C-8); 120,3 (C-8a); 180,6 (C-9); 102,9 (C-9a); 155,9 (C-10a).



Hình 3.2. Cấu trúc hóa học của hợp chất **VC2**

Hợp chất VC3: 1,7-dihydroxyxanthon

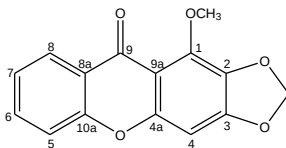
Tinh thể hình kim màu vàng, nhiệt độ nóng chảy 196-198°C. Phổ IR (cm⁻¹): 3315, 1636, 1606, 1234. Phổ ESI-MS (*m/z*): 227 [M-H]⁻. **Phổ ¹H-NMR** (C₅D₅N, 500 MHz): 6,87 (1H, dd, *J*=1,0; 8,5 Hz, H-2); 7,59 (1H, m, H-3); 6,94 (1H, d, *J*=8,5 Hz, H-4); 7,46 (1H, d, *J*=9,0 Hz, H-5); 7,57 (dd, *J*=3,0; 9,0 Hz, H-6); 8,00 (1H, d, *J*=3,0 Hz, H-8). **Phổ ¹³C-NMR** (C₅D₅N, 125 MHz): 162,3 (C-1); 110,0 (C-2); 137,0 (C-3); 107,0 (C-4); 156,7 (C-4a); 119,6 (C-5); 126,2 (C-6); 155,6 (C-7); 108,9 (C-8); 121,5 (C-8a); 182,5 (C-9); 109,0 (C-9a); 150,4 (C-10a).



Hình 3.3. Cấu trúc hóa học của hợp chất **VC3**

Hợp chất VC4: 1-methoxy-2,3-methylendioxyxanthon

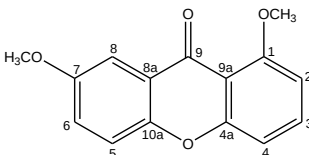
Bột màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 164-166°C. Phổ IR (cm⁻¹): 2933, 1655, 1470, 1313, 1106. Phổ ESI-MS (*m/z*): 271 [M+H]⁺. **Phổ ¹H-NMR** (C₅D₅N, 500 MHz): 6,78 (1H, s, H-4); 7,37 (1H, d, *J*=8,0 Hz, H-5); 7,58 (1H, m, H-6); 7,28 (1H, t, *J*=8,0 Hz, H-7); 8,42 (1H, dd, *J*=1,5; 8,0 Hz, H-8); 4,13 (s, 1-OCH₃); 6,05 (s, OCH₂O). **Phổ ¹³C-NMR** (C₅D₅N, 125 MHz): 142,3 (C-1); 135,1 (C-2); 154,2 (C-3); 93,6 (C-4); 155,2 (C-4a); 117,5 (C-5); 134,1 (C-6); 124,1 (C-7); 126,6 (C-8); 122,8 (C-8a); 174,9 (C-9); 111,2 (C-9a); 154,9 (C-10a); 61,0 (1-OCH₃); 102,9 (OCH₂O).



Hình 3.4. Cấu trúc hóa học của hợp chất **VC4**

Hợp chất VC5: 1,7-dimethoxyxanthon

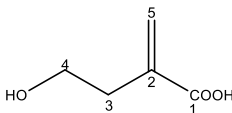
Bột màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 148-150°C. Phổ IR (cm^{-1}): 1659, 1636, 1606, 1276. Phổ ESI-MS (m/z): 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Phổ $^1\text{H-NMR}$** ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 500 MHz): 6,78 (1H, d, $J=8,0$ Hz, H-2); 7,56 (dd, $J=8,0$; 8,5 Hz, H-3); 7,07 (1H, d, $J=8,5$ Hz, H-4); 7,39 (1H, d, $J=9,0$ Hz, H-5); 7,31 (1H, dd, $J=3,0$; 9,0 Hz, H-6); 7,89 (1H, d, $J=3,0$ Hz, H-8); 3,85 (s, 1-OCH₃); 3,65 (s, 7-OCH₃). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 125 MHz): 161,1 (C-1); 110,0 (C-2); 135,1 (C-3); 106,0 (C-4); 158,3 (C-4a); 119,2 (C-5); 123,9 (C-6); 156,4 (C-7); 107,0 (C-8); 123,3 (C-8a); 175,5 (C-9); 112,5 (C-9a); 150,1 (C-10a); 56,3 (1-OCH₃); 55,6 (7-OCH₃).



Hình 3.5. Cấu trúc hóa học của hợp chất **VC5**

Hợp chất VC6: acid 4-hydroxy-2-methylenbutanoic

Bột màu nâu. Phổ IR (cm^{-1}): 3366, 2940, 1688, 1258, 1011. Phổ ESI-MS (m/z): 115 $[\text{M}-\text{H}]^-$. **Phổ $^1\text{H-NMR}$** (CD_3OD , 400 MHz): 2,45 (2H, t, $J=6,8$ Hz, H-3); 3,61 (2H, t, $J=6,8$ Hz, H-4); 5,60 (1H, s, H-5); 6,15 (1H, s, H-5). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** (CD_3OD , 100 MHz): 169,0 (C-1); 137,9 (C-2); 34,9 (C-3); 60,3 (C-4); 125,9 (C-5).

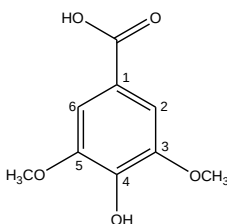


Hình 3.6. Cấu trúc hóa học của hợp chất **VC6**

Hợp chất VC7: acid syringic

Bột màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 202-204°C. Phổ IR (cm^{-1}): 3468, 1698, 1517, 1432, 1268. Phổ ESI-MS (m/z): 197 $[\text{M}-\text{H}]^-$. **Phổ $^1\text{H-NMR}$** (CD_3OD , 400 MHz): 7,30 (2H, s, H-2; H-6); 3,86 (6H, s, 3-OCH₃; 5-OCH₃). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** (CD_3OD , 100 MHz): 123,5 (C-1); 107,1 (C-2);

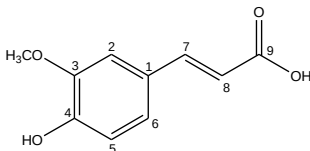
147,6 (C-3); 140,4 (C-4); 147,6 (C-5); 107,1 (C-6); 55,5 (3-OCH₃); 55,5 (5-OCH₃); 171,8 (COOH).



Hình 3.7. Cấu trúc hóa học của hợp chất **VC7**

Hợp chất VC8: acid ferulic

Bột màu trắng ngà, nhiệt độ nóng chảy 168-170°C. Phổ IR (cm⁻¹): 3488, 1702, 1644, 1528, 1417, 1289. Phổ ESI-MS (*m/z*): 195 [M+H]⁺. **Phổ ¹H-NMR** (CD₃OD, 400 MHz): 7,16 (1H, d, *J*=1,6 Hz, H-2); 6,80 (1H, d, *J*=8,0 Hz, H-5); 7,06 (1H, dd, *J*=1,6; 8,0 Hz, H-6), 7,59 (1H, d, *J*=16,0 Hz, H-7); 6,30 (1H, d, *J*=16,0 Hz, H-8); 3,88 (s, 3-OCH₃). **Phổ ¹³C-NMR** (CD₃OD, 100 MHz): 127,8 (C-1); 111,6 (C-2); 149,3 (C-3); 150,5 (C-4); 116,4 (C-5); 124,0 (C-6); 146,9 (C-7); 115,9 (C-8); 171,0 (C-9); 56,4 (3-OCH₃).

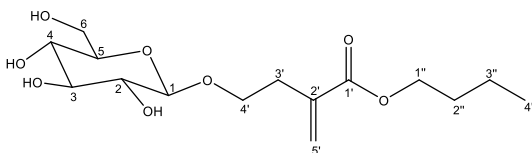


Hình 3.8. Cấu trúc hóa học của hợp chất **VC8**

Hợp chất VC9: 1-O-(*n*-butyl-4-hydroxy-2-methylenbutanoat)-β-D-glucopyranose (Hợp chất mới)

Bột màu nâu, nhiệt độ nóng chảy 198-200°C, [α]_D²⁵ = -73 (c 0,3; MeOH). Phổ UV (MeOH) λ_{max} 198, 266, 318 nm. Phổ IR (cm⁻¹): 3364, 2960, 1713, 1632, 1160, 1076. Phổ HRESI-MS (*m/z*): 357,1524 [M+Na]⁺ (tính theo lý thuyết C₁₅H₂₆O₈Na; 357,1525). **Phổ ¹H-NMR** (CD₃OD, 400 MHz): 4,28 (1H, d, *J*=7,6 Hz, H-1); 3,17 (1H, t, *J*=8,0 Hz, H-2); 3,37 (1H, m, H-3); 3,29 (1H, m, H-4); 3,30 (1H, m, H-5); 3,86 (1H, m, H-6); 3,69 (1H, dd, *J*=10,0; 14,7 Hz, H-6); 2,65 (2H, t, *J*=6,8 Hz, H-3'); 3,71 (1H, dd, *J*=9,6; 16,0 Hz, H-4'); 4,01 (1H, dd, *J*=7,2; 16,0 Hz, H-4'); 5,76 (1H, s, H-5'); 6,21 (1H, s, H-5'); 4,16 (2H, t, *J*=6,4 Hz, H-1''); 1,65 (2H, m, H-2''); 1,44 (2H, m, H-3''); 0,97 (3H, t, *J*=7,2 Hz, H-4''). **Phổ ¹³C-NMR** (CD₃OD, 100 MHz): 104,4 (C-1); 75,1 (C-2); 78,1 (C-3); 71,6 (C-4); 77,9 (C-5); 62,8 (C-

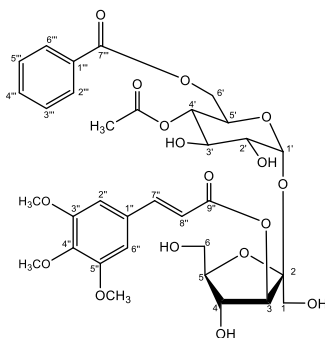
6); 168,6 (C-1'); 138,7 (C-2'); 33,2 (C-3'); 69,2 (C-4'); 127,5 (C-5'); 65,7 (C-1''); 31,8 (C-2''); 20,3 (C-3''); 14,0 (C-4'').



Hình 3.9. Cấu trúc hóa học của hợp chất **VC9 (Hợp chất mới)**

Hợp chất VC10: tricornose B

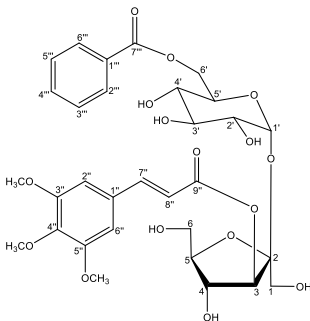
Bột màu trắng ngà. Phổ IR (cm^{-1}): 3298, 2947, 1710, 1598, 1507, 1278, 1188. Phổ ESI-MS (m/z): 707 $[\text{M}-\text{H}]^-$. **Phổ $^1\text{H-NMR}$** (CD_3OD , 400 MHz): 3,64 (1H, d, $J=12,0$ Hz, H-1); 4,09 (1H, m, H-1); 5,43 (1H, d, $J=6,8$ Hz, H-3); 4,33 (1H, m, H-4); 3,94 (1H, m, H-5); 3,72 (2H, m, H-6); 5,53 (1H, d, $J=2,4$ Hz, H-1'); 3,55 (1H, m, H-2'); 4,94 (1H, m, H-3'); 3,75 (1H, m, H-4'); 4,33 (1H, m, H-5'); 4,30 (1H, m, H-6'); 4,52 (1H, d, $J=11,6$ Hz, H-6'); 6,99 (2H, s, H-2''; H-6''); 7,73 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-7''); 6,58 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-8''); 3,88 (6H, s, 3'', 5''-OCH₃); 3,79 (3H, s, 4''-OCH₃); 8,05 (2H, d, $J=8,0$ Hz, H-2''' ; H-6'''); 7,48 (2H, t, $J=8,0$ Hz, H-3''' ; H-5'''); 7,61 (1H, m, H-4'''); 1,82 (3H, s, OAc). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** (CD_3OD , 100 MHz): 65,7 (C-1); 105,6 (C-2); 80,2 (C-3); 74,5 (C-4); 84,9 (C-5); 63,3 (C-6); 93,2 (C-1'); 73,0 (C-2'); 72,6 (C-3'); 72,5 (C-4'); 70,1 (C-5'); 64,6 (C-6'); 131,5 (C-1''); 107,0 (C-2''); 154,9 (C-3''); 141,6 (C-4''); 154,9 (C-5''); 107,0 (C-6''); 147,3 (C-7''); 117,6 (C-8''); 167,6 (C-9''); 56,8 (3'', 5''-OCH₃); 61,2 (4''-OCH₃); 131,0 (C-1'''); 130,7 (C-2'''); 129,6 (C-3'''); 134,4 (C-4'''); 167,8 (C-7'''); 171,8 (C=O); 20,6 (OAc).



Hình 3.10. Cấu trúc hóa học của hợp chất **VC10**

Hợp chất VC11: 3-*O*-(*E*)-3,4,5-trimethoxycinnamoyl-6'-*O*-benzoylsucrose

Bột màu nâu. Phổ IR (cm^{-1}): 3367, 2984, 1706, 1611, 1527, 1266, 1092. Phổ ESI-MS (m/z): 667 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Phổ $^1\text{H-NMR}$** (CD_3OD , 400 MHz): 3,63 (1H, d, $J=12,0$ Hz, H-1); 3,69 (1H, d, $J=12,0$ Hz, H-1); 5,50 (1H, d, $J=7,6$ Hz, H-3); 4,39 (1H, m, H-4); 3,94 (1H, m, H-5); 3,70 (2H, m, H-6); 5,51 (1H, br s, H-1'); 3,49 (1H, m, H-2'); 4,94 (1H, m, H-3'); 3,70 (1H, d, $J=10,0$ Hz, H-4'); 4,27 (1H, m, H-5'); 4,49 (1H, d, $J=12,0$ Hz, H-6'); 4,72 (1H, d, $J=12,0$ Hz, H-6'); 6,94 (2H, s, H-2''; H-6''), 7,71 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-7''); 6,54 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-8''); 3,86 (6H, s, 3'', 5''- OCH_3); 3,79 (3H, s, 4''- OCH_3); 8,04 (2H, d, $J=8,0$ Hz, H-2'''; H-6'''); 4,47 (2H, t, $J=8,0$ Hz, H-3'''; H-5'''); 7,60 (1H, m, H-4'''). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** (CD_3OD , 100 MHz): 65,5 (C-1); 104,9 (C-2); 79,7 (C-3); 74,2 (C-4); 84,3 (C-5); 63,8 (C-6); 93,1 (C-1'); 73,1 (C-2'); 75,1 (C-3'); 71,9 (C-4'); 72,5 (C-5'); 65,7 (C-6'); 131,4 (C-1''); 106,8 (C-2''); 154,7 (C-3''; C-5''); 141,2 (C-4''); 147,2 (C-7''); 117,7 (C-8''); 167,7 (C-9''); 56,8 (3'', 5''- OCH_3); 61,2 (4''- OCH_3); 131,1 (C-1'''); 130,7 (C-2'''; C-6'''); 129,6 (C-3'''; C-5'''); 134,3 (C-4'''); 168,0 (C-7''').

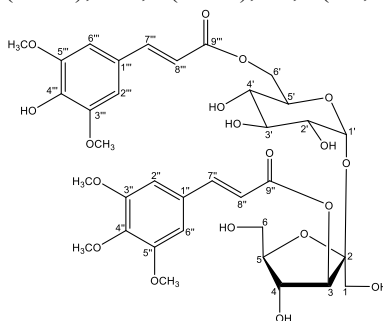


Hình 3.11. Cấu trúc hóa học của hợp chất VC11

Hợp chất VC12: tenuifoliside C

Bột màu vàng. Phổ IR (cm^{-1}): 3318, 2905, 1700, 1617, 1544, 1428, 1119. Phổ ESI-MS (m/z): 791 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **Phổ $^1\text{H-NMR}$** (CD_3OD , 400 MHz): 3,62 (1H, d, $J=12,0$ Hz, H-1); 3,67 (1H, d, $J=12,0$ Hz, H-1); 5,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz, H-3); 4,53 (1H, t, $J=8,0$ Hz, H-4); 4,00 (1H, m, H-5); 3,87 (1H, m, H-6); 3,92 (1H, m, H-6); 5,54 (1H, br s, H-1'); 3,52 (1H, dd, $J=3,6$; 9,6 Hz, H-2'); 3,69 (1H, m, H-3'); 3,30 (1H, m, H-4'); 4,30 (1H, m, H-5'); 4,23 (1H, m, H-6'); 4,70 (1H, d, $J=11,6$ Hz, H-6'); 6,95 (2H, s, H-2''; H-6''); 7,70 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-7''); 6,56 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-8''); 3,88 (6H, s, 3'',

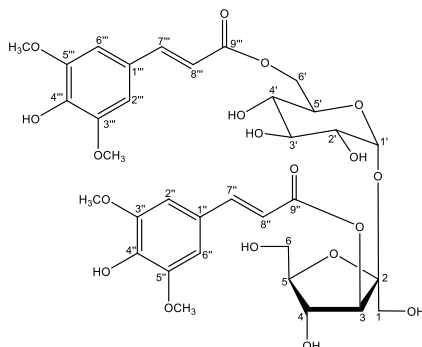
5''-OCH₃); 3,79 (3H, s, 4''-OCH₃); 6,90 (2H, s, H-2'''; H-6'''); 7,60 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-7'''); 6,48 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-8'''); 3,86 (6H, s, 3''', 5'''-OCH₃). **Phổ ¹³C-NMR** (CD₃OD, 100 MHz): 65,7 (C-1); 104,8 (C-2); 79,4 (C-3); 74,2 (C-4); 84,3 (C-5); 63,8 (C-6); 92,6 (C-1'); 73,1 (C-2'); 75,1 (C-3'); 71,9 (C-4'); 72,5 (C-5'); 65,6 (C-6'); 131,4 (C-1''); 106,9 (C-2''); 154,7 (C-3''); 141,2 (C-4''); 154,7 (C-5''); 106,9 (C-6''); 147,2 (C-7''); 117,8 (C-8''); 167,8 (C-9''); 56,8 (3'', 5''-OCH₃); 61,2 (4''-OCH₃); 126,6 (C-1'''); 106,9 (C-2'''); 149,4 (C-3'''); 139,5 (C-4'''); 149,4 (C-5'''); 106,9 (C-6'''); 147,3 (C-7'''); 115,8 (C-8'''); 169,1 (C-9'''); 56,8 (3''', 5'''-OCH₃).



Hình 3.12. Cấu trúc hóa học của hợp chất **VC12**

Hợp chất VC13: 3,6'-di-*O*-sinapoylsucrose

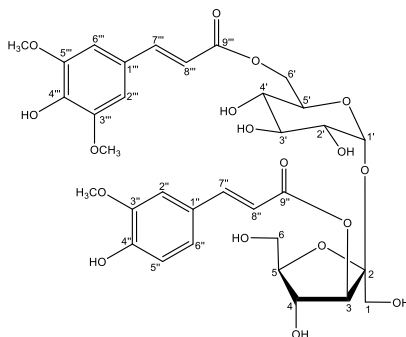
Bột màu nâu. **Phổ IR** (cm⁻¹): 3371, 2938, 1717, 1598, 1507, 1436, 1072. **Phổ ESI-MS** (m/z): 755 [M+H]⁺. **Phổ ¹H-NMR** (CD₃OD, 400 MHz): 3,61 (1H, d, $J=10,8$ Hz, H-1); 3,67 (1H, d, $J=10,8$ Hz, H-1); 5,53 (1H, d, $J=7,6$ Hz, H-3); 4,52 (1H, t, $J=7,6$ Hz, H-4); 3,98 (1H, m, H-5); 3,87 (1H, m, H-6); 4,21 (1H, m, H-6); 5,52 (1H, d, $J=3,6$ Hz, H-1'); 3,48 (1H, m, H-2'); 3,70 (1H, t, $J=9,2$ Hz, H-3'); 3,48 (1H, m, H-4'); 4,29 (1H, t, $J=9,2$ Hz, H-5'); 4,20 (1H, m, H-6'); 4,69 (1H, d, $J=11,6$ Hz, H-6'); 6,94 (2H, s, H-2''; H-6''); 7,60 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-7''); 6,46 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-8''); 3,86 (6H, s, 3'', 5''-OCH₃); 6,90 (2H, s, H-2'''; H-6'''); 7,68 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-7'''); 6,48 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-8'''); 3,89 (6H, s, 3''', 5'''-OCH₃). **Phổ ¹³C-NMR** (CD₃OD, 100 MHz): 65,7 (C-1); 104,8 (C-2); 79,3 (C-3); 74,2 (C-4); 84,3 (C-5); 63,8 (C-6); 92,6 (C-1'); 73,1 (C-2'); 75,1 (C-3'); 72,0 (C-4'); 72,5 (C-5'); 65,7 (C-6'); 126,6 (C-1''); 107,1 (C-2''); 149,4 (C-3''); 139,6 (C-4''); 149,4 (C-5''); 107,1 (C-6''); 147,9 (C-7''); 115,5 (C-8''); 169,1 (C-9''); 56,9 (3'', 5''-OCH₃); 126,6 (C-1'''); 106,9 (C-2'''); 149,4 (C-3'''); 139,5 (C-4'''); 149,4 (C-5'''); 106,9 (C-6'''); 147,3 (C-7'''); 115,8 (C-8'''); 168,2 (C-9'''); 56,8 (3''', 5'''-OCH₃).



Hình 3.13. Cấu trúc hóa học của hợp chất **VC13**

Hợp chất VC14: 3-*O*-(*E*)-feruloyl-6'-*O*-(*E*)-sinapoylsucrose

Bột màu nâu. Phổ IR (cm^{-1}): 3288, 2944, 1705, 1547, 1498, 1455, 1207. Phổ ESI-MS (m/z): 747 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **Phổ $^1\text{H-NMR}$** (CD_3OD , 400 MHz): 3,61 (1H, d, $J=10,8$ Hz, H-1); 3,64 (1H, d, $J=10,8$ Hz, H-1); 5,50 (1H, d, $J=8,0$ Hz, H-3); 4,49 (1H, t, $J=8,0$ Hz, H-4); 3,96 (1H, m, H-5); 3,85 (1H, m, H-6); 3,91 (1H, m, H-6); 5,51 (1H, d, $J=3,6$ Hz, H-1'); 3,48 (1H, m, H-2'); 3,70 (1H, t, $J=10,0$ Hz, H-3'); 3,33 (1H, m, H-4'); 4,27 (1H, m, H-5'); 4,26 (1H, m, H-6'); 4,65 (1H, d, $J=10,8$ Hz, H-6'); 7,20 (1H, s, H-2''); 6,78 (1H, d, $J=8,0$ Hz, H-5''); 7,04 (1H, d, $J=8,0$ Hz, H-6''); 7,69 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-7''); 6,46 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-8''); 3,86 (3H, s, 3''-OCH₃); 6,95 (2H, s, H-2'''; H-6'''); 7,61 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-7'''); 6,45 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-8'''); 3,86 (6H, s, 3''', 5'''-OCH₃). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** (CD_3OD , 100 MHz): 65,7 (C-1); 104,9 (C-2); 79,3 (C-3); 74,2 (C-4); 84,4 (C-5); 63,8 (C-6); 92,7 (C-1'); 73,1 (C-2'); 75,1 (C-3'); 71,9 (C-4'); 72,5 (C-5'); 65,5 (C-6'); 127,7 (C-1''); 111,6 (C-2''); 149,4 (C-3''); 150,6 (C-4''); 116,4 (C-5''); 124,3 (C-6''); 147,9 (C-7''); 115,2 (C-8''); 168,2 (C-9''); 56,5 (3''-OCH₃); 126,6 (C-1'''); 107,1 (C-2'''); 149,4 (C-3'''); 139,7 (C-4'''); 149,4 (C-5'''); 107,1 (C-6'''); 147,1 (C-7'''); 115,5 (C-8'''); 169,2 (C-9'''); 56,9 (3''', 5'''-OCH₃).

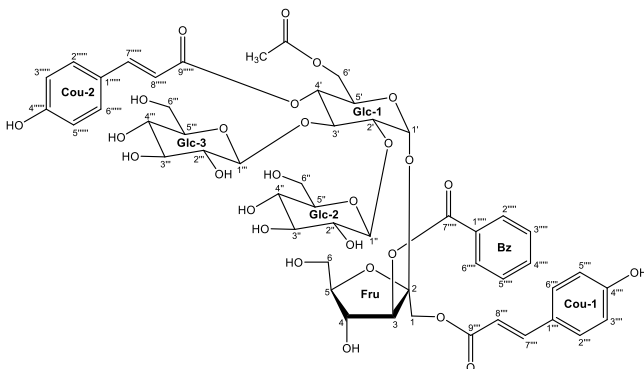


Hình 3.14. Cấu trúc hóa học của hợp chất **VC14**

Hợp chất VC15: 1,4'-di-*O*-(*E*)-coumaroyl-3-*O*-benzoyl-2',3'-di-*O*- β -D-glucopyranosyl-6'-*O*-acetylsucrose (**Hợp chất mới**)

Bột màu nâu, nhiệt độ nóng chảy 216-218°C, ($[\alpha]_D^{25} +129$ (*c* 1,0; MeOH). Phổ UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ 198, 226, 313 nm. Phổ IR (cm⁻¹): 3177, 2926, 1717, 1604, 1516, 1451, 1269, 1168, 1074. Phổ HRESI-MS (*m/z*): 1103,3245 [M-H]⁻ (tính theo lý thuyết C₅₁H₅₉O₂₇; 1103,3244). **Phổ ¹H-NMR** (CD₃OD, 400 MHz): 4,18 (1H, d, *J*=12,0 Hz, H-1); 4,72 (1H, d, *J*=12,0 Hz, H-1); 5,75 (1H, d, *J*=8,0 Hz, H-3); 4,45 (1H, d, *J*=8,0 Hz, H-4); 4,09 (1H, m, H-5); 3,72 (1H, m, H-6); 3,93 (1H, m, H-6); 5,88 (1H, d, *J*=1,8 Hz, H-1'); 3,80 (1H, m, H-2'); 4,04 (1H, t, *J*=9,6 Hz, H-3'); 5,02 (1H, m, H-4'); 4,42 (1H, m, H-5'); 4,15 (1H, d, *J*=11,8 Hz, H-6'); 4,18 (1H, d, *J*=11,8 Hz, H-6'); 4,60 (1H, d, *J*=7,2 Hz, H-1''); 3,33 (1H, m, H-2''); 3,33 (1H, m, H-3''); 3,20 (1H, m, H-4''); 3,33 (1H, m, H-5''); 3,43 (1H, m, H-6''); 3,58 (1H, d, *J*=11,2 Hz, H-6''); 4,46 (1H, d, *J*=8,4 Hz, H-1'''); 3,20 (1H, m, H-2'''); 3,19 (1H, m, H-3'''); 3,20 (1H, m, H-4'''); 3,03 (1H, m, H-5'''); 4,17 (1H, d, *J*=11,2 Hz, H-6'''); 4,20 (1H, d, *J*=11,2 Hz, H-6'''); 7,45 (2H, d, *J*=8,0 Hz, H-2''''; H-6'''''); 6,82 (2H, d, *J*=8,0 Hz, H-3''''; H-5'''''); 7,68 (1H, d, *J*=16,0 Hz, H-7'''''); 6,34 (1H, d, *J*=16,0 Hz, H-8'''''); 8,18 (2H, d, *J*=8,0 Hz, H-2'''''; H-6'''''); 7,59 (2H, m, H-3'''''; H-5'''''); 7,70 (1H, m, H-4'''''); 7,50 (2H, d, *J*=8,0 Hz, H-2''''''; H-6'''''); 6,85 (2H, d, *J*=8,0 Hz, H-3'''''; H-5'''''); 7,70 (1H, d, *J*=16,0 Hz, H-7'''''); 6,39 (1H, d, *J*=16,0 Hz, H-8'''''); 2,07 (3H, s, 6'-OAc). **Phổ ¹³C-NMR** (CD₃OD, 100 MHz): 65,7 (C-1); 104,0 (C-2); 79,9 (C-3); 73,9 (C-4); 84,6 (C-5); 63,9 (C-6); 92,9 (C-1'); 81,0 (C-2'); 79,5 (C-3'); 70,9 (C-4'); 69,6 (C-5'); 64,4 (C-6'); 105,4 (C-1''); 75,2 (C-2''); 78,5 (C-3''); 71,6 (C-4''); 78,4 (C-5''); 62,8 (C-6''); 104,7 (C-1'''); 75,6 (C-2'''); 77,8 (C-3'''); 71,7 (C-4'''); 77,2 (C-5'''); 63,0 (C-6'''); 127,7 (C-1'''''); 131,4 (C-2''''; C-6'''''); 116,9 (C-3''''; C-5'''''); 161,4 (C-4'''''); 127,7 (C-1'''''); 131,4 (C-2''''; C-6'''''); 116,9 (C-3''''; C-5'''''); 161,4 (C-4''''');

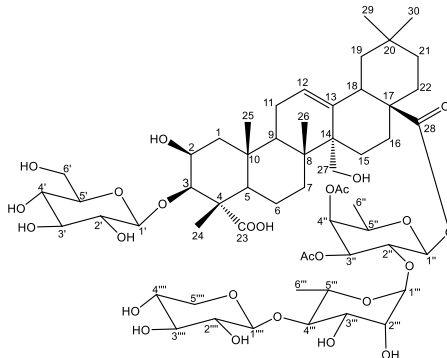
147,1 (C-7'''); 114,8 (C-8'''); 168,4 (C-9'''); 131,0 (C-1'''); 131,3 (C-2'''); C-6'''); 130,0 (C-3'''; C-5'''); 134,8 (C-4'''); 167,3 (C-7'''); 127,1 (C-1'''); 131,2 (C-2'''); C-6'''); 116,8 (C-3'''; C-5'''); 161,3 (C-4'''); 147,0 (C-7'''); 115,2 (C-8'''); 168,1 (C-9'''); 172,5 (C=O); 20,8 (CH₃; 6'-OAc)



Hình 3.15. Cấu trúc hóa học của hợp chất **VC15** (Hợp chất mới)

Hợp chất VC16: arilloside A

Bột màu trắng ngà. Phổ IR (cm⁻¹): 3316, 2941, 1751, 1634, 1256, 1161, 1076. Phổ HRESI-MS (*m/z*): 1187,5466 [M-H]⁻ (tính theo lý thuyết C₅₇H₇₁O₂₇; 1187,5464). **Phổ ¹H-NMR** (C₅D₅N, 500 MHz): 4,54 (1H, m, H-3); 3,12 (1H, dd, *J*=4,0; 13,0 Hz, H-18); 1,85 (3H, s, H-24); 1,47 (3H, s, H-25); 1,02 (3H, s, H-26); 0,74 (3H, s, H-29); 0,86 (3H, s, H-30); 4,95 (1H, d, *J*=7,5 Hz, H-1'); 6,06 (1H, d, *J*=7,5 Hz, H-1''); 2,06 (3H, s, 3''-OAc); 2,01 (3H, s, 4''-OAc); 5,63 (1H, br s, H-1'''); 1,64 (3H, d, *J*=6,0 Hz, H-6'''); 4,98 (1H, d, *J*=7,5 Hz, H-1'''); **Phổ ¹³C-NMR** (C₅D₅N, 125 MHz): 44,2 (C-1); 69,8 (C-2); 85,7 (C-3); 52,6 (C-4); 52,1 (C-5); 21,3 (C-6); 33,5 (C-7); 40,8 (C-8); 48,9 (C-9); 36,6 (C-10); 23,6 (C-11); 127,4 (C-12); 138,7 (C-13); 47,3 (C-14); 24,5 (C-15); 24,1 (C-16); 47,6 (C-17); 41,6 (C-18); 45,1 (C-19); 30,4 (C-20); 33,8 (C-21); 32,7 (C-22); 182,6 (C-23); 13,9 (C-24); 17,2 (C-25); 18,5 (C-26); 64,5 (C-27); 176,3 (C-28); 33,5 (C-29); 24,1 (C-30); 104,7 (C-1'); 75,3 (C-2'); 77,9 (C-3'); 71,7 (C-4'); 78,0 (C-5'); 62,1 (C-6'); 94,0 (C-1''); 72,6 (C-2''); 74,7 (C-3''); 70,8 (C-4''); 70,3 (C-5''); 17,1 (C-6''); 170,2 (C=O, 3''-OAc); 20,9 (CH₃, 3''-OAc); 170,9 (C=O, 4''-OAc); 20,4 (CH₃, 4''-OAc); 101,6 (C-1'''); 71,6 (C-2'''); 71,7 (C-3'''); 83,5 (C-4'''); 68,8 (C-5'''); 18,5 (C-6'''); 106,5 (C-1'''); 75,8 (C-2'''); 78,0 (C-3'''); 70,8 (C-4'''); 66,9 (C-5''').



Hình 3.16. Cấu trúc hóa học của hợp chất **VC16**

3.3. Tác dụng sinh học của rễ **Viễn chí hoa vàng**

3.3.1. Tác dụng giảm đau

Tác dụng giảm đau của cao chiết VCE và VCB trên mô hình gây đau quận bằng acid acetic được trình bày trong bảng 3.1.

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của cao VCE và VCB đến số cơn quận đau của chuột nhắt

Lô liều dùng	n	Số cơn đau quận			Tổng số cơn đau quận
		0 – 10 phút	11 – 20 phút	21 – 30 phút	
Chứng	10	35 (25 – 42)	34 (25 – 38)	21 (11 – 26)	91 (63 – 100)
Indomethacin 10 mg/kg	10	7 (4 – 12)**	16 (11 – 19)**	15 (10 – 18)*	33 (21 – 37)**
VCE 700 mg/kg	10	22 (19 – 29)*	21 (17 – 32)*	9 (11 – 24)	60 (46 – 79)*
VCE 1400 mg/kg	11	11 (5 – 17)**	16 (8 – 20)**	4 (4 - 11)*	37 (20 – 43)**
VCE 2800 mg/kg	10	11 (7 - 23)**	19 (11 – 28)*	12 (8 – 18)	48 (22 – 62)*
VCB 80 mg/kg	11	29 (24- 40)	36 (30 – 41)	23 (13 -26)	91 (65 – 109)
VCB 160 mg/kg	11	28 (13 – 35)	22 (17 – 35)	11 (5 – 22)	70 (35 – 87)
VCB 320 mg/kg	10	17 (11 – 23)**	23 (18 – 27)**	11 (7 – 19)*	51 (36 – 66)**

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ khi so sánh với lô chứng; n: số chuột trong lô

3.3.2. Tác dụng chống viêm

3.3.2.1. Tác dụng ức chế sự sản sinh NO trên đại thực bào RAW264.7

Kết quả sàng lọc hoạt tính ức chế sự sản sinh NO trên đại thực bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS của các cao chiết từ rễ Viền chí hoa vàng được trình bày trong bảng 3.2.

Bảng 3.2. Kết quả sàng lọc tác dụng ức chế sự sản sinh NO của các mẫu cao chiết từ rễ cây Viền chí hoa vàng

Tên mẫu	Nồng độ thử	Tác dụng ức chế NO (%)	Tế bào còn sống (%)
VCE (cao chiết ethanol)	30 µg/ml	79,87 ± 0,20	94,27 ± 2,42
	100 µg/ml	99,06 ± 0,30	77,99 ± 1,53
VCB (phân đoạn BuOH)	30 µg/ml	79,56 ± 0,30	124,20 ± 1,12
	100 µg/ml	94,97 ± 0,35	111,40 ± 1,21
VCEA (phân đoạn EtOAC)	30 µg/ml	73,90 ± 0,50	53,11 ± 1,40
	100 µg/ml	87,74 ± 0,64	40,00 ± 1,60
VCH (phân đoạn n-hexan)	30 µg/ml	13,94 ± 1,22	89,74 ± 2,08
	100 µg/ml	6,97 ± 1,36	86,60 ± 1,20
	100 µM	56,45 ± 0,71	50,79 ± 1,00
Quercetin*	30 µM	77,00 ± 0,09	89,74 ± 2,08
	100 µM	100,70 ± 0,50	86,60 ± 1,20
Cardamonin*	0,3 µM	20,51 ± 1,00	99,75 ± 2,66
	3 µM	82,30 ± 1,66	85,55 ± 0,44

* Chất đối chứng dương

Cao chiết tổng VCE và cao phân đoạn VCB được lựa chọn cho các nghiên cứu tiếp theo do có tác dụng ức chế mạnh sự sản sinh NO và không có độc tính với tế bào RAW264.7.

Bảng 3.3. Tác dụng ức chế sản sinh NO của các mẫu từ rễ cây Viền chí hoa vàng

TT	Mẫu thử	Giá trị IC ₅₀
1	VCE	2,51 ± 0,13 µg/ml
2	VCB	4,57 ± 1,01 µg/ml
3	Hợp chất VC11	18,20 ± 1,32 µM
4	Hợp chất VC12	10,47 ± 1,15 µM
5	Hợp chất VC13	20,42 ± 1,56 µM
6	Quercetin*	7,08 ± 0,67 µM
7	Cardamonin*	2,12 ± 0,58 µM

* Chất đối chứng dương

3.3.2.2. Tác dụng chống viêm cấp của cao VCE và VCB trên mô hình gây phù bàn chân chuột bằng carrageenan

Kết quả đánh giá tác dụng chống viêm cấp của cao VCE và VCB được thể hiện ở bảng 3.4.

Bảng 3.4. Tác dụng của cao VCE và VCB lên mức độ phù chân chuột

Lô và liều dùng	n	Thông số	Thời điểm sau gây viêm			
			Sau 1 giờ	Sau 3 giờ	Sau 5 giờ	Sau 7 giờ
Chứng	10	ΔV (%)	$11,3 \pm 1,95$	$25,4 \pm 2,16$	$23,8 \pm 2,22$	$20,8 \pm 2,48$
Indomethacin (10 mg/kg)	9	ΔV (%)	$4,4 \pm 0,91^{**}$	$8,4 \pm 1,84^{**}$	$3,6 \pm 1,36^{**}$	$2,8 \pm 0,99^{**}$
		I%	61,42	67,05	84,73	86,48
VCE (700 mg/kg)	9	ΔV (%)	$8,5 \pm 1,45$	$16,5 \pm 2,30^*$	$13,5 \pm 1,66^{**}$	$9,0 \pm 1,63^{**}$
		I%	24,60	35,22	43,12	56,59
VCE (1400 mg/kg)	10	ΔV (%)	$7,2 \pm 2,36$	$17,2 \pm 1,96^*$	$15,2 \pm 3,60$	$9,7 \pm 2,84^{**}$
		I%	36,09	32,20	36,19	53,65
VCB (80 mg/kg)	10	ΔV (%)	$7,7 \pm 1,00$	$16,2 \pm 1,48^*$	$14,8 \pm 1,27^*$	$10,1 \pm 1,34^*$
		I%	32,12	36,31	37,67	51,66
VCB (160 mg/kg)	9	ΔV (%)	$4,5 \pm 1,36^*$	$10,6 \pm 2,25^{**}$	$8,2 \pm 2,48^{**}$	$4,8 \pm 1,56^{**}$
		I%	60,31	58,22	65,65	77,00

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ khi so sánh với lô chứng; n: số chuột trong lô

3.3.2.3. Tác dụng chống viêm mạn của cao VCE và VCB trên mô hình gây u hạt thực nghiệm bằng bông

Kết quả đánh giá tác dụng chống viêm mạn của cao VCE và VCB được thể hiện ở bảng 3.5.

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của cao VCE và VCB lên khối lượng u hạt trên chuột cống

Lô và liều dùng	n	Tác dụng trên u hạt tươi		Tác dụng trên u hạt khô	
		Khối lượng (mg)	Ức chế (%)	Khối lượng (mg)	Ức chế (%)
Chứng	8	$503,14 \pm 43,75$	-	$81,83 \pm 7,70$	-
Prednisolon (5 mg/kg)	8	$266,66 \pm 34,24^{**}$	53,0	$32,73 \pm 6,64^{**}$	60,0
VCE (700 mg/kg)	8	$343,90 \pm 45,72^*$	31,7	$51,94 \pm 7,76^*$	36,5
VCE (1400 mg/kg)	8	$397,29 \pm 57,41$	21,0	$56,97 \pm 9,44$	30,4
VCB (80 mg/kg)	8	$453,03 \pm 57,96$	10,0	$77,26 \pm 13,15$	5,6
VCB (160 mg/kg)	8	$395,50 \pm 16,47^*$	21,4	$59,21 \pm 4,60^*$	27,6

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ khi so sánh với lô chứng; n: số chuột trong lô

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. Về thẩm định tên khoa học *Viễn chí hoa vàng*

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã xác định được một số đặc điểm nổi bật của loài nghiên cứu là phần thân và lá non có màu tím, hoa màu vàng, có cánh hoa dưới phình to dạng thuyền, chóp cánh hoa có phần phụ xẻ nhiều thùy thường gọi là mào.

Để thẩm định tên khoa học của các mẫu *Viễn chí hoa vàng*, chúng tôi dựa vào các tài liệu khóa phân loại thực vật như Cây cỏ Việt Nam, Thực vật chí Thái Lan, Thực vật chí Trung Quốc, Thực vật chí Campuchia, Lào và Việt Nam. Từ các đặc điểm chung của chi *Polygala* cũng như các đặc điểm đặc trưng của cây *Viễn chí hoa vàng*, chúng tôi khẳng định mẫu nghiên cứu thu hái tại Sa Pa có tên khoa học là *Polygala arillata* Buch.-Ham. ex D. Don, thuộc họ *Viễn chí* (Polygalaceae).

Luận án này cũng là công trình đầu tiên mô tả đầy đủ cấu tạo giải phẫu của lá, thân, rễ cây *Viễn chí hoa vàng* thu hái ở Việt Nam. Cùng với các đặc điểm hình thái của cây, lá, cụm hoa, hoa, quả, hạt, các đặc điểm giải phẫu cũng là những dẫn liệu quan trọng giúp cho việc nghiên cứu kiểm nghiệm, thẩm định tính đúng của dược liệu *Viễn chí hoa vàng*.

4.2. Về hóa học

Bằng phương pháp sắc ký cột đã phân lập được 16 hợp chất từ rễ cây *Viễn chí hoa vàng*. Các hợp chất lần lượt được xác định là 1,7-dihydroxy-4-methoxyxanthon (**VC1**), 1,3-dihydroxyxanthon (**VC2**), 1,7-dihydroxyxanthon (**VC3**), 1-methoxy-2,3-methylendioxyxanthon (**VC4**), 1,7-dimethoxyxanthon (**VC5**), acid 4-hydroxy-2-methylenbutanoic (**VC6**), acid syringic (**VC7**), acid ferulic (**VC8**), 1-O-(n-butyl-4-hydroxy-2-methylenbutanoat)- β -D-glucopyranose (**VC9**), tricornose B (**VC10**), 3-O-(E)-3,4,5-trimethoxycinnamoyl-6'-O-benzoylsucrose (**VC11**), tenuifoliside C (**VC12**), 3,6'-di-O-sinapoylsucrose (**VC13**), 3-O-(E)-feruloyl-6'-O-(E)-sinapoylsucrose (**VC14**), 1,4'-di-O-(E)-coumaroyl-3-O-benzoyl-2',3'-di-O- β -D-glucopyranosyl-6'-O-acetylsucrose (**VC15**), arilloside A (**VC16**) dựa trên sự phân tích các phổ IR, NMR, MS và so sánh dữ kiện phổ thu được với các tài liệu đã công bố.

Mười sáu hợp chất đã phân lập từ rễ cây *Viễn chí hoa vàng* bao gồm 05 hợp chất xanthon (**VC1-5**), 01 acid hữu cơ (**VC6**), 02 acid phenolic (**VC7-8**), 01 hợp chất glycosid (**VC9**), 06 hợp chất phenolic glycosid (**VC10-15**), 01 hợp chất saponin triterpen (**VC16**).

Trong số 16 hợp chất đã phân lập được, có 02 hợp chất mới (**VC9** và **VC15**) lần đầu tiên phân lập được từ thiên nhiên, hợp chất **VC6** lần đầu tiên

được tìm thấy trong một loài thuộc chi *Polygala*, ngoài ra còn có 08 hợp chất (**VC1-3**, **VC5**, **VC7**, **VC8**, **VC10**, **VC11**) lần đầu tiên được phân lập từ loài Viền chí hoa vàng (*Polygala arillata*). Đây là các đóng góp mới nổi bật của Luận án trong lĩnh vực hóa thực vật học, về tri thức thành phần hóa học của một cây thuốc trong y học dân gian Việt Nam.

4.3. Về tác dụng sinh học của rễ cây Viền chí hoa vàng

4.3.1. Về tác dụng giảm đau

Theo kinh nghiệm của người dân các dân tộc ở Sa Pa, rễ cây Viền chí hoa vàng được sử dụng với liều 10-20 g được liệu khô/ngày. Tiến hành ngoại suy liều có có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm để tính liều dùng ở chuột nhắt trắng, chúng tôi đã tiến hành trên ba mức liều thử đối với cao VCE là 700, 1400, 2800 mg/kg chuột và đối với cao VCB là 80, 160, 320 mg/kg chuột. Cao chiết VCE thể hiện tác dụng khá tốt ở cả ba mức liều thử nghiệm (700, 1400, 2800 mg/kg), trong khi cao VCB chỉ thể hiện tác dụng giảm số cơn đau quận ở liều 320 mg/kg, mức liều 160 mg/kg có xu hướng giảm số cơn đau. Tác dụng giảm đau của các cao chiết VCE và VCB có thể do các thành phần đã được chứng minh có tác dụng giảm đau như acid syringic (**VC7**), acid ferulic (**VC8**) đem lại.

Rễ cây Viền chí hoa vàng được sử dụng trong y học cổ truyền của Việt Nam và Trung Quốc để chữa các bệnh đau nhức xương khớp, tê thấp. Đây là những chứng đau ngoại vi, đau nhẹ, đau khu trú. Tác dụng giảm đau ngoại vi trên thực nghiệm của cao chiết VCE và VCB đã góp phần cung cấp cơ sở khoa học cho việc chứng minh tác dụng giảm đau của rễ cây Viền chí hoa vàng trong y học dân gian.

4.3.2. Về tác dụng ức chế sự sản sinh NO

Các nghiên cứu đã công bố cho thấy, NO đóng một vai trò quan trọng trong các hoạt động của cơ thể, tuy nhiên sự sản xuất quá mức NO có thể gây ra nhiều bệnh lý trong đó có viêm (cả viêm cấp tính và viêm mạn tính). Do đó, nghiên cứu ức chế sự sản sinh NO trên đại thực bào bị kích thích bởi LPS được xem như là bước sàng lọc ban đầu cho việc tìm kiếm các thuốc chống viêm từ thiên nhiên. Kết quả bảng 3.3 cho thấy tất cả các mẫu thử (VCE, VCB, các hợp chất **VC11**, **VC12**, **VC13**) đều có tác dụng ức chế mạnh sự sản sinh NO.

Bên cạnh là một tác nhân quan trọng gây viêm, NO cũng đã được chứng minh có khả năng phản ứng với superoxid anion để sản sinh ra các gốc tự do peroxynitrit gây chết tế bào và tổn thương mô. NO gây ra stress oxy hóa, một trong những nguyên nhân quan trọng gây lên nhiều các bệnh mãn tính như tiểu đường, rối loạn mạch máu, Parkinson. Như vậy ngoài tác dụng

chống viêm, Viễn chí hoa vàng cũng là một nguyên liệu tiềm năng có thể sử dụng cho việc điều trị các bệnh liên quan đến sự sản sinh NO. Đây là nghiên cứu đầu tiên về tác dụng ức chế sự sản sinh NO trên đại thực bào bị kích thích bởi LPS của các mẫu chiết từ loài *P. arillata*.

4.3.3. Về tác dụng chống viêm *in vivo*

Các mẫu thử VCE (700 mg/kg; 1400 mg/kg thể trọng) và VCB (80 mg/kg; 160 mg/kg thể trọng) đã được chứng minh trên thực nghiệm có tác dụng chống viêm cấp và chống viêm mạn. Tác dụng chống viêm của dược liệu nghiên cứu có thể do ức chế sự giải phóng các chất trung gian gây viêm như prostaglandin, leukotrien, bradykinin, giảm quá trình gia tăng các nguyên bào sợi và xâm nhập của bạch cầu trung tính cùng với sự tiết dịch.

Thông qua các thử nghiệm đánh giá tác dụng giảm đau, chống viêm trên chuột đã chứng minh được tính khoa học của việc sử dụng rễ cây Viễn chí hoa vàng để điều trị đau nhức xương khớp do viêm khớp, thấp khớp trong dân gian. Đây là báo cáo đầu tiên về tác dụng chống viêm giảm đau của cây Viễn chí hoa vàng trên các mô hình thực nghiệm. Từ kết quả nghiên cứu về thành phần hóa học, tác dụng của các cao chiết, các hợp chất trên mô hình *in vitro* và mô hình thực nghiệm *in vivo* đã chứng minh rằng việc sử dụng Viễn chí hoa vàng để điều trị bệnh viêm đau trong dân gian là có cơ sở.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

KẾT LUẬN

1. Về thẩm định tên khoa học

Thẩm định được tên khoa học của cây Viễn chí hoa vàng thu hái tại thị trấn Sa Pa, tỉnh Lào Cai là *Polygala arillata* Buch.- Ham.ex D. Don, thuộc họ Viễn chí (Polygalaceae).

Mô tả được đặc điểm thực vật, phân tích lá, thân, rễ, hoa, quả, hạt và xác định đặc điểm giải phẫu lá, thân, rễ của cây Viễn chí hoa vàng.

2. Về hóa học

Phân lập được và xác định cấu trúc hóa học của 16 hợp chất (**VC1-16**) từ rễ cây Viễn chí hoa vàng. Các hợp chất lần lượt được xác định là 1,7-dihydroxy-4-methoxyxanthon (**VC1**), 1,3-dihydroxyxanthon (**VC2**), 1,7-dihydroxyxanthon (**VC3**), 1-methoxy-2,3-methylendioxyxanthon (**VC4**), 1,7-dimethoxyxanthon (**VC5**), acid 4-hydroxy-2-methylenbutanoic (**VC6**), acid syringic (**VC7**), acid ferulic (**VC8**), 1-*O*-(*n*-butyl-4-hydroxy-2-methylenbutanoat)- β -D-glucopyranose (**VC9**), tricornose B (**VC10**), 3-*O*-(*E*)-3,4,5-trimethoxycinnamoyl-6'-*O*-benzoylsucrose (**VC11**), tenuifoliside C (**VC12**), 3,6'-di-*O*-sinapoylsucrose (**VC13**), 3-*O*-(*E*)-feruloyl-6'-*O*-(*E*)-

sinapoylsucrose (**VC14**), 1,4'-di-*O*-(*E*)-coumaroyl-3-*O*-benzoyl-2',3'-di-*O*- β -D-glucopyranosyl-6'-*O*-acetylsucrose (**VC15**), arilloside A (**VC16**).

Thành phần hóa học chính của rễ Viền chí hoa vàng là các xanthon, các phenolic và phenolic este.

Trong số 16 hợp chất đã phân lập được, có 02 hợp chất mới **VC9** và **VC15**; hợp chất **VC6** lần đầu tiên được tìm thấy trong một loài thuộc chi *Polygala*; 08 hợp chất (**VC1-3**, **VC5**, **VC7**, **VC8**, **VC10**, **VC11**) lần đầu tiên được phân lập từ loài Viền chí hoa vàng (*P. arillata*).

3. Về tác dụng sinh học

Cao chiết ethanol có tác dụng giảm đau ngoại vi ở cả 03 mức liều thử (700 mg/kg, 1400 mg/kg và 2800 mg/kg). Cao chiết phân đoạn *n*-butanol có tác dụng giảm đau ngoại vi ở mức liều thử 320 mg/kg.

Cao chiết ethanol toàn phần (VCE) và cao phân đoạn *n*-butanol (VCB) từ rễ cây Viền chí hoa vàng có tác dụng ức chế sự sản sinh NO trên đại thực bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS với giá trị IC₅₀ lần lượt là 2,51 μ g/ml và 4,57 μ g/ml. Ba hợp chất **VC11-13** có tác dụng ức chế mạnh sự sản sinh NO với giá trị IC₅₀ lần lượt là 18,20; 10,47 và 20,42 μ M.

Các cao chiết ethanol và phân đoạn *n*-butanol có tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù bàn chân chuột bằng carrageenan ở các mức liều 700 mg/kg, 1400 mg/kg đối với cao ethanol và 80 mg/kg, 160 mg/kg đối với cao phân đoạn *n*-butanol.

Các cao chiết ethanol và phân đoạn *n*-butanol có tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây u hạt thực nghiệm bằng bông ở các mức liều lần lượt là 700 mg/kg và 160 mg/kg.

Các kết quả về hóa học, tác dụng sinh học cung cấp bằng chứng khoa học chứng minh việc sử dụng cây Viền chí hoa vàng theo kinh nghiệm dân gian của người Sa Pa là có cơ sở khoa học.

KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu độc tính cấp và độc tính trường diễn của cao chiết rễ cây Viền chí hoa vàng.

Nghiên cứu, phát triển chế phẩm từ rễ cây Viền chí hoa vàng theo hướng tác dụng chống viêm, giảm đau phục vụ chăm sóc sức khỏe cộng đồng.

CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

- 1. Đoàn Thái Hưng**, Nghiêm Đức Trọng, Nguyễn Quỳnh Nga, Mai Thị Phương, Nguyễn Minh Khởi, Phương Thiện Thương (2016), Nghiên cứu đặc điểm thực vật của cây thuốc Viễn chí hoa vàng (*Polygala arillata* Buch.- Ham. ex D. Don), *Tạp chí Dược học*, 56(10), 54-58.
- 2. Đoàn Thái Hưng**, Trần Thị Hằng An, Nguyễn Minh Khởi, Phương Thiện Thương (2017), Phân lập các xanthon từ rễ cây Viễn chí hoa vàng, *Tạp chí Dược liệu*, 22(1), 33-37.
- 3. Đoàn Thái Hưng**, Nguyễn Thùy Dương, Nguyễn Minh Khởi, Phương Thiện Thương (2018), Nghiên cứu tác dụng giảm đau và chống viêm của rễ cây Viễn chí hoa vàng (*Polygala arilata*), *Tạp chí Dược học*, 58(6), 21-25.
- 4. Doan Thai Hung**, Nguyen Duc Hung, Vu Van Tuan, Pham Quoc Tuan, Nguyen Huu Tung, Nguyen Minh Khoi, Phuong Thien Thuong (2019), Oligosaccharide and glucose esters from the roots of *Polygala arillata*, *Natural Product Research*. (**Accepted**)