

**BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO**

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

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



Phạm Thị Phương Huệ

**NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ ĐÁNH GIÁ
TÁC DỤNG BẢO VỆ TẾ BÀO GAN CỦA LOÀI CỎ MỤC
(*Eclipta prostrata* (L.) L.)**

LUẬN VĂN THẠC SĨ: HÓA HỌC

Hà Nội – 2022

**BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO**

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

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



Phạm Thị Phương Huệ

**NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ ĐÁNH GIÁ
TÁC DỤNG BẢO VỆ TẾ BÀO GAN CỦA LOÀI CỎ MỤC
(*Eclipta prostrata* (L.) L.)**

Chuyên ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 8440114

LUẬN VĂN THẠC SĨ: HÓA HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

Hướng dẫn 1 : TS. Nguyễn Hà Thanh

Hướng dẫn 2 : TS. Nguyễn Thị Cúc

Hà Nội – 2022

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đề tài nghiên cứu trong luận văn này là công trình nghiên cứu của tôi dựa trên những tài liệu, số liệu do chính tôi tự tìm hiểu và nghiên cứu. Chính vì vậy, các kết quả nghiên cứu đảm bảo trung thực và khách quan nhất. Đồng thời, kết quả này chưa từng xuất hiện trong bất cứ một nghiên cứu nào. Các số liệu, kết quả nêu trong luận văn là trung thực nếu sai tôi hoàn toàn chịu trách nhiệm.

Hà Nội, ngày 10 tháng 12 năm 2022

Học viên

Phạm Thị Phương Huệ

LỜI CẢM ƠN

Luận văn được hoàn thành tại Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Để hoàn thành luận văn tốt nghiệp này, bên cạnh sự cố gắng nỗ lực của bản thân, tôi đã nhận được sự động viên và giúp đỡ rất lớn của nhiều cá nhân và tập thể.

Tôi xin chân thành cảm ơn đề tài thuộc Viện Hàn lâm Khoa học Công nghệ Việt Nam (VAST) mã số KHCBHH.02/22-24 đã hỗ trợ tôi thực hiện thành công luận văn này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới TS. Nguyễn Hà Thanh – Viện Hóa học, TS. Nguyễn Thị Cúc - Viện Hoá sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận văn. Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn tới các đồng nghiệp thuộc phòng Nghiên cứu cấu trúc, Viện Hoá sinh biển đã tạo điều kiện, hướng dẫn và giúp đỡ tôi trong suốt thời gian làm luận văn.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo và các thầy cô giáo tại Học viện Khoa học và Công nghệ đã giúp đỡ, tạo điều kiện và truyền đạt vốn kiến thức quý báu cho chúng tôi trong suốt thời gian tôi học tập và hoàn thành luận văn.

Tôi trân trọng và biết ơn sâu sắc tới gia đình, bạn bè đã động viên, luôn giúp đỡ tôi vượt qua mọi khó khăn để hoàn thành luận văn này.

Hà Nội, ngày 10 tháng 12 năm 2022

Học viên

Phạm Thị Phương Huệ

MỤC LỤC

| | |
|---|-----------|
| LỜI CAM ĐOAN | |
| LỜI CẢM ƠN | |
| MỤC LỤC | 1 |
| Danh mục các ký hiệu và chữ viết tắt..... | 5 |
| Danh mục các bảng | 6 |
| Danh mục các hình vẽ | 7 |
| MỞ ĐẦU | 9 |
| Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU | 11 |
| 1.1. GIỚI THIỆU VỀ CHI <i>ECLIPTA</i>: | 11 |
| 1.2. GIỚI THIỆU VỀ LOÀI CỎ MỤC (<i>Eclipta prostrata</i> (L.) L.) | 11 |
| 1.2.1. Đặc điểm thực vật: | 11 |
| 1.2.2. Bộ phận dùng, tính vị:..... | 12 |
| 1.2.3. Tác dụng dược lý: | 12 |
| 1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA LOÀI CỎ MỤC (<i>Eclipta prostrata</i> (L.) L.) | 13 |
| 1.3.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới:..... | 13 |
| 1.3.1.1. Các hợp chất thiopene:..... | 13 |
| 1.3.1.2. Các hợp chất triterpenoid:..... | 16 |
| 1.3.1.3. Các hợp chất phenolic:..... | 21 |
| 1.3.2. Tình hình nghiên cứu trong nước: | 24 |
| 1.3.3. Tình hình nghiên cứu tác dụng bảo vệ tế bào gan: | 24 |
| 1.4. TỔNG QUAN VỀ GAN VÀ MỘT SỐ BỆNH LÝ:..... | 25 |
| 1.4.1. Gan: | 25 |
| 1.4.2. Một số bệnh lý về gan:..... | 25 |

| | |
|--|-----------|
| 1.4.3. Điều trị bệnh lý về gan:..... | 25 |
| 1.4.3.1. Y học hiện đại: | 25 |
| 1.4.3.2. Y học cổ truyền: | 26 |
| 1.4.3.3. Điều chỉnh lối sống: | 26 |
| Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU..... | 27 |
| 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU:..... | 27 |
| 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:..... | 27 |
| 2.2.1. Phương pháp phân tích, phân tách và phân lập các hợp chất | 27 |
| 2.2.2. Phương pháp xác định cấu trúc hoá học các hợp chất: | 27 |
| 2.2.3. Phương pháp đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào gan:..... | 28 |
| 2.3. HÓA CHẤT – THIẾT BỊ: | 28 |
| 2.3.1. Hóa chất: | 28 |
| 2.3.2. Dụng cụ - Thiết bị: | 28 |
| Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN | 30 |
| 3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU:..... | 30 |
| 3.1.1. Phân lập các hợp chất:..... | 30 |
| 3.1.2. Thông số vật lý của các hợp chất phân lập được:..... | 31 |
| 3.1.2.1. Hợp chất CM1:..... | 31 |
| 3.1.2.2. Hợp chất CM2:..... | 31 |
| 3.1.2.3. Hợp chất CM3:..... | 31 |
| 3.1.2.4. Hợp chất CM4:..... | 31 |
| 3.1.2.5. Hợp chất CM5:..... | 32 |
| 3.1.2.6. Hợp chất CM6:..... | 32 |
| 3.1.2.7. Hợp chất CM7:..... | 32 |
| 3.1.2.8. Hợp chất CM8:..... | 32 |
| 3.1.2.9. Hợp chất CM9:..... | 32 |
| 3.2. THẢO LUẬN:..... | 33 |

| | |
|---|----|
| 3.2.1. Xác định cấu trúc của các hợp chất: | 33 |
| 3.2.1.1. Hợp chất CM1: 5-(4-isovaleroyloxybut-1-ynyl)-2,2'-bithiophene | 33 |
| 3.2.1.2. Hợp chất CM2: Senecioester | 37 |
| 3.2.1.3. Hợp chất CM3: Tiglinsaureester | 42 |
| 3.2.1.4. Hợp chất CM4: 5-acetoxymethyl-2'-(3-butene-1-ynyl)-2,5'-bithiophene | 45 |
| 3.2.1.5. Hợp chất CM5: 5-hydroxymethyl-(2,5':2',5'')-terthienyl tiglate | 48 |
| 3.2.1.6. Hợp chất CM6: 5-hydroxymethyl-2,5':2',5''-terthiophene dimethylacrylate | 52 |
| 3.2.1.7. Hợp chất CM7: 5-hydroxymethyl-(2,5':2',5'')-terthienyl agelate: | 55 |
| 3.2.1.8. Hợp chất CM8: 5-hydroxymethyl-(2,5':2',5'')-terthienyl acetate: | 58 |
| 3.2.1.9. Hợp chất CM9: α -terthiophene | 61 |
| 3.2.1.10. Danh sách các hợp chất phân lập từ loài Cỏ mực (<i>Eclipta prostrata</i> (L.) L.): | 63 |
| 3.2.2. Tác dụng bảo vệ tế bào gan của các hợp chất đã phân lập: | 64 |
| Chương 4: KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ | 64 |
| 4.1. KẾT LUẬN: | 65 |
| 4.2. KIẾN NGHỊ: | 65 |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO | 66 |
| PHỤ LỤC PHỔ | 69 |
| Phụ lục 1.1 – 1.8: Các phổ của hợp chất CM1 | 69 |
| Phụ lục 2.1 – 2.2: Các phổ của hợp chất CM2 | 73 |
| Phụ lục 3.1 – 3.2: Các phổ của hợp chất CM3 | 74 |
| Phụ lục 4.1 – 4.2: Các phổ của hợp chất CM4 | 75 |
| Phụ lục 5.1 – 5.8: Các phổ của hợp chất CM5 | 76 |
| Phụ lục 6.1 – 6.2: Các phổ của hợp chất CM6 | 80 |

| | |
|--|----|
| Phụ lục 7.1 – 7.2: Các phổ của hợp chất CM7..... | 81 |
| Phụ lục 8.1 – 8.2: Các phổ của hợp chất CM8..... | 82 |
| Phụ lục 9.1 – 9.2: Các phổ của hợp chất CM9..... | 83 |

Danh mục các ký hiệu và chữ viết tắt

| Kí hiệu | Tiếng Anh | Diễn giải |
|---------------------|---|--|
| $^{13}\text{C-NMR}$ | Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance | Cộng hưởng từ hạt nhân cacbon 13 |
| $^1\text{H-NMR}$ | Proton Nuclear Magnetic Resonance | Cộng hưởng từ hạt nhân proton |
| CC | Column chromatography | Sắc kí cột |
| DMSO | Dimethylsulfoxide | $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ |
| HMBC | Heteronuclear mutiple Bond Connectivity | Tương tác dị hạt nhân qua nhiều liên kết |
| HSQC | Heteronuclear Single-Quantum Coherence | Tương tác dị hạt nhân qua 1 liên kết |
| EC_{50} | Effective Concentration at 50% | Nồng độ hiệu quả 50% đối tượng thử nghiệm |
| MTT | - | (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazol brom) |
| SD | Standard Deviation | Độ lệch chuẩn |

Danh mục các bảng

| | |
|---|----|
| Bảng 3.1. Số liệu NMR của hợp chất CM1 và hợp chất tham khảo..... | 34 |
| Bảng 3.2. Số liệu NMR của hợp chất CM2..... | 38 |
| Bảng 3.3. Số liệu NMR của hợp chất CM3 | 43 |
| Bảng 3.4. Số liệu NMR của hợp chất CM4 và hợp chất tham khảo..... | 46 |
| Bảng 3.5. Số liệu NMR của hợp chất CM5 | 49 |
| Bảng 3.6. Số liệu NMR của hợp chất CM6 | 53 |
| Bảng 3.7. Số liệu NMR của hợp chất CM7 | 56 |
| Bảng 3.8. Số liệu NMR của hợp chất CM8 | 59 |
| Bảng 3.9. Số liệu NMR của hợp chất CM9 | 61 |
| Bảng 3.10. Kết quả đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào gan của các hợp chất ... | 64 |

Danh mục các hình vẽ

| | |
|---|----|
| Hình 1.1. Cỏ mực..... | 12 |
| Hình 3.1. Sơ đồ phân lập hợp chất từ loài Cỏ mực (<i>Eclipta prostrata</i> (L.) L).. | 30 |
| Hình 3.2. Cấu trúc hóa học và tương tác HMBC chính của hợp chất CM1 ... | 33 |
| Hình 3.3. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất CM1..... | 35 |
| Hình 3.4. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất CM1..... | 35 |
| Hình 3.5. Phổ ¹³ C-NMR của hợp chất CM1..... | 36 |
| Hình 3.6. Phổ HMBC của hợp chất CM1..... | 36 |
| Hình 3.7. Phổ HSQC của hợp chất CM1 | 37 |
| Hình 3.8. Cấu trúc hóa học và tương tác HMBC chính của hợp chất CM2 ... | 37 |
| Hình 3.9. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất CM2..... | 39 |
| Hình 3.10. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất CM2 | 40 |
| Hình 3.11. Phổ ¹³ C-NMR của hợp chất CM2..... | 40 |
| Hình 3.12. Phổ HMBC của hợp chất CM2..... | 41 |
| Hình 3.13. Phổ HSQC của hợp chất CM2..... | 41 |
| Hình 3.14. Cấu trúc hóa học của hợp chất CM3..... | 42 |
| Hình 3.15. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất CM3 | 44 |
| Hình 3.16. Phổ ¹³ C-NMR của hợp chất CM3..... | 44 |
| Hình 3.17. Cấu trúc hóa học của hợp chất CM4..... | 45 |
| Hình 3.18. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất CM4..... | 47 |
| Hình 3.19. Phổ ¹³ C-NMR của hợp chất CM4..... | 47 |

| | |
|--|----|
| Hình 3.20. Cấu trúc hóa học và tương tác HMBC chính của hợp chất CM5 | 48 |
| Hình 3.21. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất CM5 | 50 |
| Hình 3.22. Phổ ¹³ C-NMR của hợp chất CM5..... | 50 |
| Hình 3.23. Phổ HMBC của hợp chất CM5..... | 51 |
| Hình 3.24. Phổ HSQC của hợp chất CM5..... | 51 |
| Hình 3.25. Cấu trúc hóa học của hợp chất CM6..... | 52 |
| Hình 3.26. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất CM6..... | 53 |
| Hình 3.27. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất CM6..... | 54 |
| Hình 3.28. Phổ ¹³ C-NMR của hợp chất CM6..... | 54 |
| Hình 3.29. Cấu trúc hóa học của hợp chất CM7..... | 55 |
| Hình 3.30. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất CM7..... | 57 |
| Hình 3.31. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất CM7..... | 57 |
| Hình 3.32. Phổ ¹³ C-NMR của hợp chất CM7..... | 58 |
| Hình 3.33. Cấu trúc hóa học của hợp chất CM8..... | 58 |
| Hình 3.34. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất CM8..... | 60 |
| Hình 3.35. Phổ ¹³ C-NMR của hợp chất CM8..... | 60 |
| Hình 3.36. Cấu trúc hóa học của hợp chất CM9..... | 61 |
| Hình 3.37. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất CM9..... | 62 |
| Hình 3.38. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất CM9..... | 62 |
| Hình 3.39. Phổ ¹³ C-NMR của hợp chất CM9..... | 63 |

MỞ ĐẦU

Hiện nay, xu hướng sử dụng các sản phẩm có nguồn gốc tự nhiên, đặc biệt là các hợp chất thiên nhiên có nguồn gốc từ thực vật để chữa trị một số bệnh đã và đang là mối quan tâm không chỉ của ngành dược ở nước ta mà còn của các nước trong khu vực cũng như các nước trên thế giới.

Việc nghiên cứu, phát hiện các hợp chất mới có hoạt tính sinh học từ thiên nhiên nhằm phục vụ cuộc sống của con người nói chung và công tác chữa bệnh nói riêng là một trong những nhiệm vụ quan trọng đặt ra cho các nhà khoa học. Việt Nam lại được thiên nhiên ban tặng hệ sinh thái phong phú, đặc biệt là các loài thực vật. Theo thống kê, nước ta có tới gần 12.000 loài thực vật bậc cao có mạch thuộc hơn 2.256 chi, 305 họ. Năm 2012, thống kê được 4.700 loài thực vật dùng làm thuốc (Cuốn “Từ điển cây thuốc Việt Nam“ của Võ Văn Chi). Đây là một con số đáng kể và có thể lớn hơn rất nhiều nếu tiếp tục điều tra, nghiên cứu.

Hơn nữa, ngày nay, các bệnh về gan đang có tỷ lệ tăng cao. Gan là cơ quan nội tạng lớn nhất của cơ thể tham gia vào quá trình trao đổi chất, dự trữ năng lượng và giải độc. Vì đảm nhiệm nhiều nhiệm vụ quan trọng như vậy nên gan cũng là cơ quan rất dễ bị tấn công, hình thành nên nhiều bệnh lý ở gan.

Chính vì vậy, nhiệm vụ đặc biệt quan trọng được đặt ra cho các nhà khoa học là nghiên cứu, tìm kiếm các hợp chất có nguồn gốc từ thiên nhiên có tác dụng bảo vệ, duy trì chức năng gan để ứng dụng trong phòng ngừa, chữa trị các bệnh về gan. Các hợp chất thiên nhiên luôn có vai trò chính trong việc phát hiện và phát triển các dược phẩm mới.

Trong những năm gần đây, ở nhiều nước trên thế giới và các nước trong khu vực, việc nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học một số loài thuộc chi *Eclipta* đang được các nhà khoa học rất quan tâm. Chi *Eclipta* là một chi thực vật thuộc họ Cúc (Asteraceae), phân bố rộng rãi ở khắp các tỉnh vùng đồng bằng, trung du và miền núi Việt Nam.

Theo những công trình đã được công bố cho thấy, thành phần hóa học của chi *Eclipta*, bao gồm các lớp chất chính như: triterpenoid, phenolic, steroid, thiopene.... Trong đó, lớp chất chính được tìm thấy trong loài thuộc chi *Eclipta* là triterpenoid. Tác dụng dược lý của một số chiết xuất và hợp chất dựa trên

các công dụng truyền thống đã được nghiên cứu rộng rãi về vai trò của các loài thuộc chi *Eclipta*.

Theo nghiên cứu của các nhà khoa học đã chỉ ra, các cận chiết cũng như các hợp chất của chi *Eclipta* có tác dụng bảo vệ tế bào gan. Trong đó, Cỏ mực (*Eclipta prostrata* (L.) L.) là một trong những loài thuộc chi *Eclipta* được sử dụng rộng rãi trên thị trường hiện nay. Cỏ mực có tiềm năng lớn về các chất có hoạt tính sinh học như: hạ sốt, chống viêm, hoạt tính gây độc tế bào, chống oxy hóa,... Tuy nhiên, ở Việt Nam, loài này mới chỉ có một vài nghiên cứu sơ bộ về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học.

Từ những lý do đó, chúng tôi đã lựa chọn đề tài “**Nghiên cứu thành phần hóa học và đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào gan của loài Cỏ mực (*Eclipta prostrata* (L.) L.)**”. Nghiên cứu này sẽ góp phần làm rõ giá trị cũng như công dụng của loài Cỏ mực. Vì vậy, sẽ góp phần tích cực vào việc khai thác và sử dụng một cách hợp lý nguồn tài nguyên thiên nhiên của đất nước.

Đề tài bao gồm các mục tiêu sau:

1. Phân lập các hợp chất từ loài Cỏ mực.
2. Xác định cấu trúc hóa học của các hợp chất phân lập được.
3. Đánh giá hoạt tính bảo vệ tế bào gan của các hợp chất phân lập được.

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. GIỚI THIỆU VỀ CHI *ECLIPTA*:

Bộ : Asterales
 Họ : Asteraceae
 Chi : *Eclipta*

Chi *Eclipta* là một chi thực vật có hoa thuộc họ Cúc, gồm một số loài như: *Eclipta prostrata*, *Eclipta alatocarpa*, *Eclipta elliptica*, *Eclipta leiocarpa*, *Eclipta megapotamica*, *Eclipta platyglossa*, *Eclipta turkica*... Trong đó, loài *Eclipta prostrata* là điển hình nhất. Các loài trong chi *Eclipta* phân bố rộng rãi trên thế giới. Ngoài ra cũng có những loài mới được phát hiện và đang trong quá trình nghiên cứu.

Nhìn chung, các loài trong chi *Eclipta* đều mọc dại, tuy nhiên chúng lại có những tác dụng trong chữa bệnh. Có thể kể đến như bổ thận âm, chữa lỵ hoặc đi ngoài ra máu, làm đen râu tóc, đặc biệt là tác dụng bảo vệ gan được nghiên cứu sâu hơn và ứng dụng nhiều trong điều trị bệnh.

Tại Việt Nam, loài Cỏ mực (*Eclipta prostrata* (L.) L.) phổ biến hơn với nhiều tác dụng dược lý.

1.2. GIỚI THIỆU VỀ LOÀI CỎ MỰC (*Eclipta prostrata* (L.) L.)

Bộ : Asterales
 Họ : Asteraceae
 Chi : *Eclipta*

1.2.1. Đặc điểm thực vật:

Cỏ mực có đặc điểm là thân hình trụ, màu nâu tím nhạt, có khía dọc, cao từ 30 cm đến 50 cm, đường kính từ 2 mm đến 5 mm. Thân và lá có lông màu trắng. Lá nguyên, kép, hình mác, có răng cưa, màu xám đen và nhẵn nheo, dài 2,5 - 3 cm, rộng 1 - 2,5 cm. Phần gốc của lá men xuống, không thấy cuống. Cụm hoa hình đầu, màu trắng, đường kính 4 mm đến 8 mm, hoa cái bên ngoài nhỏ, hoa lưỡng tính bên trong. Quả hình bầu dục, hơi dẹt, cụt ở đầu, màu đen. Dài 3mm, rộng 1 mm đến 1,5 mm [1].



Hình 1.1. Cỏ mực

Cỏ mực phân bố nhiều vùng Nam và Đông Nam châu Á. Còn ở Việt Nam, cỏ mực mọc khắp các tỉnh vùng đồng bằng, trung du và miền núi - các tỉnh phía nam.

1.2.2. Bộ phận dùng, tính vị:

1.2.2.1. *Bộ phận dùng:* Toàn bộ phần trên mặt đất.

1.2.2.2. *Tính vị, quy kinh:* vị ngọt, chua, tính hàn, vào hai kinh can, thận.

1.2.3. Tác dụng dược lý:

Theo dân gian, Cỏ mực dùng để chữa xuất huyết nội tạng và các triệu chứng sưng tấy, mẩn ngứa. Bên cạnh đó, trong cuốn sách “Thần nông bản thảo” và “Điền nam bản thảo” cho thấy, cây cỏ mực có thể giúp làm đen và mượt tóc.

Không chỉ riêng Đông Y, Y học hiện đại cũng chỉ ra, Cỏ mực chứa nhiều tinh dầu, Carotene và các Alcaloid có tác dụng tăng tốc độ đông máu, giúp cầm máu và giảm thiểu tình trạng nhiễm trùng.

Ngoài ra, Cỏ mực còn có một số tác dụng khác như:

- Cầm máu trong một số trường hợp như: tiểu ra máu, chảy máu dạ dày – hành tá tràng, trĩ ra máu và vết đứt nhỏ, rong kinh, ho ra máu.
- Diệt khuẩn và tiêu viêm: do nhiễm khuẩn hoặc virus.
- Giúp tăng cường hệ miễn dịch, suy nhược cơ thể, ăn kém ngon.
- Ức chế tế bào ung thư biến tính.
- Làm đen tóc, điều trị râu tóc bạc sớm, dưỡng da.
- Cải thiện tình trạng chóng mặt, hoa mắt do can thận âm hư tổn.
- Hỗ trợ điều trị sỏi thận.

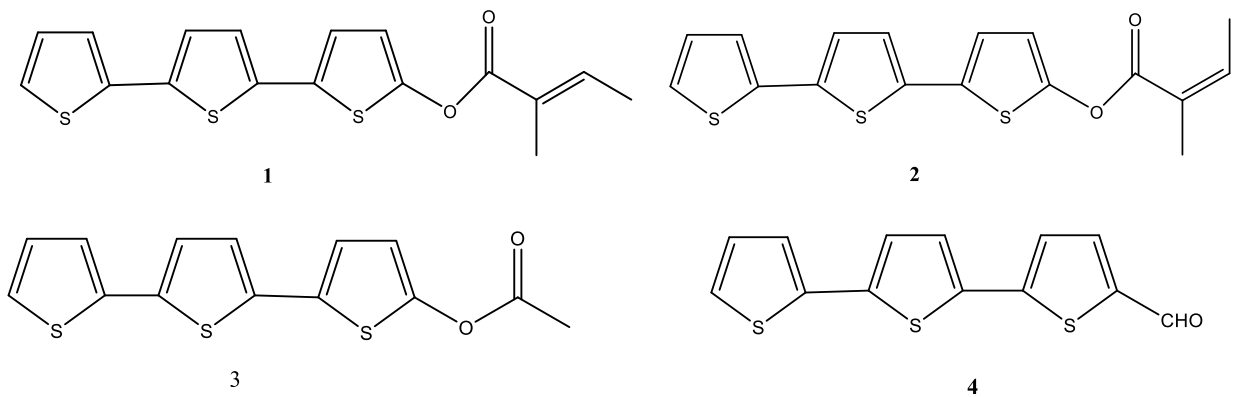
1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA LOÀI CỎ MỤC (*Eclipta prostrata* (L.) L.)

Trong những năm gần đây, loài Cỏ mực được nghiên cứu nhiều về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học. Theo nghiên cứu của các nhà khoa học trên thế giới cho thấy: lớp chất thiopene và triterpenoid là lớp chất chính. Tác dụng dược lý của các căn chiết và hợp chất dựa trên các công dụng truyền thống đã được ghi nhận về vai trò của loài Cỏ mực. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng, các căn chiết cũng như các hợp chất từ loài Cỏ mực có tác dụng bảo vệ tế bào gan.

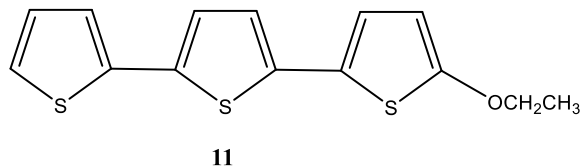
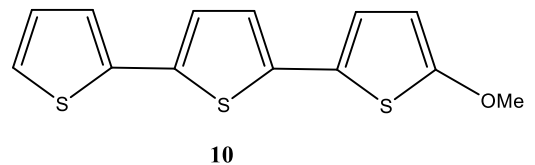
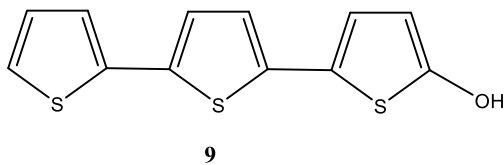
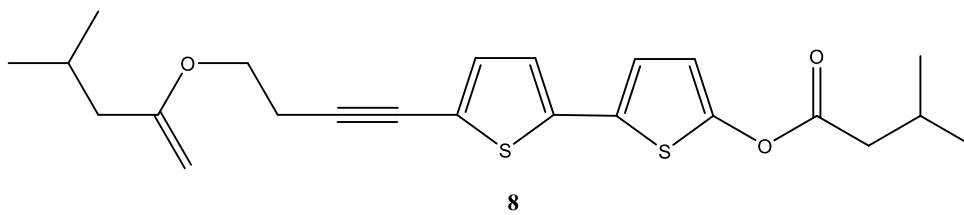
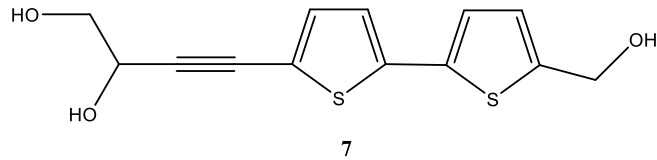
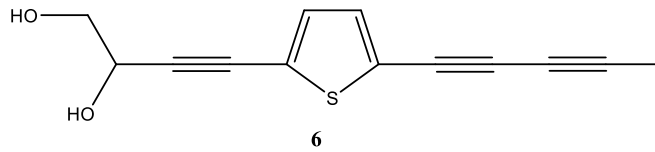
1.3.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới:

1.3.1.1. Các hợp chất thiopene:

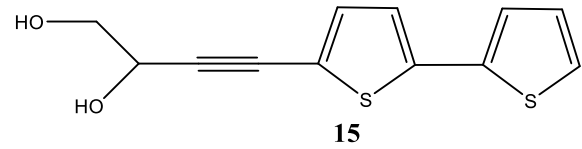
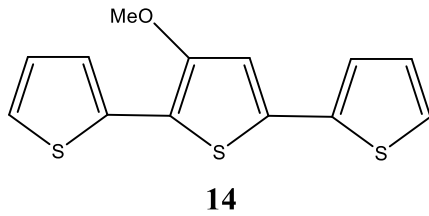
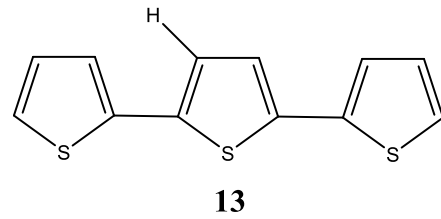
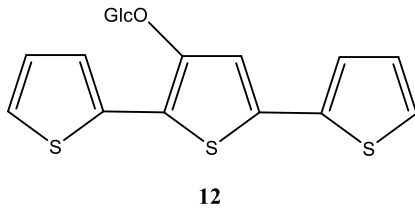
Năm 2011, các nhà nghiên cứu đã phân lập được 4 hợp chất thiopene từ loài cỏ mực, có tác dụng chống viêm tuyến tiền liệt, trong đó sử dụng tế bào RAW264.7. Đó là các hợp chất sau: 5-hydroxymethyl-(2,2':5',2'') terthienyl tiglate (**1**); 5-hydroxymethyl-(2,2':5',2'') terthienyl agelate (**2**); 5-hydroxymethyl-(2,2':5',2'') terthienyl acetate (**3**); ecliptal (**4**). [2]



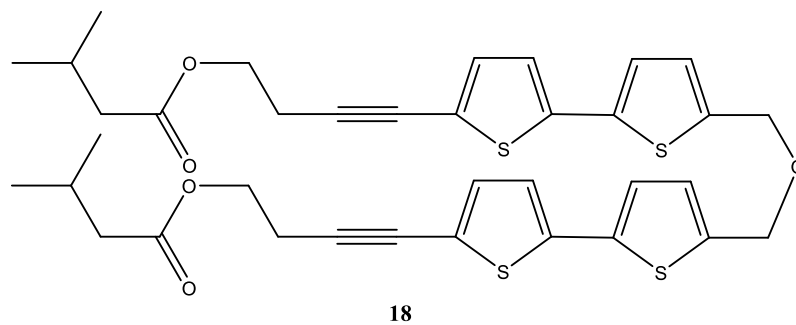
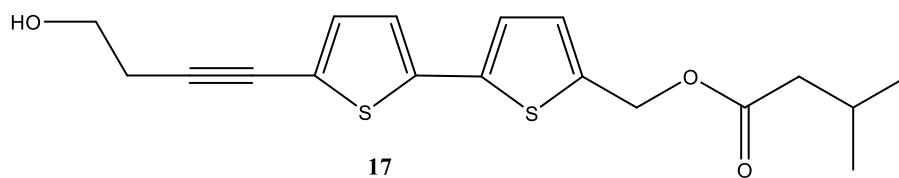
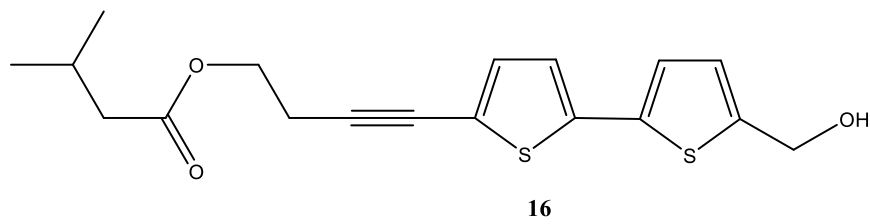
Năm 2014, Feng Min Xi và cộng sự phân lập được các thiopene: 2-(penta-1,3-diynyl)-5-(3,4-dihydroxy but-1-ynyl)-thiophene (**6**); 5-(but-3-yne-1,2-diol)-5'-hydroxymethyl-2,2'-bithiophene (**7**); 5'-isovaleryloxymethyl-5-(4-isovaleryloxybut-1-ynyl)-2,2'-bithiophene (**8**); α -terthienylmethanol (**9**); 5-methoxymethyl-2,2':5',2''-terthiophene (**10**); 5-ethoxymethyl-2,2':5',2''-terthiophene (**11**) từ loài cỏ mực. [3]



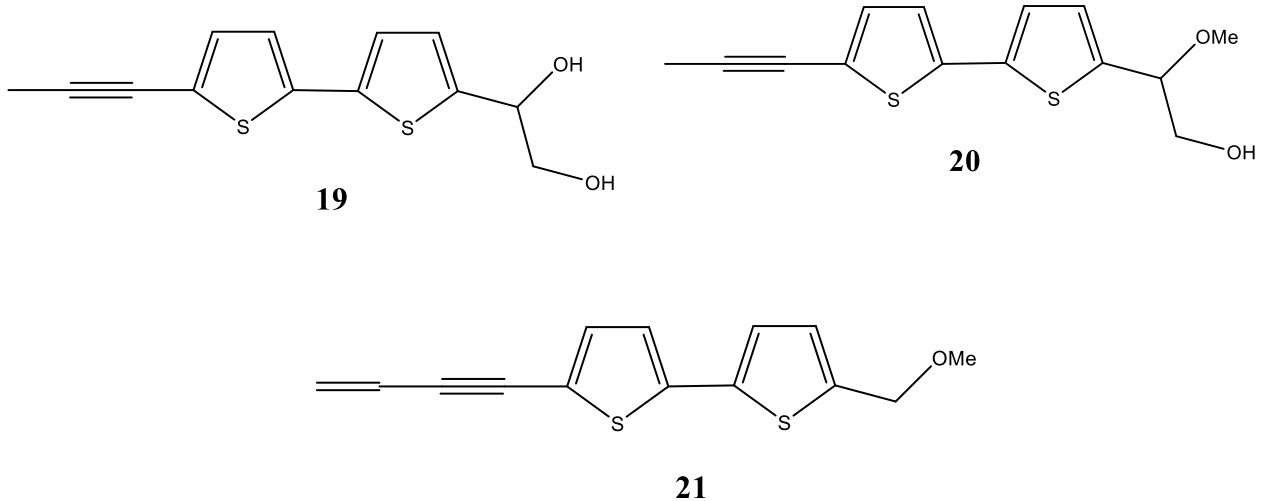
Năm 2015, nhóm tác giả H. Y. Kim đã phân lập được 4 hợp chất thiopene có tác dụng kìm chế sự phát triển của tế bào ung thư buồng trứng. Đó là các hợp chất: 3'-hydroxy-2,2':5',2''-terthiophene-3'-O- β -D-glucopyranoside (**12**); α -terthienyl (**13**); 3'-methoxy-2,2':5',2''-terthiophene (**14**); 5-(3'',4''-dihydroxy-1''-butynyl)-2,2'-bithiophene (**15**). [4]



Gần đây, năm 2020, 3 thiopene, có tác dụng kháng khuẩn mới được phân lập bởi Shu-Juan Yu và những người bạn của mình: ecliprostin A (**16**); ecliprostin B (**17**); ecliprostin C (**18**). [5]

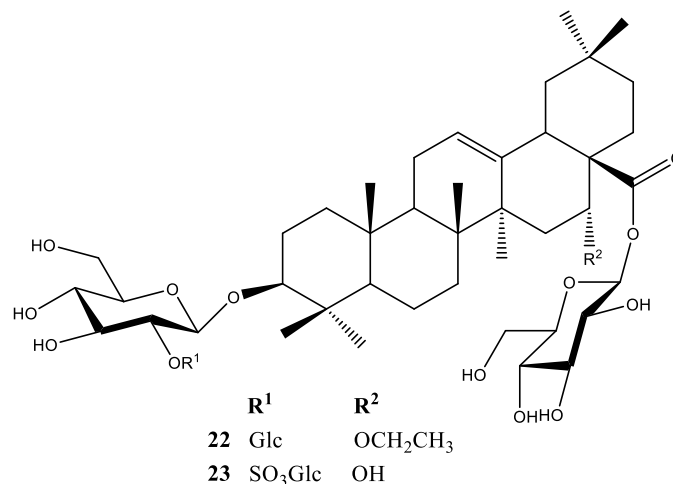


Đến năm 2021, 3 thiophene nữa tiếp tục được phân lập bởi Shu-Juan Yu và cộng sự. Các chất đó là arctinol B (**19**); 6-methoxy arctinol B (**20**); 5'-hydroxymethyl-5-(3-butene-1-ynyl)-2,2'-bithiophene (**21**). [6]

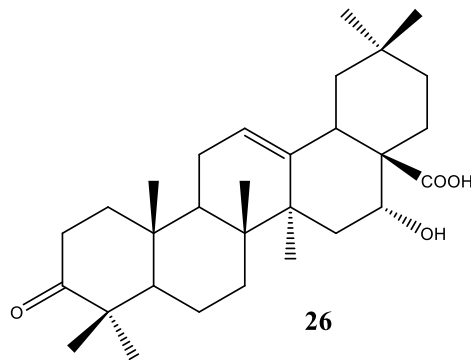
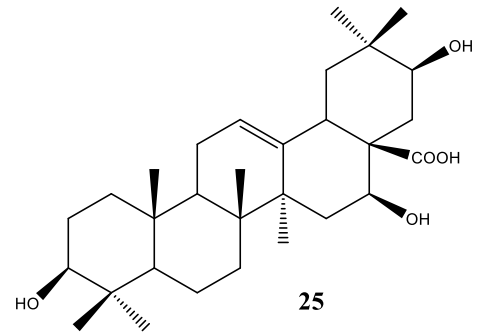
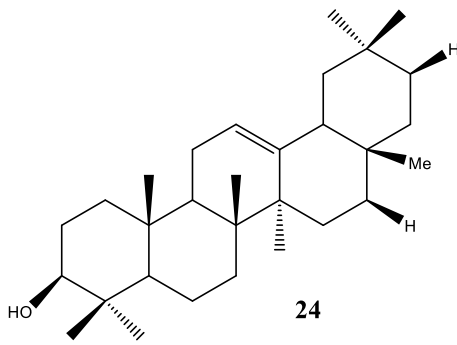


1.3.1.2. Các hợp chất triterpenoid:

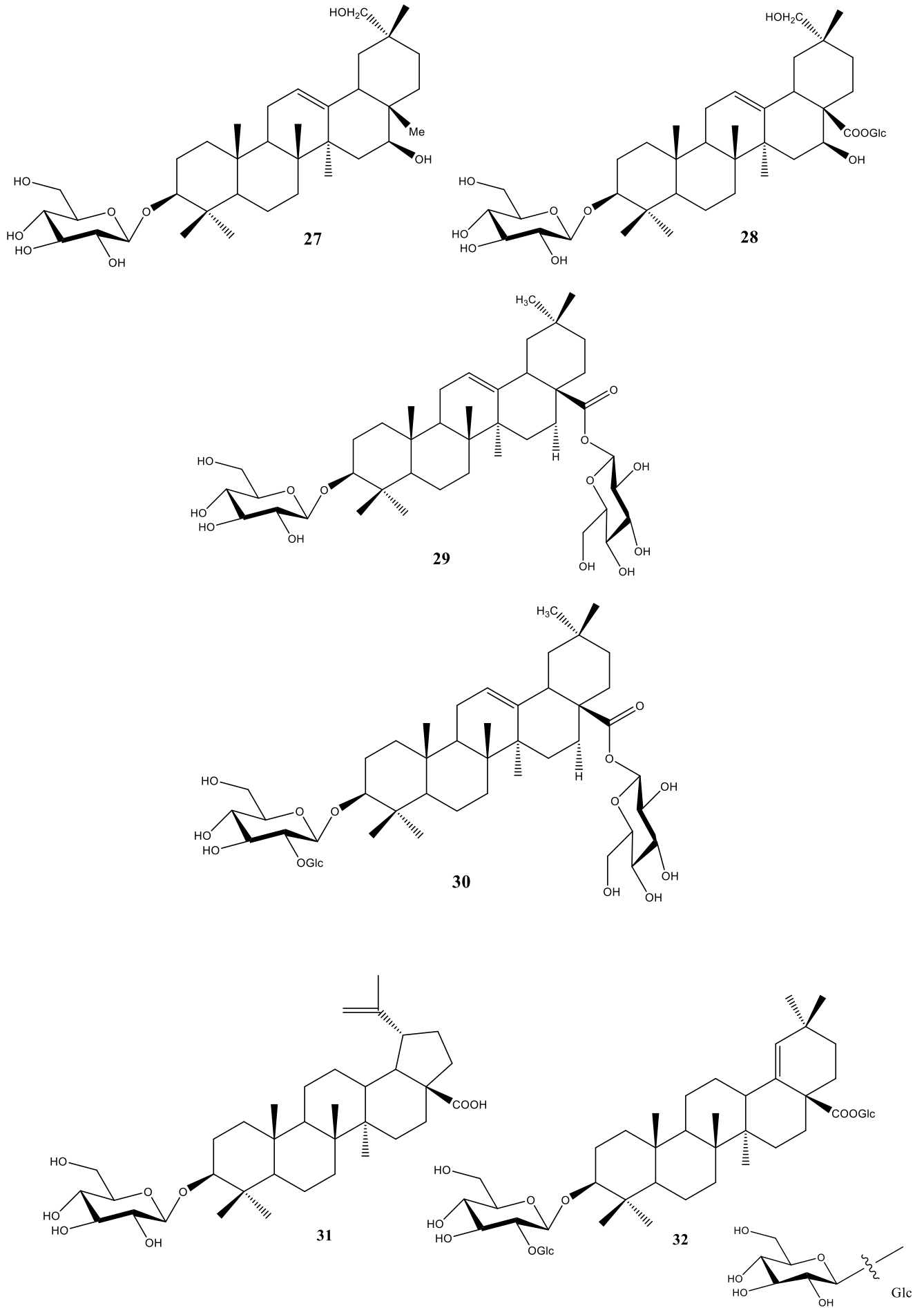
Năm 2003, Y P Zhao cùng cộng sự đã phân lập được 2 hợp chất triterpenoid từ các phần trên mặt đất của loài Cỏ mực. Các chất được phân lập là eclalbasaponin XI (**22**) và eclalbasaponin XII (**23**). [7]



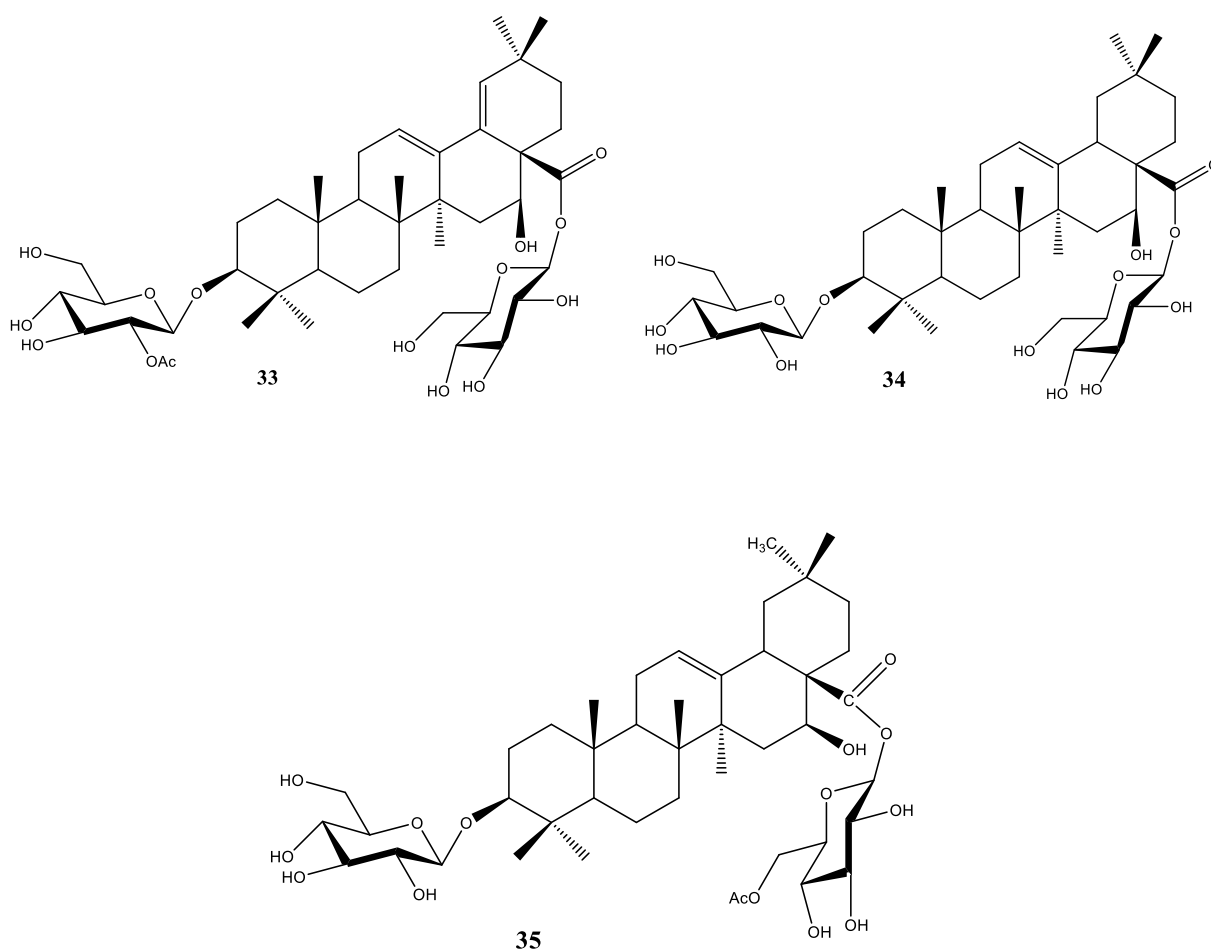
Năm 2011, theo nghiên cứu của nhóm tác giả Hong Xia Yuan đã phân lập được 3 hợp chất triterpenoid từ loài Cỏ mực. Các chất được phân lập là β -amyrin (**24**); $3\beta,16\beta,21\beta$ trihydroxy olean-12-en-28-oic acid (**25**); 3-oxo-16 α -hydroxyolean-12-en-28-oic acid (**26**). [8]



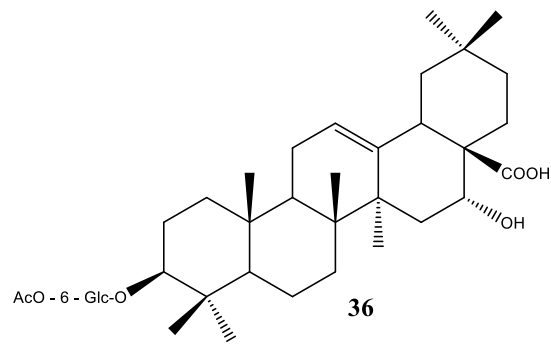
Năm 2012, Feng Min Xi và cộng sự đã phân lập được 6 hợp chất triterpenoid: $3\beta,16\beta,29$ -trihydroxy oleanane-12-ene-3-O- β -D-glucopyranoside (**27**); 3,28-di-O- β -D-glucopyranosyl- $3\beta,16\beta$ -dihydroxy oleanane-12-ene-28-oleanic acid (**28**); silphioside B (**29**); silphioside E (**30**); 28-O- β -D-glucopyranosyl betulinic acid 3β -O- β -D-glucopyranoside (**31**); 3-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D glucopyranosyl oleanlic-18-ene acid-28-O- β -D-glucopyranoside (**32**), từ loài Cỏ mực. [3]



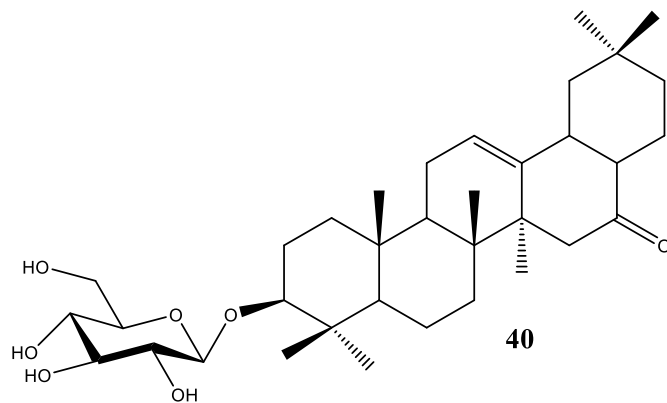
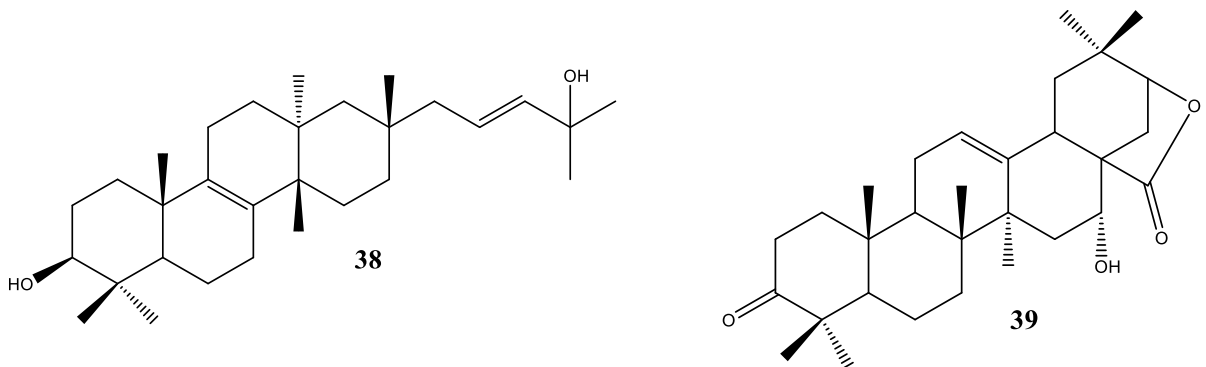
Năm 2014, nhóm tác giả người Trung Quốc đã phân lập được 3 triterpenoid mới, gồm có: 3-O-(2-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)oleanolic acid-28-O-(β -D-glucopyranosyl) ester (**33**); 3-O-(6-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)oleanolic acid-28-O-(β -D-glucopyranosyl) ester (**34**); 3-O-(β -D-glucopyranosyl) oleanolic acid-28-O-(6-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl) ester (**35**). [9]

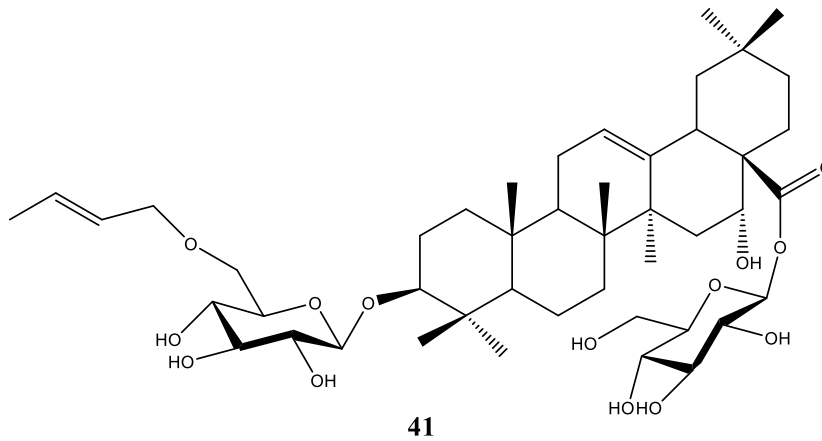


Năm 2015, từ loài cỏ mực, H. Y. Kim và cộng sự đã phân lập được một số hợp chất có tác dụng ức chế tế bào ung thư buồng trứng. Đó là các hợp chất: echinocystic acid-3-O-(6-O-acetyl)- β -D-glucopyranoside (**36**). [4]



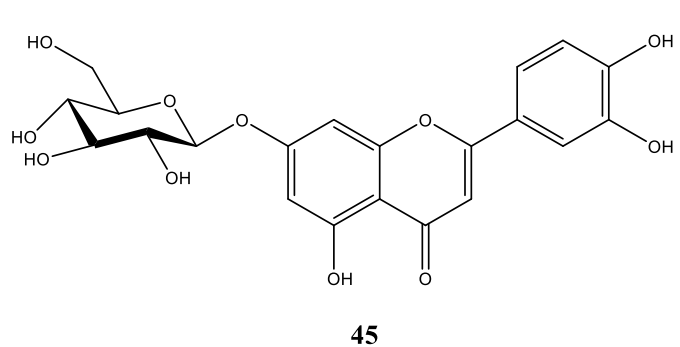
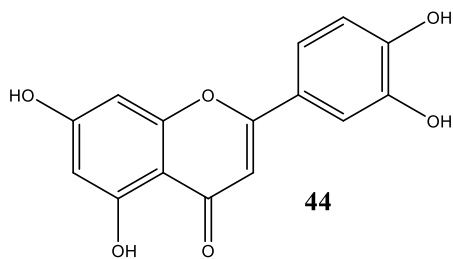
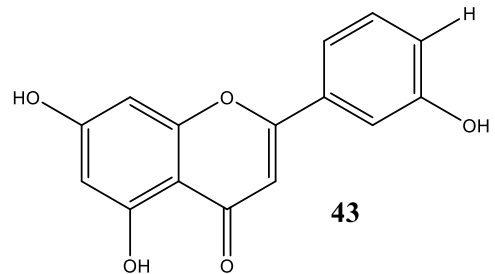
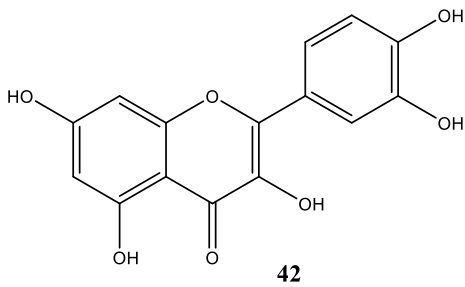
Năm 2020, 4 triterpenoid đã được phân lập bởi Shu-Juan Yu và các cộng sự. Các chất được phân lập gồm: $3\beta,25$ -dihydroxy- $23E$ -lemmaphyll- $8,23$ -diene (**38**); 16α -hydroxy-olean- 12 -en- 3 -on- $28,21\beta$ -olide (**39**); 3β -hydroxy- 17 -epi- 28 -norolean- 12 -en- 16 -one 3-O- β -D-glucopyranoside (**40**); 3β -O-(6-O-crotonyl- β -D-glucopyranosyl)- 16α -hydroxy-olean- 12 -en- 28 -oic acid 28-O- β -D-glucopyranosyl ester (**41**). [10]

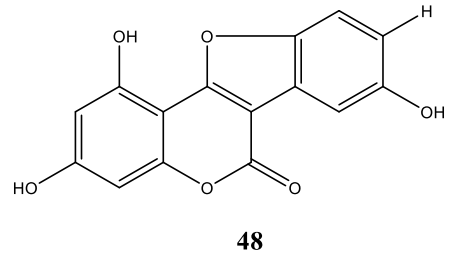
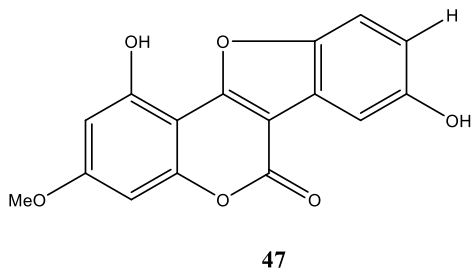
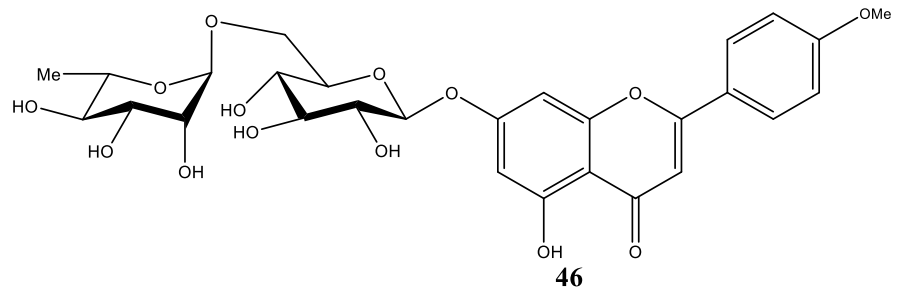




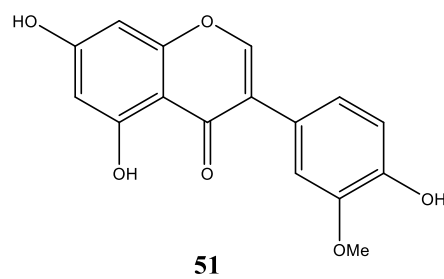
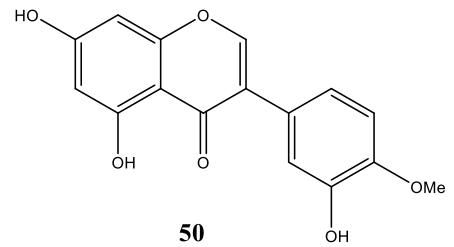
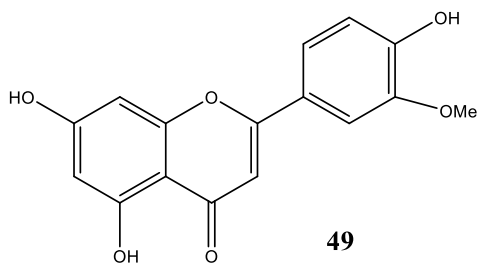
1.3.1.3. Các hợp chất phenolic:

Năm 2008, theo nghiên cứu, J. Wu và cộng sự phân lập được 7 phenolic: quercetin (**42**); apigenin (**43**); luteolin (**44**); luteoloside (**45**); buddleoside (**46**); wedelolactone (**47**); demethyl wedelolactone (**48**). [11]

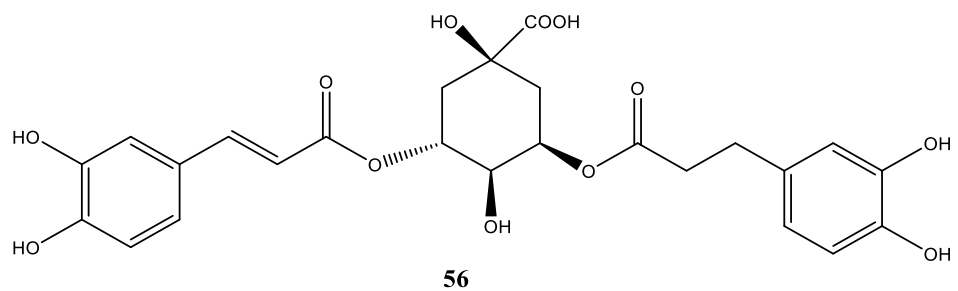
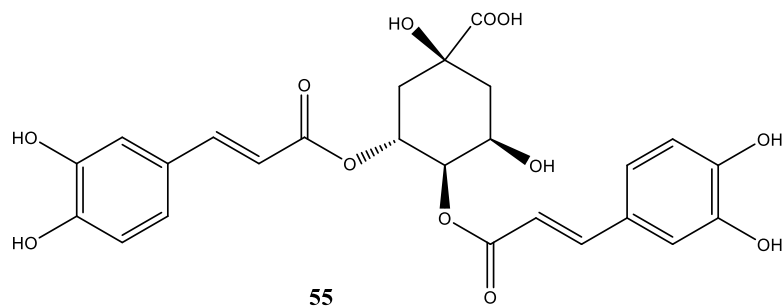
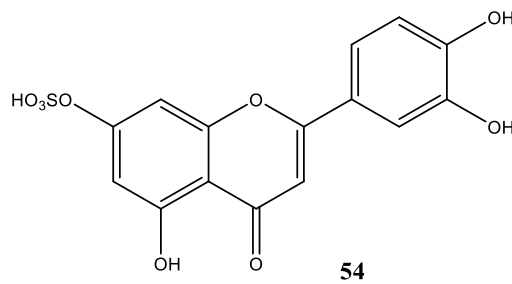
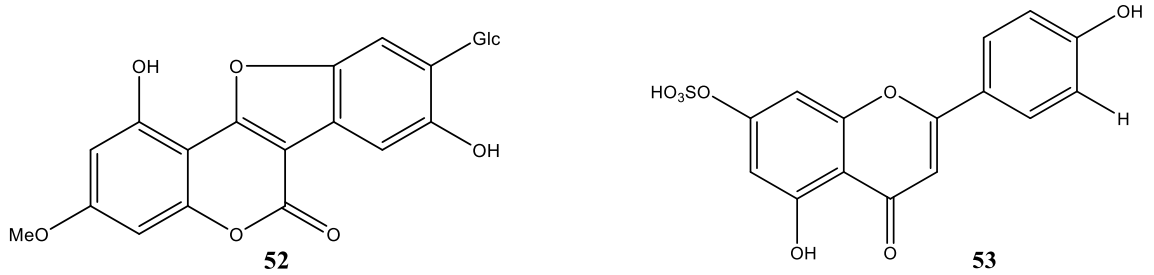




Năm 2009, nhóm tác giả Mi Kyeong Lee thành công khi phân lập được 3 phenolic có khả năng làm tăng sự biệt hóa nguyên bào xương của chuột. Đó là: diosmetin (**49**); 3'-hydroxybiochanin A (**50**); 3'-O-methylrobol (**51**). [12] [13]

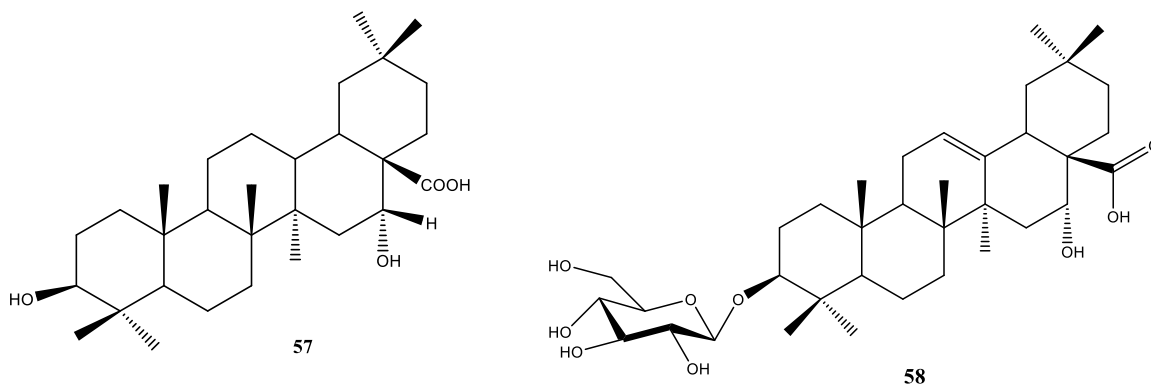


Năm 2020, nhóm nghiên cứu của Young Ju Seo không chỉ phân lập được 5 phenolic, mà còn phát hiện 1 glucoside mới: wedelolactone-9-O- β -D-glucopyranoside (**52**); apigenin-7-sulfate (**53**); luteolin-7-sulfate (**54**); 3,4-di-O-caffeoylquinic acid (**55**); 3,5-di-O-caffeoylquinic acid (**56**). [14]



1.3.2. Tình hình nghiên cứu trong nước:

Theo nghiên cứu của nhóm tác giả Trần Vũ Thiên, Phùng Văn Trung và Nguyễn Ngọc Hạnh, từ loài cỏ mực *Eclipta prostrata* L. đã phân lập được 2 hợp chất: echinocystic acid (**57**) và eclalbasaponin II (**58**). [15]



Theo nghiên cứu của nhóm tác giả Huỳnh Kim Diệu và Lê Thị Loan Em đã kết luận loài Cỏ Mực có ảnh hưởng lên vi khuẩn gây bệnh trên động vật thủy sinh. Trong đó, các dòng Cỏ Mực đều tác động rất mạnh trên *Edwardsiella tarda* (MIC=256-512 $\mu\text{g/ml}$), kể đến *Edwardsiella ictaluri* (MIC=512 $\mu\text{g/ml}$), *Staphylococcus aureus* và *Aeromonas hydrophila* (MIC=1024- 2048 $\mu\text{g/ml}$). [16]

Nhóm tác giả Đái Thị Xuân Trang, Võ Thị Tú Anh lại có những nghiên cứu về việc khảo sát khả năng chống oxy hoá và khả năng ức chế sự tăng trưởng của vi khuẩn *E. Cloacae* từ các cao chiết loài Cỏ mực. Trong nghiên cứu sử dụng 4 loại dung môi: methanol, hexane, chloroform và ethyl acetate. Kết quả cho thấy khả năng kháng *E. cloacae* của cao ethyl acetate lá cao hơn so các cao chiết còn lại ở tất cả các nồng độ nghiên cứu. Hoạt tính kháng khuẩn của cao ethyl acetate ở nồng độ 32 $\mu\text{g/mL}$. Hơn nữa, cao ethyl acetate lá cỏ mực có khả năng kháng oxy hóa mạnh nhất ($\text{EC}_{50} = 419,38 \mu\text{g/mL}$). [17]

1.3.3. Tình hình nghiên cứu tác dụng bảo vệ tế bào gan:

Theo nghiên cứu của các nhà khoa học Hàn Quốc, hai hợp chất echinocystic acid (**57**) và eclalbasaponin II (**58**) được phân lập từ loài *E. prostrata*, có tác dụng ức chế mạnh sự gia tăng HSC theo liều lượng và thời gian. Ở cùng nồng độ, hai hợp chất này thể hiện khả năng ức chế mạnh hơn so với chất đối chứng dương 18 β -glycyrrhetic acid [18].

Hợp chất wedelolactone (**47**), một trong những hợp chất chính của loài *E. prostrata*, được nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan trên gan tổn thương qua trung gian miễn dịch. Sử dụng chuột bị bệnh viêm gan do Concanavalin A (ConA) gây ra, chỉ ra rằng đối với chuột được xử lý trước bằng wedelolactone làm giảm rõ rệt nồng độ transaminase trong huyết thanh và mức độ tổn thương gan [19]. Chuột được điều trị bằng wedelolactone có biểu hiện giảm bạch cầu trong dịch lọc và hoạt hóa tế bào T trong gan [20]

1.4. TỔNG QUAN VỀ GAN VÀ MỘT SỐ BỆNH LÝ:

1.4.1. Gan:

- Vị trí: Gan nằm ở vị trí dưới cơ hoành, thuộc các vùng hạ sườn phải, thượng vị, hạ sườn trái. Bờ dưới gan chạy dọc bờ sườn phải.
- Chức năng: chuyển hóa thuốc, giải độc các chất hóa học, dự trữ máu, sản xuất ra dịch mật để tiêu hóa lipid, tăng tạo protein cho quá trình đông máu.

1.4.2. Một số bệnh lý về gan:

- Viêm gan do nhiễm trùng: Viêm gan A, B, C
- Suy giảm hệ miễn dịch: Viêm gan tự miễn, xơ gan ứ mật nguyên phát, viêm đường mật xơ hóa nguyên phát.
- Ung thư: nguyên nhân có thể do uống nhiều rượu bia (ở nam giới), sử dụng thuốc tránh thai (ở nữ giới) hoặc các khối u tại ống mật, viêm gan, xơ gan trước đó.
- Các bệnh lý di truyền: Thừa sắt, tăng oxalat niệu, bệnh Wilson, thiếu hụt men alpha-1 antitrypsin.
- Bệnh gan do rượu, thuốc, hóa chất, bệnh khác: Gan nhiễm mỡ, xơ gan, suy gan.

1.4.3. Điều trị bệnh lý về gan:

1.4.3.1. Y học hiện đại:

- Điều trị bằng thuốc: Kháng virus (*Peginterferon alfa, Entercavir, Tenofovir disoproxil fumarate,...*), thuốc ức chế miễn dịch (*Prednisolon, Azathioprine...*), thuốc kìm chế sự phát triển của tế bào ung thư (*Regorafenib, Cabozantinib, Pioglitazon,...*), thuốc hạ lipid máu (*Atorvastatin, Fenofibrat,...*), thuốc chống oxy hóa (*Vitamin E, C,...*),...
- Điều trị bằng phẫu thuật, ghép gan.

1.4.3.2. Y học cổ truyền:

Dân gian có rất nhiều bài thuốc hay dùng để bảo vệ gan và hỗ trợ điều trị bệnh. Trong đó, các loài thảo dược hay được sử dụng như cà gai leo, cỏ màn trầu, chó đẻ răng cưa, cây vọng cách,... Đây đều là những dược liệu dễ tìm kiếm và sử dụng, gần gũi với con người. Việc dùng thường xuyên những loại cây này vừa mang lại hiệu quả điều trị, vừa lành tính và kinh tế.

1.4.3.3. Điều chỉnh lối sống:

- Chế độ ăn uống và tập luyện thể thao cần đảm bảo thường xuyên.
- Không sử dụng chung các vật dụng cá nhân.
- Tiêm ngừa vaccine (viêm gan siêu vi A và B)
- Hạn chế sử dụng rượu bia và các chất kích thích

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU:

Loài Cỏ mực (*Eclipta prostrata* (L.) L.) được lưu tại Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

2.2.1. Phương pháp phân tích, phân tách và phân lập các hợp chất

- Sắc ký lớp mỏng (TLC):

Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên bản mỏng tráng sẵn DC-Alufolien 60 F254 (Merck 1,05715), RP18 F254s (Merck). Dùng dung dịch H₂SO₄ 10% (TT) phun lên bản mỏng, sấy khô cho đến khi hiện màu. Hoặc chiếu đèn tử ngoại ở hai bước sóng 254 nm và 365 nm.

- Sắc ký lớp mỏng điều chế:

Sắc ký lớp mỏng đã chuẩn bị được thực hiện trên đĩa tráng sẵn silica gel 60G F254 (Merck 1.05875), phát hiện quang phổ bằng đèn UV ở hai bước sóng 254 nm và 365 nm, hoặc bằng cách cắt mép bản mỏng để phun H₂SO₄ 10% (TT), hơi nóng để phát hiện vết chất; ghép lại bản mỏng cũ để xác định vùng chất; sau đó cạo lớp silica chứa chất, giải hấp phụ, kết tinh trong dung môi thích hợp và tinh chế lại.

- Sắc ký cột (CC):

Sắc ký cột được thực hiện bằng cách sử dụng chất hấp thụ silica pha thường và chất hấp thụ pha đảo. Silica gel pha thường được trộn với kích thước hạt 0,040-0,063 mm (240-430 mesh). Các chất hấp phụ pha đảo là octadecylsilyl (ODS) hoặc YMC (30-50 μm, Fuji Silysia Chemical Ltd.). Nhựa trao đổi ion Diaion HP-20 (Công ty TNHH Mitsubishi Chem. Ind.).

2.2.2. Phương pháp xác định cấu trúc hoá học các hợp chất:

Để xác định cấu trúc hoá học của các hợp chất dựa vào các phương pháp phổ hiện đại và các thông số vật lý, bao gồm:

- Phổ cộng hưởng từ hạt nhân: Đo trên các máy: máy Bruker AM500 FT-NMR Spectrometer của Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Chất nội chuẩn là TMS (Tetrametyl Silan).

- Các kỹ thuật đo NMR gồm:

+ Phổ cộng hưởng từ hạt nhân một chiều: ¹H-NMR, ¹³C-NMR và DEPT.

+ Phổ 2D-NMR: HSQC và HMBC.

+ Dung môi được sử dụng bao gồm các dung môi: CD₃OD hoặc DMSO-d₆.

2.2.3. Phương pháp đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào gan:

Phương pháp nuôi cấy tế bào

Dòng tế bào HepG2 được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy DMEM với thành phần kèm theo gồm 2 mM L-glutamine, 10 mM HEPES, và 1,0 mM sodium pyruvate, ngoài ra bổ sung 10% fetal bovine serum – FBS (GIBCO) và nuôi trong tủ ẩm CO₂ ở điều kiện 37°C, 5% CO₂.

Phương pháp xác định khả năng bảo vệ tế bào gan

Tế bào HepG2 được nuôi trong đĩa 96 giếng với nồng độ tế bào 3 x 10⁴ tế bào/giếng và ủ 24 h ở tủ ẩm 37°C, 5% CO₂.

Mẫu thí nghiệm hoặc đối chứng Trolox được đưa vào các giếng nuôi cấy ở các nồng độ khác nhau với sự có mặt của CCl₄ 40 mM. Sau đó ủ đĩa thêm 2h.

Khả năng sống sót của tế bào dưới tác động của CCl₄ được xác định thông qua phép thử MTT. Sau khi loại bỏ môi trường nuôi cấy, thêm 50 µL MTT (1 mg/mL) vào mỗi giếng. Ủ đĩa ở nhiệt độ 37°C trong 4 h. Màu formazan hình thành được hòa tan bằng DMSO. Đo giá trị OD ở bước sóng 540 nm.

Hiệu quả bảo vệ được tính theo công thức:

$$\% \text{ bảo vệ} = \frac{OD_{\text{mẫu thử} + \text{CCl}_4} - OD_{+\text{CCl}_4}}{OD_{-\text{CCl}_4} - OD_{+\text{CCl}_4}} \times 100$$

Giá trị EC₅₀ được xác định bằng phần mềm TableCurve2Dv4.

Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý trên Excel, được trình bày dạng TB (trung bình) ± SD.

2.3. HÓA CHẤT – THIẾT BỊ:

2.3.1. Hóa chất:

Dung môi: methanol, dichloromethane, ethyl acetate, acetonitrile, n-hexan, dichloromethane, acetone, sulfuric acid, nước cất.

2.3.2. Dụng cụ - Thiết bị:

- Máy cô quay chân không.
- Đèn tử ngoại (254 nm và 365 nm).
- Bình chạy sắc ký.
- Cột sắc ký pha đảo và pha thường.

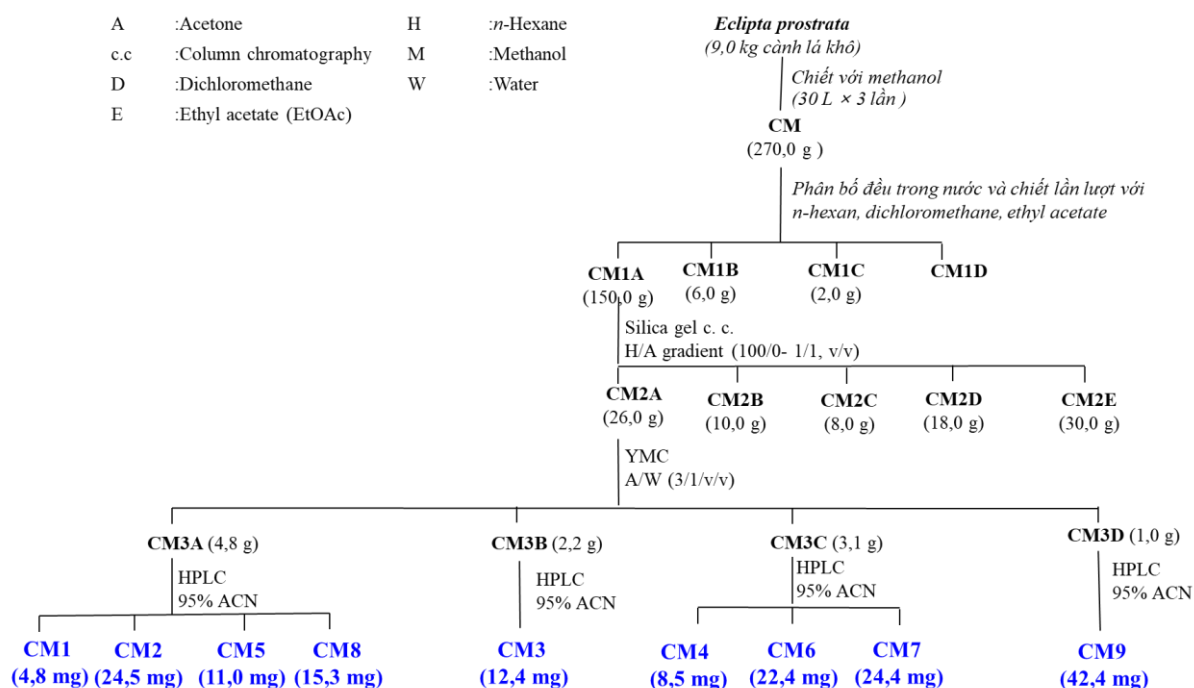
- Silica gel 60 (0,04-0,063 mm) Merck.
- Silica gel pha đảo ODS hoặc YMC (30-50 nm)
- Bản mỏng có pha thường, pha đảo, điều chế pha đảo.
- Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR): Được đo trên máy Bruker AM500FT-NMR Spectrometer.
- Cấu trúc hoá học của các hoạt chất được xác định bằng các phương pháp phổ khối lượng (MS) và cộng hưởng từ nhân một chiều và hai chiều (1D, 2D-NMR).

Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU:

3.1.1. Phân lập các hợp chất:

Mẫu cành lá khô của loài Cỏ mực (9.0 kg) được nghiền nhỏ ngâm chiết siêu âm với methanol (ba lần, mỗi lần 30L, 30 phút). Dịch chiết methanol được thu lại, lọc bằng giấy lọc và chưng cất dưới áp suất thấp thu được 270.0 g cặn chiết methanol. Cặn chiết này được phân tán vào nước cất và được chiết bằng các dung môi với độ phân cực tăng dần (*n*-hexan, dichloromethane, ethyl acetate). Các dịch chiết được chưng cất dưới áp suất giảm thu các cặn chiết tương ứng *n*-hexan (**CM1A**, 150.0g), dichloromethane (**CM1B**, 6.0 g), ethyl acetate (**CM1C**, 2.0 g) và dịch nước (**CM1D**).



Hình 3.1. Sơ đồ phân lập hợp chất từ loài Cỏ mực (*Eclipta prostrata* (L.) L)

Tiếp đó, cặn chiết **CM1A** được đưa lên cột sắc ký silica gel pha thường với hệ dung môi rửa giải gradient *n*-hexan/acetone (100/0-1/1,v/v) thu được năm phân đoạn: **CM2A** (26.0 g), **CM2B** (10.0 g), **CM2C** (8.0 g), **CM2D** (18.0 g) và **CM2E** (30.0 g). Sau đó, phân đoạn **CM2A** được đưa lên cột pha đảo với hệ dung môi rửa giải acetone/H₂O (3/1, v/v) thu được bốn phân đoạn **CM3A** (4.8 g), **CM3B** (2.2 g), **CM3C** (3.1 g) và **CM3D** (1.0 g). Phân đoạn **CM3A** được

ting chế trên máy HPLC (cột J'sphere H-80, dài 250 mm×20 mm ID, sử dụng 95% acetonitrile trong nước, tốc độ 3 mL/min), thu được bốn hợp chất: **CM1** (4.8 mg), **CM2** (24.5 mg), **CM5** (11.0 mg) và **CM8** (15.3 mg). Tiếp theo, phân đoạn **CM3B** cũng được tinh chế trên máy HPLC (cột J'sphere H-80, dài 250 mm×20 mm ID, sử dụng 95% acetonitrile trong nước, tốc độ 3 mL/min) thu được một hợp chất **CM3** (12.4 mg). Ba hợp chất: **CM4** (8.5 mg), **CM6** (22.4 mg) và **CM7** (24.4 mg) thu được khi tinh chế phân đoạn **CM3C** trên máy HPLC (cột J'sphere H-80, dài 250 mm×20 mm ID, sử dụng 95% acetonitrile trong nước, tốc độ 3 mL/min). Cuối cùng, phân đoạn **CM3D** tinh chế trên máy HPLC (cột J'sphere M-80, dài 150 mm×20 mm ID, sử dụng 95% acetonitrile trong nước, tốc độ 3 mL/min) thu được một hợp chất **CM9** (42.4 mg).

3.1.2. Thông số vật lý của các hợp chất phân lập được:

3.1.2.1. Hợp chất **CM1**:

Tên: 5-(4-isovaleroyloxybut-1-ynyl)-2,2'-bithiophene

Công thức phân tử: $C_{17}H_{18}O_2S_2$. Khối lượng phân tử: 318

HR-ESI-MS: m/z 319.0829 $[M+H]^+$

Tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{17}H_{19}O_2S_2]^+$, 319.0821

1H -NMR và ^{13}C -NMR($CDCl_3$): Xem **Bảng 3.1**.

3.1.2.2. Hợp chất **CM2**:

Tên: Senecioester

Công thức phân tử: $C_{18}H_{16}O_2S_2$. Khối lượng phân tử: 328

HR-ESI-MS: m/z 351.0484 $[M+Na]^+$

Tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{18}H_{16}O_2S_2Na]^+$, 351.0493

1H -NMR và ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): Xem **Bảng 3.2**

3.1.2.3. Hợp chất **CM3**:

Tên: Tiglinsaureester

Công thức phân tử: $C_{18}H_{16}O_2S_2$. Khối lượng phân tử: 328

1H -NMR và ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): Xem **Bảng 3.3**

3.1.2.4. Hợp chất **CM4**:

Tên: 5-acetoxy-methyl-2'-(3-butene-1-ynyl)-2,5'-bithiophene

Công thức phân tử: $C_{15}H_{12}O_2S_2$. Khối lượng phân tử: 288

1H -NMR và ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): Xem **Bảng 3.4**

3.1.2.5. Hợp chất CM5:

Tên: 5-hydroxymethyl-(2,5':2',5'')-terthienyl tiglate

Công thức phân tử: $C_{18}H_{16}O_2S_3$. Khối lượng phân tử: 360

1H -NMR và ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): Xem **Bảng 3.5**

3.1.2.6. Hợp chất CM6:

Tên: 5- hydroxymethyl-2,5':2',5''-terthiophene dimethylacrylate

Công thức phân tử: $C_{18}H_{16}O_2S_3$. Khối lượng phân tử: 360

HR-ESI-MS: m/z 383.0205 $[M+Na]^+$

Tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{18}H_{16}O_2S_3Na]^+$, 383.0205

1H -NMR và ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): Xem **Bảng 3.6**

3.1.2.7. Hợp chất CM7:

Tên: 5-hydroxymethyl-(2,5':2',5'')-terthienyl agelate

Công thức phân tử: $C_{18}H_{16}O_2S_3$. Khối lượng phân tử: 360

HR-ESI-MS: m/z 383.0208 $[M+Na]^+$

Tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{18}H_{16}O_2S_3Na]^+$, 383.0205

1H -NMR và ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): Xem **Bảng 3.7**

3.1.2.8. Hợp chất CM8:

Tên: 5-hydroxymethyl-2,5':2',5''-terthienyl acetate

Công thức phân tử: $C_{14}H_{12}OS_3$. Khối lượng phân tử: 292

1H -NMR và ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): Xem **Bảng 3.8**

3.1.2.9. Hợp chất CM9:

Tên: α -terthiophene

Công thức phân tử: $C_{12}H_8S_3$. Khối lượng phân tử: 248

HR-ESI-MS: m/z 248.9864 $[M+H]^+$

Tính toán lý thuyết cho công thức $[C_{12}H_9S_3]^+$, 248.9861

1H -NMR và ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): Xem **Bảng 3.9**

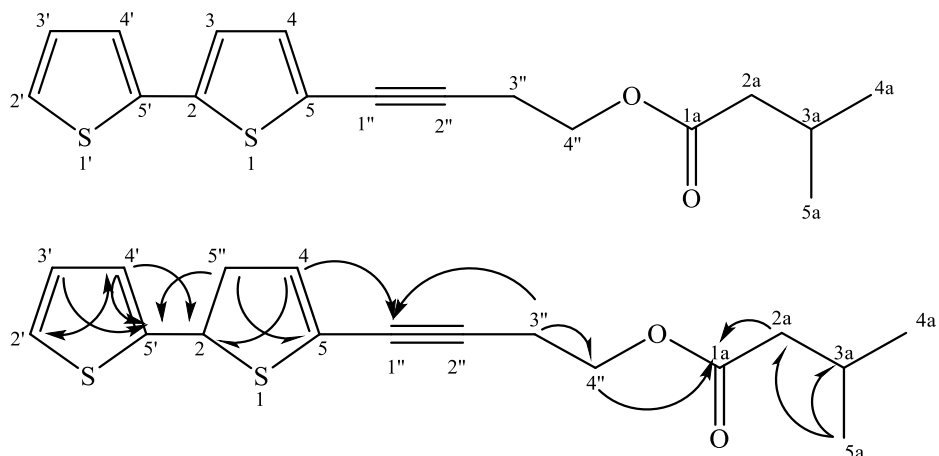
3.1.3. Đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào gan của các hợp chất:

Các hợp chất **CM1 - CM9** được đánh giá sơ bộ tác dụng bảo vệ tế bào gan.

3.2. THẢO LUẬN:

3.2.1. Xác định cấu trúc của các hợp chất:

3.2.1.1. Hợp chất **CM1**: 5-(4-isovaleroyloxybut-1-ynyl)-2,2'-bithiophene



Hình 3.2. Cấu trúc hóa học và tương tác HMBC chính của hợp chất **CM1**

Công thức phân tử của **CM1** được xác định là $C_{17}H_{18}O_2S_2$ dựa trên phổ HR-ESI-MS m/z 319.0829 $[M+H]^+$ (tính toán theo lý thuyết cho công thức $[C_{17}H_{19}O_2S_2]^+$, 319.0821).

Phổ 1H -NMR của hợp chất **CM1** xuất hiện tín hiệu ba proton của một vòng thiophene tại δ_H 7.22 (1H, d, $J = 5.4, 1.2$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 4.2, 1.2$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 5.4, 4.2$ Hz); hai proton của một vòng thiophene tại δ_H 7.03 (1H, $J = 4.2$ Hz) và 6.99 (1H, $J = 4.2$ Hz); ba nhóm methylene tại δ_H 4.25 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.79 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.23 (2H, t, $J = 6.0$ Hz); một nhóm methine tại δ_H 2.14 (1H, m) và hai nhóm methyl tại δ_H 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz).

Phổ ^{13}C -NMR của **CM1** thể hiện tín hiệu của 17 carbon, bao gồm một carbon carbonyl tại δ_C 172.9; năm carbon không liên kết trực tiếp với hydro tại δ_C 138.1, 136.8, 122.2, 90.8, 75.2; sáu carbon methine tại δ_C : 132.4, 127.9, 124.8, 124.1, 123.3, 25.8; ba carbon methylene tại δ_C : 61.8, 43.4, 20.4 và 2 nhóm methyl tại δ_C 22.3 ($\times 2$).

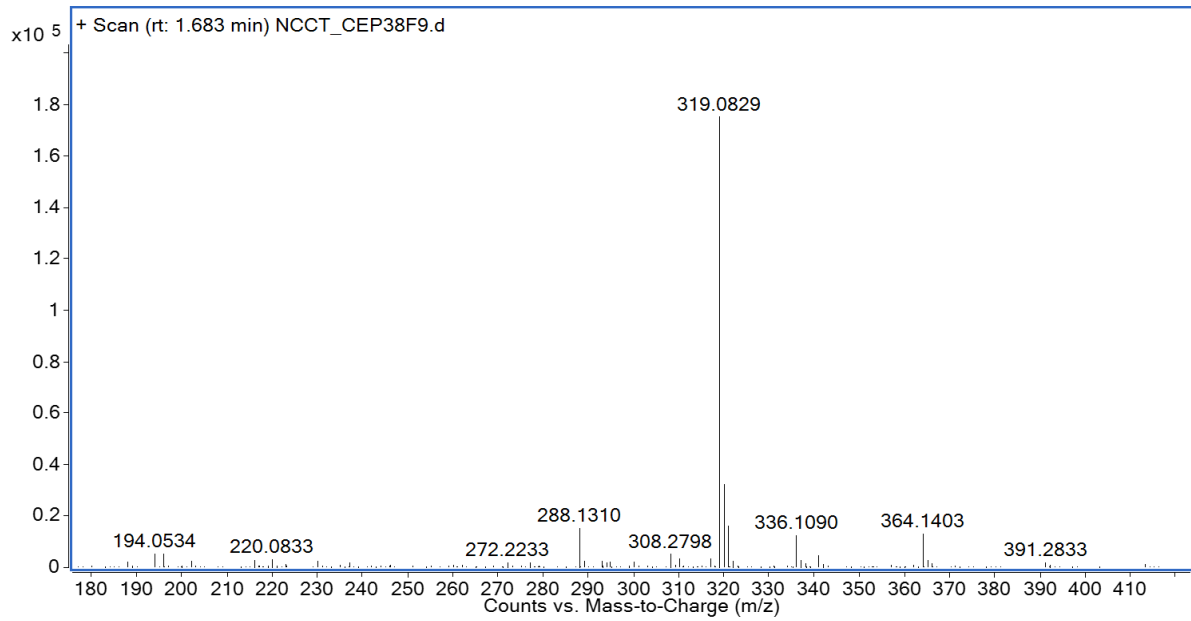
Phân tích dữ liệu phổ 1H - và ^{13}C -NMR của hợp chất **CM1** cho thấy đây là một dẫn xuất thiophen, tương tự hợp chất 5-(4-isovaleroyloxybut-1-ynyl)-2,2'-bithiophene [21].

Bảng 3.1. Số liệu NMR của hợp chất CM1 và hợp chất tham khảo

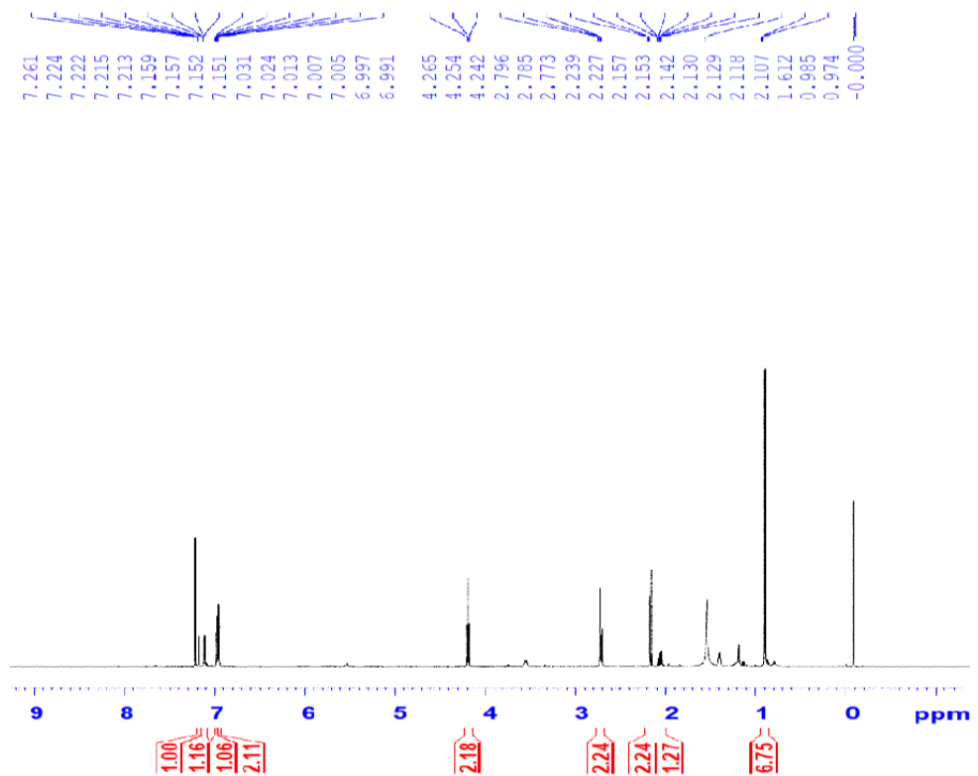
| C | $\delta_C^{\#}$ | $\delta_C^{a,b}$ | $\delta_H^{a,c}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$) |
|------------|-----------------|------------------|---|
| 2 | 133.5 | 136.8 | - |
| 3 | 122.5 | 123.3 | 6.99 (d, 4.2) |
| 4 | 132.5 | 132.4 | 7.03 (d, 4.2) |
| 5 | 121.5 | 122.2 | - |
| 2' | 124.7 | 124.8 | 7.22 (dd, 1.2, 5.4) |
| 3' | 127.9 | 127.9 | 7.00 (dd, 4.2, 5.4) |
| 4' | 124.2 | 124.1 | 7.15 (dd, 1.2, 4.2) |
| 5' | 136.6 | 138.1 | - |
| 1'' | 75.3 | 75.2 | - |
| 2'' | 90.5 | 90.8 | - |
| 3'' | 20.4 | 20.4 | 2.79 (t, 6.6) |
| 4'' | 61.7 | 61.8 | 4.25 (t, 6.6) |
| 1a | 172.2 | 172.9 | - |
| 2a | 43.2 | 43.4 | 2.23 (d, 6.0) |
| 3a | 25.6 | 25.8 | 2.14 (m) |
| 4a | 22.3 | 22.4 | 0.98 (d, 6.6) |
| 5a | 22.3 | 22.4 | 0.98 (d, 6.6) |

^ađo trong CDCl₃, ^b150 MHz, ^c600 MHz, [#] δ_C của 5-(4-isovaleroyloxybut-1-ynyl)-2,2'-bithiophene đo trong CDCl₃.

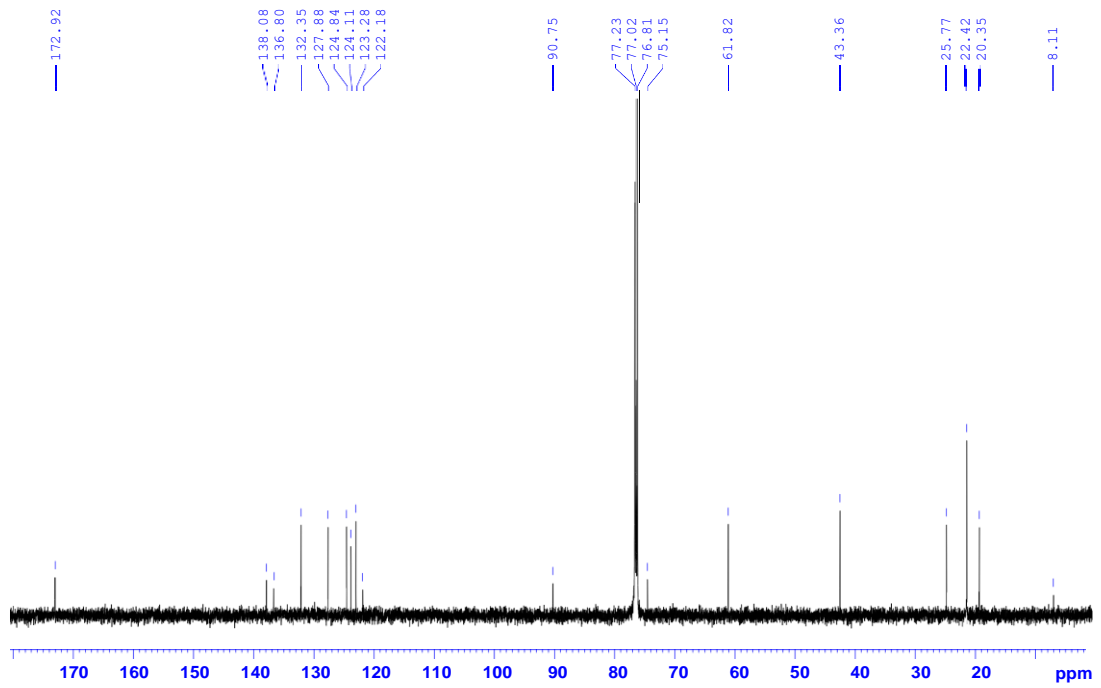
Tương tác trên phổ HMBC giữa H-4' (δ_H 7.15) và C-2 (δ_C 136.8)/C-2' (δ_C 124.8)/C-3' (δ_C 127.9)/C-5' (δ_C 138.1), giữa H-4 (δ_H 7.03) với C-2 (δ_C 136.8)/C-3 (123.3)/C-5 (122.2)/C-1'' (δ_C 75.2), khẳng định độ dịch chuyển tại các vị trí của 2,2'-bithiophene. Tương tác giữa H-3'' (δ_H 2.79) với C-1'' (δ_C 75.2)/C-2'' (90.8)/C-4'' (δ_C 61.8), giữa H-4'' (δ_H 4.25) với C-1a (δ_C 172.9), H-2a (δ_H 2.23) với C-1a (δ_C 172.9)/C-3a (25.8)/C-4a (22.4)/C-5a (22.4) gợi ý nhóm 4-isovaleroyloxybut-1-ynyl đính vào vị trí C-5 của 2,2'-bithiophene. Dựa vào các phân tích phổ trên, cấu trúc của **CM1** được xác định là 5-(4-isovaleroyloxybut-1-ynyl)-2,2'-bithiophene.



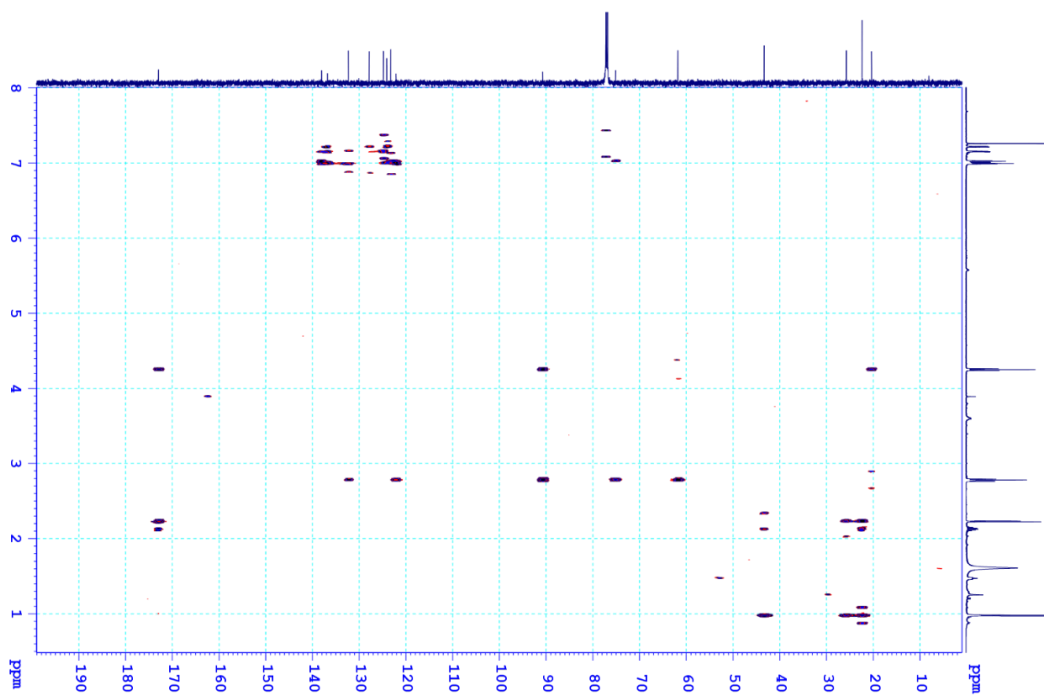
Hình 3.3. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất CM1



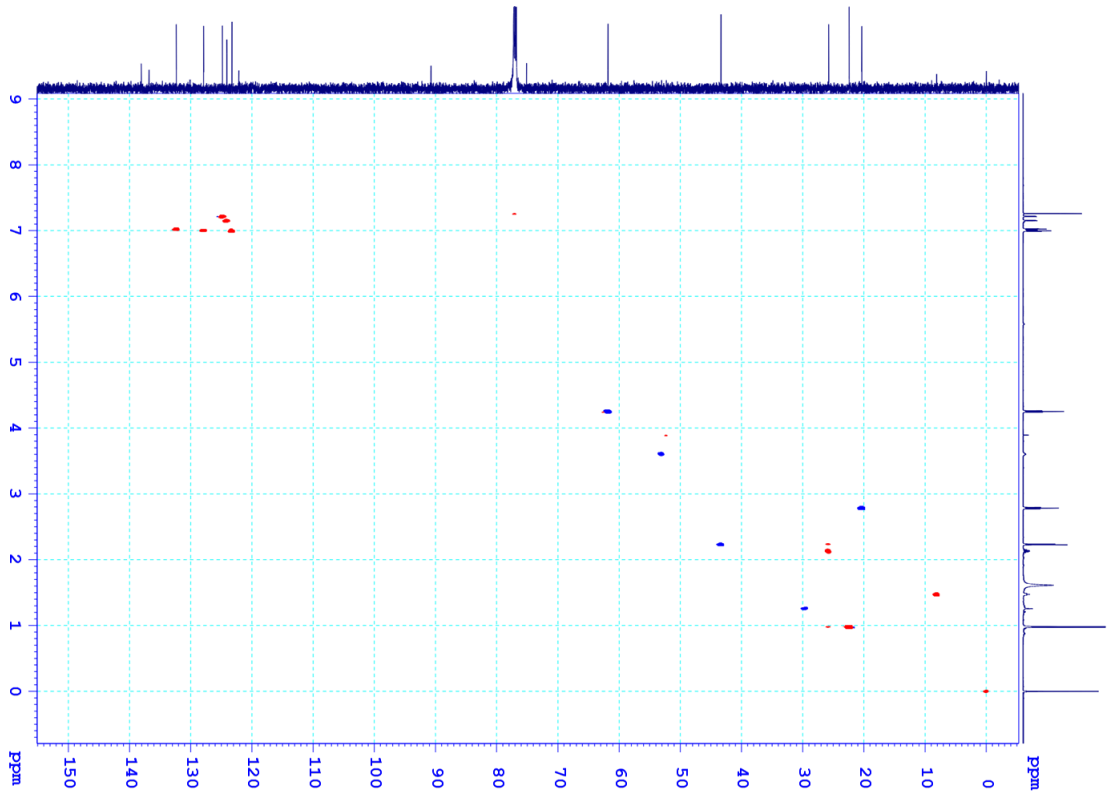
Hình 3.4. Phổ ¹H-NMR của hợp chất CM1



Hình 3.5. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất CM1

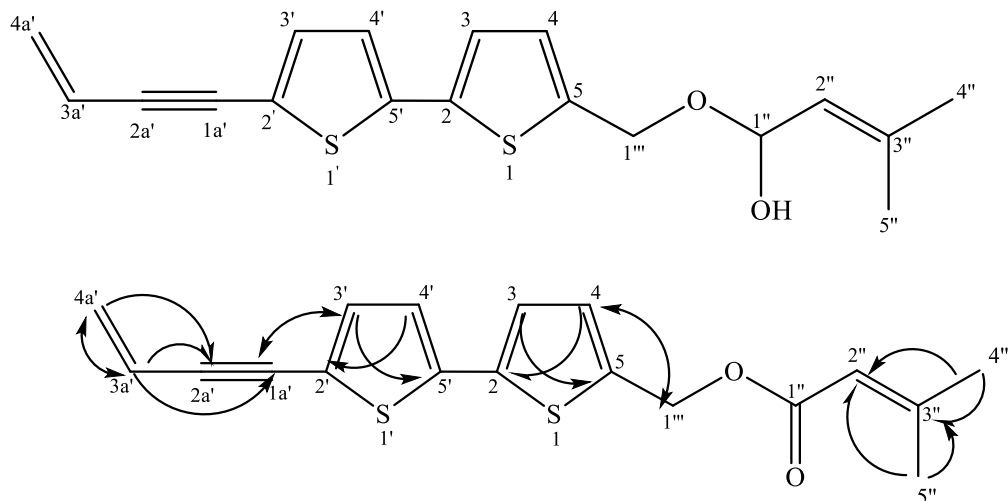


Hình 3.6. Phổ HMBC của hợp chất CM1



Hình 3.7. Phổ HSQC của hợp chất CM1

3.2.1.2. Hợp chất CM2: Senecioester



Hình 3.8. Cấu trúc hóa học và tương tác HMBC chính của hợp chất CM2

Công thức phân tử của **CM2** được xác định là $C_{18}H_{16}O_2S_2$ dựa trên phổ HR-ESI-MS m/z 351.0493 $[M+Na]^+$ (tính toán theo lý thuyết cho công thức $[C_{18}H_{16}O_2S_2Na]^+$, 351.0484).

Bảng 3.2. Số liệu NMR của hợp chất CM2

| C | $\delta_C^{a,c}$ | $\delta_H^{a,b}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$) |
|-------------|------------------|--|
| 2 | 137.8 | - |
| 3 | 123.7 | 7.02 (d, 3.6) |
| 4 | 128.7 | 6.97 (d, 3.6) |
| 5 | 138.3 | - |
| 2' | 122.1 | - |
| 3' | 132.8 | 7.08 (d, 3.6) |
| 4' | 123.7 | 7.00 (d, 3.6) |
| 5' | 138.8 | - |
| 1'' | 166.1 | - |
| 2'' | 115.5 | 5.70 (s) |
| 3'' | 158.0 | - |
| 4'' | 27.5 | 1.89 (s) |
| 5'' | 20.4 | 2.18 (s) |
| 1''' | 59.7 | 5.23 (s) |
| 1a' | 83.2 | - |
| 2a' | 93.1 | - |
| 3a' | 116.8 | 6.02 (dd, 11.4, 17.4) |
| 4a' | 127.0 | 5.55 (dd, 1.8, 11.4) 5.73 (dd, 1.8, 17.4) |

^ađo trong CDCl₃, ^b600 MHz, ^c150 MHz,

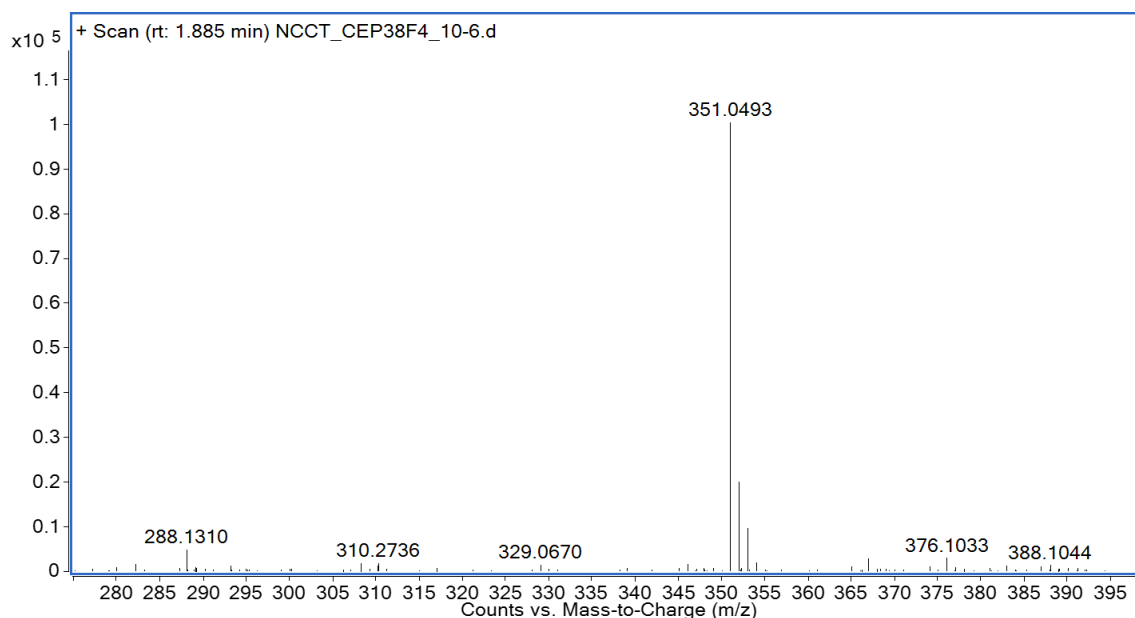
Phổ ¹H-NMR của hợp chất **CM2** xuất hiện tín hiệu hai proton của một vòng thiophen tại δ_H 7.08 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) và 7.00 (1H, $J = 3.6$ Hz); hai tín hiệu proton của một vòng thiophene δ_H 7.02 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) và 6.97 (1H, d, $J = 3.6$ Hz); một nhóm vinyl gồm nhóm methine tại δ_H 6.02 (1H, dd, $J = 11.4$, 17.4 Hz) và một nhóm methylene với hai tín hiệu proton tại δ_H 5.55 (1H, dd, $J = 1.8$, 11.4 Hz) và 5.73 (1H, dd, $J = 1.8$, 17.4 Hz); một tín hiệu proton olefin tại δ_H 5.70 (1H, s); một nhóm methylene tại δ_H 5.23 (2H, s); và hai nhóm methyl tại δ_H 2.18 (3H, s) và 1.89 (3H, s).

Phổ ¹³C-NMR của **CM2** thể hiện tín hiệu của 18 carbon, bao gồm một nhóm carbonyl tại δ_C 166.1; bảy carbon không liên kết trực tiếp với hydro tại

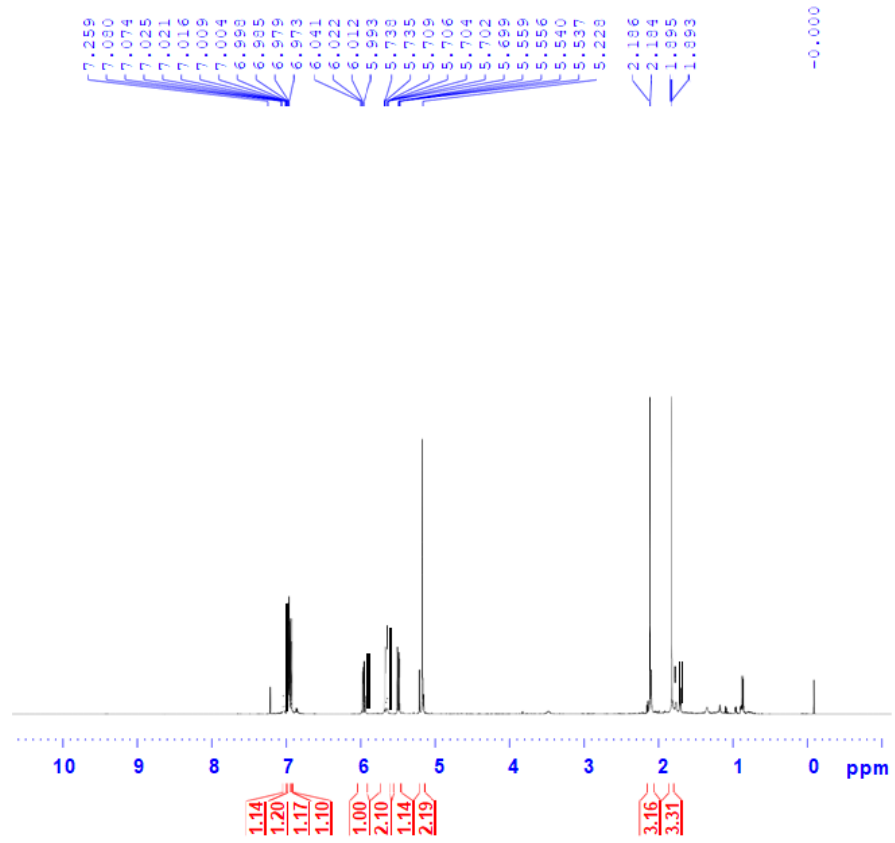
δ_C 158.0, 138.8, 138.3, 137.8, 122.1, 93.1 và 83.2; sáu carbon methine tại δ_C 132.8, 128.7, 123.7 ($\times 2$), 116.8, 115.5; hai carbon methylen tại δ_C 127.0, 59.7; hai carbon methyl tại δ_C 27.5, 20.4.

Từ dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ của **CM2** thấy đây là một dẫn xuất của thiophen, tương tự hợp chất Senecioester [22].

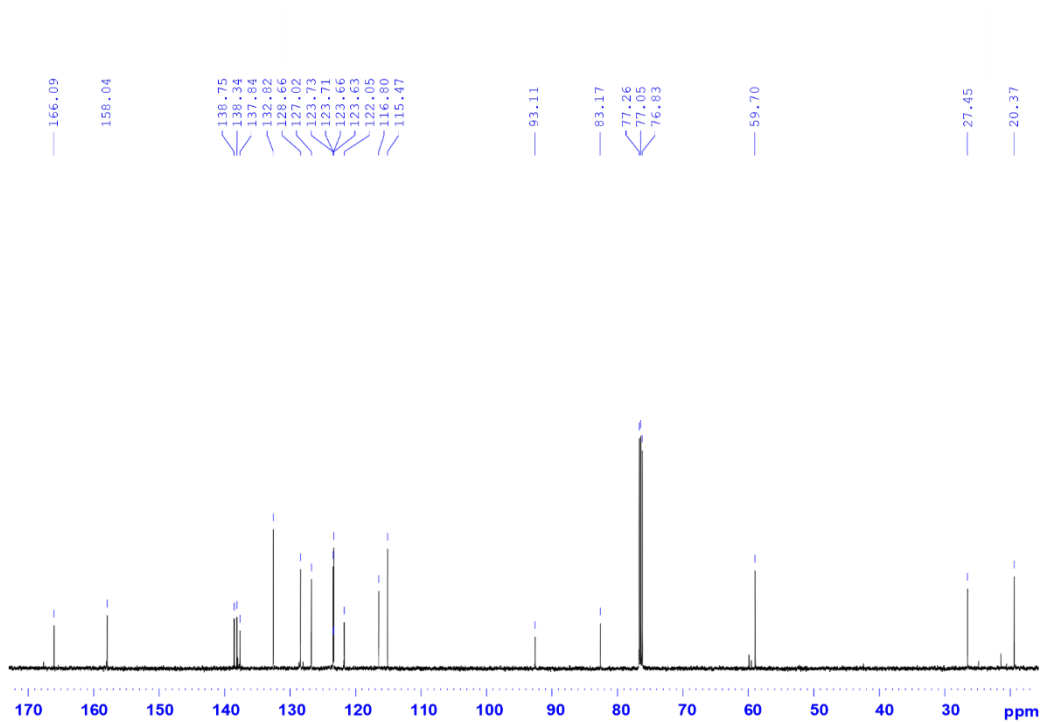
Tương tác trên phổ HMBC giữa H-4' (δ_H 7.00) và C-2 (δ_C 137.8)/ C-2' (δ_C 122.1)/C-3' (δ_C 132.8)/C-5' (δ_C 138.8), giữa H-4 (δ_H 6.97) với C-2 (δ_C 137.8)/ C-3 (δ_C 123.7)/ C-5 (δ_C 138.3) khẳng định độ dịch chuyển tại các vị trí của 2,5'-bithiophene. Tương tác giữa H-3' (δ_H 7.08) với C-1a' (δ_C 83.2), giữa H-3a' (δ_H 6.02) với C-1a' (δ_C 83.2)/C-2a' (δ_C 93.1)/C-4a' (δ_H 127.0) gợi ý nhóm buten-3-in-1-yl đính vào vị trí C-2' của thiophene. Tương tác giữa H-1''' (δ_H 5.23) với C-1'' (δ_C 166.1)/C-4 (δ_C 128.7)/C-5 (δ_C 138.3); giữa H-2'' (δ_H 5.70) với C-1'' (δ_C 166.1)/C-3'' (δ_C 158.0)/C-4'' (δ_C 27.5)/C-5'' (δ_C 20.4) gợi ý nhóm hydroxymethyl dimethylacrylate đính vào vị trí C-5 của 2,5'-bithiophene. Dựa vào các phân tích phổ trên, cấu trúc của **CM2** được xác định là Senecioester. Đây là lần đầu tiên số liệu phổ của hợp chất này được công bố.



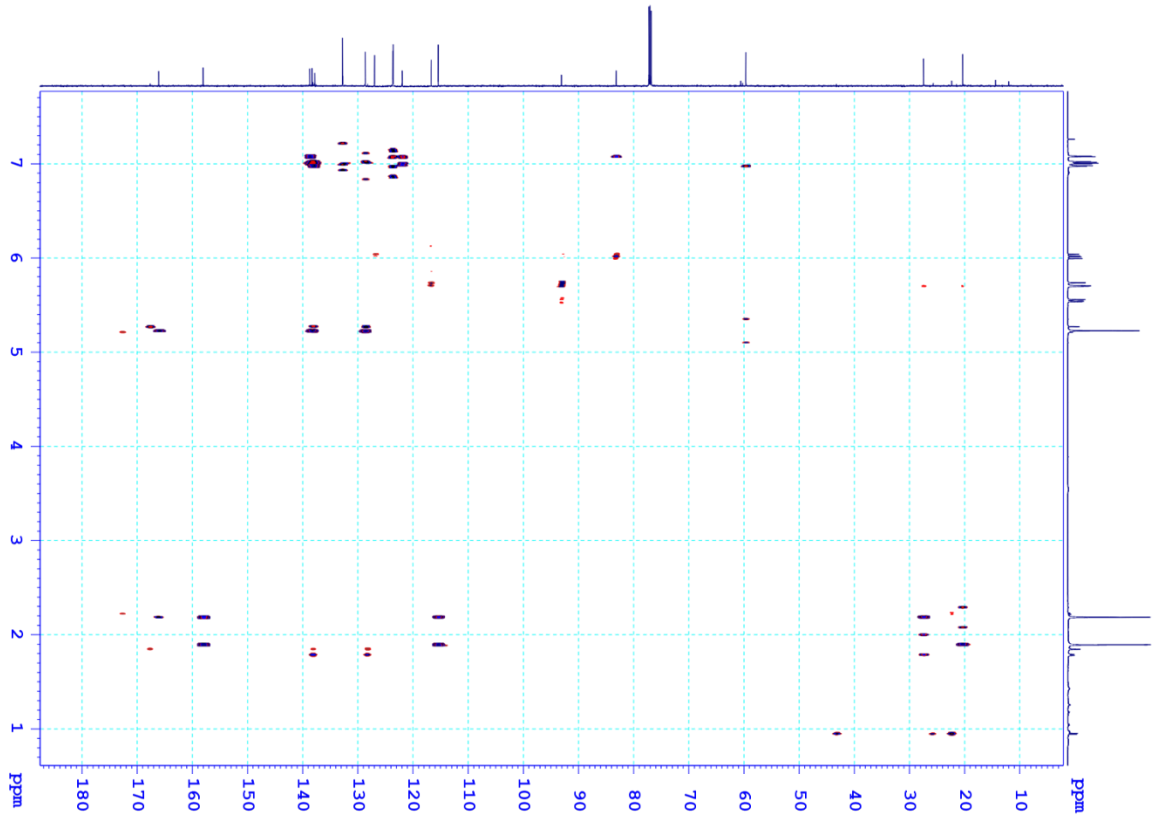
Hình 3.9. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất CM2



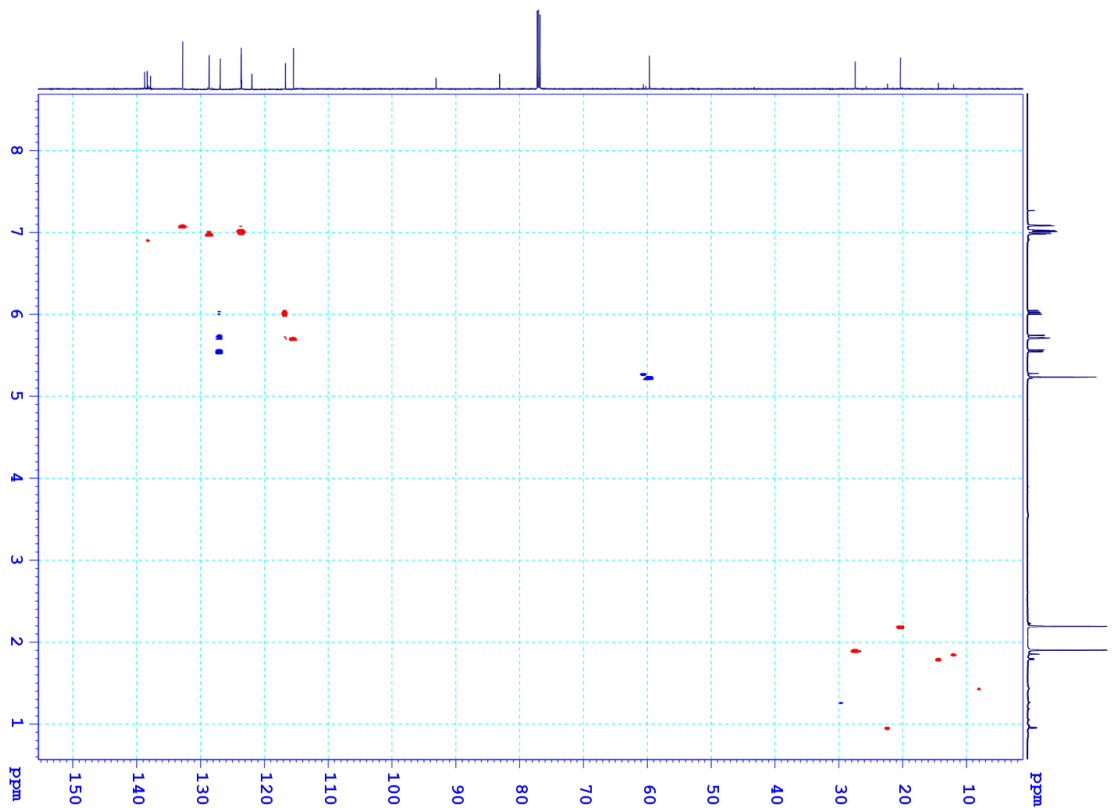
Hình 3.10. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất CM2



Hình 3.11. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất CM2

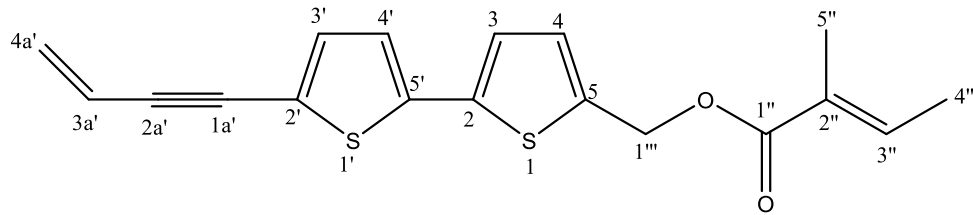


Hình 3.12. Phổ HMBC của hợp chất CM2



Hình 3.13. Phổ HSQC của hợp chất CM2

3.2.1.3. Hợp chất **CM3**: Tiglinsaureester



Hình 3.14. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CM3**

Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **CM3** thấy xuất hiện tín hiệu hai proton của một vòng thiophene, tại δ_{H} 7.03 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) và 6.99 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), hai proton của một thiophene tại δ_{H} 7.08 (1H, d, $J = 4.0$ Hz) và 7.02 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), một nhóm vinyl gồm nhóm methine tại δ_{H} 6.03 (1H, dd, $J = 17.4, 11.4$ Hz) và một nhóm methylene với hai tín hiệu proton tại δ_{H} 5.73 (1H, dd, $J = 17.4, 1.8$ Hz) và 5.55 (1H, dd, $J = 11.4, 1.8$ Hz); một nhóm methylene tại δ_{H} 5.29 (2H, s), hai nhóm methyl tại δ_{H} 1.99 (3H, s) và 1.90 (3H, s).

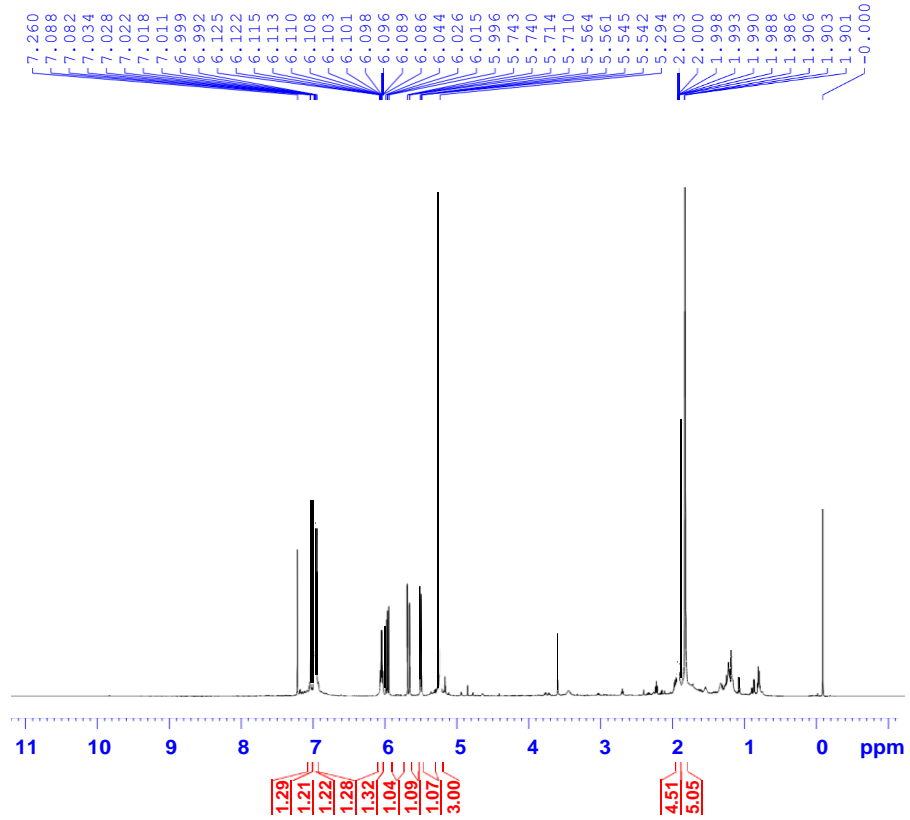
Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của **CM3** thể hiện tín hiệu của 18 carbon, bao gồm một nhóm carbonyl tại δ_{C} 167.6; bảy carbon không liên kết trực tiếp với hydro tại δ_{C} 138.7, 138.1, 137.9, 127.4, 122.1, 93.1, 83.1; sáu carbon methine tại δ_{C} 138.9; 132.8, 128.7, 123.7 ($\times 2$), 116.8; hai carbon methylene tại δ_{C} 127.1, 60.3; hai carbon methyl tại δ_{C} 20.5 và 15.9.

Số liệu phổ NMR của **CM3** cho thấy đây là một dẫn xuất của thiophen, tương tự hợp chất tiglinsaureester [22]. Từ những phân tích trên, hợp chất **CM3** được xác định là tiglinsaureester.

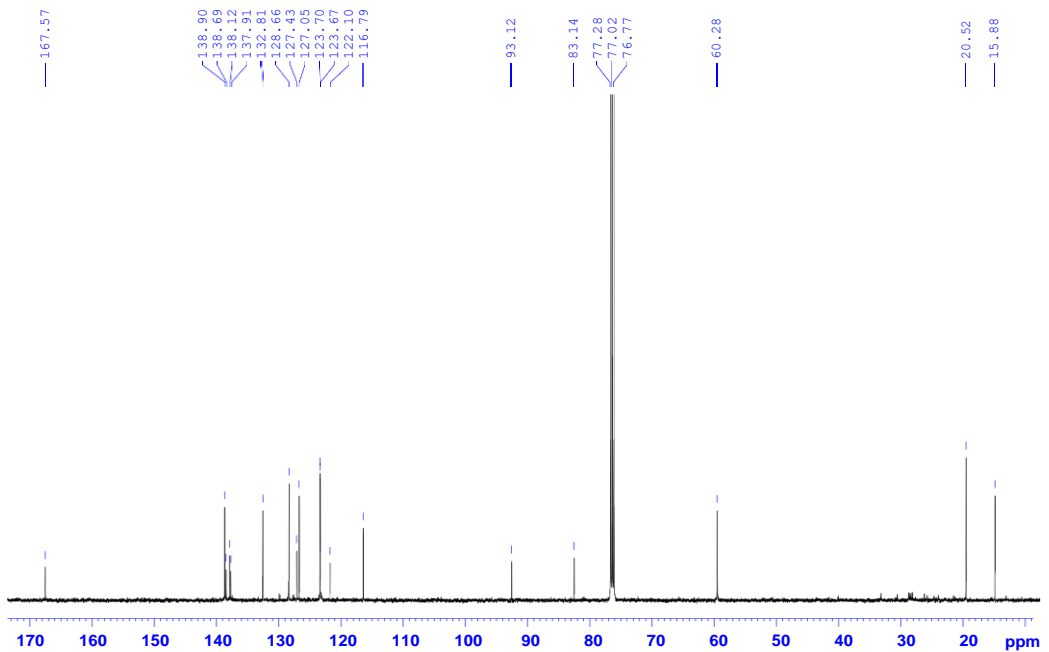
Bảng 3.3 Số liệu NMR của hợp chất CM3

| C | $\delta_C^{a,c}$ | $\delta_H^{a,b}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$) |
|-------------|------------------|--|
| 2 | 137.9 | - |
| 3 | 123.7 | 7.03 (d, 3.6) |
| 4 | 128.7 | 6.99 (d, 3.6) |
| 5 | 138.1 | - |
| 2' | 122.1 | - |
| 3' | 132.8 | 7.08 (d, 4.0) |
| 4' | 123.7 | 7.02 (d, 4.5) |
| 5' | 138.7 | - |
| 1'' | 167.6 | - |
| 2'' | 127.4 | - |
| 3'' | 138.9 | 6.10 (q, 6.6) |
| 4'' | 15.9 | 1.99 (d, 6.6) |
| 5'' | 20.5 | 1.90 (s) |
| 1''' | 60.3 | 5.29 (s) |
| 1a' | 83.1 | - |
| 2a' | 93.1 | - |
| 3a' | 116.8 | 6.03 (dd, 17.4, 11.4) |
| 4a' | 127.1 | 5.55 (dd, 11.4, 1.8) 5.73 (dd, 17.4, 1.8) |

^ađo trong CDCl₃, ^b600 MHz, ^c125 MHz

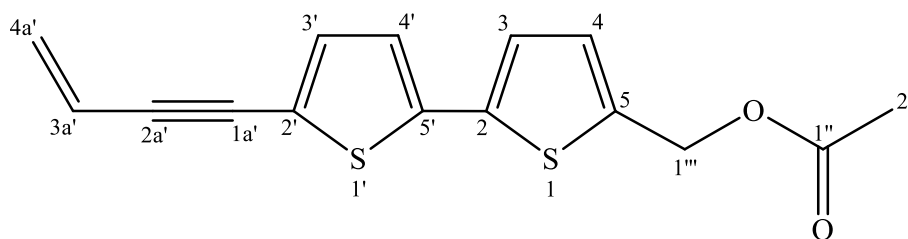


Hình 3.15. Phổ ^1H -NMR của hợp chất CM3



Hình 3.16. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất CM3

3.2.1.4. Hợp chất **CM4**: 5-acetoxy-methyl-2'-(3-butene-1-ynyl)-2,5'-bithiophene



Hình 3.17. Cấu trúc hóa học của hợp chất CM4

Công thức phân tử của **CM4** được xác định là $C_{15}H_{12}O_2S_2$ dựa trên phổ HR-ESI-MS m/z 288.0277 $[M+H]^+$ (tính toán theo lý thuyết cho công thức $[C_{15}H_{13}O_2S_2]^+$, 288.0278).

Phổ 1H -NMR của hợp chất **CM4** xuất hiện tín hiệu hai proton của một thiophene tại δ_H 7.03 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) và 6.98 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), xuất hiện tín hiệu hai proton của một vòng thiophene tại δ_H 7.09 (1H, d, $J = 4.2$ Hz) và 7.01 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), một nhóm vinyl gồm nhóm methine tại δ_H 6.02 (1H, dd, $J = 17.4, 11.4$ Hz) và một nhóm methylene với hai tín hiệu proton tại δ_H 5.73 (1H, dd, $J = 17.4, 1.8$ Hz) và 5.56 (1H, dd, $J = 11.4, 1.8$ Hz), một nhóm methylene tại δ_H 5.21 (2H, s), một nhóm methyl tại δ_H 2.10 (3H, s).

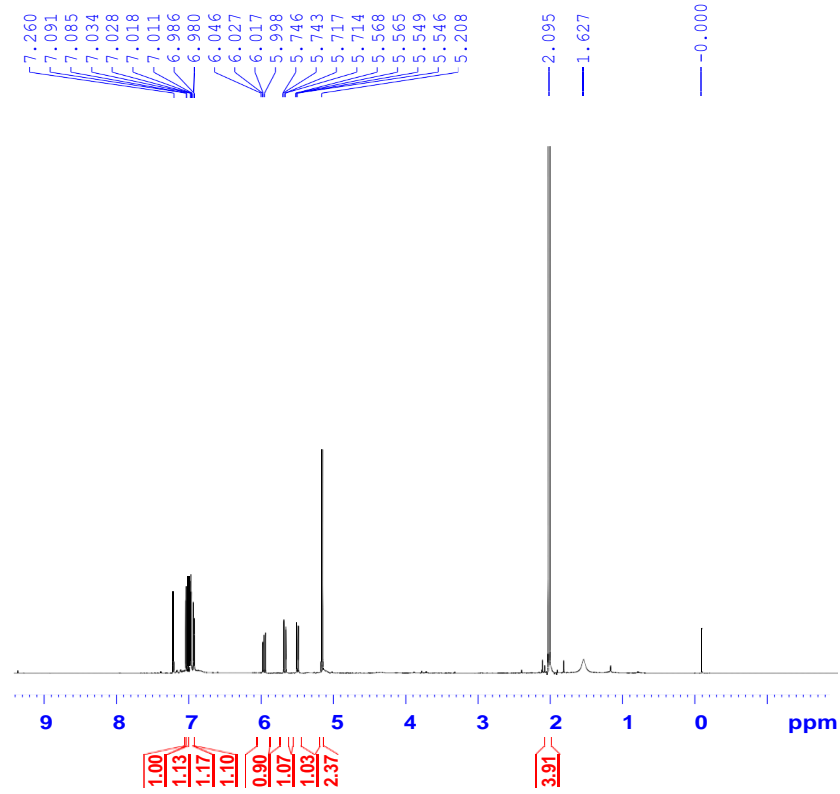
Phổ ^{13}C -NMR của **CM4** thể hiện tín hiệu của 15 carbon, bao gồm một nhóm carbonyl tại δ_C 170.7; sáu carbon không liên kết trực tiếp với hydro tại δ_C 138.1, 138.6, 137.6, 122.2, 93.2, 83.1; năm carbon methine tại δ_C 132.8, 129.1, 123.8 ($\times 2$), 116.8; hai carbon methylene tại δ_C 127.1, 60.5; một carbon methyl tại δ_C 20.9.

Số liệu phổ NMR của **CM4** cho thấy là một dẫn xuất của thiophen, tương tự chất 5-acetoxy-methyl-2'-(3-butene-1-ynyl)-2,5'-bithiophene [23] [24]. Vì vậy, hợp chất **CM4** được xác định là 5-acetoxy-methyl-2'-(3-butene-1-ynyl)-2,5'-bithiophene.

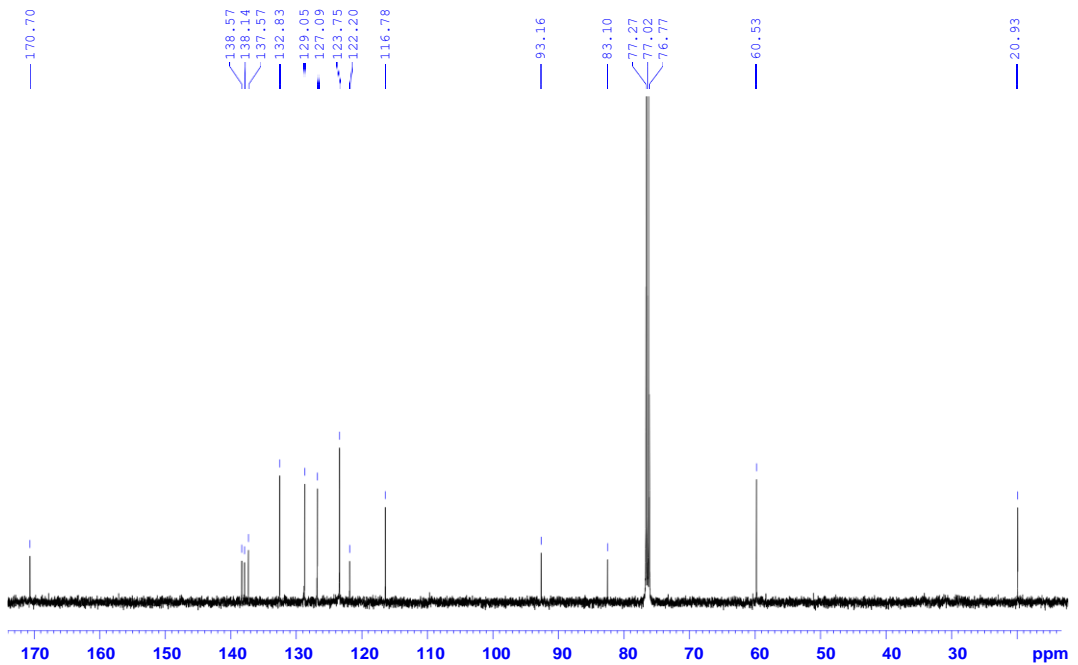
Bảng 3.4. Số liệu NMR của hợp chất CM4 và hợp chất tham khảo

| C | $\delta_C^{\#}$ | $\delta_C^{a,c}$ | $\delta_H^{a,b}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$) |
|-------------|-----------------|------------------|--|
| 2 | 137.6 | 137.6 | - |
| 3 | 123.7 | 123.8 | 7.03 (d, 3.6) |
| 4 | 129.0 | 129.1 | 6.98 (d, 3.6) |
| 5 | 138.6 | 138.1 | - |
| 2' | 122.2 | 122.2 | - |
| 3' | 132.8 | 132.8 | 7.09 (d, 4.2) |
| 4' | 123.7 | 123.8 | 7.01 (d, 4.2) |
| 5' | 138.1 | 138.6 | - |
| 1'' | 172.0 | 170.7 | - |
| 2'' | 20.9 | 20.9 | 2.10 (s) |
| 1''' | 60.5 | 60.5 | 5.21 (s) |
| 1a' | 83.0 | 83.1 | - |
| 2a' | 93.1 | 93.2 | - |
| 3a' | 116.8 | 116.8 | 6.02 (dd, 17.4, 11.4) |
| 4a' | 127.1 | 127.1 | 5.56 (dd, 11.4, 1.8) 5.73 (dd, 17.4, 1.8) |

^ađo trong CDCl_3 , ^b600 MHz, ^c125 MHz, [#] δ_C của 5-acetoxy-methyl-2'-(3-butene-1-ynyl)-2,5'-bithiophene đo trong CDCl_3 .

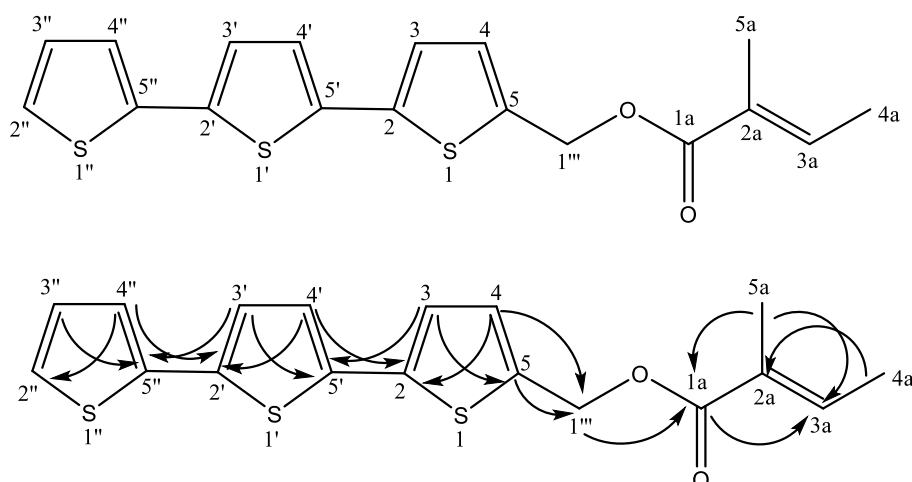


Hình 3.18. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất CM4



Hình 3.19. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất CM4

3.2.1.5. Hợp chất **CM5**: 5-hydroxymethyl-(2,5':2',5'')-terthienyl tiglate



Hình 3.20. Cấu trúc hóa học và tương tác HMBC chính của hợp chất **CM5**

Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **CM5** thấy xuất hiện tín hiệu ba proton của một vòng thiophene tại δ_{H} 7.21 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 3.6, 1.2$ Hz) và 7.00 (1H, dd, $J = 4.8, 3.6$ Hz); hai proton của một thiophene tại δ_{H} 7.06 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) và 7.03 (1H, d, $J = 3.6$ Hz); và hai proton của một vòng thiophene tại δ_{H} 7.03 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 3.6$ Hz); một nhóm methine tại δ_{H} 6.10 (1H, m); một nhóm methylene tại δ_{H} 5.30 (2H, s); và hai nhóm methyl tại δ_{H} 2.00 (3H, s) và 1.90 (3H, s).

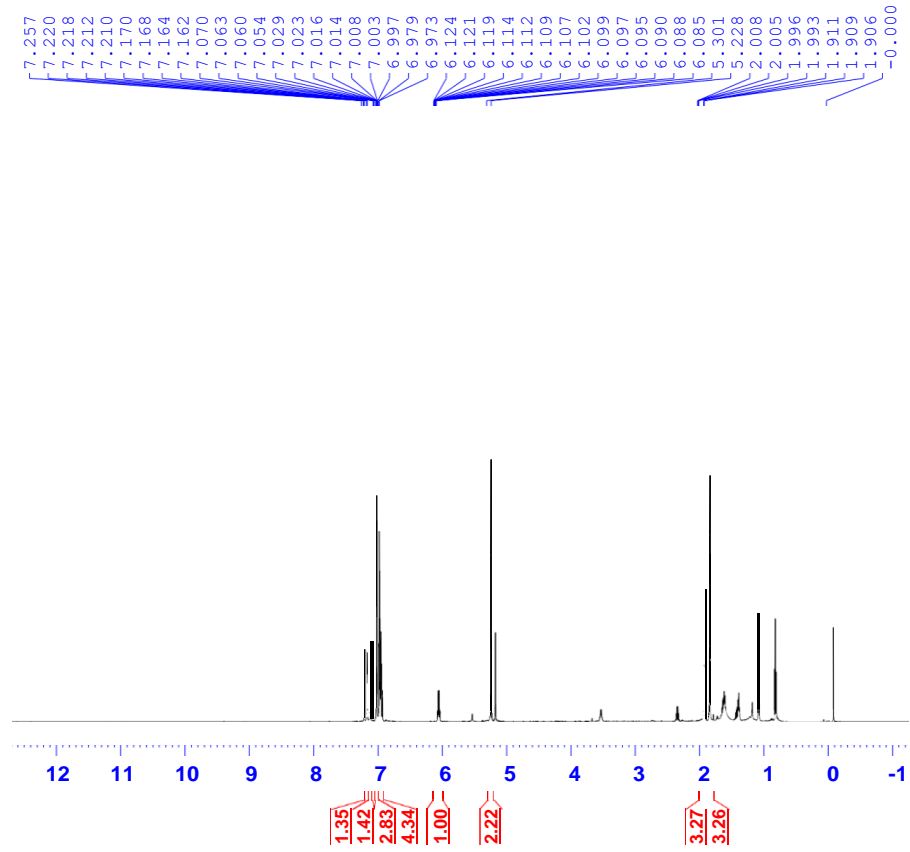
Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của **CM5** thể hiện tín hiệu của 18 carbon, bao gồm một nhóm carbonyl tại δ_{C} 167.6; sáu carbon không liên kết trực tiếp với hydro tại δ_{C} 138.4, 137.5, 137.0, 136.5, 135.9, 127.5; tám carbon methine tại δ_{C} 138.9, 128.7, 127.9, 124.6, 124.4 ($\times 2$), 123.8, 123.1; một carbon methylene tại δ_{C} 60.4, hai carbon methyl tại δ_{C} 20.5 và 15.9. Phân tích dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ của **CM5** cho thấy đây là một dẫn xuất của thiophen, tương tự 5-hydroxymethyl-(2,2':5',2'')-terthienyl tiglate [25], [26].

Bảng 3.5. Số liệu NMR của CM5

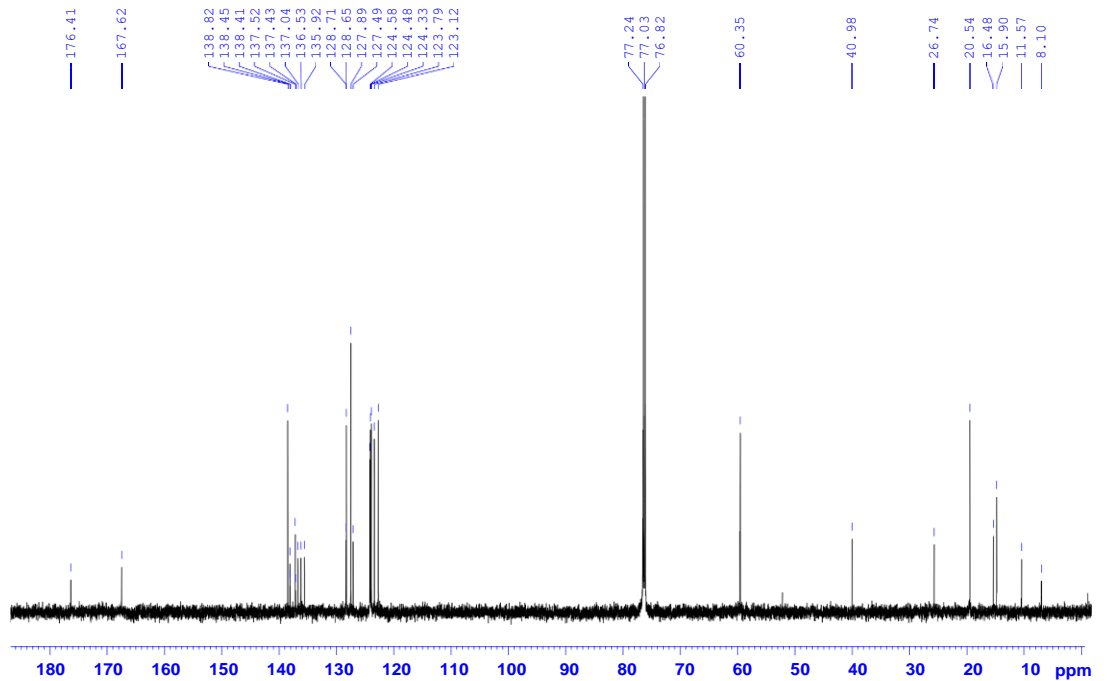
| C | $\delta_C^{a,c}$ | $\delta_H^{a,b}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$) |
|------|------------------|---|
| 2 | 138.4 | - |
| 3 | 123.1 | 7.03 (d, 3.6) |
| 4 | 128.7 | 7.00 (d, 3.6) |
| 5 | 137.5 | - |
| 2' | 136.5 | - |
| 3' | 124.4 | 7.03 (d, 3.6) |
| 4' | 124.4 | 7.06 (d, 3.6) |
| 5' | 135.9 | - |
| 2'' | 124.6 | 7.21 (dd, 4.8, 1.2) |
| 3'' | 127.9 | 7.00 (dd, 4.8, 3.6) |
| 4'' | 123.8 | 7.16 (dd, 3.6, 1.2) |
| 5'' | 137.0 | - |
| 1''' | 60.4 | 5.30 (s) |
| 1a | 167.6 | - |
| 2a | 127.5 | - |
| 3a | 138.9 | 6.10 (m) |
| 4a | 15.9 | 2.00 (s) |
| 5a | 20.5 | 1.90 (s) |

^ađo trong CDCl_3 , ^b600 MHz, ^c125 MHz

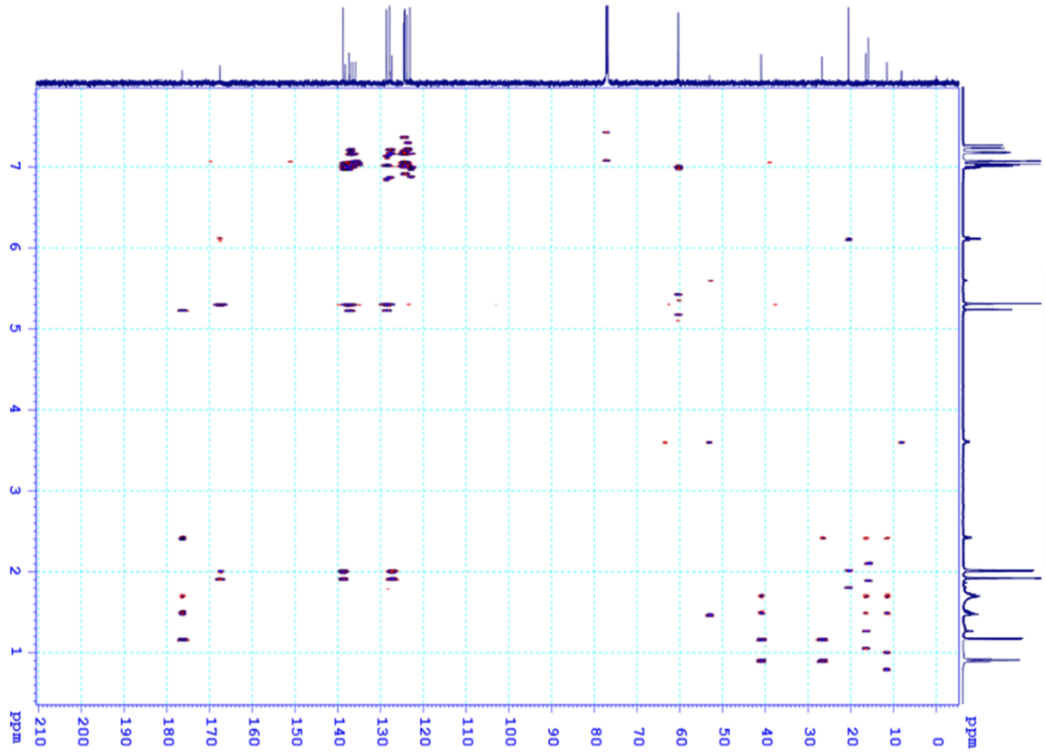
Tương tác trên phổ HMBC giữa H-4'' (δ_H 7.16) với C-2' (δ_C 136.5)/ C-2'' (δ_C 124.6)/ C-3'' (δ_C 127.9)/ C-5'' (δ_C 137.0); giữa H-4' (δ_H 7.06) với C-2 (δ_C 138.4)/ C-2' (δ_C 136.5)/C-3' (δ_C 124.4)/C-5' (δ_C 135.9), giữa H-4 (δ_H 7.00) với C-1''' (δ_C 60.4)/C-2 (δ_C 138.4)/C-3 (δ_C 123.1)/C-5 (δ_C 137.5) khẳng định độ dịch chuyển tại các vị trí của hệ thống vòng 2,2':5',2''-terthiophene. Tương tác HMBC giữa H-5a (δ_H 1.90) với C-1a (δ_C 167.6)/C-2a (δ_C 127.5)/C-3a (δ_C 138.9)/C-4a (δ_C 15.9), gợi ý nhóm hydroxymethyl tiglate đính vào vị trí C-5 của 2,2':5',2''-terthiophene. Dựa vào các phân tích phổ trên, cấu trúc của **CM5** được xác định là 5-hydroxymethyl-(2,5':2',5'')-terthienyl tiglate. Đây là lần đầu tiên số liệu phổ của hợp chất này được công bố.



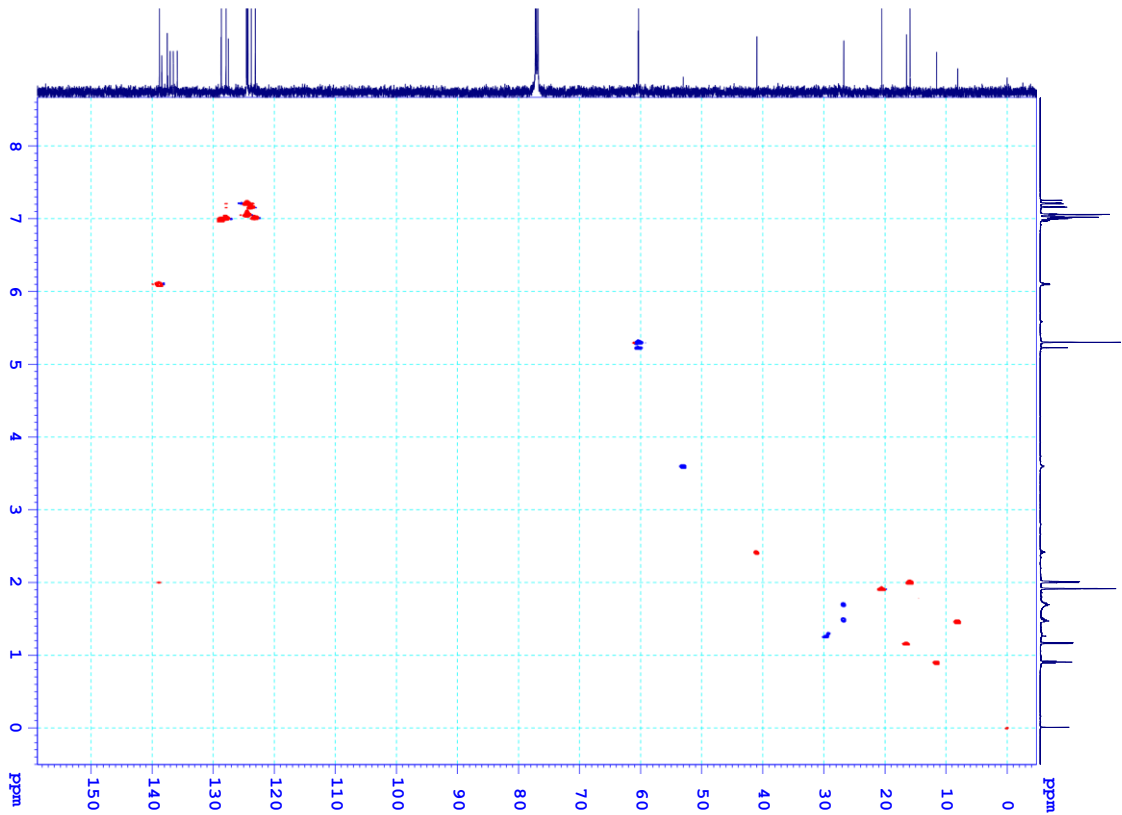
Hình 3.21. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất CM5



Hình 3.22. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất CM5

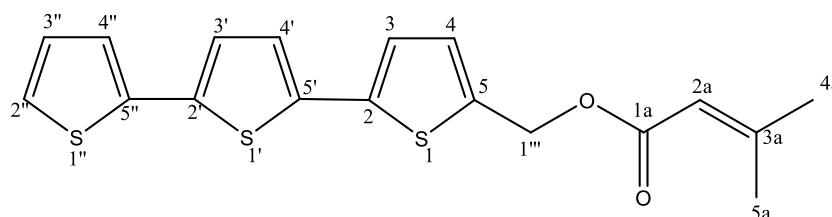


Hình 3.23. Phổ HMBC của hợp chất CM5



Hình 3.24. Phổ HSQC của hợp chất CM5

3.2.1.6. Hợp chất **CM6**: 5- hydroxymethyl-2,5':2',5''-terthiophene dimethylacrylate



Hình 3.25. Cấu trúc hóa học của hợp chất CM6

Công thức phân tử của **CM6** được xác định là $C_{18}H_{16}O_2S_3$ dựa trên phổ HR-ESI-MS m/z 383.0205 $[M+Na]^+$ (tính toán theo lý thuyết cho công thức $[C_{18}H_{16}O_2S_3Na]^+$, 383.0205)

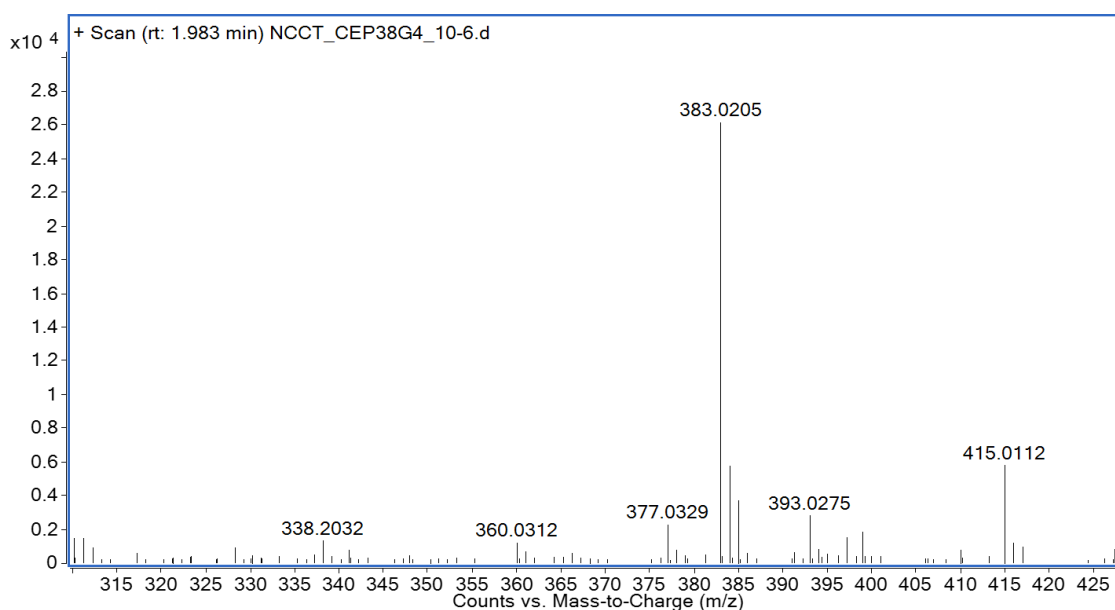
Phổ 1H -NMR của hợp chất **CM6** thấy xuất hiện tín hiệu ba proton của một vòng thiophene δ_H 7.21 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) và 7.00 (1H, dd, $J = 4.8, 3.6$ Hz), hai tín hiệu proton của vòng thiophene tại δ_H 7.06 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) và 7.03 (1H, d, $J = 3.6$ Hz); tín hiệu hai proton của một thiophene tại δ_H 7.02 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) và 6.99 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), một nhóm methine tại δ_H 5.71 (1H, s), một nhóm methylene tại δ_H 5.24 (2H, s), hai nhóm methyl tại δ_H 2.19 (3H, s) và 1.90 (3H, s).

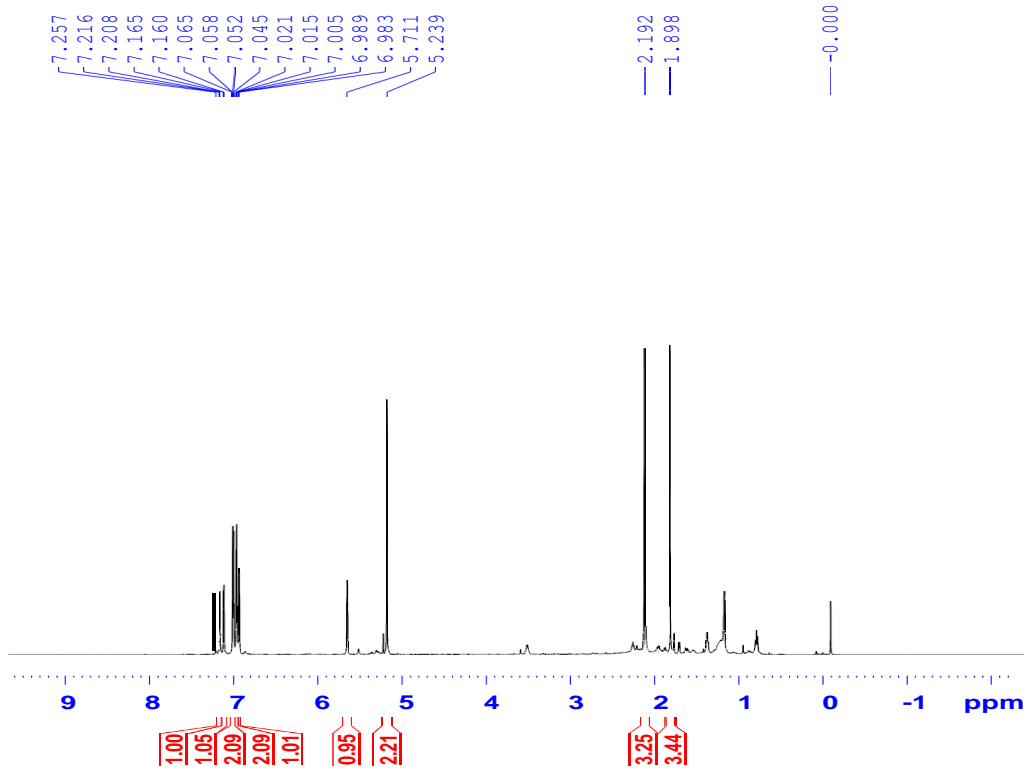
Phổ ^{13}C -NMR của **CM6** thể hiện tín hiệu của 18 carbon, bao gồm một nhóm carbonyl tại δ_C 166.2; sáu carbon không liên kết trực tiếp với hydro tại δ_C 158.0, 138.4, 137.7, 137.1, 136.5, 136.0; tám carbon methine tại δ_C 128.7, 127.9, 124.6, 124.4, 124.3, 123.8, 123.2, 115.5; một carbon methylene tại δ_C 59.8; hai carbon methyl tại δ_C 27.5 và 20.4. Số liệu phổ NMR của **CM6** cho thấy tiếp tục là dẫn xuất của thiophen, tương tự hợp chất 5-hydroxymethyl-2,5':2',5''-terthiophene dimethylacrylate [22]. Từ những phân tích trên, hợp chất **CM6** được xác định là 5- hydroxymethyl-2,5':2',5''-terthiophene dimethylacrylate.

Bảng 3.6. Số liệu NMR của CM6

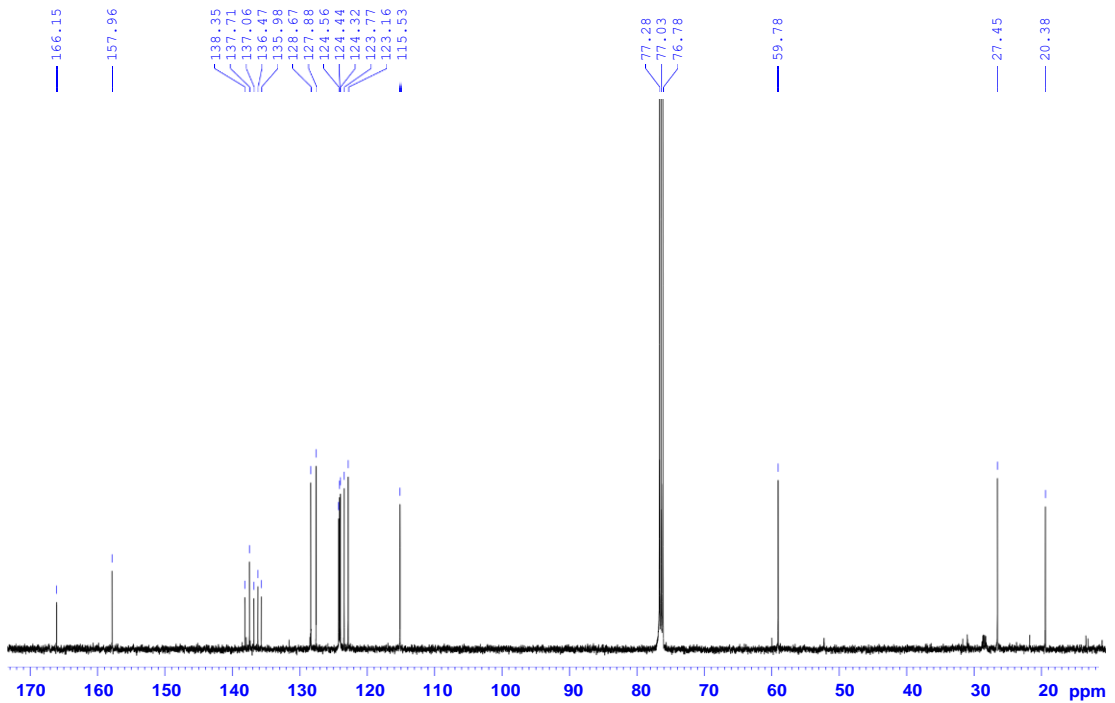
| C | $\delta_C^{a,c}$ | $\delta_H^{a,b}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$) |
|------|------------------|---|
| 2 | 138.4 | - |
| 3 | 123.2 | 7.02 (d, 3.6) |
| 4 | 128.7 | 6.99 (d, 3.6) |
| 5 | 137.7 | - |
| 2' | 136.5 | - |
| 3' | 124.4 | 7.03 (d, 3.6) |
| 4' | 124.3 | 7.06 (d, 3.6) |
| 5' | 136.0 | |
| 2'' | 124.6 | 7.21 (d, 7.8) |
| 3'' | 127.9 | 7.00 (dd, 4.8, 3.6) |
| 4'' | 123.8 | 7.16 (d, 3.6) |
| 5'' | 137.1 | |
| 1''' | 59.8 | 5.24 (s) |
| 1a | 166.2 | |
| 2a | 115.5 | 5.71 (s) |
| 3a | 158.0 | - |
| 4a | 27.5 | 1.90 (s) |
| 5a | 20.4 | 2.19 (s) |

^ađo trong CDCl_3 , ^b600 MHz, ^c125 MHz

**Hình 3.26. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất CM6**

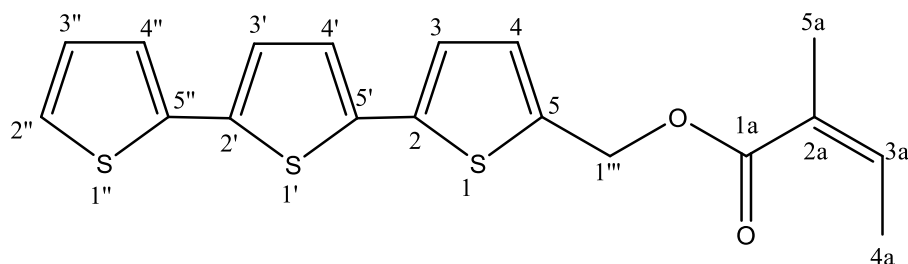


Hình 3.27. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất CM6



Hình 3.28. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất CM6

3.2.1.7. Hợp chất **CM7**: 5-hydroxymethyl-(2,5':2',5'')-terthienyl agelate:



Hình 3.29. Cấu trúc hóa học của hợp chất CM7

Công thức phân tử của **CM7** được xác định là $C_{18}H_{16}O_2S_3$ dựa trên phổ HR-ESI-MS m/z 383.0205 $[M+Na]^+$ (tính toán theo lý thuyết cho công thức $[C_{18}H_{16}O_2S_3Na]^+$, 383.0208)

Phổ 1H -NMR của hợp chất **CM7** thấy xuất hiện tín hiệu ba proton của một vòng thiophene tại δ_H 7.21 (1H, dd, $J = 5.4, 1.2$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 3.6, 1.2$ Hz) và 7.00 (1H, dd, $J = 5.4, 3.6$ Hz), hai proton của một thiophene tại δ_H 7.06 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) và 7.05 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), hai proton của một vòng 5 cạnh tại δ_H 7.00 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) và 6.99 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), một nhóm methine δ_H 6.91 (1H, m), một nhóm methylene tại δ_H 5.28 (2H, s), hai nhóm methyl tại δ_H 1.85 (3H, s) và 1.78 (3H, d, $J = 7.2$ Hz)

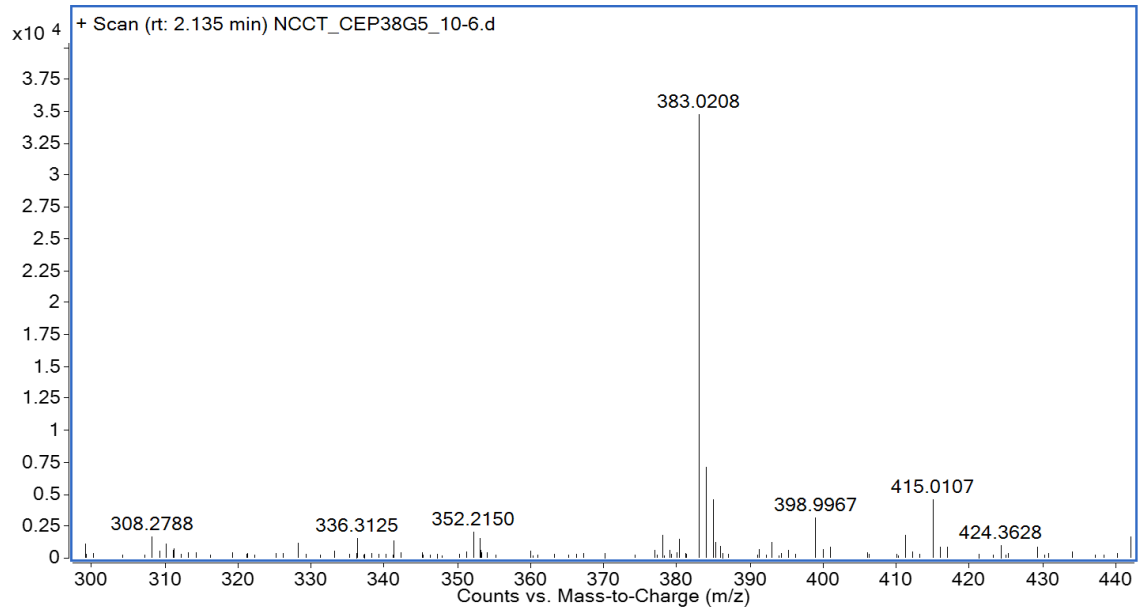
Phổ ^{13}C -NMR của **CM7** thể hiện tín hiệu của 18 carbon, bao gồm một nhóm carbonyl tại δ_C 167.7; sáu carbon không liên kết trực tiếp với hydro tại δ_C 138.4, 137.6, 137.1, 136.5, 135.9, 128.3; tám carbon methine tại δ_C 138.2, 128.7, 127.9, 124.6, 124.5, 124.3, 123.8, 123.1; một carbon methylene tại δ_C 60.7; hai carbon methyl tại δ_C 14.4 và 12.0

Số liệu phổ NMR của hợp chất **CM7** cho thấy đây là một dẫn xuất của thiophen, tương tự hợp chất 5-hydroxymethyl-(2,2':5',2'')-terthienyl agelate. [25] [26]. Từ những phân tích trên, hợp chất **CM7** được xác định là 5-hydroxymethyl-(2,2':5',2'')-terthienyl agelate.

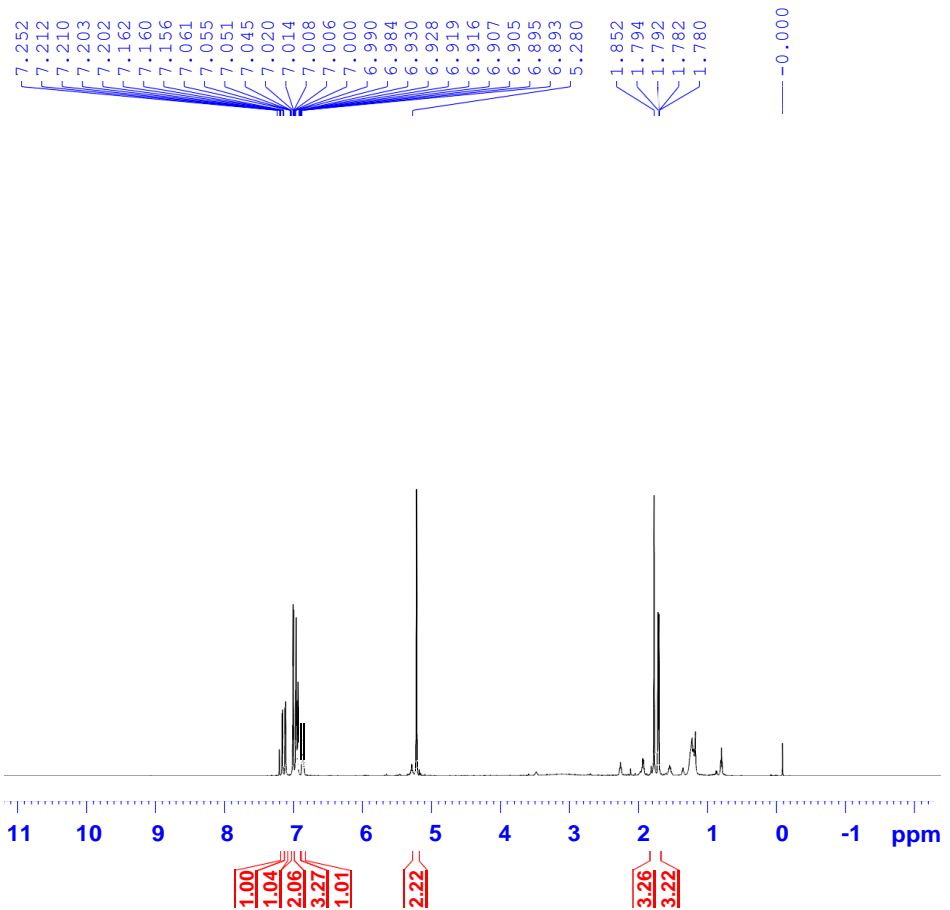
Bảng 3.7. Số liệu NMR của hợp chất CM7

| C | $\delta_C^{a,c}$ | $\delta_H^{a,b}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$) |
|-------------|------------------|---|
| 2 | 138.4 | - |
| 3 | 123.1 | 7.00 (d, 3.6) |
| 4 | 128.7 | 6.99 (d, 3.6) |
| 5 | 137.6 | - |
| 2' | 136.5 | - |
| 3' | 124.5 | 7.06 (d, 3.6) |
| 4' | 124.3 | 7.05 (d, 3.6) |
| 5' | 135.9 | - |
| 2'' | 124.6 | 7.21 (dd, 5.4, 1.2) |
| 3'' | 127.9 | 7.00 (dd, 5.4, 3.6) |
| 4'' | 123.8 | 7.00 (dd, 3.6, 1.2) |
| 5'' | 137.1 | - |
| 1''' | 60.7 | 5.28 (s) |
| 1a | 167.7 | - |
| 2a | 128.3 | - |
| 3a | 138.2 | 6.91 (m) |
| 4a | 12.0 | 1.78 (d, 7.2) |
| 5a | 14.4 | 1.85 (s) |

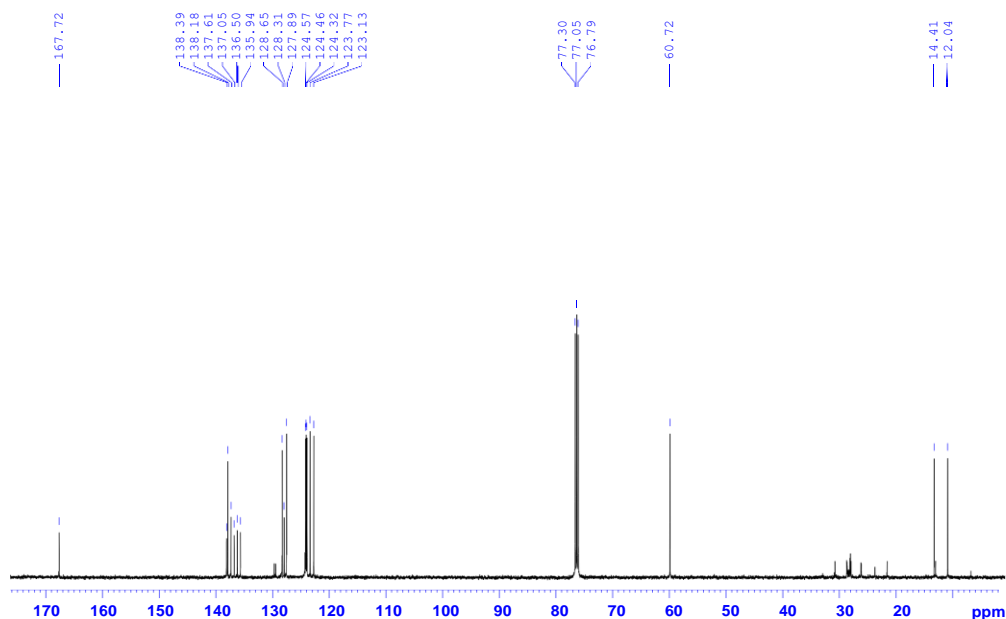
^ađo trong CDCl₃, ^b600 MHz, ^c125 MHz



Hình 3.30. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất CM7

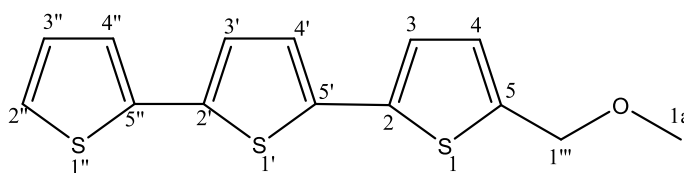


Hình 3.31. Phổ ¹H-NMR của hợp chất CM7



Hình 3.32. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất CM7

3.2.1.8. Hợp chất CM8: 5-hydroxymethyl-(2,5':2',5'')-terthienyl acetate:



Hình 3.33. Cấu trúc hóa học của hợp chất CM8

Phổ ^1H -NMR của hợp chất **CM8** thấy xuất hiện tín hiệu ba proton của một vòng thiophen, tại δ_{H} 7.20 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 3.6, 1.2$ Hz) và 7.01 (1H, dd, $J = 4.8, 3.6$ Hz), hai proton của một vòng 5 cạnh tại δ_{H} 7.06 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) và 7.03 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), hai proton của vòng thiophene tại δ_{H} 7.03 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) và 6.89 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), một nhóm methylene tại δ_{H} 4.58 (2H, s), một nhóm methyl tại δ_{H} 3.40 (3H, s).

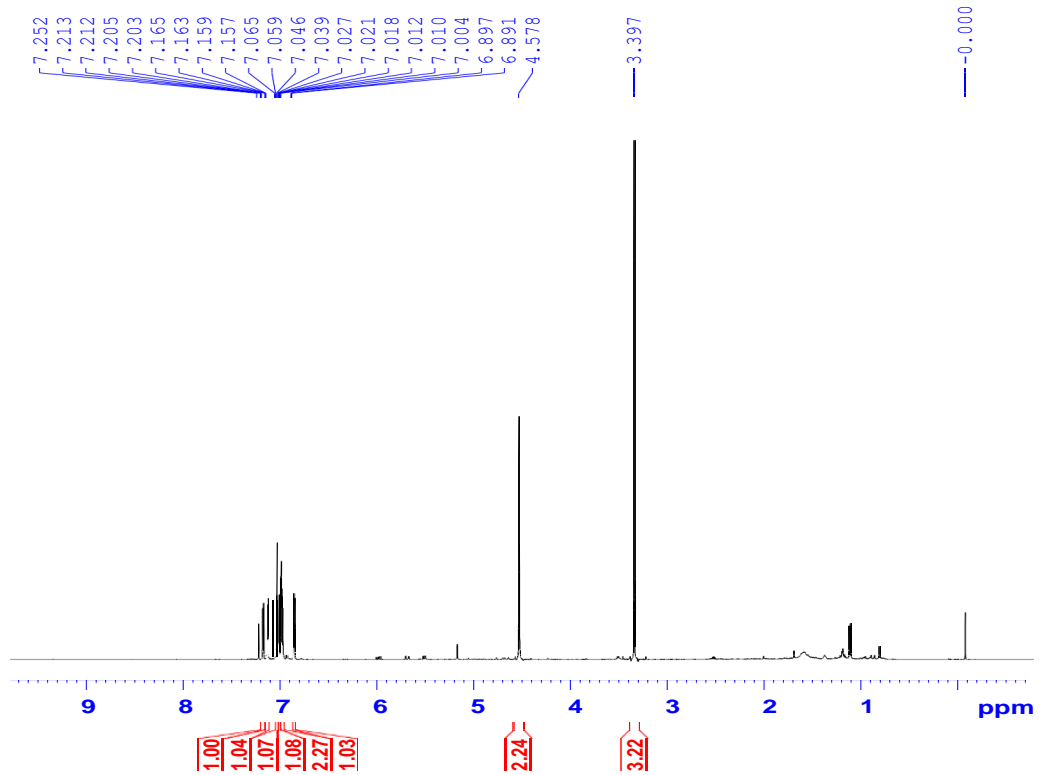
Phổ ^{13}C -NMR của **CM8** thể hiện tín hiệu của 14 carbon, bao gồm năm carbon không liên kết trực tiếp với hydro tại δ_{C} 140.2, 137.6, 137.1, 136.3, 136.2; bảy carbon methine tại δ_{C} 127.9, 127.2, 124.5, 124.3 ($\times 2$), 123.7, 123.2; một carbon methylene tại δ_{C} 69.1; một carbon methyl tại δ_{C} 57.8.

Số liệu phổ NMR của hợp chất **CM8** thấy đây là dẫn xuất của thiophen, tương tự hợp chất 5-hydroxymethyl-(2,2':5',2'')-terthienyl acetate [25] [26]. Từ những phân tích trên, hợp chất **CM8** được xác định là 5-hydroxymethyl-(2,2':5',2'')-terthienyl acetate.

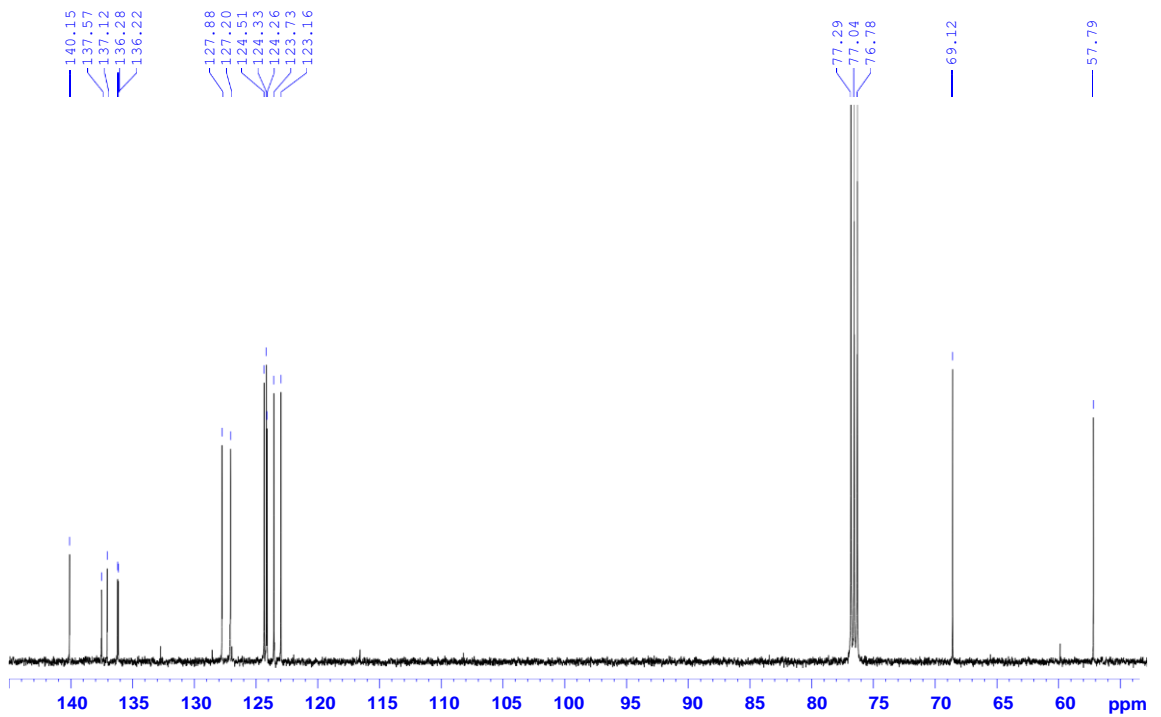
Bảng 3.8. Số liệu NMR của hợp chất CM8

| C | $\delta_C^{a,c}$ | $\delta_H^{a,b}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$) |
|-------------|------------------|---|
| 2 | 137.6 | - |
| 3 | 123.2 | 7.03 (d, 3.6) |
| 4 | 127.9 | 6.89 (d, 3.6) |
| 5 | 140.2 | - |
| 2' | 136.3 | - |
| 3' | 124.3 | 7.03 (d, 3.6) |
| 4' | 124.3 | 7.06 (d, 3.6) |
| 5' | 136.2 | - |
| 2'' | 124.5 | 7.20 (dd, 4.8, 1.2) |
| 3'' | 127.2 | 7.01 (dd, 4.8, 3.6) |
| 4'' | 123.7 | 7.16 (dd, 3.6, 1.2) |
| 5'' | 137.1 | |
| 1''' | 69.1 | 4.58 (s) |
| 1a | 57.8 | 3.40 (s) |

^ađo trong CDCl_3 , ^b600 MHz, ^c125 MHz

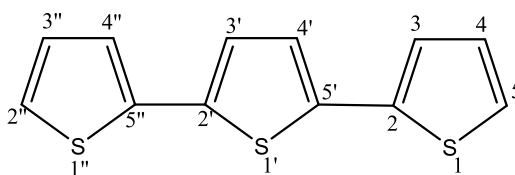


Hình 3.34. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất CM8



Hình 3.35. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất CM8

3.2.1.9. Hợp chất **CM9**: α -terthiophene



Hình 3.36. Cấu trúc hóa học của hợp chất **CM9**

Công thức phân tử của **CM9** được xác định là $C_{12}H_8S_3$ dựa trên phổ HR-ESI-MS m/z 248.9864 $[M+H]^+$ (tính toán theo lý thuyết cho công thức $[C_{12}H_9S_3]^+$, 248.9861).

Phổ 1H -NMR của hợp chất **CM9** thấy xuất hiện bốn tín hiệu proton của vòng thiophene tại δ_H 7.17 (2H, dd, $J = 5.4, 1.2$ Hz), 7.13 (2H, dd, $J = 3.6, 1.2$ Hz), 7.03 (4H, s) và 6.97 (2H, dd, $J = 5.4, 3.6$ Hz), kết hợp với công thức phân tử của **CM9** là $C_{12}H_8S_3$, cho thấy đây là một hợp chất đối xứng.

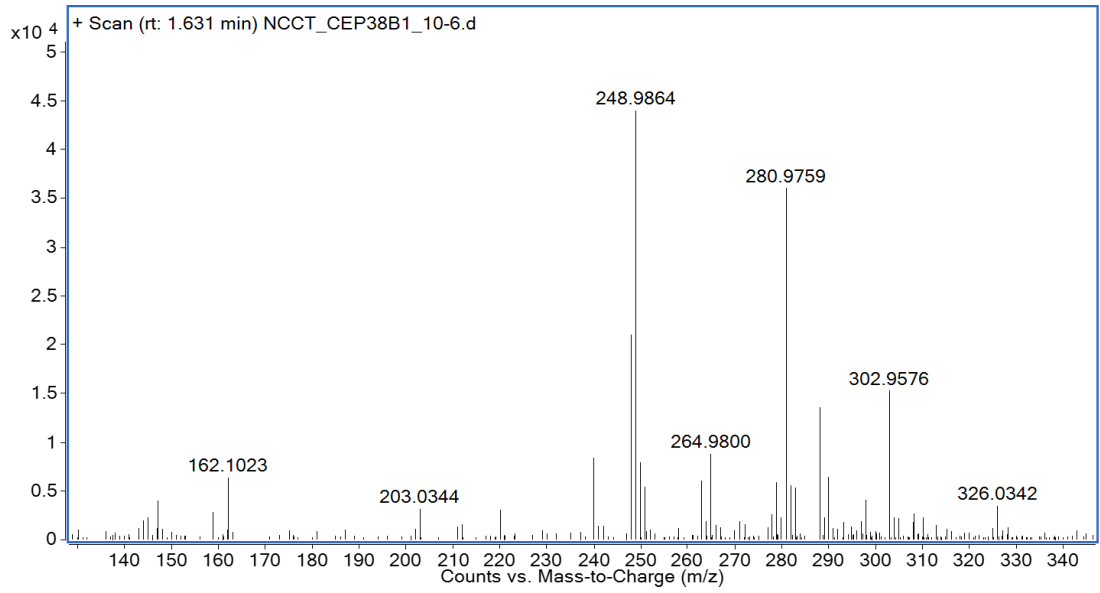
Phổ ^{13}C -NMR của **CM9** thể hiện tín hiệu của 12 carbon, bao gồm bốn carbon không liên kết trực tiếp với hydro tại δ_C 137.2 ($\times 2$), 136.3 ($\times 2$); tám carbon methine tại δ_C 127.2 ($\times 2$), 124.5 ($\times 2$), 124.4 ($\times 2$), 123.8 ($\times 2$).

Số liệu phổ NMR của hợp chất **CM9** cho thấy đây là một dẫn xuất của thiophen, tương tự hợp chất α -terthiophen [27]. Từ những phân tích trên, hợp chất **CM9** được xác định là α -terthiophene

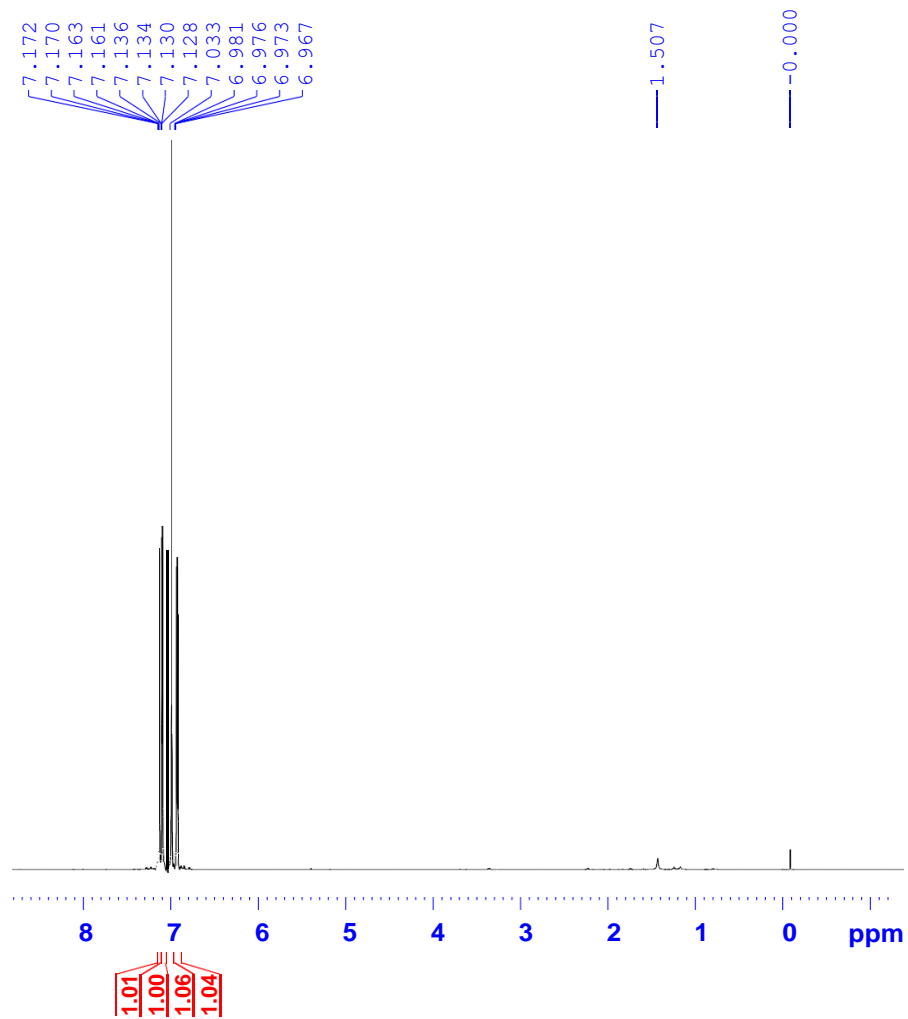
Bảng 3.9. Số liệu NMR của hợp chất **CM9**

| C | $\delta_C^{a,c}$ | $\delta_H^{a,b}$ (độ bội, $J = \text{Hz}$) |
|-----|------------------|---|
| 2 | 137.2 | - |
| 3 | 123.8 | 7.13 (dd, 3.6, 1.2) |
| 4 | 127.2 | 6.97 (dd, 5.4, 3.6) |
| 5 | 124.5 | 7.13 (dd, 3.6, 1.2) |
| 2' | 136.3 | - |
| 3' | 124.4 | 7.03 (s) |
| 4' | 124.4 | 7.03 (s) |
| 5' | 136.3 | - |
| 2'' | 124.5 | 7.17 (dd, 5.4, 1.2) |
| 3'' | 127.2 | 6.97 (dd, 5.4, 3.6) |
| 4'' | 123.8 | 7.13 (dd, 3.6, 1.2) |
| 5'' | 137.2 | - |

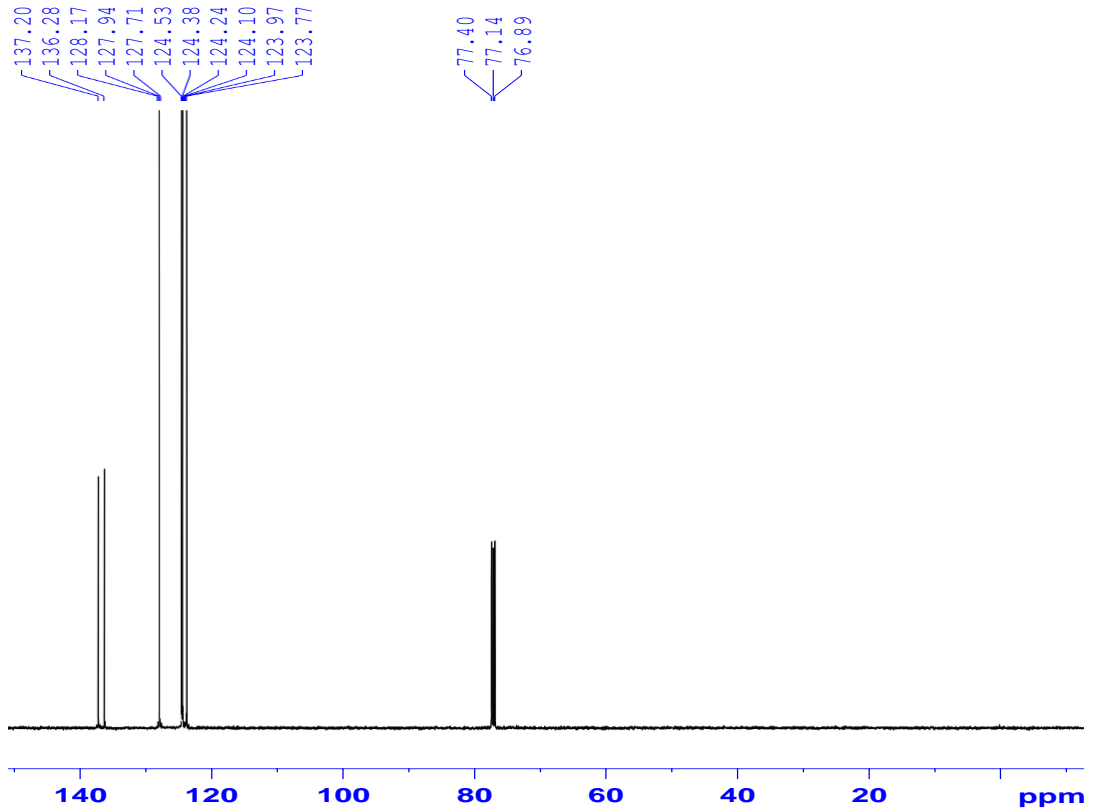
^ađo trong $CDCl_3$, ^b600 MHz, ^c125 MHz



Hình 3.37. Phổ HR-ESI-MS của hợp chất CM9



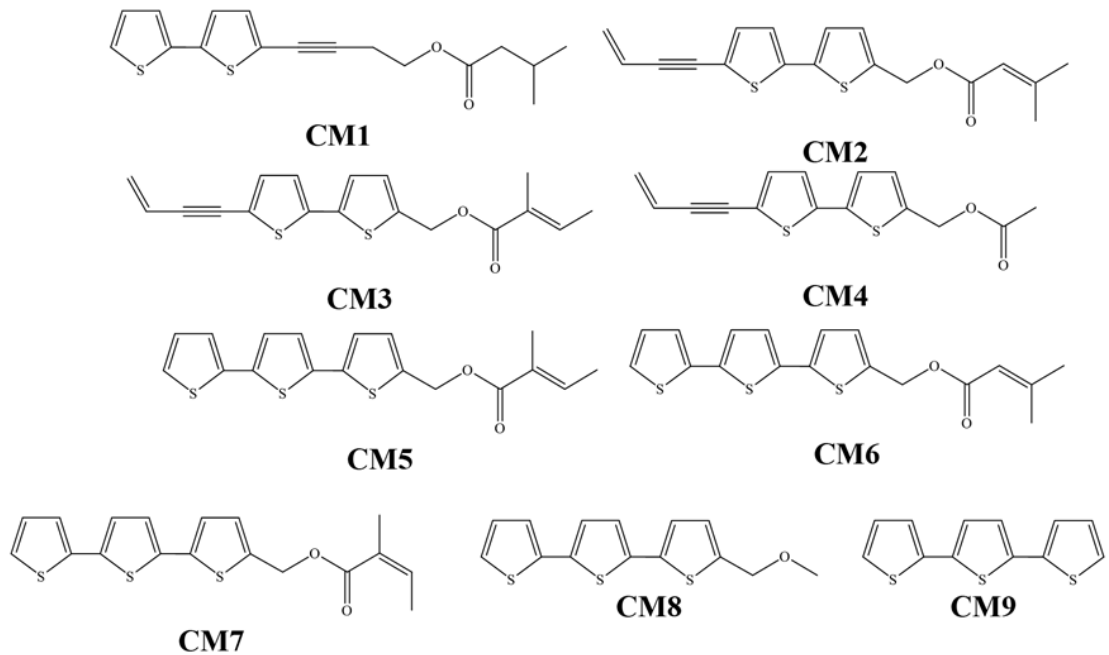
Hình 3.38. Phổ ¹H-NMR của hợp chất CM9



Hình 3.39. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất CM9

3.2.1.10. Danh sách các hợp chất phân lập từ loài Cỏ mực (*Eclipta prostrata* (L.) L.):

Từ cặn chiết methanol của loài Cỏ mực (*Eclipta prostrata* (L.) L.) đã phân lập và xác định được cấu trúc của chín hợp chất:



3.2.2. Tác dụng bảo vệ tế bào gan của các hợp chất đã phân lập:

Các hợp chất phân lập từ loài *Cỏ mực* được sàng lọc đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào gan. Ở nồng độ 0,8, 4, 20, 100 μM , các hợp chất cho thấy khả năng bảo vệ tế bào gan như sau: **CM1** (1.22% – 12.49%); **CM2** (0.44% – 10.00%); **CM3** (0.77% – 28.87%); **CM4** (2.17% - 21.98%); **CM5** (0.77% - 15.58%); **CM6** (0.22% - 17.13%); **CM7** (1.44% - 18.51%); **CM8** (0.22% - 17.13%); **CM9** (1.27% - 15.20%); **Quercetin** (4.68% - 72.31%) và giá trị EC_{50} **45.99 \pm 2.17**. Cụ thể: *Xem bảng 3.10*.

Bảng 3.10. Kết quả đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào gan của các hợp chất

| Nồng độ (μM) | CM1 | | CM2 | | CM3 | |
|---------------------------|------------------------------------|------|----------------|------|----------------|------|
| | % bảo vệ | SD | % bảo vệ | SD | % bảo vệ | SD |
| 100 | 12.49 | 1.34 | 10.06 | 0.47 | 28.87 | 0.23 |
| 20 | 6.19 | 0.76 | 3.92 | 0.37 | 19.96 | 0.94 |
| 4 | 3.09 | 0.57 | 1.60 | 0.13 | 10.15 | 1.17 |
| 0.8 | 1.22 | 0.19 | 0.44 | 0.04 | 0.77 | 0.94 |
| EC_{50} | >100 | | >100 | | >100 | |
| Nồng độ (μM) | CM4 (μM) | | CM5 | | CM6 | |
| | % bảo vệ | SD | % bảo vệ | SD | % bảo vệ | SD |
| 100 | 21.98 | 2.03 | 15.58 | 1.33 | 17.13 | 1.76 |
| 20 | 17.19 | 1.17 | 9.06 | 0.69 | 6.41 | 0.39 |
| 4 | 7.74 | 0.47 | 5.19 | 0.51 | 2.32 | 0.21 |
| 0.8 | 2.27 | 0.23 | 0.77 | 0.03 | 0.22 | 0.04 |
| EC_{50} | >100 | | >100 | | >100 | |
| Nồng độ (μM) | CM7 | | CM8 | | CM9 | |
| | % bảo vệ | SD | % bảo vệ | SD | % bảo vệ | SD |
| 100 | 18.51 | 0.23 | 17.13 | 1.76 | 15.20 | 0.70 |
| 20 | 13.04 | 0.47 | 6.41 | 0.39 | 12.38 | 0.47 |
| 4 | 3.76 | 0.94 | 2.32 | 0.21 | 8.23 | 0.70 |
| 0.8 | 1.44 | 1.41 | 0.22 | 0.04 | 1.27 | 0.70 |
| EC_{50} | >100 | | >100 | | >100 | |
| Nồng độ (μM) | Quercetin | | | | | |
| | % bảo vệ | | | SD | | |
| 100 | 72.31 | | | 3.70 | | |
| 20 | 31.39 | | | 1.22 | | |
| 4 | 19.32 | | | 1.06 | | |
| 0.8 | 4.68 | | | 0.58 | | |
| EC_{50} | 45.99 \pm 2.17 | | | | | |

Chương 4: KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

4.1. KẾT LUẬN:

4.1.1. Sử dụng kết hợp các phương pháp sắc ký và các phương pháp phổ hiện đại đã phân lập và xác định cấu trúc của chín hợp chất từ loài Cỏ mực.

- 5-(4-isovaleroyloxybut-1-ynyl)-2,2'-bithiophene (**CM1**)
- Senecioester (**CM2**)
- Tiglinsaureester (**CM3**)
- 5-acetoxy-methyl-2'-(3-butene-1-ynyl)-2,5'-bithiophene (**CM4**)
- 5-hydroxymethyl-(2,5':2',5'')-terthienyl tiglate (**CM5**)
- 5- hydroxymethyl-2,5':2',5''-terthiophene dimethylacrylate (**CM6**)
- 5-hydroxymethyl-(2,5':2',5'')-terthienyl agelate (**CM7**)
- 5-hydroxymethyl-2,5':2',5''-terthienyl acetate (**CM8**)
- α -terthiophene (**CM9**)

Trong đó, hợp chất **CM2** và **CM5** lần đầu được công bố số liệu phổ Carbon

4.1.2. Từ các hợp chất phân lập được đã tiến hành đánh giá tác dụng bảo vệ tế bào gan. Kết quả cho thấy: các hợp chất phân lập được chưa thể hiện tác dụng bảo vệ tế bào gan ở nồng độ thử nghiệm.

4.2. KIẾN NGHỊ:

Từ việc nghiên cứu về thành phần hóa học và đánh giá tác dụng của loài Cỏ mực, chúng tôi nhận thấy:

Tiếp tục nghiên cứu loài Cỏ mực ở những phân đoạn cận chiết khác (dichloromethane, ethyl acetate, nước) và tiến hành thử hoạt tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

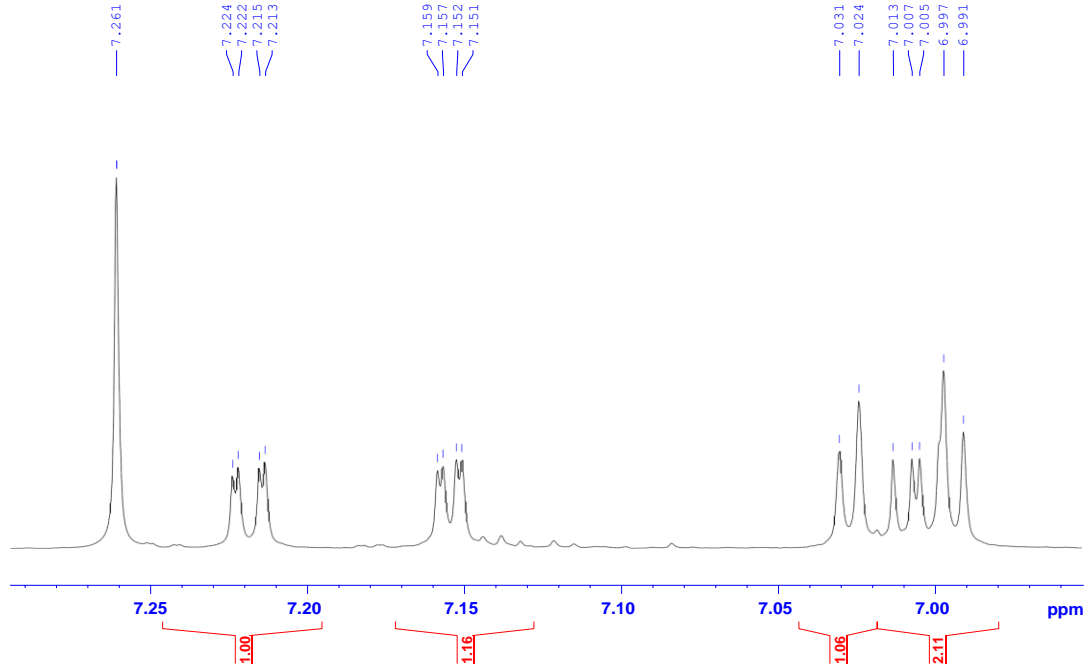
- [1] P Ly, 2022, Sống khỏe: Một số bài thuốc dân gian từ cây cỏ nhỏ nòi, *Tạp chí điện tử thương hiệu và sản phẩm*.
- [2] Supinya Tewtrakul, Sanan Subhadhirasakul, Pimpimon Tansakul, Sarot Cheenpracha, Chatchanok Karalai, 2011, Antiinflammatory constituents from *Eclipta prostrata* using RAW264.7 Macrophage cells, *Phytotherapy Research*, 25, 1313-1316.
- [3] Feng Min Xi, Chun Tong Li, Jun Han, Shi Shan Yu, Zhi Jun Wu, Wan Sheng Chen, 2014, Thiophenes, polyacetylenes and terpenes from the aerial parts of *Eclipta prostrata*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22, 6515-6522.
- [4] H. Y. Kim, H. M. Kim, B. Ryu, J. S. Lee, J. H. Choi, D. S. Jang, 2015, Constituents of the aerial parts of *Eclipta prostrata* and their cytotoxicity on human ovarian cancer cells in vitro. *Arch Pharm Res*, 38, 1963-1969.
- [5] Shu-Juan Yu, Jin-Hai Yu, Fei He, Jie Bao, Jun-Sheng Zhang, Yin-Yin Wang, Hua Zhang, 2020, New antibacterial thiophenes from *Eclipta prostrata*. *Fitoterapia*, 142, 104471.
- [6] Shu-Juan Yu, Jun-Sheng Zhang, Hei He, Jin-Hai Yu, Jie Bao, Hua Zhang, 2021, Thiophene enantiomers from the aerial parts of *Eclipta prostrata*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 23, 745-753.
- [7] Y P Zhao, H F Tang, Y P Jiang, Z Z Wang, Y H Yi, Q Y Lei, 2001, Triterpenoid saponins from *Eclipta prostrata* L., *Acta pharmaceutica Sinica*, 36, 660-663.
- [8] Hong Xia Yuan, Yun Li Zhao, Yan Yan, Zhi Guo Yu, 2011, Studies on chemical constituents of Herba *Ecliptae*, *Chin. J. Exp. Tradit. Med. Form*, 17, 103-105.
- [9] Feng Min Xi, Chun Tong Li, Jun Ling Mi, Zhi Jun Wu, Wan Sheng Chen, 2014, Three new olean-type triterpenoid saponins from aerial parts of *Eclipta prostrata* (L.), *Natural Product Research*, 28, 35-40.
- [10] Shu-Juan Yu, Jin-Hai Yu, Zhi-Pu Yu, Xue Yan, Jun-Sheng Zhang, Jin-yue Sun, Hua Zhang, 2020, Bioactive terpenoid constituents from *Eclipta prostrata*, *Phytochemistry*, 170, 112192.
- [11] J. Wu, W. B. Hou, T. J. Zhang, Y. M. Han, 2008, Chemical constituents of *Eclipta prostrata*, *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 39, 814-816.

- [12] Li Feng Han, Jing Zhao, Yi Zhang, Agyemang Kojo, Er Wei Liu, Tao Wang, 2013, Chemical constituents from dried aerial parts of *Eclipta prostrata*, *Chinese Herbal Medicines*, 5, 313-316.
- [13] Mi Kyeong Lee, Na Ry Ha, Hyekyung Yang, Sang Hyun Sung, Young Choong Kim, 2009, Stimulatory constituents of *Eclipta prostrata* on mouse osteoblast differentiation, *Phytotherapy Research*, 23, 129-131.
- [14] Young Ju Seo, Hyun Woo Kil, Taewoong Rho, Kee Dong Yoon, 2020, A new coumestan glucoside from *Eclipta prostrata*. *Nat. Prod. Sci.*, 26, 289-294.
- [15] Trần Vũ Thiên , Phùng Văn Trung và Nguyễn Ngọc Hạnh, 2009, Phân lập Echinocystic acid và Eclalbasaponin II từ cây Cỏ mực (*Eclipta prostrata* L.) họ cúc (Asteraceae), *Tạp chí Khoa học*, 11 278-283.
- [16] Huỳnh Kim Diệu và Lê Thị Loan Em, 2011, Đánh giá đặc tính thuần chủng và hoạt tính kháng khuẩn của cây cỏ Mực (*Eclipta prostrate*) và cây Diệp hạ châu thân xanh (*Phyllanthus niruri*) ở đồng bằng sông Cửu long, *Tạp chí Khoa học*, 19a 149-155, Trường Đại học Cần Thơ.
- [17] Đái Thị Xuân Trang, Võ Thị Tú Anh, 2016, Khảo sát hoạt tính kháng oxy hóa và kháng vi khuẩn *Enterobacter cloacae* của các cao chiết từ cây cỏ mực.
- [18] Mi Kyeong Lee, Na Ry Ha, Hyekyung Yang, Sang Hyun Sung, Gun Hee Kim, Young Choong Kim, 2008, Antiproliferative activity of triterpenoids from *Eclipta prostrata* on hepatic stellate cells, *Phytomedicine*, 15, 775-780.
- [19] Qingqiong Luo, Jieying Ding, Liping Zhu, Fuxiang Chen, Lili Xu, 2018, Hepatoprotective Effect of Wedelolactone against Concanavalin A-Induced Liver Injury in Mice, *The American Journal of Chinese Medicine*, 46, 819-833.
- [20] Monali Patel, Ramtej Verma, 2020 Protective effect of *Eclipta alba* extract against CCl₄ induced oxidative stress in mice, *Int. J. Green Herb. Chem.*, 9, 315-332.
- [21] Mei Ping Zhao, Qi Zhi Liu, Qiyong Liu, Zhi Long Liu, 2017, Identification of Larvicidal Constituents of the Essential Oil of *Echinops grijsii* Roots against the Three Species of Mosquitoes
- [22] Ferdinand Bohlmann, Christa Zdero, 1970, Über die Inhaltsstoffe aus *Eclipta erecta* L., *Chemische berichte*, 1970, 103 (3), 834 – 841.

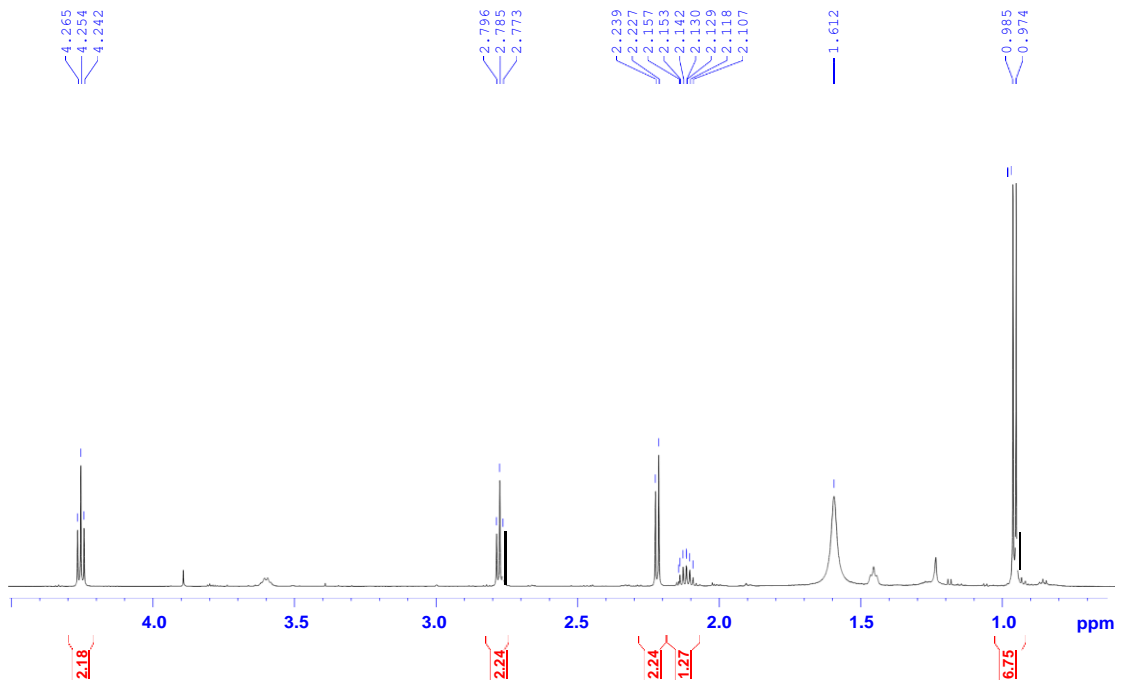
- [23] Ariaya Hymetey, Jens Rohloffy, Helge Kjøsensz And Tor-Henning Iversen, 2005, Acetylenic thiophenes from the roots of *Echinops ellenbeckii* from Ethiopia, *Natural Product Research*, 19 (8), 755–761.
- [24] Viqar Uddin Ahmad và Naseer Alam H.E.J, 1995, Acetylenic thiophene derivatives from *blumea obliqua*, *Research Institute of Chemistry*, University of Karachi, Karachi-75270, Pakistan.
- [25] Supinya Tewtrakul, Sanan Subhadhirasakul , Sarot Cheenpracha and Chatchanok Karala, 2007, HIV-1 Protease and HIV-1 Integrase Inhibitory Substances from *Eclipta prostrata*, *Phytotherapy Research*, 21, 1092-1095.
- [26] Supinya Tewtrakul, Sanan Subhadhirasakul, Pimpimon Tansakul, Sarot Cheenpracha and Chatchanok Karalai, 2011, Antiinflammatory Constituents from *Eclipta prostrata* using RAW264.7 Macrophage Cells, *Phytotherapy Research*, 25, 1313-1316.
- [27] Adriano Carpita, Renzo Ross1, and Carlo Alberto Veracini, 1985, Synthesis and ^{13}C -NMR characterization of some fl-excessive heteropolyarouatic compounds, *Tetrahedron*, 41 (10).

PHỤ LỤC PHỔ

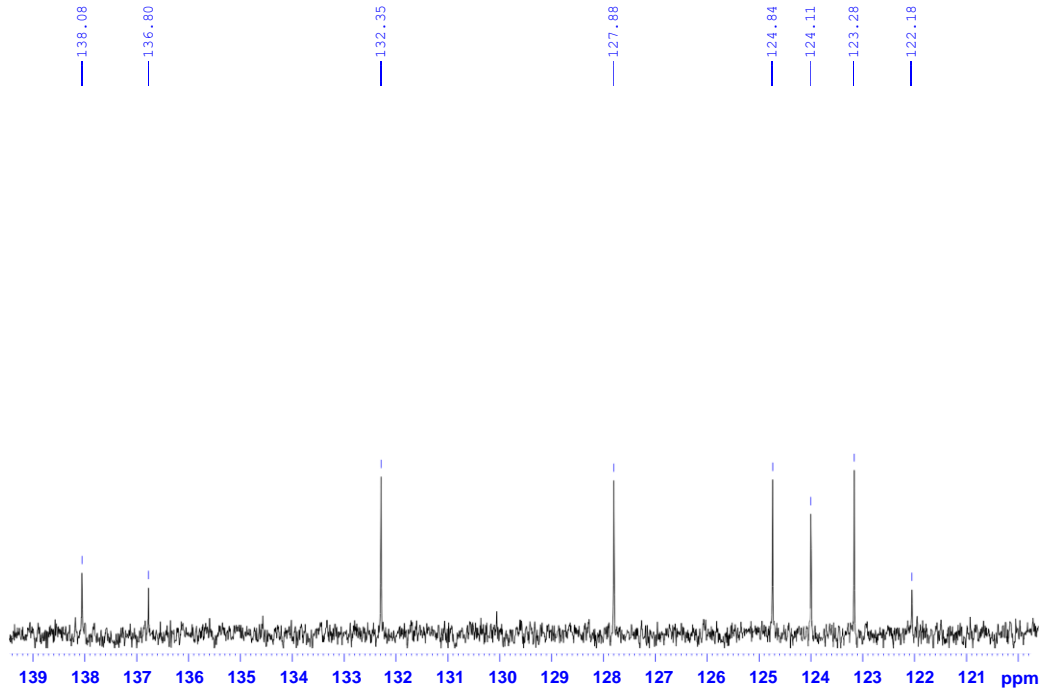
PHỤ LỤC 1.1 – 1.8: CÁC PHỔ CỦA HỢP CHẤT CM1



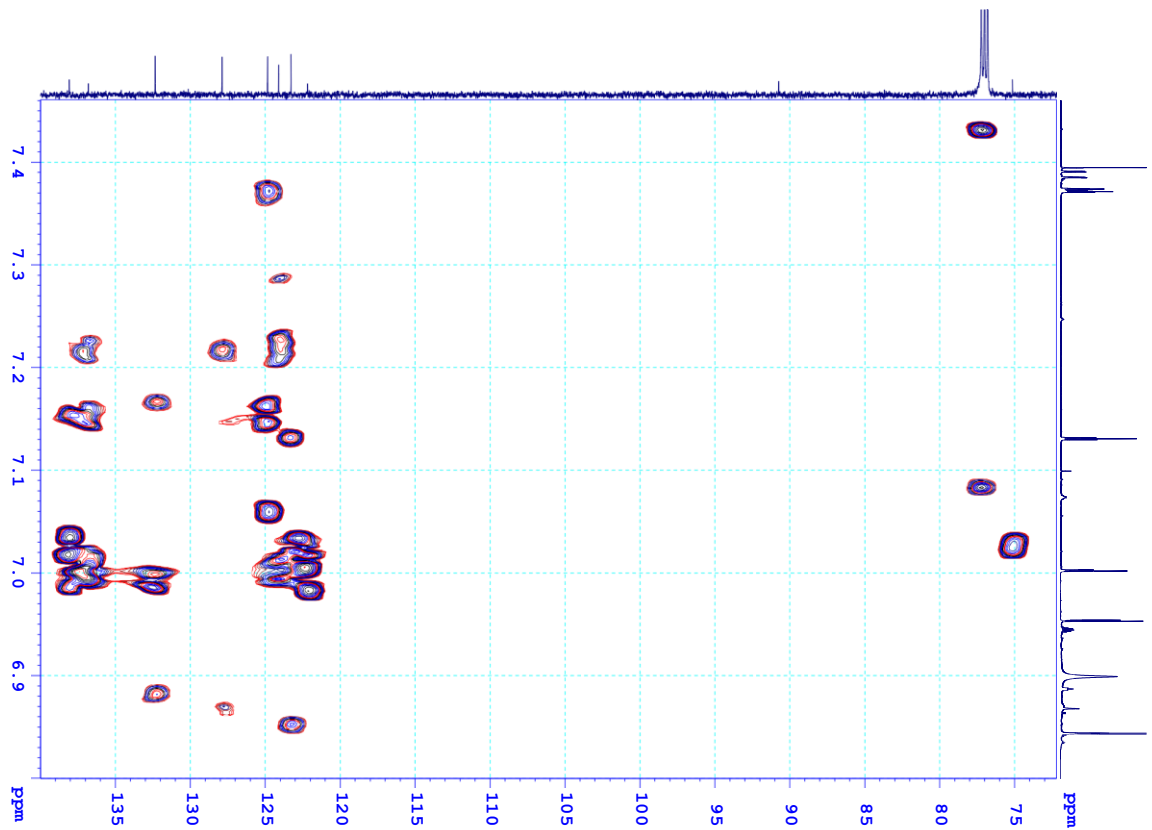
Phụ lục 1.1. Phổ $^1\text{H-NMR}$ giãn của Hợp chất CM1



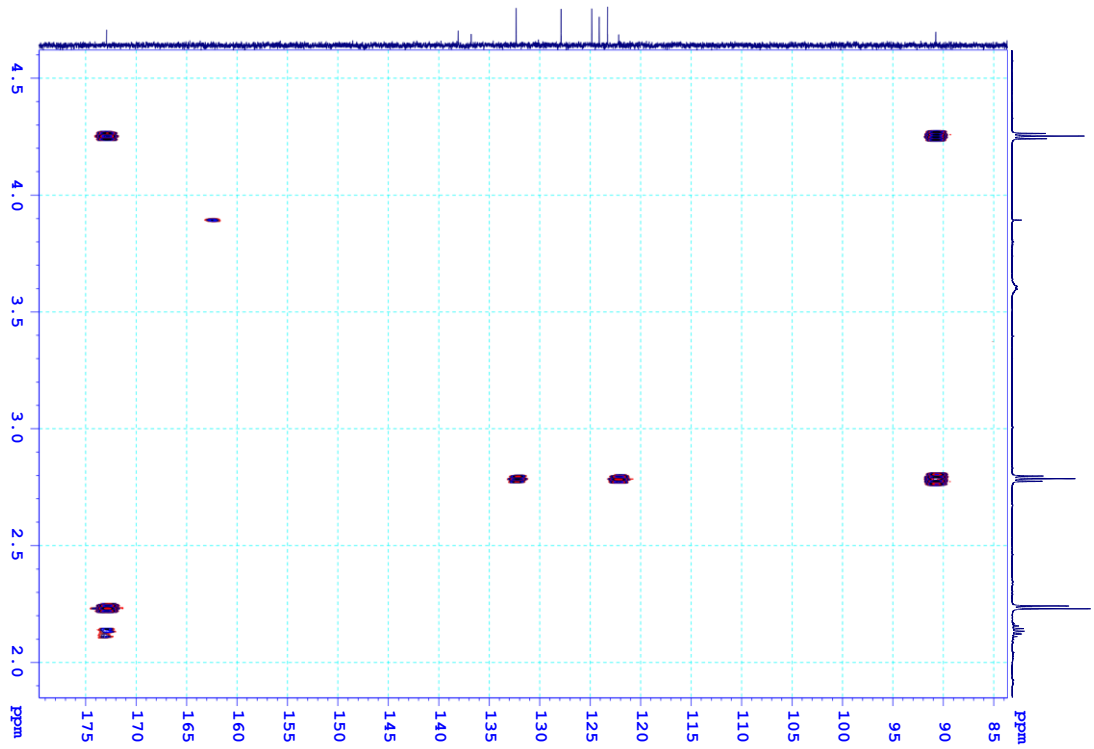
Phụ lục 1.2. Phổ $^1\text{H-NMR}$ giãn của hợp chất CM1



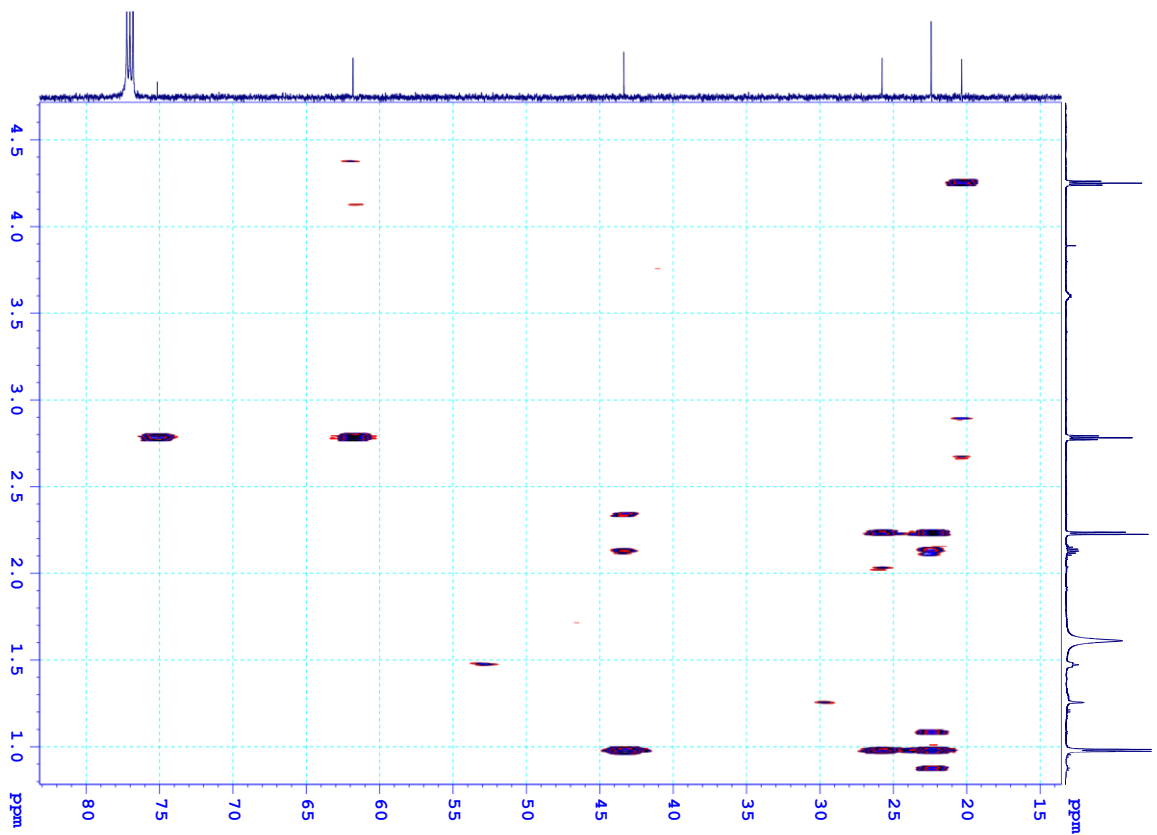
Phụ lục 1.3. Phổ ^{13}C -NMR giãn của hợp chất **CM1**



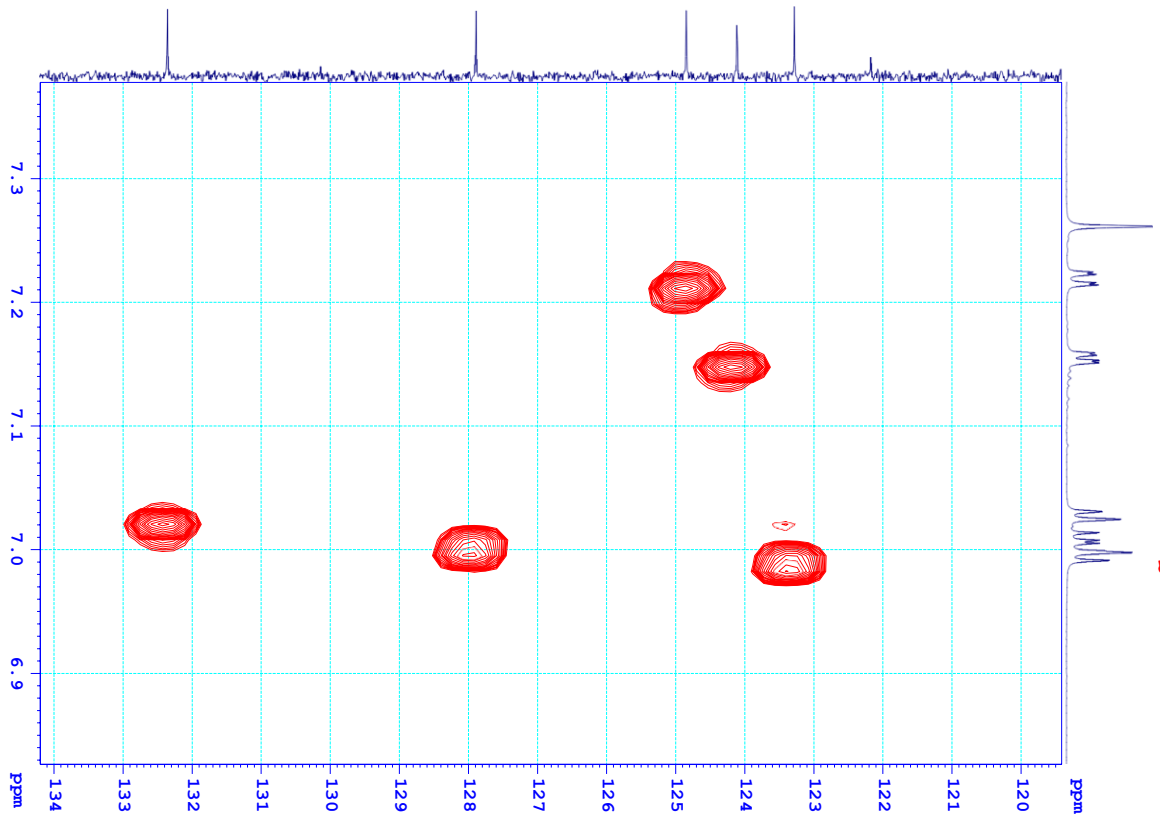
Phụ lục 1.4. Phổ HMBC giãn của hợp chất **CM1**



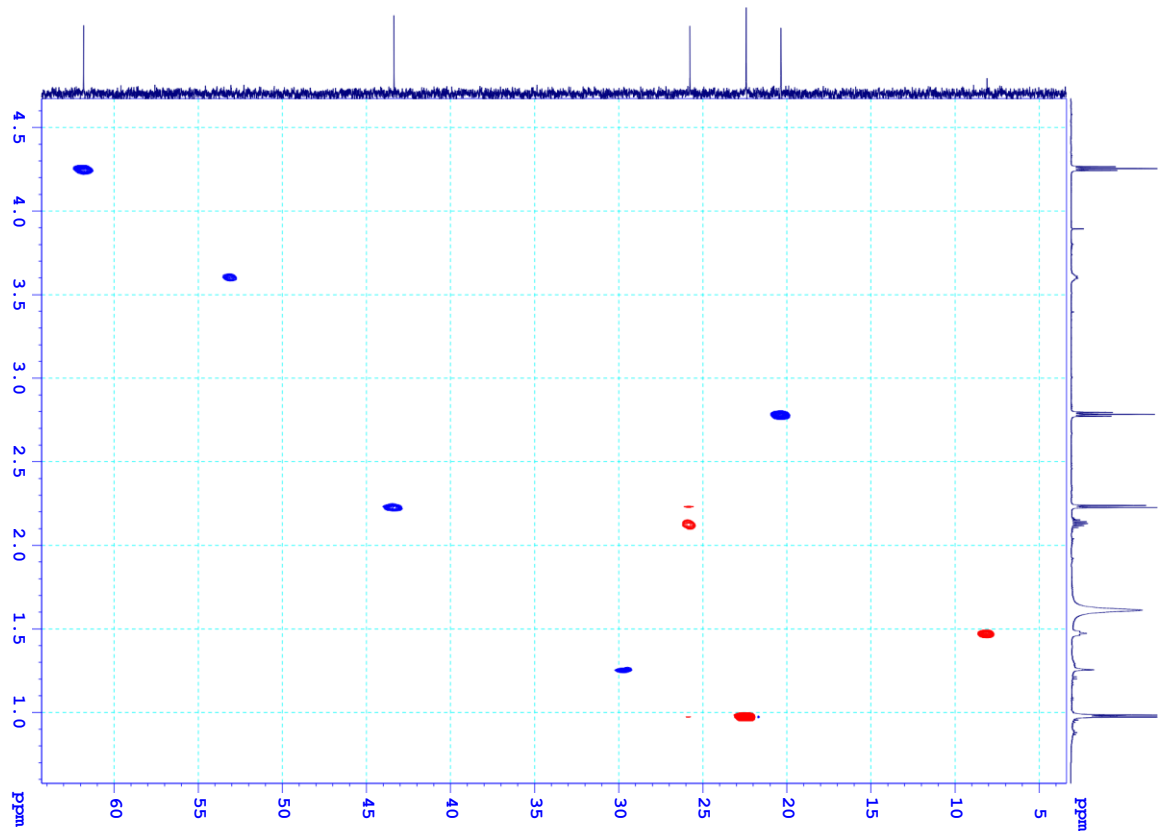
Phụ lục 1.5. Phổ HMBC giãn của hợp chất **CM1**



Phụ lục 1.6. Phổ HMBC giãn của hợp chất **CM1**

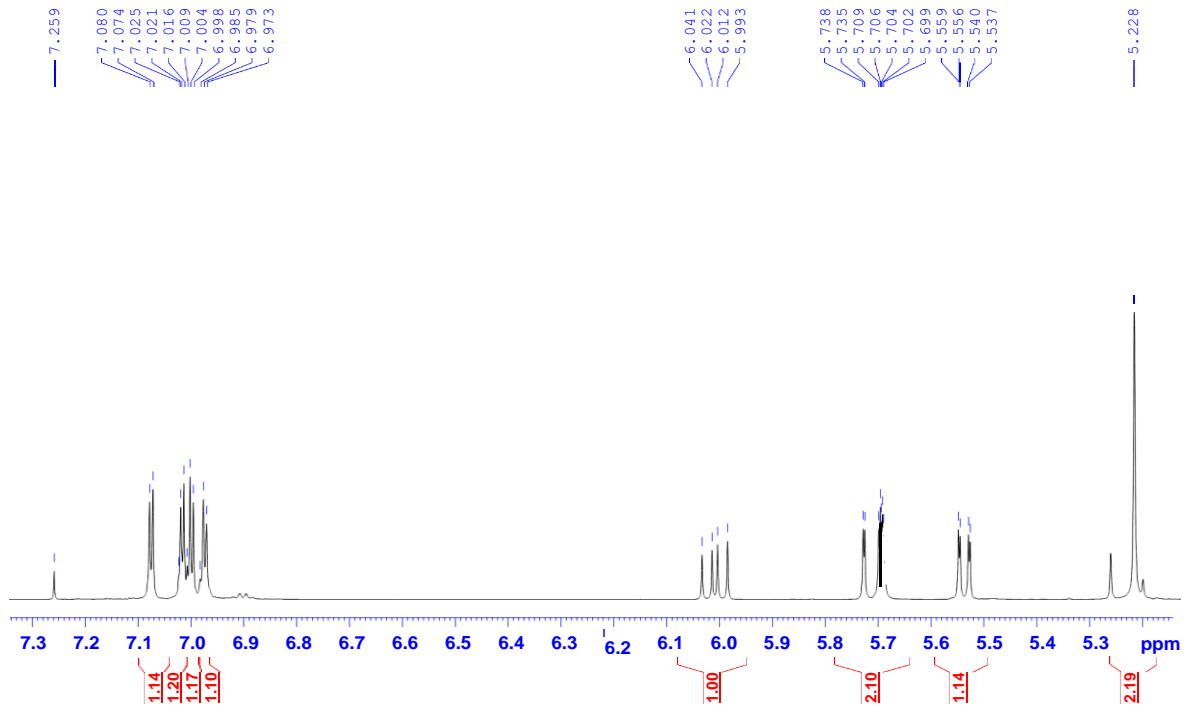


Phụ lục 1.7. Phổ HSQC giãn của hợp chất **CM1**

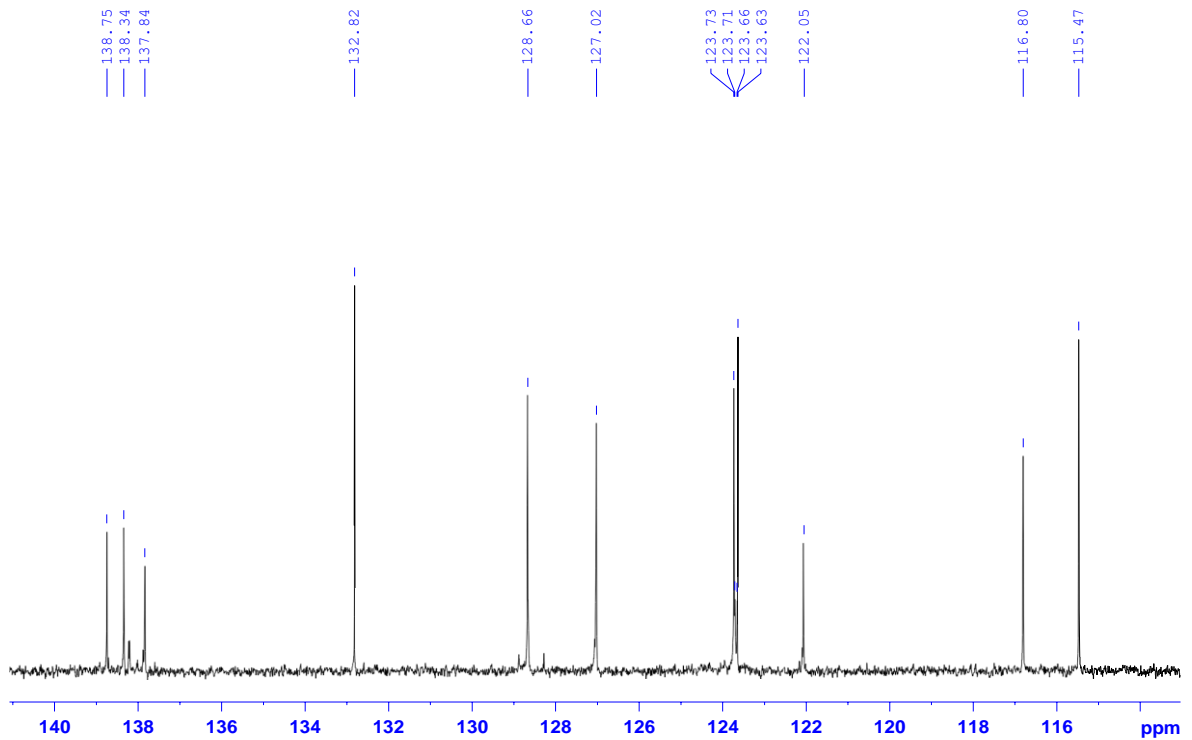


Phụ lục 1.8. Phổ HSQC giãn của hợp chất **CM1**

PHỤ LỤC 2.1 – 2.2: CÁC PHỔ CỦA HỢP CHẤT CM2

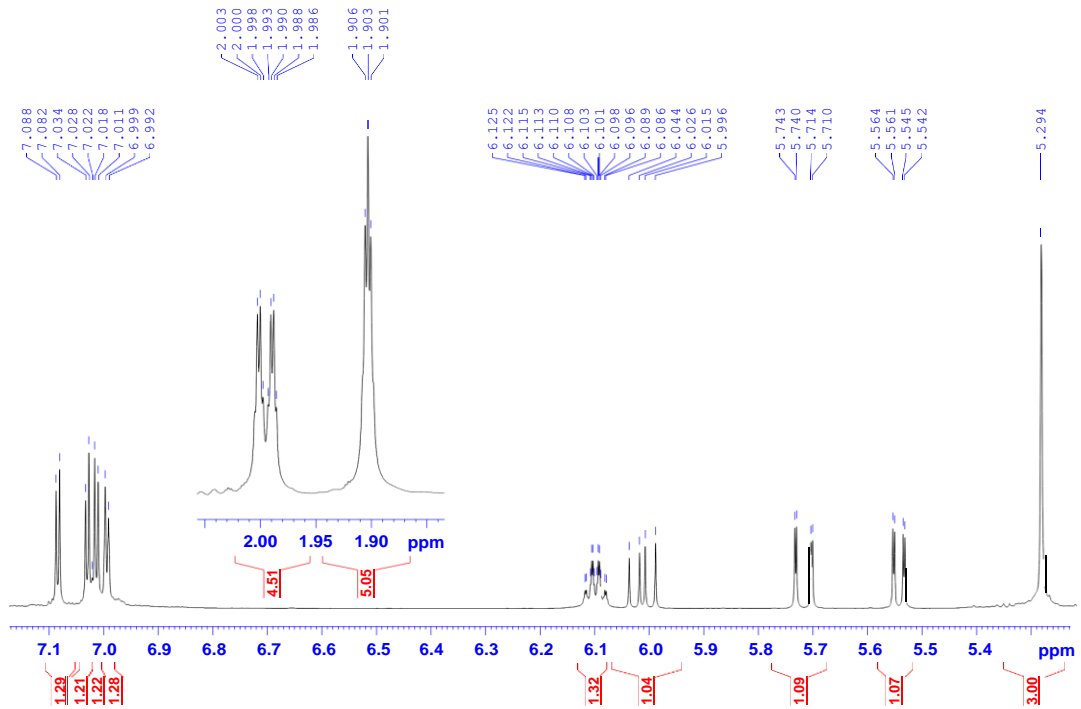


Phụ lục 2.1. Phổ $^1\text{H-NMR}$ giản của hợp chất **CM2**

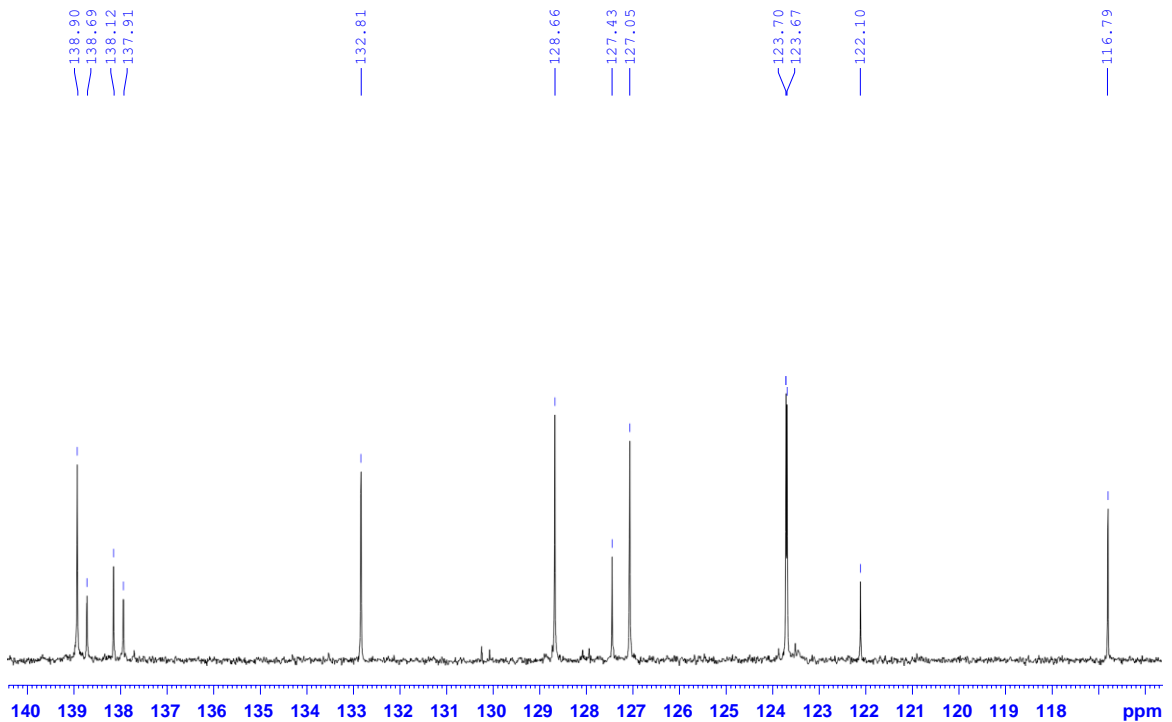


Phụ lục 2.2. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất **CM2**

PHỤ LỤC 3.1 – 3.2: CÁC PHỔ CỦA HỢP CHẤT CM3

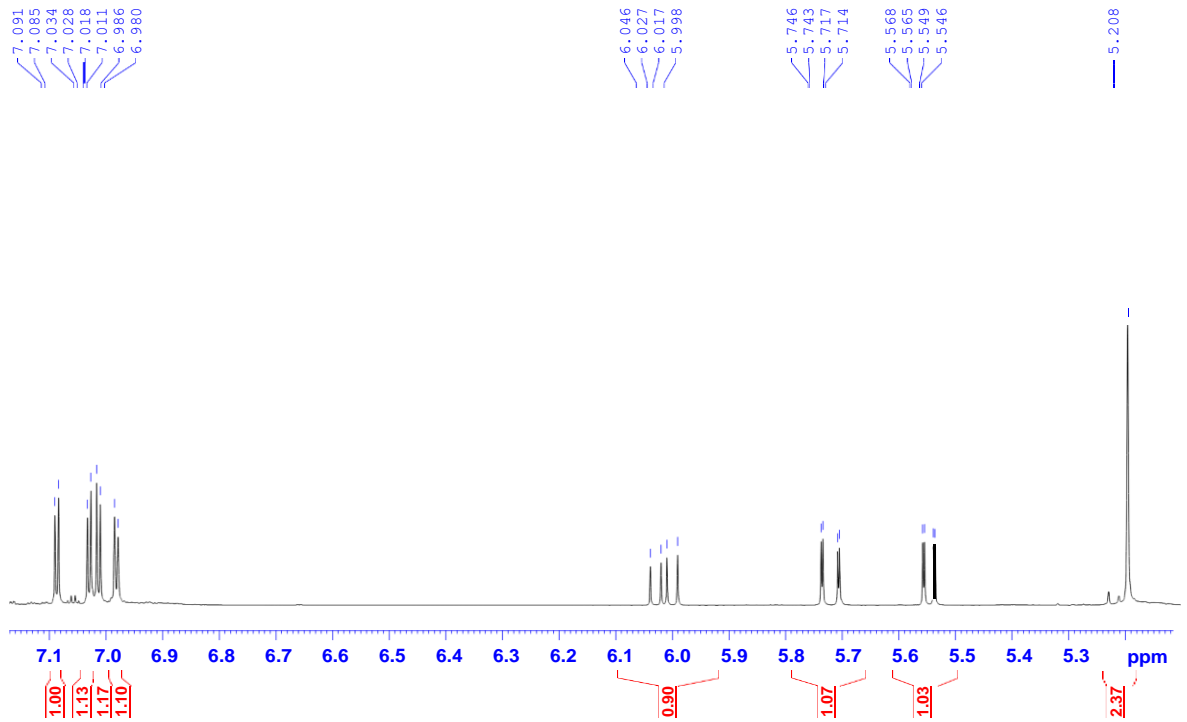


Phụ lục 3.1. Phổ ^1H -NMR giãn của hợp chất **CM3**

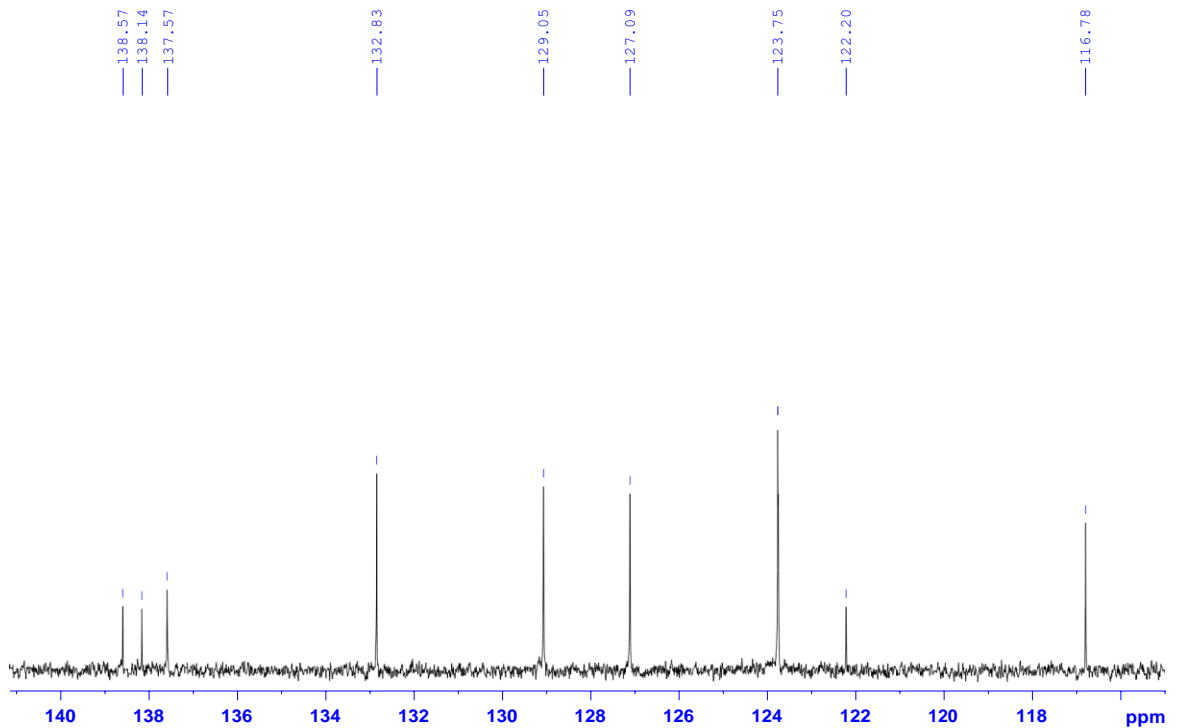


Phụ lục 3.2. Phổ ^{13}C -NMR giãn của hợp chất **CM3**

PHỤ LỤC 4.1 – 4.2: CÁC PHỔ CỦA HỢP CHẤT CM4

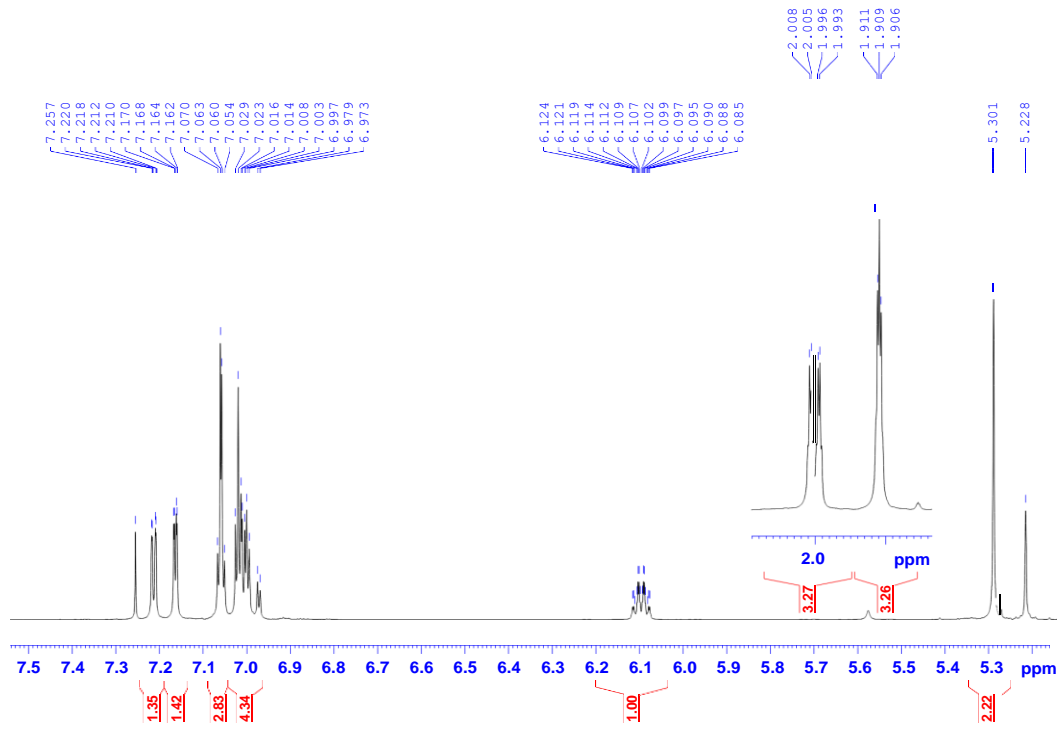


Phụ lục 4.1. Phổ $^1\text{H-NMR}$ giản của hợp chất **CM4**

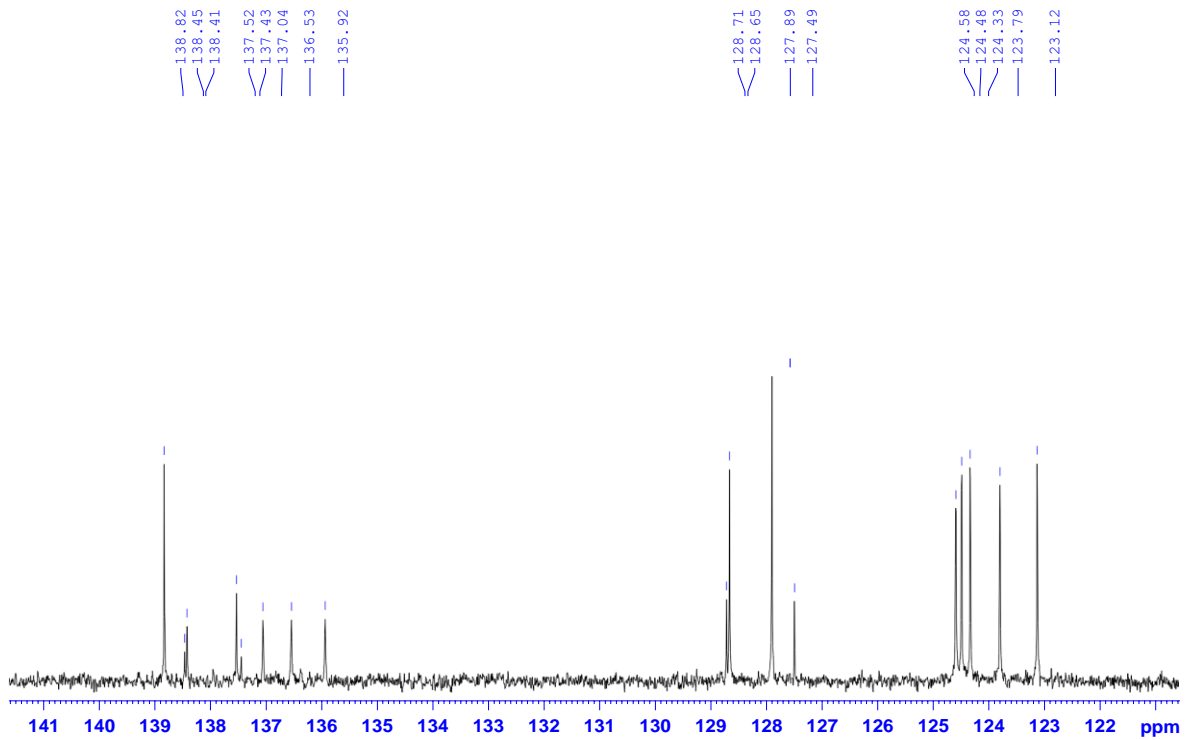


Phụ lục 4.2. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ giản của hợp chất **CM4**

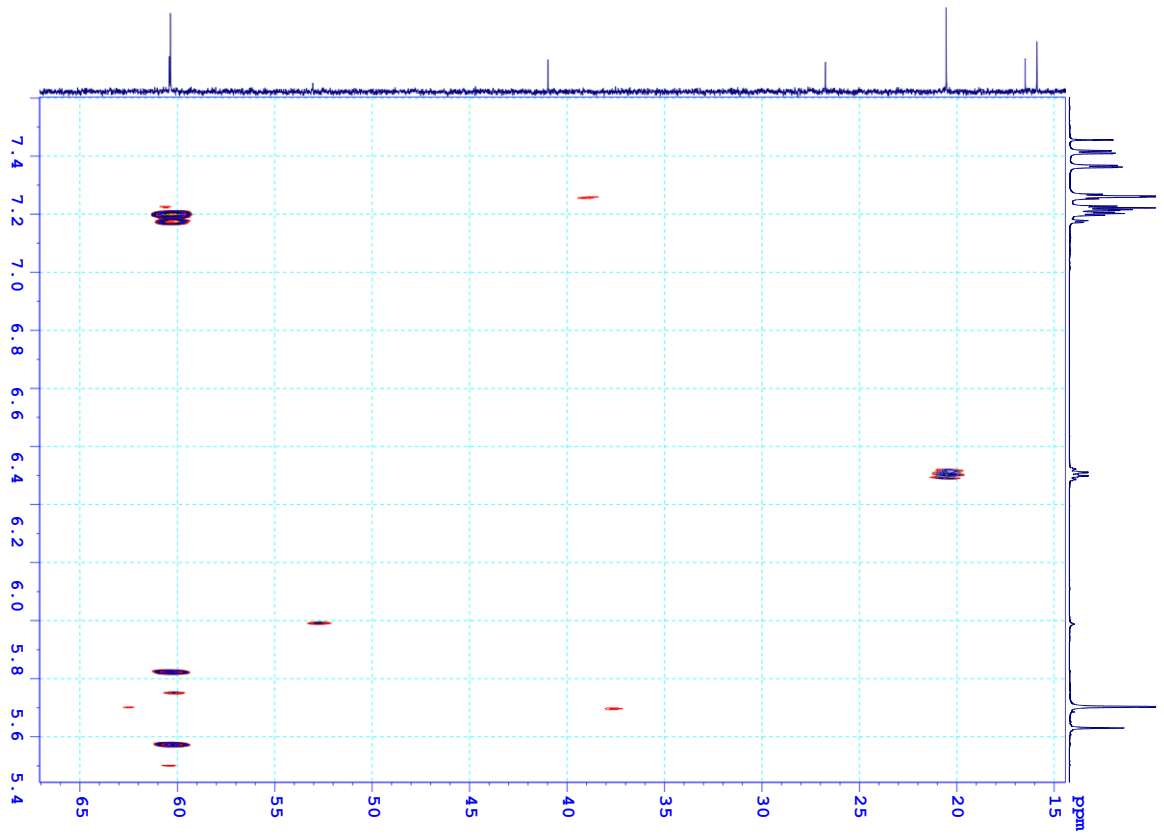
PHỤ LỤC 5.1 – 5.8: CÁC PHỔ CỦA HỢP CHẤT CM5



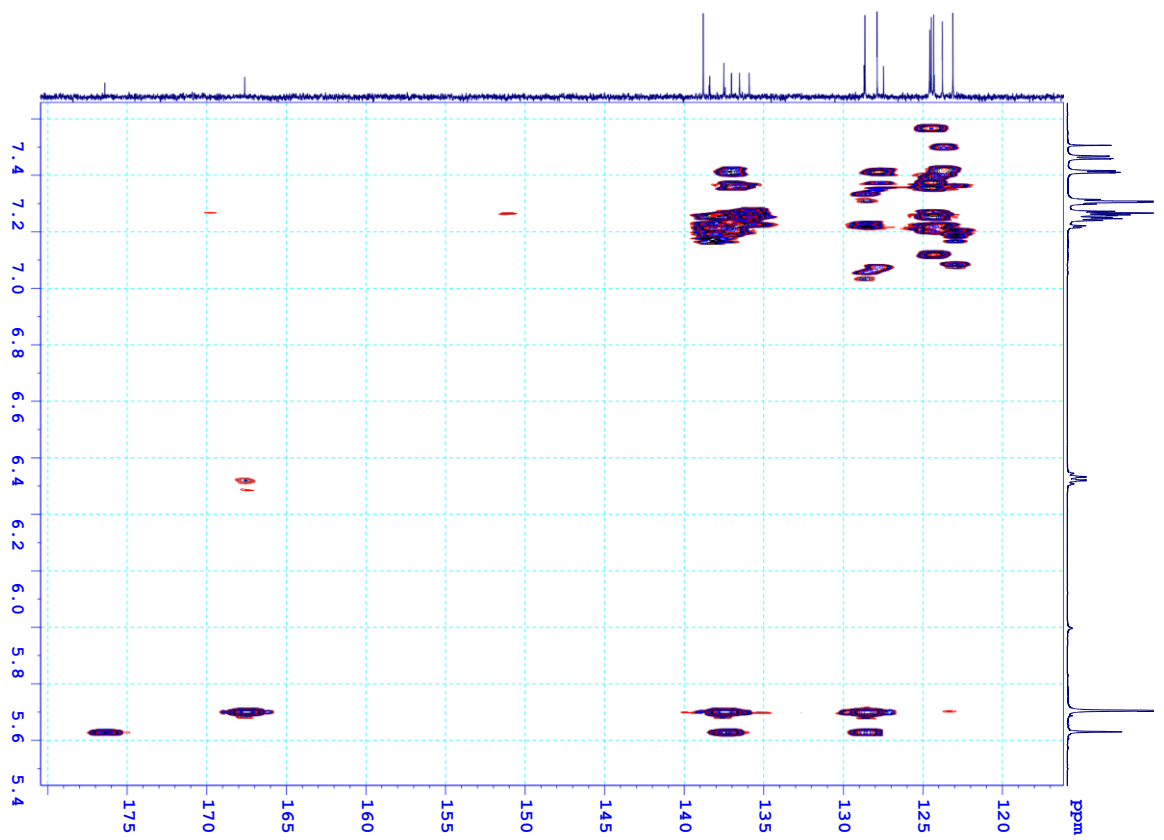
Phụ lục 5.1. Phổ ^1H -NMR giản của hợp chất **CM5**



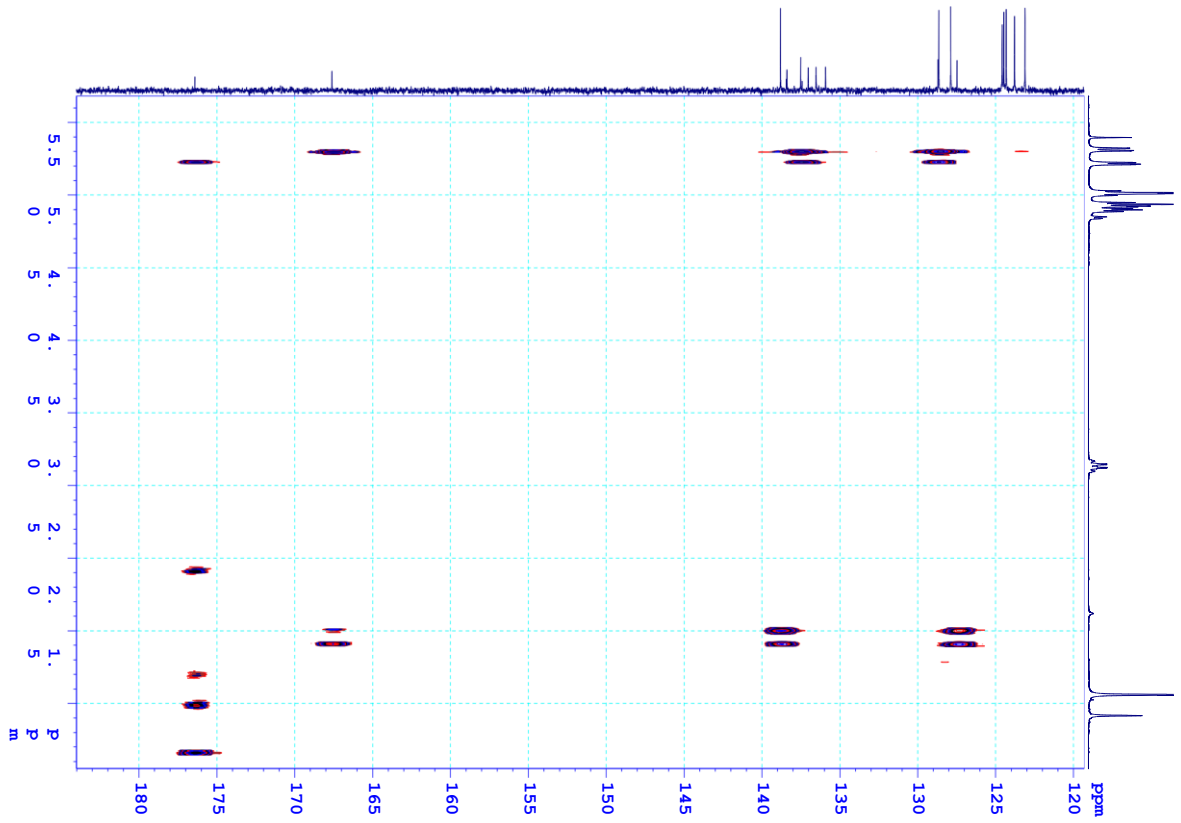
Phụ 5.2. Phổ ^{13}C -NMR giản của hợp chất **CM5**



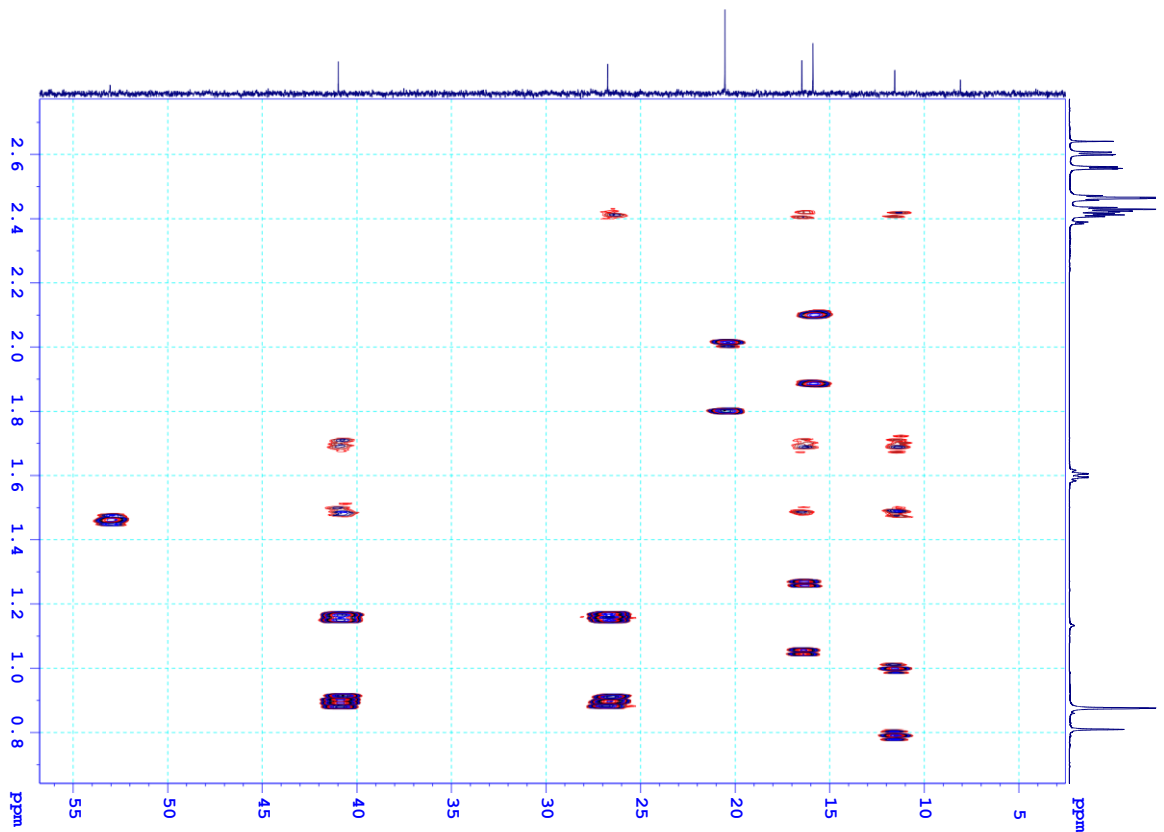
Phụ lục 5.3. Phổ HMBC giãn của hợp chất CM5



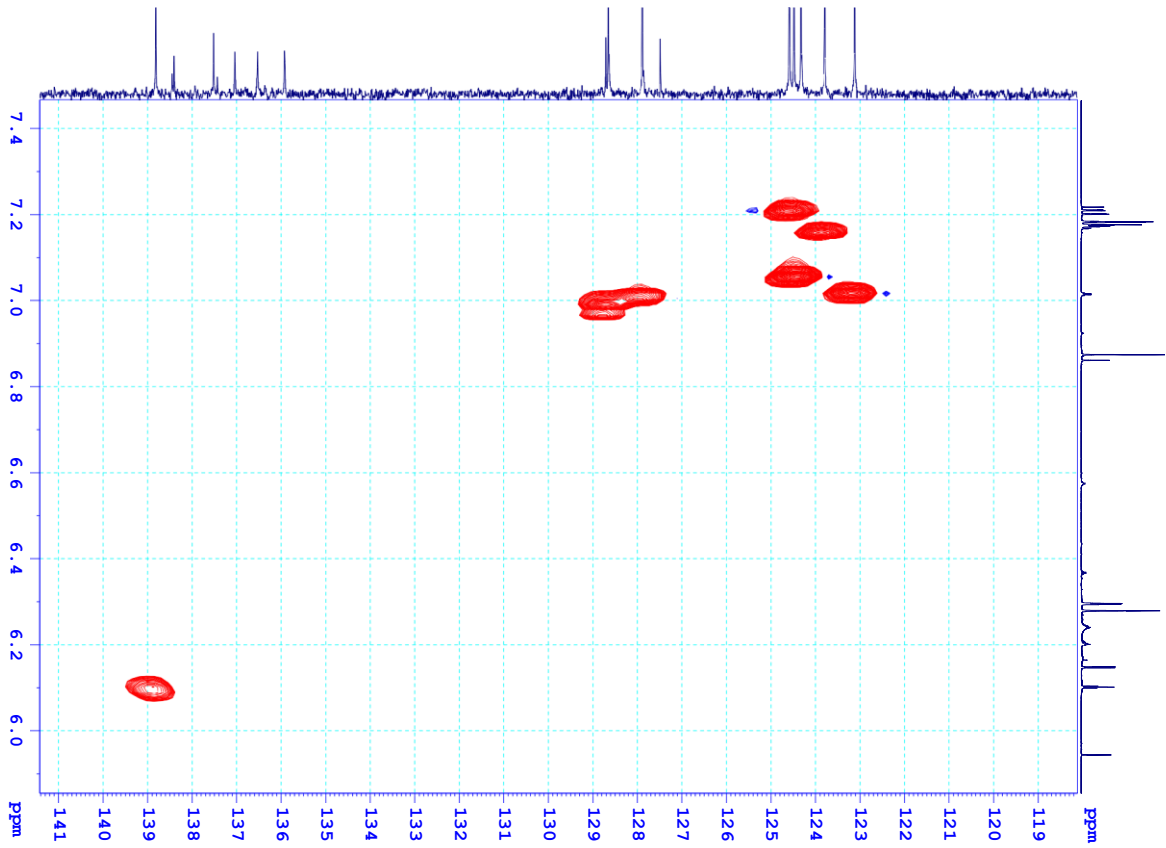
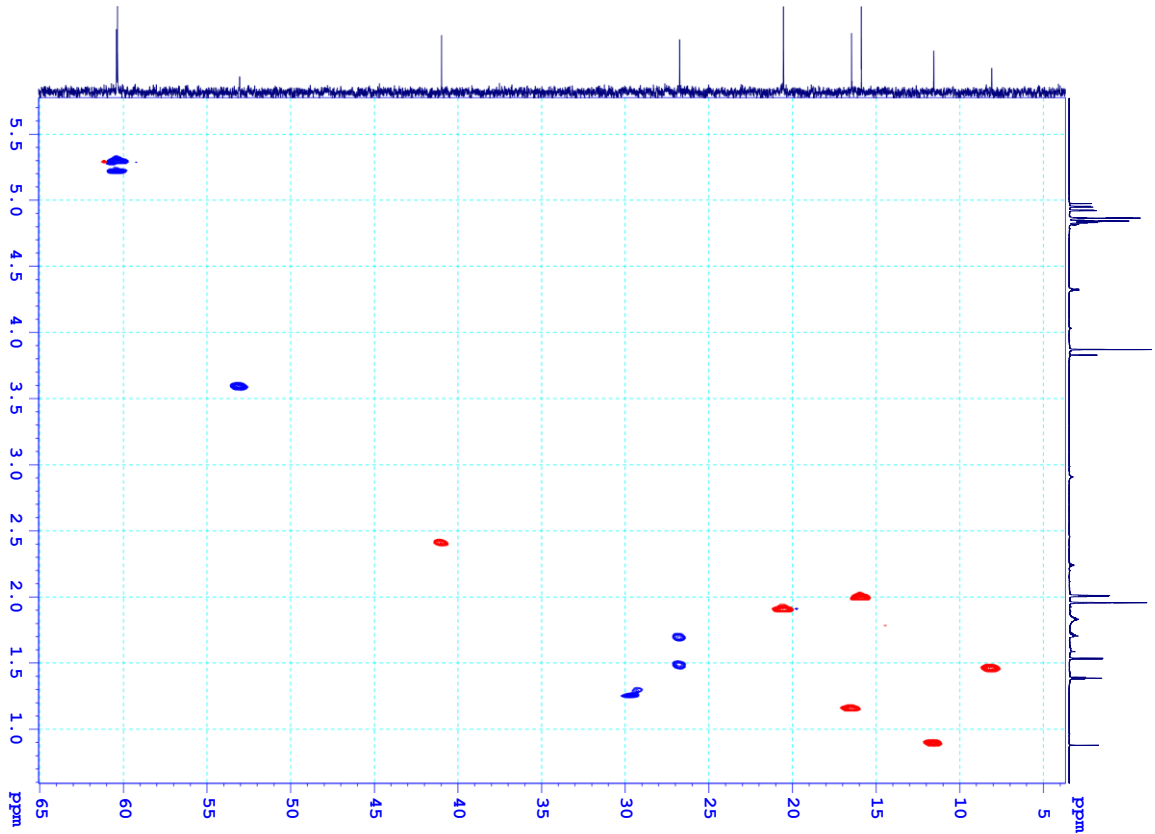
Phụ lục 5.4. Phổ HMBC giãn của hợp chất CM5



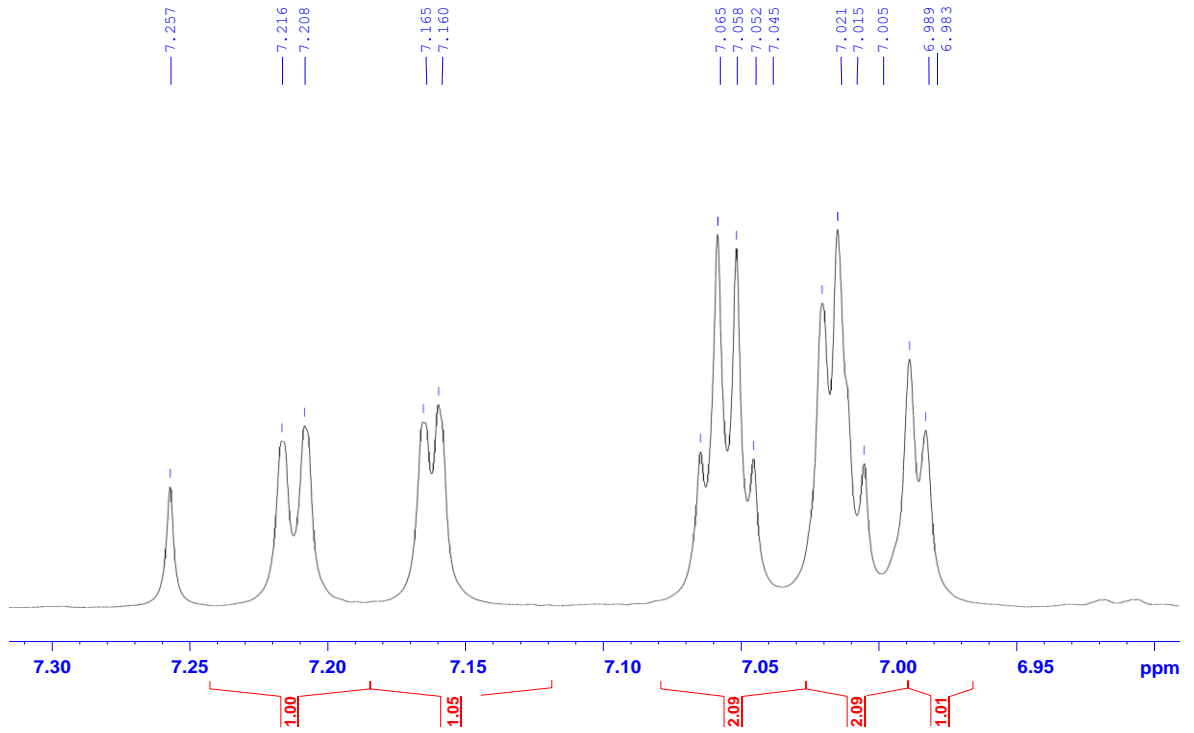
Phụ lục 5.5. Phổ HMBC giãn của hợp chất **CM5**



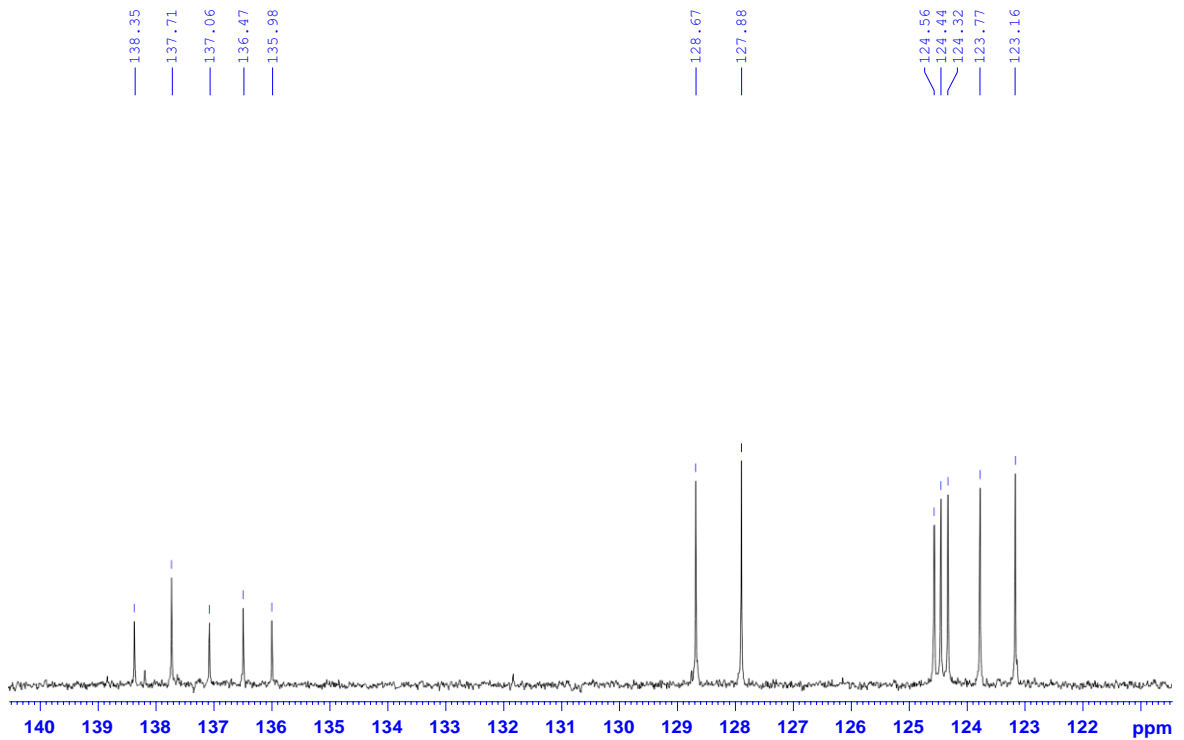
Phụ lục 5.6. Phổ HMBC giãn của hợp chất **CM5**

Phụ lục 5.7. Phổ HSQC giãn của hợp chất **CM5**Phụ lục 5.8. Phổ HSQC giãn của hợp chất **CM5**

PHỤ LỤC 6.1 – 6.2: CÁC PHỔ CỦA HỢP CHẤT CM6

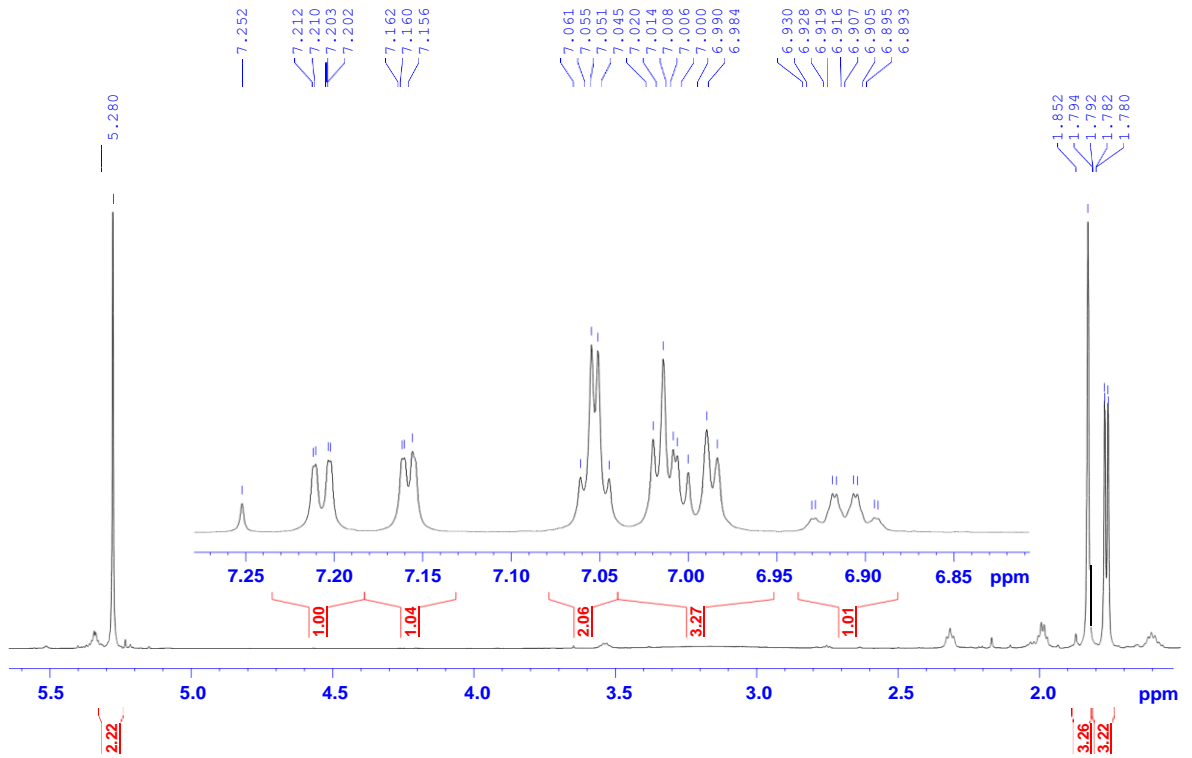


Phụ lục 6.1. Phổ $^1\text{H-NMR}$ giãn của hợp chất **CM6**

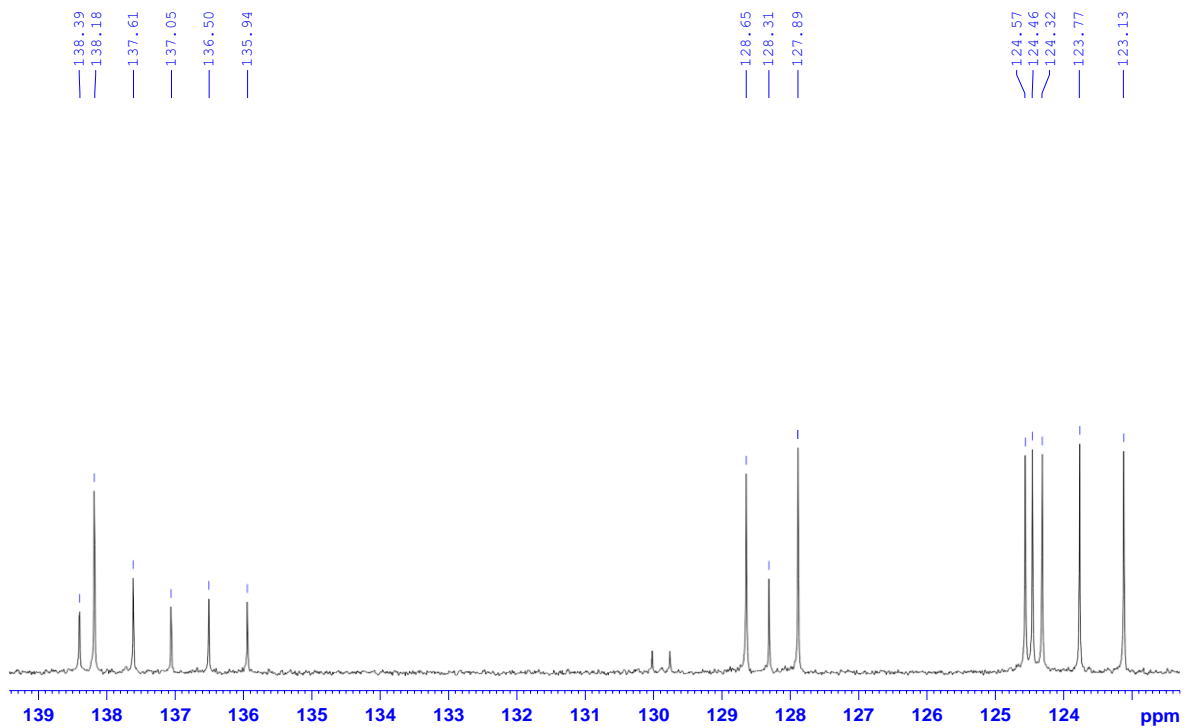


Phụ lục 6.2. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ giãn của hợp chất **CM6**

PHỤ LỤC 7.1 – 7.2: CÁC PHỔ CỦA HỢP CHẤT CM7

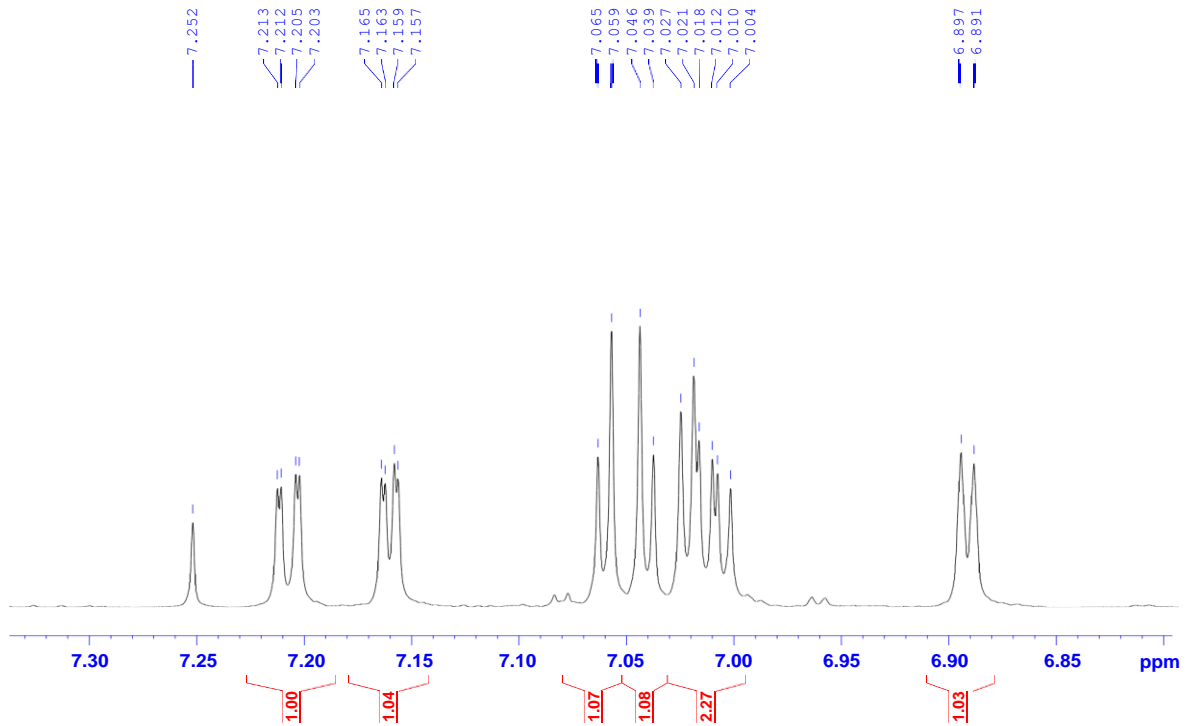


Phụ lục 7.1. Phổ ^1H -NMR giãn của hợp chất **CM7**

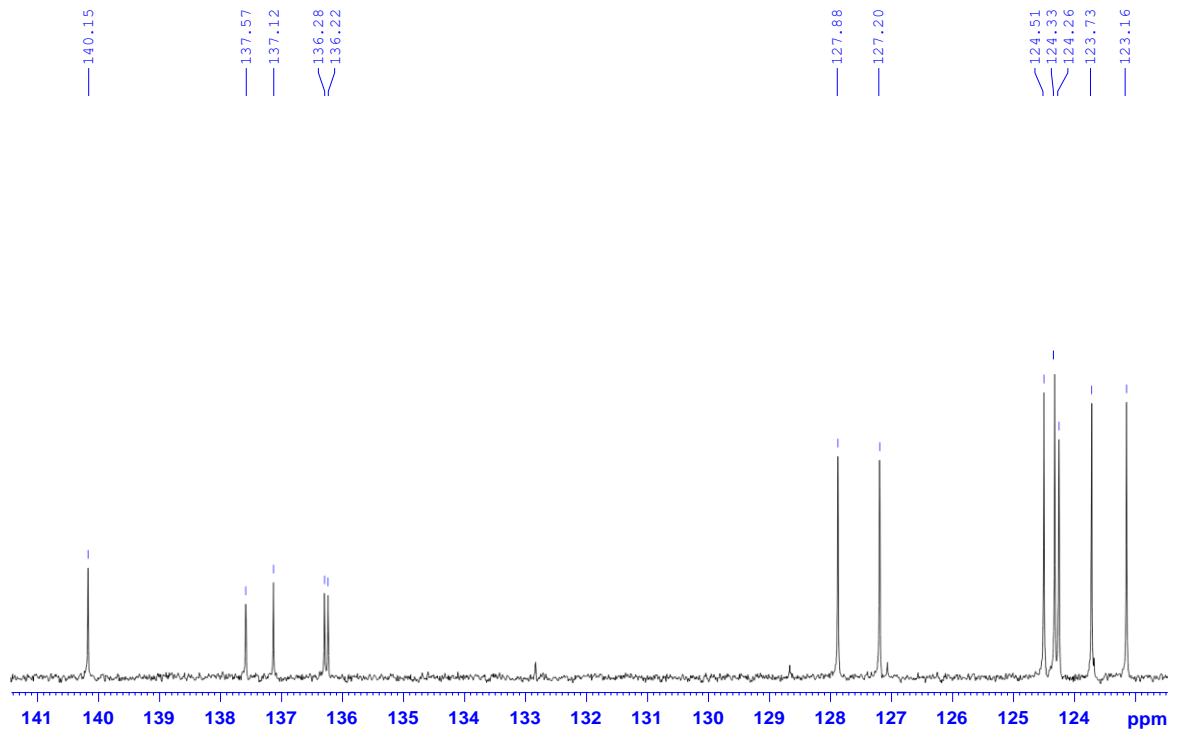


Phụ lục 7.2. Phổ ^{13}C -NMR giãn của hợp chất **CM7**

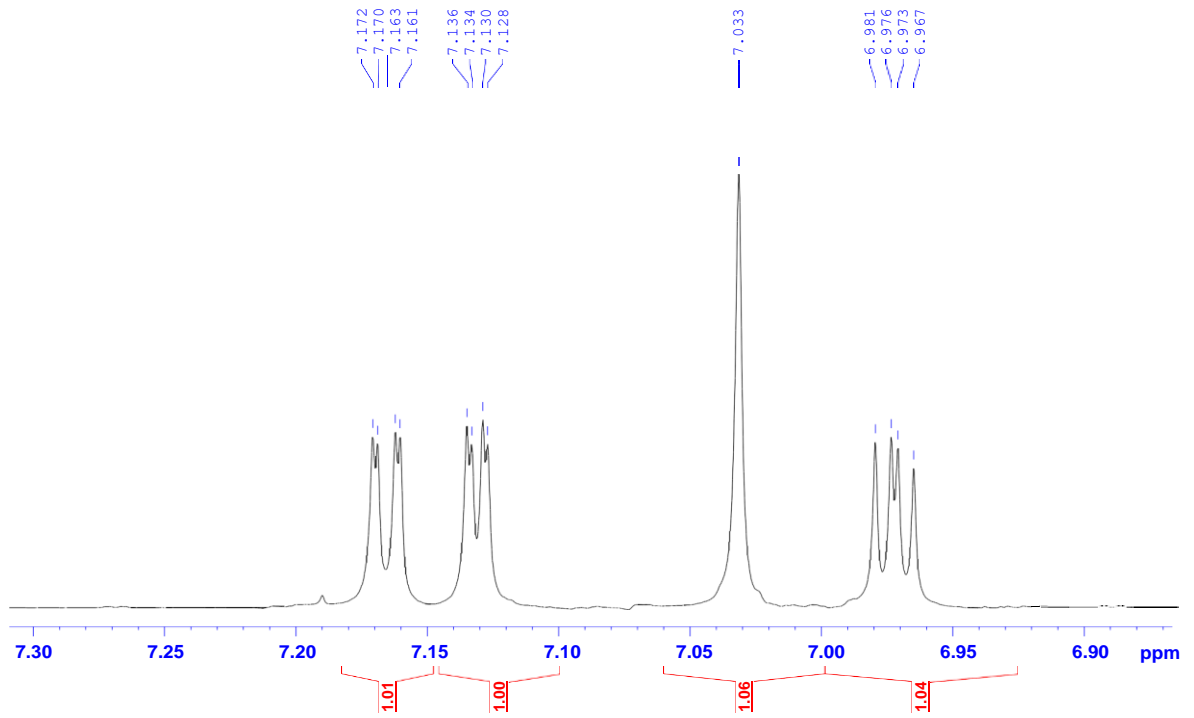
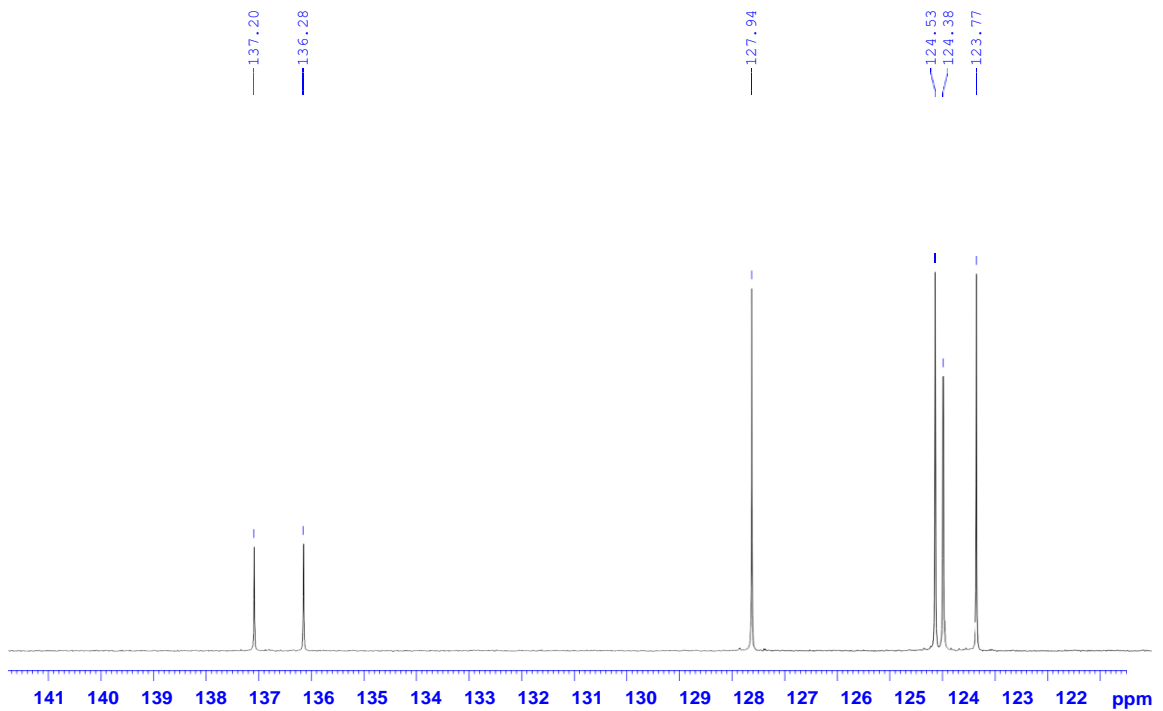
PHỤ LỤC 8.1 – 8.2: CÁC PHỔ CỦA HỢP CHẤT CM8



Phụ lục 8.1. Phổ $^1\text{H-NMR}$ giãn của hợp chất **CM8**



Phụ lục 8.2. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ giãn của hợp chất **CM8**

PHỤ LỤC 9.1 – 9.2: CÁC PHỔ CỦA HỢP CHẤT CM9Phụ lục 9.1. Phổ ¹H-NMR giản của hợp chất **CM9**Phụ lục 9.2. Phổ ¹³C-NMR giản của hợp chất **CM9**