

CÁC HỢP CHẤT FLAVONOID VÀ DIARYLHEPTANOID TỪ CÂY *CONAMOMUM RUBIDUM* LAMXAY & N.S.LÝ

Hoàng Thị Như Hạnh¹, Nguyễn Thị Ngọc Kiều², Hồ Thị Hoài Nhi², Hồ Việt Đức^{2*}

¹ Trường Đại học Nông lâm, Đại học Huế, 102 Phùng Hưng, Huế, Việt Nam

² Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế, 6 Ngô Quyền, Huế, Việt Nam

* Tác giả liên hệ Hồ Việt Đức <hvietduc@hueuni.edu.vn>

(Ngày nhận bài: 27-06-2023; Hoàn thành phản biện: 18-09-2023; Ngày chấp nhận đăng: 29-11-2023)

Tóm tắt. Năm hợp chất gồm hai dihydrochalcone, 2',6'-dihydroxy-4'-methoxydihydrochalcone (1), dihydroflavokawin B (2), một flavanone, pinocembrin (3) và hai diarylheptanoid, dihydroyashabushiketol (4), 5-methoxy-1,7-diphenyl-3-heptanone (5) đã được phân lập lần đầu tiên từ cao chiết *n*-hexane của loài *Conamomum rubidum*. Cấu trúc hóa học của chúng được xác định bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân và so sánh với các dữ kiện phổ đã công bố. Hoạt tính kháng viêm trên mô hình ức chế sản sinh NO và gây độc tế bào của các hợp chất đã được đánh giá. Theo đó, hợp chất 2, 4 và 5 ức chế sản sinh NO với các giá trị IC₅₀ trong khoảng từ 58,16 ± 3,02 đến 81,95 ± 2,87 μM. Hợp chất 1 ức chế tế bào ung thư phổi SK-LU-1 với giá trị IC₅₀ = 58,45 ± 2,26 μM.

Từ khóa: *Conamomum rubidum*, dihydrochalcone, pinocembrin, diarylheptanoid

Flavanoids and diarylheptanoids from *Conamomum rubidum* Lamxay & N.S.Lý

Hoang Thi Nhu Hanh¹, Nguyen Thi Ngoc Kieu², Ho Thi Hoai Nhi², Ho Viet Duc^{2*}

¹ University of Agriculture and Forestry, Hue University, 102 Phung Hung St., Hue, Vietnam

² University of Medicine and Pharmacy, Hue University, 6 Ngo Quyen St., Hue, Vietnam

* Correspondence to Ho Viet Duc <hvietduc@hueuni.edu.vn>

(Received: 27 July 2023; Revised: 18 September 2023; Accepted: 29 November 2023)

Abstract. Five compounds included two dihydrochalcones, 2',6'-dihydroxy-4'-methoxydihydrochalcone (1), dihydroflavokawin B (2), one flavanone, pinocembrin (3) and two diarylheptanoids, dihydroyashabushiketol (4), 5-methoxy-1,7-diphenyl-3-heptanone (5) were isolated for the first time from the whole plants of *Conamomum rubidum*. The structure of isolates were determined by a combination of spectroscopic analyses as well as by comparison with the reported spectroscopic data. Biological evaluations revealed that compounds 2, 4, and 5 inhibited NO production in RAW 264.7 cells with IC₅₀ values ranging from 58.16 ± 3.02 to 81.95 ± 2.87 μM. Compound 1 exhibited moderate cytotoxicity against the SK-LU-1 cells with IC₅₀ value of 58.45 ± 2.26 μM.

Keywords: *Conamomum rubidum*, dihydrochalcone, pinocembrin, diarylheptanoid

1 Mở đầu

Conamomum rubidum Lamxay & N.S.Lý là loài thảo mộc thuộc chi *Conamomum* được mô tả lần đầu tiên năm 2012 dưới tên gọi *Amomum rubidum*. Đây là loài nằm trong danh sách bị đe dọa tuyệt chủng, cần được bảo tồn [1]. Loài này được dùng để điều trị viêm, loét và sốt. Ngoài ra, các bộ phận khác của *C. rubidum* cũng được dùng trong điều trị nhiễm trùng [2].

Hiện nay chỉ có một vài nghiên cứu về thành phần và hoạt tính của tinh dầu *C. rubidum* được báo cáo. Cụ thể, tinh dầu thân rễ *C. rubidum* chứa các cấu tử chính gồm β -phellandrene (16,1%), limonene (14,4%) và δ -3-carene (13,9%). Về hoạt tính, tinh dầu cho thấy khả năng kháng khuẩn trên 2 chủng *E. coli* và *F. Oxysporum* với MIC là 50 mg/mL. Ngoài ra, tinh dầu thân rễ loài này cũng ức chế ấu trùng muỗi vằn *Ae. aegypti* với LC₅₀ là 22,85, 22,62 μ g/mL, LC₉₀ là 31,44, 31,03 μ g/mL tương ứng với 24 và 48h thử nghiệm [2],[3]. Thành phần chính của tinh dầu lá là 1,8-cineole (37,7%), δ -3-carene (19,5%) và limonene (16,3%) trong khi δ -3-carene (21,9%), limonene (17,8%) và β -phellandrene (14,6%) chiếm tỉ lệ lớn trong tinh dầu cành. Tinh dầu cành ức chế chủng *C. albicans* (MIC, 50 μ g/mL) trong khi cả hai đều ức chế *F. oxysporum* (MIC, 50 μ g/mL) và *P. aeruginosa* (MIC, 25,50 μ g/mL) [4].

Như vậy, chưa có nghiên cứu nào về phân lập và đánh giá hoạt tính của các hợp chất thứ cấp từ loài *C. rubidum*. Bài báo này lần đầu tiên mô tả về quá trình tách chiết, xác định cấu trúc và đánh giá hoạt tính kháng viêm, gây độc tế bào ung thư của 2',6'-dihydroxy-4'-methoxydihydrochalcone (1), dihydroflavokawin B (2), pinocembrin (3), dihydroyashabushiketol (4) và 5-methoxy-1,7-diphenyl-3-heptanone (5) từ cao chiết *n*-hexane của cây *C. rubidum*

2 Đối tượng và phương pháp

2.1 Đối tượng

Toàn cây *C. rubidum* được thu tại tỉnh Lâm Đồng vào tháng 8 năm 2022. Tên khoa học được giám định bởi TS. Lê Tuấn Anh, Viện Nghiên cứu Khoa học Miền Trung, Bảo tàng Thiên nhiên Việt Nam, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Tiêu bản có số hiệu CR-01 được lưu tại Khoa Dược, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.

2.2 Phương pháp

Chiết xuất và phân lập

Chiết cao toàn phần được thực hiện theo phương pháp ngâm chiết ở nhiệt độ phòng với methanol công nghiệp. Phương pháp chiết phân bố lỏng - lỏng, rắn - lỏng được dùng để tạo cao phân đoạn.

Sắc ký bản mỏng được thực hiện trên bản DC-Alufolien 60 F₂₅₄, và RP-18 F_{254S} (Merck). Phương pháp hiện vết bao gồm soi dưới đèn UV (254, 366 nm) hoặc dùng thuốc thử H₂SO₄ 10%. Sắc ký cột được thực hiện trên các chất hấp phụ Silica gel (40–63 μ m, Merck, Đức), Cosmosil 75C18-OPN (Nacalai Tesque Inc., Nhật Bản), YMC RP-18 (30–50 μ m, Fuji Silysia Chemical, Nhật Bản); Sephadex LH-20 (Sigma-Aldrich, Mỹ); Diaion HP-20 (Sigma-Aldrich, Mỹ).

Xác định cấu trúc

Cấu trúc của chất được thiết lập dựa vào phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-, ¹³C-NMR và HSQC kết hợp với so sánh với các dữ kiện phổ đã công bố. Phổ NMR được ghi trên máy Bruker Avance Neo 600 Spectrometer (Bruker, Massachusetts, USA). Dung môi đo mẫu là CDCl₃, TMS là chất chuẩn nội.

Đánh giá hoạt tính ức chế sản sinh NO và hoạt tính gây độc tế bào ung thư

Hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* của các hợp chất được đánh giá bằng phép thử Sulforhodamine B trên dòng tế bào SK-LU-1. Hoạt tính kháng viêm *in vitro* được đánh giá trên mô hình ức chế sản sinh NO của đại thực bào RAW 264.7 bị kích thích bởi lipopolysaccharide. Nồng độ NO₂ trong môi trường nuôi cấy, dùng làm chỉ thị cho sự hiện diện của NO, được xác định bằng phản ứng Griess. Quy trình của những thí nghiệm này đã được mô tả chi tiết trong các công bố trước đây của chúng tôi [5-7].

2.3 Chiết xuất, phân lập các hợp chất

Bột cây khô (2,0 kg) được ngâm ở nhiệt độ phòng bằng methanol (10 lít x 3 lần), cất loại dung môi dưới áp suất thấp thu được cao toàn phần (130 g). Phân tán cao chiết này vào nước rồi lần lượt chiết với *n*-hexane, ethyl acetate (EtOAc), cô loại dung môi thu được các cao chiết tương ứng là *n*-hexane (H, 24,7 g), EtOAc (E, 71,0 g) và cặn nước (W, 22,5 g).

Cao chiết H được tách thành H1-H6, bằng cột silica gel pha thường, rửa giải gradient bằng hỗn hợp *n*-hexane-EtOAc (100:0 → 0:100, v/v) và sau cùng bằng MeOH. Phân đoạn H1 có kết tủa trắng ngà, lọc rửa và kết tinh lại trong acetone thu được chất 2 (111 mg).

H5 (8,2 g) được loại nhựa bằng cột MCI 100% MeOH, sau đó được tách thành H5.1-H5.6 bằng cột silica gel pha thường, giải ly bằng *n*-hexane-acetone (8:1, v/v). Phân đoạn H5.2 (1,8 g) tiếp tục phân tách bằng cột pha đảo, rửa giải bằng hệ MeOH-nước (4:1, v/v), thu được 2 phân đoạn H5.2.1 và H5.2.2. Trong đó, phân đoạn H5.2.1 (1,3 g) xuất hiện kết tủa vàng nhạt, rửa và kết tinh lại trong *n*-hexane thu được 4 (850 mg). Phân đoạn H5.5 (450 mg) cũng xuất hiện tinh thể màu trắng ngà, tinh thể này được lọc rửa và kết tinh lại trong MeOH thu được 1 (174 mg). Tiếp đó, phân đoạn H5.6 (310 mg) được đưa lên cột RP-18, rửa giải

bằng hệ MeOH-nước (3:1, v/v) thu được 3 phân đoạn con là H5.6.1-H5.6.3. Phân đoạn H5.6.2 (10,5 mg) được tinh chế bằng cột Sephadex LH-20 với dung môi MeOH 100% thu được 3 (5,4 mg).

H3 (1,1 g) được tách bằng cột pha thường với hệ rửa giải *n*-hexane-acetone (30:1, v/v) thu được H3.1-H3.4. Phân đoạn H3.1 (448,6 mg) được đưa lên cột sephadex, rửa giải bằng 100% MeOH thu được H3.1.1- H3.1.3. Cuối cùng, phân đoạn H3.1.3 được phân tách trên cột silica gel pha đảo với hệ MeOH-nước (10:1, v/v) thu được 5 (6,4 mg).

3 Kết quả và thảo luận

Hợp chất 1 được phân lập ở dạng bột trắng ngà, tan tốt trong CHCl₃. Phổ ¹H-NMR chỉ ra các tín hiệu cộng hưởng đặc trưng của 1 nhóm phenyl [δ_{H} 7,29 (2H, m, H-2 & H-6); 7,25 (2H, m, H-3 & H-5) và 7,19 (1H, t, $J = 7,2$ Hz, H-4)], 1 nhân benzene thế 1, 2, 3, 5 [δ_{H} 5,93 (2H, s, H-3' & H-5')], 1 nhóm methoxy [δ_{H} 3,78 (3H, s)] và 2 nhóm methylene [δ_{H} 3,40 (2H, t, $J = 7,8$ Hz) và 3,02 (2H, t, $J = 7,8$ Hz)].

Phổ ¹³C-NMR và HSQC của 1 thể hiện tín hiệu của 16 carbon [1 nhóm methoxy (δ_{C} 55,5), 2 nhóm methylene (δ_{C} 45,6 và 30,6), 7 nhóm methine của các liên kết đôi [δ_{C} 128,5 (2CH); 128,4 (2CH); 126,0; 94,4 (2CH)] và 6 carbon bậc bốn [δ_{C} 204,6; 165,6 (3C); 141,7; 104,9]]. Dựa vào giá trị δ_{C} có thể dự đoán sự hiện diện của 1 nhóm carbonyl (δ_{C} 204,6) và C_{sp²} mang oxy (δ_{C} 165,6). Dữ kiện phổ trên gợi ý 1 là một dihydrochalcone. Tiếp tục đối chiếu với tài liệu [8], hợp chất này được khẳng định là 2',6'-dihydroxy-4'-methoxydihydrochalcone (Hình 1).

Hợp chất 2 được tách ra ở dạng bột trắng. Nhìn chung, dữ liệu phổ NMR của 2 rất giống với 1 (Bảng 1). Điểm khác biệt chính là 2 có nhiều hơn 1 một nhóm methoxy (δ_{C} 55,5; δ_{H} 3,81). Sự hiện diện của nhóm methoxy tại C-2' làm cấu trúc vòng thơm mất đối xứng, do đó tín hiệu cộng

hường của H-3' và H-5' tách biệt tại δ_{H} 6,07 (d, $J = 2,4$ Hz) và 5,92 (d, $J = 2,4$ Hz). Ngoài ra, tín hiệu singlet ở trường thấp (δ_{H} 14,0) phù hợp với nhóm 6'-OH tham gia tạo liên kết hydro với nhóm

carbonyl. Do vậy, chất **2** được xác định là 6'-hydroxy-2',4'-dimethoxydihydrochalcone, hay còn được gọi là dihydroflavokawin B [9].

Bảng 1. Số liệu phổ NMR của **1–2** và chất tham khảo [đo trong CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)]

C	1			C	2		
	$\delta^{\#}$	δ^{a}	$\delta_{\text{H}}^{\text{b}}$		$\delta^{\#}$	δ^{a}	$\delta_{\text{H}}^{\text{b}}$
1	141,79	141,7 s	–	1	141,7	141,7 s	–
2	128,56	128,4 d	7,29 m	2	128,3	128,4 d	7,29 m
3	129,40	128,5 d	7,25 m	3	128,3	128,4 d	7,24 m
4	126,10	126,0 d	7,19 t (7,2)	4	125,9	125,9 d	7,20 t (7,2)
5	129,40	128,5 d	7,25 m	5	128,3	128,4 d	7,24 m
6	128,56	128,4 d	7,29 m	6	128,3	128,4 d	7,29 m
7	30,69	30,6 t	3,02 t (7,8)	7	30,7	30,7 t	2,99 t (7,8)
8	45,76	45,6 t	3,40 t (7,8)	8	45,7	45,7 t	3,32 t (7,8)
9	204,74	204,6 s	–	9	204,3	204,5 s	–
1'	104,95	104,9 s	–	1'	105,7	105,8 s	–
2'	165,71	165,6 s	–	2'	165,9	166,0 s	–
3'	94,48	94,4 d	5,93 s	3'	90,8	90,9 d	5,92 d (2,4)
4'	165,71	165,6 s	–	4'	167,5	167,7 s	–
5'	94,48	94,4 d	5,93 s	5'	93,0	93,7 d	6,07 d (2,4)
6'	165,71	165,6 s	–	6'	162,6	162,7 s	–
4'-OCH ₃	55,65	55,5 q	3,78 s	4'-OCH ₃	55,5	55,6 q	3,83 s
2'-OCH ₃					55,5	55,5 q	3,81 s
6'-OH					–	–	14,0 s

$\delta^{\#}$ của 2',6'-dihydroxy-4'-methoxydihydrochalcone [16], $\delta^{\#}$ của dihydroflavokawin B [17], ^a150 MHz, ^b600 MHz

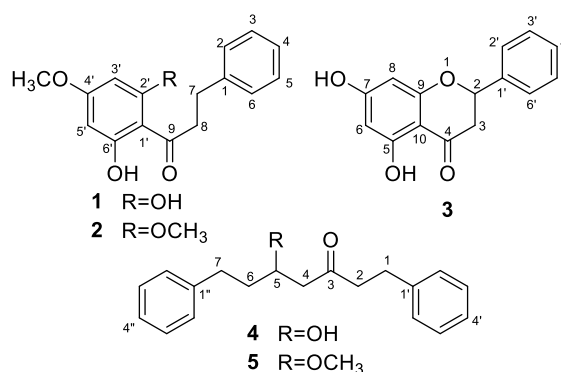
Phổ ¹H-NMR của **3** có tín hiệu cộng hưởng của 1 nhóm OH tạo liên kết hydro [δ_{H} 12,3 (s)]; 1 nhóm phenyl [δ_{H} 7,45 (4H, m); 7,38 (1H, m)]; 2 proton meta [δ_{H} 6,01 và 6,00 (d, $J = 2,4$ Hz)]. Tín hiệu của nhóm oxymethine [δ_{H} 5,43 (1H, dd, $J = 13,2$; 3,0 Hz)] và 1 nhóm methylene [δ_{H} 3,08 (1H, dd, $J = 17,4$; 13,2 Hz) và 2,83 (1H, dd, $J = 17,4$; 3,0 Hz)] cũng được ghi nhận (Bảng 2).

Phổ ¹³C-NMR của **3** thể hiện các đặc trưng của khung flavanone. Cụ thể, trên phổ có tín hiệu của 1 nhóm carbonyl (δ 195,7), 3 carbon sp² mang oxy (δ 164,7; 164,4; 163,2); 1 nhóm phenyl [δ 138,4; 128,9 (3CH); 126,2 (2CH)]; 1 nhóm oxymethine (δ 79,2) và 1 nhóm methylene (δ 43,4). Kết hợp với tài liệu [10], **3** được kết luận là pinocembrin.

Hợp chất **4** là chất bột, màu vàng nhạt. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của chất này được chia thành 2 vùng tín hiệu tách biệt. Vùng trường thấp có tín hiệu cộng hưởng của 10 proton thơm đặc trưng cho 2 nhóm phenyl [δ_{H} 7,27 (4H, m); 7,18 (6H, m)]. Vùng trường cao có tín hiệu của 1 nhóm carbinol tại δ_{H} 4,04 (1H, m), trong khi tín hiệu của 5 nhóm methylene cộng hưởng trong khoảng δ_{H} 1,6-2,1 (10H).

Phổ HSQC và $^{13}\text{C-NMR}$ cho biết **4** có 19 carbon, bao gồm: 5 CH_2 (δ 49,3; 45,0; 38,1; 31,8; 29,5); 11 CH [δ 128,6 (2C); 128,5 (2C); 128,4 (2C); 128,3 (2C); 126,2; 125,9; 66,9] và 3 carbon bậc bốn (δ 211,0; 141,8; 140,7). Trong đó, tín hiệu tại δ 211,0 thuộc về nhóm carbonyl, các tín hiệu δ trong khoảng từ 125,9 – 141,8 là của 2 nhân benzene và tín hiệu tại δ 66,4 đặc trưng cho nhóm carbinol. Các dữ kiện phổ NMR chứng tỏ **4** là một diarylheptanoid chứa nhóm ketone và hydroxyl. Hợp chất này được xác định là 5-hydroxy-1,7-diphenyl-3-heptanone, còn được gọi là dihydroyashabushiketol sau khi so sánh với tài liệu [11].

Hợp chất **5** là chất bột vàng nhạt. Dữ kiện phổ của hợp chất này có sự tương đồng với **4**, ngoại trừ sự hiện diện của 1 nhóm methoxy [δ 57,0; δ_{H} 3,30 (3H, s)] (Bảng 3). So sánh phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của **5** và **4** ta thấy sự khác biệt đáng kể ở tín hiệu của C-5 và của các carbon lân cận [δ 5/4: 76,7/66,9 (C-5); 45,7/49,3 (C-4); 35,7/38,1 (C-6)]. Do vậy, có thể dự đoán nhóm OCH_3 gắn ở C-5 thay cho nhóm OH. Tiếp tục đối chiếu với tài liệu [12] cho phép kết luận **5** là 5-methoxy-1,7-diphenyl-3-heptanone.



Hình 1. Cấu trúc hóa học của các chất phân lập từ cây *Conamomum rubidum*

Bảng 2. Số liệu phổ NMR của **3** và chất tham khảo [đo trong CDCl_3 , δ (ppm), J (Hz)]

C	$\delta^{\#}$ (Đo trong acetone- d_6)	δ^a	δ_{H}^b
2	79,9	79,2	5,43 dd (13,2; 3,0)
3	43,4	43,4	3,08 dd (17,4; 13,2); 2,83 dd (17,4; 3,0)
4	196,7	195,7	–
5	165,2	164,4	–
6	95,9	96,8	6,01 d (2,4)
7	167,4	164,7	–
8	97,0	95,5	6,00 d (2,4)
9	164,1	163,2	–
10	103,2	103,2	–
1'	140,0	138,4	–
2'	127,2	126,2	7,45 m
3'	129,4	128,9	7,45 m
4'	129,3	128,9	7,38 m

5'	129,4	128,9	7,45 m
6'	127,2	126,2	7,45 m
5-OH	–	–	12,03 s
7-OH	–	–	6,06 brs

δ^s của pinocembrin [18], ^a150 MHz, ^b600 MHz

Bảng 3. Số liệu phổ NMR của 4-5 và chất tham khảo [đo trong CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)]

C	4			C	5		
	δ^s	δ^a	δ_H^b		δ^s	δ^a	δ_H^b
1	31,7	29,5* t	2,89 t (7,8)	1	29,5	29,6 t	2,89 t (7,8)
2	44,2	45,0 t	2,74 t (7,8)	2	45,3	45,4 t	2,75 t (7,8)
3	210,7	211,0 s	–	3	208,2	208,5 s	–
4	49,2	49,3 t	2,55 dd (17,4; 3,6) 2,52 (17,4; 2,4)	4	47,3	47,5 t	2,70 dd (15,6; 7,2) 2,45 (15,6; 4,8)
5	66,7	66,9 d	4,04 m	5	76,5	76,7 d	3,70 m
6	38,1	38,1 t	1,80 m/1,67 m	6	35,6	35,7 t	1,79 m/1,67 m
7	29,4	31,8* t	2,78 m/2,66 m	7	31,3	31,4 t	2,67 m/2,63 m
1'	141,7	141,8 s	–	1'	140,9	141,0 s	–
2'	128,1	128,6 d	7,27 m	2'	128,2	128,9 d	7,27 m
3'	128,2	128,4 d	7,18 m	3'	128,2	128,4 d	7,17 m
4'	126,0	126,2 d	7,18 m	4'	125,9	126,1 d	7,17 m
5'	128,2	128,4 d	7,18 m	5'	128,2	128,4 d	7,17 m
6'	128,1	128,6 d	7,27 m	6'	128,2	128,9 d	7,27 m
1''	140,5	140,7 s	–	1''	141,7	141,9 s	–
2''	128,2	128,5 d	7,27 m	2''	128,2	128,5 d	7,27 m
3''	128,1	128,3 d	7,18 m	3''	128,2	128,4 d	7,17 m
4''	125,7	125,9 d	7,18 m	4''	125,7	125,9 d	7,17 m
5''	128,1	128,3 d	7,18 m	5''	128,2	128,4 d	7,17 m
6''	128,2	128,5 d	7,27 m	6''	128,2	128,5 d	7,27 m
5-OH	–	–	3,03 d (3,0)	5-OMe	56,9	57,0 q	3,30 s

δ^s của dihydroyashabushiketol [19], δ^s của 5-methoxy-1,7-diphenyl-3-heptanone [20], ^a150 MHz, ^b600 MHz, *tín hiệu được gán lại dựa vào việc so sánh với các tài liệu đã công bố.

Bảng 4. Hoạt tính ức chế sản sinh NO của **1, 2, 4** và **5** từ cây *Conamomum rubidum*

Nồng độ (μM)	1	2	4	5	Dexamethasone (đối chứng dương)
	% ức chế NO				
100	91,09	66,15	77,05	87,19	84,11
20	18,67	13,44	21,06	18,50	52,02
4	7,77	11,05	14,63	11,07	37,77
0,8	2,69	9,11	9,26	4,36	28,23
IC₅₀ \pm SD	Không xác định	81,95 \pm 2,87	62,59 \pm 1,98	58,16 \pm 3,02	16,32 \pm 1,46

Bảng 5. Hoạt tính gây độc tế bào của **1, 2, 4** và **5** trên dòng SK-LU-1

Nồng độ (μM)	1	2	4	5	Ellipticine (đối chứng dương)
	% ức chế				
100	89,84	34,13	48,12	41,21	85,86
20	15,13	21,35	6,83	21,60	78,43
4	2,28	9,84	2,45	9,26	48,50
0,8	-0,46	5,46	-0,13	0,33	22,61
IC₅₀ \pm SD	58,45 \pm 2,26	>100	>100	>100	0,47 \pm 0,03

Hoạt tính ức chế sự sản sinh NO của các chất đã phân lập (ngoại trừ **3**) được thử nghiệm bằng phương pháp Griess. Ở nồng độ 100 μM , hợp chất **1** có độc tính mạnh với tế bào RAW 264.7 với % tế bào sống chỉ đạt 45,29%. Các hợp chất còn lại (**2, 4** và **5**) có độc tính không đáng kể (% tế bào sống lần lượt là 99,81; 100,02 và 81,06) [13-15]. Số liệu ở Bảng 4 cho thấy **2, 4** và **5** ức chế sản sinh NO với giá trị IC₅₀ trong khoảng 58,16 – 81,95 μM . Riêng hợp chất **1** không xác định được IC₅₀ do khi nâng nồng độ mẫu thử thì tế bào bị chết.

Kết quả thử nghiệm gây độc tế bào của **1, 2, 4**, và **5** với dòng SK-LU-1 (Bảng 5) cho thấy, chỉ hợp chất **1** thể hiện hoạt tính ức chế (IC₅₀ = 58,45 \pm 2,26 μM), các hợp chất còn lại không thể hiện hoạt tính (IC₅₀ > 100 μM). Hơn nữa, dựa vào khả năng ức chế của hợp chất **1** (tại nồng độ 100 μM) đối với tế bào RAW 264.7 (% ức chế = 54,71) và SK-LU-1 (% ức chế = 89,94) phần nào cho thấy hợp

chất này có độc tính chọn lọc đối với tế bào ung thư so với tế bào miễn dịch.

Trong nghiên cứu này, hoạt tính của pinocembrin (**3**) không được thử vì đây là một flavanone khá phổ biến trong thực vật, hiện diện trong nhiều loài thuộc họ Piperaceae, Lauraceae và Asteraceae. Ngoài ra, hợp chất này cũng đã được nghiên cứu nhiều về hoạt tính kháng viêm cũng như hoạt tính gây độc tế bào ung thư. Chẳng hạn, pinocembrin cho thấy hoạt tính kháng viêm trên mô hình chuột bị phù chân bởi tế bào hồng cầu của cừu và tổn thương phổi cấp tính ở chuột do LPS gây ra với các giá trị IC₅₀ lần lượt là 12,6 và 28 μM . Ngoài ra, pinocembrin cũng có khả năng gây độc trên các dòng tế bào ung thư đại tràng bao gồm HCT-116 (IC₅₀ = 26,33 – 143,09 $\mu\text{g}/\text{mL}$) và HT-29 (IC₅₀ = 1,6 – 13,6 μM), ung thư bạch cầu HL-60 (IC₅₀ < 100 ng/mL) [16].

4 Kết luận

2',6'-Dihydroxy-4'-methoxydihydrochalcone (1), dihydroflavokawin B (2), pinocembrin (3), dihydroyashabushiketol (4) và 5-methoxy-1,7-diphenyl-3-heptanone (5) đã được chiết tách, tinh chế và xác định cấu trúc hóa học lần đầu tiên từ cao chiết *n*-hexane của cây *Conamomum rubidum*. Trong đó, các hợp chất 2, 4 và 5 có tác dụng ức chế sản sinh NO (IC₅₀ từ 58,16 ± 3,02 đến 81,95 ± 2,87 μM), hợp chất 1 ức chế dòng tế bào ung thư SK-LU-1 với IC₅₀ = 58,45 ± 2,26 μM.

Thông tin tài trợ

Công trình được thực hiện với sự tài trợ kinh phí của Đại học Huế (Mã số đề tài: DHH2023-04-197)

Tài liệu tham khảo

1. Lamxay V, Newman MF. A revision of *Amomum* (Zingiberaceae) in Cambodia, Laos and Vietnam. *Edinburgh Journal of Botany*. 2012;69(1):99-206.
2. Huong LT, Viet NT, Sam LN, Giang CN, Hung NH, Dai DN, et al. Antimicrobial activity of essential oil from the rhizomes of *Amomum rubidum* growing in Vietnam. *American Journal of Essential Oils and Natural Products*. 2019;7(4):11-14.
3. Huong LT, Sam LN, Giang CN, Dai DN, Ogunwande IA. Chemical composition and larvicidal activity of essential oil from the rhizomes of *Amomum rubidum* growing in Vietnam. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 2020;23(2):405-413.
4. Huong LT, Viet NT, Sam LN, Giang CN, Hung NH, Dai DN, et al. Antimicrobial activity of the essential oils from the leaves and stems of *Amomum rubidum* Lamxay & N. S. Lý. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat*. 2021;20(1):81-89.
5. Ho DV, Kodama T, Le HT, Phan KV, Do TT, Bui TH, et al. A new polyoxygenated cyclohexene and a new megastigmane glycoside from *Uvaria grandiflora*. *Bioorg Med Chem Lett*. 2015;25(16):3246-3250.
6. Ho VD, Hoang T, Vo QH, Phan VK, Le TA, Pham VT, et al. Cycloartane-type triterpene glycosides anopanins A-C with monoacyldigalactosylglycerols from *Anodendron paniculatum*. *Phytochemistry*. 2017;144:113-118.
7. Nguyen KV, Ho DV, Nguyen HM, Do TT, Phan KV, Morita H, et al. chiro-Inositol derivatives from *Chisocheton paniculatus* showing inhibition of nitric oxide production. *Journal of Natural Products*. 2020;83(4):1201-1206.
8. Kartika R, Sudrajat, Bustanussalam, Simanjuntak P. Hydrochalcone compounds from Indonesian medicinal plant, "Sirih Hutan", *Piper aduncum* (Piperaceae). *Rasayan Journal of Chemistry*. 2019;12(3):1022-1026.
9. Itokawa H, Morita M, Mihashi S. Phenolic compounds from the rhizomes of *Alpinia speciosa*. *Phytochemistry*. 1981;20(11):2503-2506.
10. Hai NX, Phong LQ, Mai NTT, Nhan NT. Flavanones from the rhizomes of *Boesenbergia pandurata*. *VNUHCM Journal of Natural Sciences*. 2018;2(4):62-67.
11. Itokawa H, Morita M, Mihashi S. Two new diarylheptanoids from *Alpinia officinarum* Hance. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1981;29(8):2383-2385.
12. Itokawa H, Morita H, Midorikawa I, Aiyama R, Morita M. Diarylheptanoids from the rhizome of *Alpinia officinarum* Hance. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1985;33(11):4889-4893.
13. Ng RFL, Abidin NZ, Shuib AS, Ali DAI. Inhibition of nitric oxide production by *Solanum melongena* and *Solanum macrocarpon* on RAW 264.7 cells. *Frontiers in Life Science*. 2015;8(3):241-248
14. Wahyuni FS, Ali DAI, Lajis NH, Dachriyanus. Anti-inflammatory activity of isolated compounds from the stem bark of *Garcinia cowa* Roxb. *Pharmacognosy Journal*. 2017;9(1):55-57.
15. Albaayit SFA, Al-Khafaji ASK, Alnaimy HS. In vitro macrophage nitric oxide and interleukin-1 beta suppression by *Moringa peregrina* seed. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;16(3):362-365.
16. Rasul A, Millimouno FM, Ali Eltayb W, Ali M, Li J, Li X. Pinocembrin: a novel natural compound with versatile pharmacological and biological activities. *BioMed Research International*. 2013;379850.