

AN OVERVIEW OF NATURAL SOURCES AND SYNTHETIC APPROACHES OF INDIRUBIN

Nguyen Thi Nga¹ Nguyen Duc Thien²

Vo Thi Minh Huyen³ Nguyen Thi Phuong Thao⁴ Duong Tien Anh⁵

^{1, 2, 3, 4, 5}Hanoi University of Pharmacy

Email: nganguyen01.hup@gmail.com¹; nguyenducthienhsgs@gmail.com²;

huyenvo2804@gmail.com³; npt08042003@gmail.com⁴; anhdt@hup.edu.vn⁵

Received: 11/8/2025; Reviewed: 20/8/2025; Revised: 3/9/2025; Accepted: 29/9/2025

DOI: <https://doi.org/10.58902/tcnckhpt.v4i3.268>

Abstract: Indirubin is the key active component of two traditional Chinese medicinal formulations, Danggui Longhui Wan and Qingdai. Since the 1980s, indirubin has been used in clinical practice to treat chronic myelocytic leukemia (CML). However, due to its limited pharmacokinetic properties and efficacy, numerous indirubin derivatives have been designed and synthesized to enhance its pharmacological profiles. The aim of this review was to provide a comprehensive summary of the natural and synthetic sources of indirubin and its derivatives. Our investigation revealed that indirubin-based compounds can be extracted from a variety of plants, mollusks, and recombinant bacteria. Additionally, indirubin derivatives can be synthesized by biological and chemical pathways, with isatin and indole derivatives serving as starting materials. Among them, the enzyme-based method shows promise for industrial production of indirubins in the foreseeable future.

Keywords: Danggui Longhui Wan; Indirubin; Natural Origin; Synthetic Methods; Qingdai.

1. Đặt vấn đề

Thuốc nhuộm indigo từ lâu đã được sử dụng trong công nghiệp nhuộm vải, loại thuốc nhuộm này chứa hợp chất indigo và một lượng nhỏ indirubin. Trong đó, indirubin được quan tâm nhiều hơn vào những năm 1990 sau khi hợp chất này được xác định là hoạt chất đem lại tác dụng được lý chính cho bài thuốc cổ truyền của Trung Quốc có tên “Danggui Longhui Wan”, từ lâu được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy mạn (CML) (Jautelat et al., 2005). Indirubin về sau tiếp tục được khám phá thêm về tác dụng sinh học như điều trị bệnh tự miễn, viêm đại tràng, chống viêm và chống virus (Gaboriaud-Kolar et al., 2015; Mok et al., 2014). Kết quả khả quan về tác dụng sinh học của các indirubin đã thúc đẩy những nghiên cứu mới về chiết xuất, phân lập và tổng hợp nhóm chất này. Indirubin được chiết xuất từ nhiều họ thực vật khác nhau như *Indigofera tinctoria*, *Lonchocarpus cyanesceus*, *Polygonum tinctorium*, *Isatis tinctoria*, nhưng hàm lượng trong cây không phải lúc nào cũng cao và còn phụ thuộc vào khí hậu, mùa vụ (Gilbert et al., 2004). Phương pháp tổng hợp hóa học từ các nguồn nguyên liệu có sẵn cho phép sản xuất indirubin trên quy mô hàng tấn, tuy nhiên còn hạn chế do

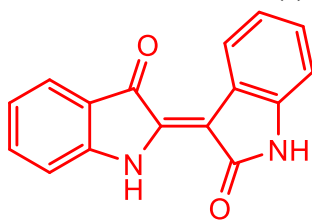
phụ thuộc vào các hóa chất độc hại và không thân thiện với môi trường. Bên cạnh đó, hướng cải tiến các enzym và vi sinh vật trong sinh tổng hợp indirubin cũng đang được nhiều nhà khoa học nghiên cứu, nhưng hầu hết các quy trình đã được công bố đều có nguyên liệu đầu vào đắt tiền và có thể gây ức chế sự phát triển của tế bào vi sinh vật (Du et al., 2018; Jiang et al., 2025). Các phương pháp sản xuất indirubin hiện vẫn còn nhiều tiềm năng để khai thác và phát triển, đặc biệt là hai hướng tổng hợp hóa học và sinh tổng hợp. Do đó, cần có một cái nhìn tổng quát về những công trình nghiên cứu phương pháp chiết xuất và tổng hợp indirubin. Nghiên cứu tổng quan này được thực hiện với mục tiêu trình bày về nguồn gốc tự nhiên cũng như các phương pháp tổng hợp indirubin và các dẫn chất, từ đó đưa ra một hướng tiếp cận mới về nhóm chất có giá trị y học cao này.

2. Tổng quan nghiên cứu

Indirubin là một alkaloid có nguồn gốc tự nhiên, có mặt trong hai bài thuốc Đông y cổ truyền Quindai (Thanh Đại) và Danggui Longhui Wan (Đương Quy Long Hội Hoàn). Quindai, hay *Indigo naturalis*, từ lâu được sử dụng để chống viêm, nhiễm trùng, cầm máu và có hiệu quả lâm sàng rất tốt trong điều trị vẩy nến, bệnh bạch cầu

và viêm loét đại tràng. Quindai chứa hàm lượng cao indigo, tuy nhiên indirubin lại là đồng phân được cho là đem lại dược tính dù chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ trong hỗn hợp (Qi-yue et al., 2020a; Sugimoto et al., 2016). Indirubin còn là thành phần hoạt chất chính của Danggui Longhui Wan, được sử dụng để điều trị CML, đem lại hiệu quả rõ rệt trên lâm sàng, tương đương với các thuốc điều trị CML phổ biến là busulfan và hydroxyurea (J. Han, 1988; Xiao et al., 2002). Các nghiên cứu về cơ chế phân tử đã chứng minh indirubin và dẫn chất có tác dụng chống ung thư nhờ ức chế các kinase như Aurora kinase, GSK-3 β (glycogen synthase kinase 3 beta) và CDK (cyclin-dependent kinases) (Gaboriaud-Kolar et al., 2015; Hoessel et al., 1999). Tiềm năng điều trị trên đã thúc đẩy các nhà khoa học tìm ra quy trình chiết xuất mới nhằm tăng hiệu suất và độ tinh khiết của indirubin từ các nguồn nguyên liệu tự nhiên. Song song với việc phát triển các phương pháp chiết xuất từ thực vật với hiệu suất và độ tinh khiết cao, nhiều nghiên cứu về tổng hợp hóa học và sinh tổng hợp các indirubin đi từ những nguyên liệu đầu đơn giản, sẵn có cũng đã được tiến hành. Mục tiêu của bài tổng quan này nhằm tổng hợp các tài liệu về nguồn gốc tự nhiên của indirubin cũng như các phương pháp chiết xuất và tinh chế đã được công bố, các phương pháp sinh tổng hợp và tổng hợp hóa học của indirubin, từ đó thúc đẩy các nghiên cứu về sản xuất indirubin với hiệu suất cao và ứng dụng

Hình 1. Cấu trúc của indirubin (1) và indigo (2)



1
Indirubin

Indigo naturalis (Qingdai) là chất bột khô hoặc bột nhão có màu xanh thẫm, được chiết xuất từ lá và thân của một số loài thực vật như *Baphicacanthus cusia* (Nees) Bremek, *Indigofera suffruticosa* Mill, *Polygonum tinctorium* Ait và *Isatis indigotica* Fort. Theo y học cổ truyền Trung Hoa, Qingdai có tác dụng thanh nhiệt, giải độc, tắt phong, trừ kinh, được sử dụng để trị các bệnh như sốt, ho ra máu, co giật ở trẻ em, loét miệng và viêm

các dẫn chất có tác dụng sinh học tiềm năng để đưa vào điều trị ung thư và các bệnh lý kể trên.

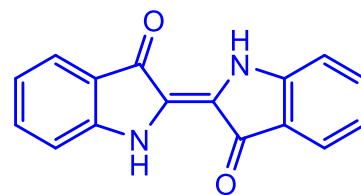
3. Phương pháp nghiên cứu

Bài báo sử dụng các cơ sở dữ liệu trực tuyến như PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) để tìm kiếm những nghiên cứu và tài liệu được công bố từ năm 1821 cho đến năm 2025 về nguồn gốc tự nhiên, phương pháp chiết xuất, phương pháp sinh tổng hợp và tổng hợp hóa học của indirubin. Các từ khóa được sử dụng để tìm kiếm bao gồm: Indirubin; Quindai; Dangui Longhui Wan; Indigo naturalis Synthesis approaches; Biosynthesis; Extraction method; Purification. Các thông tin thu thập được sắp xếp thành 3 nội dung chính: Nguồn gốc chiết tách indirubin từ tự nhiên, các phương pháp sinh tổng hợp indirubin và các phương pháp tổng hợp hóa học indirubin.

4. Kết quả nghiên cứu

4.1. Nguồn gốc trong tự nhiên

Indirubin (3Z)-3-(3-oxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yliden)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on) là một đồng phân màu đỏ ổn định của indigo, có cấu trúc gồm 2 vòng indol nối với nhau thông qua liên kết đôi ở vị trí 3 và 2' (3,2'-bisindol) (Hình 1). Đây là thành phần hoạt chất quan trọng có trong hai bài thuốc của y học cổ truyền Trung Hoa là Qingdai (Indigo naturalis) (Tang & Eisenbrand, 1992) và Danggui Longhui Wan (Xiao & Hao, 2006).



2
Indigo

1992). Trong những năm gần đây, nhiều tác dụng dược lý của bài thuốc này đã được tìm ra như chống oxy hóa, chống viêm, kháng khuẩn, kháng virus, điều hòa miễn dịch và chống ung thư. Bài thuốc này được sử dụng trong lâm sàng với các chỉ định trên một số bệnh như tổn thương phổi cấp, viêm ruột mạn tính, ung thư da, bạch cầu cấp tiền tủy bào (APL), vẩy nến và viêm loét đại trực tràng (Qi-yue et al., 2020b). Danggui Longhui Wan là bài thuốc chứa 11 thành phần dược liệu (Guo,

1983), trong đó, các nhà khoa học đã khám phá ra thành phần đem lại tác dụng điều trị CML chủ yếu là *Indigofera tinctoria* L. Các nghiên cứu tiếp theo cũng chỉ ra rằng indirubin là thành phần hoạt chất chiếm tỷ lệ nhỏ trong cây nhưng đem lại tác dụng được lý chính trong điều trị CML.

Trong tự nhiên, indirubin và đồng phân indigo có mặt trong hơn 200 loài thực vật thuộc nhiều họ khác nhau, tiêu biểu có thể kể đến như tùng lam (*Isatis tinctoria* L.), nghệ chàm (*Polygonum*

tinctorium Ait.), chàm lá nhỏ (*Indigofera tinctoria* L.), chàm mè (*Strobilanthes cusia* (Ness) Kuntze) và lòng mức nhuộm (*Wrightia tinctoria* (Roxb.) R.Br.) (Jenny Balfour-Paul, 1998) (Hình 2). Ngoài ra, indirubin còn có mặt trong tím Tyrian (một loại thuốc nhuộm có nguồn gốc từ ốc biển) (Vougiannopoulou & Skaltsounis, 2012), từ nước tiểu người (Adachi et al., 2001) và từ một số loài vi khuẩn (G. H. Han et al., 2012).

Hình 2. Từ trái sang phải: *Isatis tinctoria* L., *Wrightia tinctoria* (Roxb.) R.Br., *Indigofera tinctoria* L. (Edwards, 1821; Masclef, 1893)



4.2. Các phương pháp chiết tách và tổng hợp

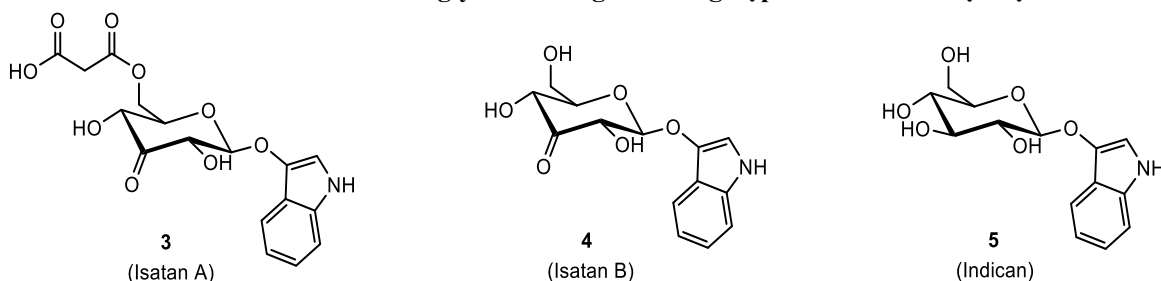
4.2.1. Chiết tách từ tự nhiên

4.2.1.1. Từ thực vật

Indirubin và các indigoid khác thường được tìm thấy trong lá và thân các loài thực vật thuộc chi *Isatis* (họ Brassicaceae), *Polygonum* (họ Polygonaceae), *Wrightia* (họ Apocynaceae) và *Indigofera* (họ Fabaceae) (Vougiannopoulou & Skaltsounis, 2012). Những nghiên cứu gần đây

cho thấy, dưới tác động của nhiệt và ánh sáng trong quá trình xử lý nguyên liệu làm thuốc nhuộm, indirubin có thể được tạo thành nhờ phản ứng dime hóa các dẫn chất indol glycosid như isatan A (3), isatan B (4) hay indican (5). Hàm lượng các tiền chất này trong lá và thân cây phụ thuộc vào phương pháp xử lý nguyên liệu thô sau khi thu hoạch, bao gồm sấy đông khô, sấy ở nhiệt độ thường hoặc trong lò sấy (Oberthür et al., 2004).

Hình 3. Cấu trúc các tiền chất indol glycosid trong sinh tổng hợp indirubin từ thực vật



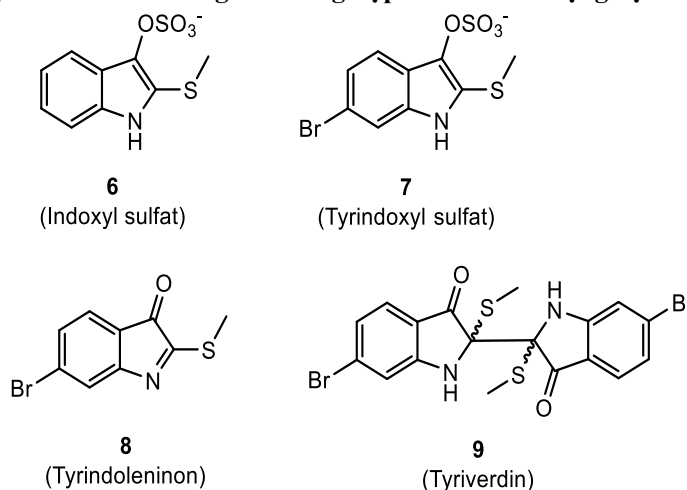
Indirubin có thể được tách chiết từ thực vật bằng các phương pháp khác nhau như sắc ký ngược dòng tốc độ cao (HSCCC) (Lü et al., 2012), sắc ký nhanh pha đảo (Huang et al., 2016) hay chiết bằng chất lỏng siêu tới hạn (Chen et al.,

2011). Lü và cộng sự (2012) đã sử dụng sắc ký ngược dòng tốc độ cao để tách riêng indigo và indirubin từ lá cây Tùng lam (*Isatis tinctoria* L.). Kết quả cho thấy ở 30°C, khi sử dụng hệ dung môi hai pha *n*-hexan : ethyl acetat : ethanol : nước

(1:1:1:1), tốc độ dòng 1,5 ml/phút, indigo và indirubin được tách riêng khỏi nhau với hiệu suất và độ tinh khiết cao (> 98,0%) (Lü et al., 2012). Năm 2016, Yan và cộng sự cũng sử dụng lá cây Tùng lam làm nguyên liệu đầu để tách và tinh chế indirubin từ hỗn hợp với indigotin. Đầu tiên, cao chiết *Folium isatidis* được đưa qua cột nhồi nhựa trao đổi ion D3520 (kích thước lỗ 8,5 – 9,0 nm) để làm giàu hàm lượng indirubin lên 9,0%. Sau đó, mẫu đã làm giàu được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo sử dụng cột C18, pha động là chất lỏng ion [Bmim]BF₄. Indirubin được tách ra với độ tinh khiết 96,0% và hiệu suất 92,0%. Ưu điểm nổi bật của phương pháp này là chất lỏng ion có thể tái sử dụng cho các quy trình kế tiếp (Huang et al., 2016).

Những năm gần đây, phương pháp chiết bằng chất lỏng siêu tới hạn đang được quan tâm do tính thân thiện với môi trường và tiềm năng trong mở rộng quy mô sản xuất. Năm 2012, Chen và cộng sự đã sử dụng CO₂ ở trạng thái siêu tới hạn làm dung môi tách chiết indirubin và tryptanthrin từ *Folium isatidis*. Việc thêm chất điều chỉnh (modifier) như acetonitril và nước làm tăng hiệu suất chiết do độ tan của chất tan trong dung môi siêu tới hạn được cải thiện. So với chiết truyền thống, phương pháp chiết CO₂ siêu tới hạn có hiệu suất chiết cao hơn và hầu như không sử dụng dung môi hữu cơ trong quá trình chiết (Chen et al., 2011).

Hình 4. Cấu trúc một số tiền chất trong sinh tổng hợp indirubin ở động vật thân mềm

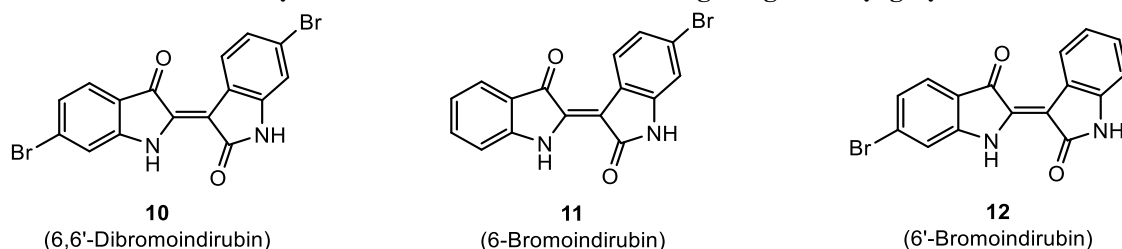


Trong nghiên cứu của Meijer và cộng sự năm 2003, để thu được 15 mg hỗn hợp các indirubin, nhóm tác giả đã phải sử dụng 60 kg loài *Hexaplex trunculus* (Meijer et al., 2003). Điều này cho thấy việc sản xuất indirubin và dẫn chất từ động vật biển là kém khả thi do hàm lượng hoạt chất rất nhỏ, đồng thời quá trình chiết tách tốn thời gian và chi phí.

Mặc dù cải thiện được hiệu suất và độ tinh khiết của sản phẩm, các quá trình tách chiết indirubin từ thực vật chưa được ứng dụng nhiều trong quy mô công nghiệp do hàm lượng indirubin trong cây thấp, quá trình chiết tách tốn nhiều thời gian và chi phí.

4.2.1.2. Từ động vật

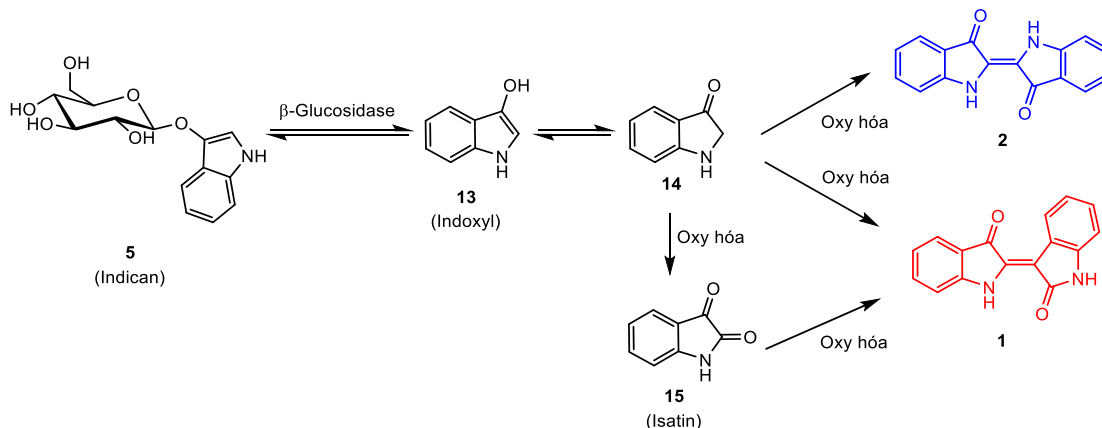
Các indirubin có nguồn gốc từ biển có chứa trong tím Tyrian, loại thuốc nhuộm được lấy từ các loại động vật có vỏ thuộc họ Muricidae và Thaisidae (Cooksey et al., 2006), trong đó *Hexaplex trunculus* là loài được sử dụng phổ biến để sản xuất thuốc nhuộm (Vougogiannopoulou & Skaltsounis, 2012). Nghiên cứu của Karapanagiotis và cộng sự đã chỉ ra rằng mẫu chiết từ các loài *Hexaplex trunculus*, *Murex brandaris*, *Nucella lapillus* và *Thais haemastoma* có chứa chủ yếu là indirubin và các dẫn chất bromo bao gồm 6,6'-dibromindirubin, 6-bromindirubin và 6'-bromindirubin (Karapanagiotis et al., 2006). Mặc dù cơ chế tạo thành indirubin trong các loài nhuyễn thể này chưa được làm rõ, những nghiên cứu mới đây đã phân lập thành công một số dẫn chất indoxyl đóng vai trò là tiền chất trong quá trình sinh tổng hợp các indirubin. Một số dẫn chất điển hình bao gồm indoxyl sulfat (có trong loài *Hexaplex trunculus*), tyrindoxyl sulfat (có trong loài *Dicathais orbita*), tyrodoleninon và tyriverdin (có trong các loài thuộc họ Muricidae) (Cooksey et al., 2006).

Hình 5. Cấu trúc của một số dẫn chất bromindirubin có nguồn gốc từ động vật

4.2.2. Phương pháp sinh tổng hợp

4.2.2.1. Sử dụng enzym β -glucosidase

Sơ đồ 1. Sinh tổng hợp indirubin từ indican sử dụng enzym β -glucosidase



Năm 2002, Maugard và cộng sự đã sử dụng enzym β -glucosidase để thủy phân indican được chiết từ lá loài *Polygonum tinctorium*, thu được indoxyl. Sau đó indoxyl được oxy hóa bởi oxy không khí để tạo hỗn hợp indigo và indirubin. Trong khảo sát ảnh hưởng của pH đến tỷ lệ sản phẩm tạo thành, nhóm nghiên cứu nhận thấy rằng khi tăng giá trị pH, tỷ lệ indirubin thu được tăng lên (Thierry Maugard et al., 2002).

Cùng sử dụng cơ chất ban đầu là indican, Lee và cộng sự đã tiến hành sinh tổng hợp indirubin nhờ chủng vi khuẩn không tái tổ hợp *Escherichia coli*. Nghiên cứu chỉ ra rằng indirubin được tạo ra chủ yếu nhờ các enzym glucosidase có sẵn của chủng vi khuẩn trên. Hiệu suất tạo indirubin của quá trình đạt 25-35%, đồng thời lượng indigo thu được trong hỗn hợp sản phẩm tương đối nhỏ (< 10%) và có thể dễ dàng được tách ra để thu được indirubin tinh khiết. Phương pháp sử dụng chủng vi khuẩn *E. coli* không tái tổ hợp có tiềm năng để sản xuất indirubin từ indican do quy trình đơn giản, chi phí tiết kiệm hơn khi sử dụng indol hoặc tryptophan làm cơ chất đồng thời nguồn indican có thể thu được dễ dàng nhờ chiết tách từ loài *Polygonum tinctorium* (JinYoung & YounSook, 2011).

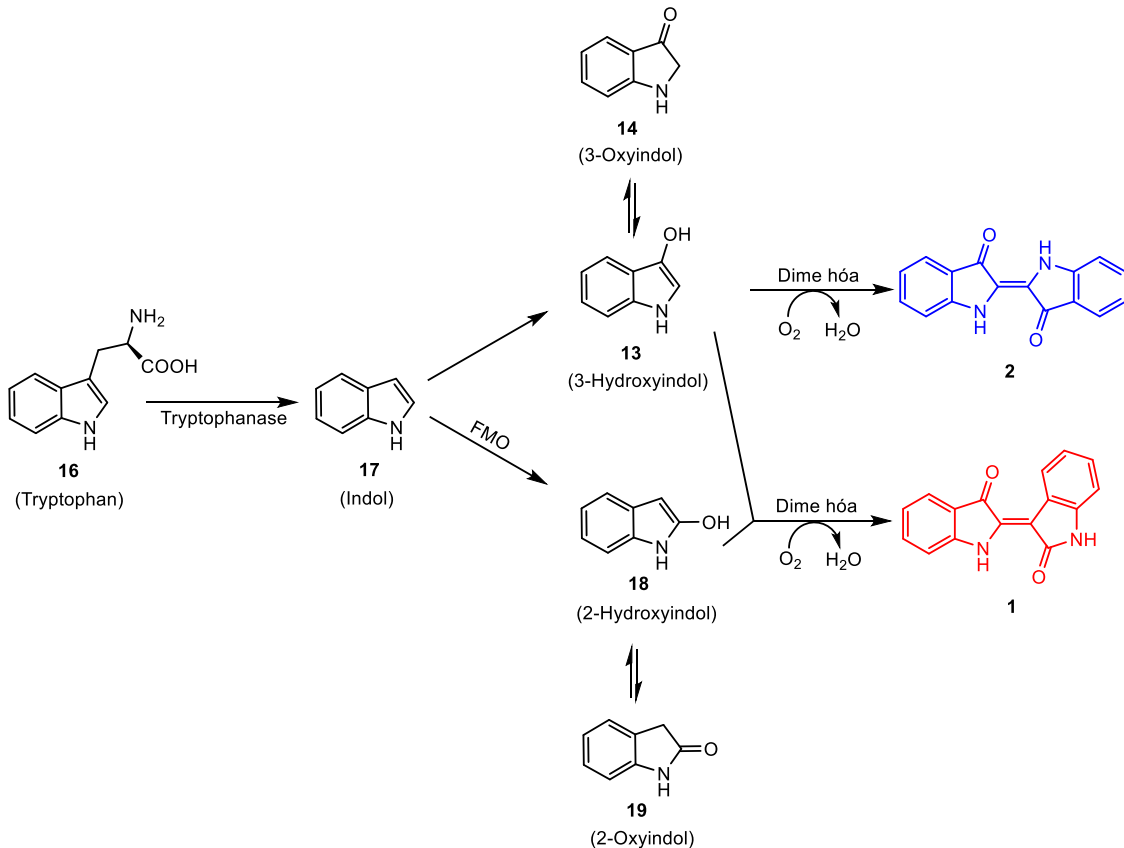
4.2.2.2. Sử dụng các enzym oxygenase

Các nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng indirubin có thể được tổng hợp nhờ các chủng vi khuẩn tái tổ hợp biểu hiện các enzym oxygenase như monooxygenase chứa flavin (FMO) (G. H. Han et al., 2008), cytochrom P450 (Gillam et al., 2000) hay naphthalen dioxygenase (NDO) (Zhang et al., 2014). Cơ chất thường được sử dụng là indol hoặc tryptophan với sự có mặt của enzym tryptophanase để tạo sản phẩm thủy phân indol. Trong một số nghiên cứu, sản phẩm thu được chủ yếu là indigo và indirubin chỉ thu được với lượng nhỏ (Gillam et al., 2000; G. H. Han et al., 2008). Do vậy, nhiều nghiên cứu đã được tiến hành về các phương pháp sinh tổng hợp mới và chọn lọc để ưu tiên tạo sản phẩm indirubin.

Năm 2012, Han và cộng sự đã chỉ ra rằng việc thêm cystein vào môi trường nuôi cấy chứa tryptophan của chủng *E. coli* tái tổ hợp DH5 α mang gen biểu hiện FMO giúp gia tăng tỷ lệ tạo thành sản phẩm indirubin. Trong nghiên cứu này, khi thêm 0,36 g/L cystein, lượng indirubin tạo thành gấp 33 lần lượng indigo (G. H. Han et al., 2012). Giải thích về cơ chế, Kim và cộng sự đã chứng minh do cystein phản ứng với indoxyl tạo 2-cysteinylindoleninon, từ đó ức chế sự dimer hóa

của indoxyl. Đồng thời nhờ khả năng khử của cystein, enzym FMO oxy hóa indoxyl tạo isatin và isatin tạo thành phản ứng với 2-cysteinylindoleninon để thu được indirubin (Kim et al., 2019).

Sơ đồ 2. Sinh tổng hợp indirubin từ tryptophan sử dụng chủng *E.coli* tái tổ hợp mang gen FMO (G. H. Han et al., 2012)



Một số nghiên cứu khác đã tiến hành gây đột biến các gen mã hóa các enzym oxygenase để tăng tỷ lệ tạo indirubin. Sheng Hu và cộng sự đã tiến hành gây đột biến cytochrom P450 BM-3 tại vị trí D168 để tăng khả năng chọn lọc tạo 2-hydroxyindol từ indol. Dạng enzym mới tạo ra có khả năng sinh tổng hợp indirubin với tỉ lệ 90% trong khi đó enzym ban đầu chủ yếu tạo ra indigo (85%) (Hu et al., 2010). Nghiên cứu của Rui và cộng sự cũng chỉ ra rằng chủng *E. coli* TG1 biểu hiện enzym TOM có đột biến tại vị trí A113I, A113F và A113S có khả năng tạo indirubin là sản phẩm chính (54-64%) từ cơ chất indol (Rui et al., 2005).

Việc sử dụng hai cơ chất indol và tryptophan có nhược điểm là giá thành cao, tốn kém, đồng thời indol còn có khả năng ức chế mạnh sự phát triển của chủng vi khuẩn như *E. coli* ở nồng độ > 3mM (Chant & Summers, 2007). Năm 2018, Du và cộng sự đã công bố phương pháp tổng hợp indirubin từ một nguồn carbon đơn giản với giá thành thấp là

glucose. Nghiên cứu đã sử dụng chủng *E. coli* tái tổ hợp biểu hiện gen FMO và *E. coli* tryptophanase để sinh tổng hợp indirubin trực tiếp từ glucose với lượng indirubin thu được là 0,056g/L (Du et al., 2018).

4.2.3. Phương pháp tổng hợp hóa học

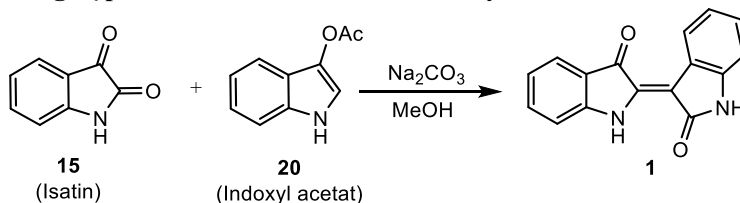
4.2.3.1. Tổng hợp indirubin theo Russell và Kaupp

Trong nghiên cứu của Russell và cộng sự (Russell & Kaupp, 1969), indirubin được tạo thành từ phản ứng ngưng tụ giữa isatin và indoxyl trong môi trường base. Nhược điểm của indoxyl là rất dễ bị oxy hóa, không bền trong môi trường phản ứng ngay cả khi có base và dung môi nên indoxyl acetat đã được sử dụng làm tác nhân thay thế. Xúc tác base thường được sử dụng trong phản ứng là muối carbonat hoặc natri methoxyd. Indoxyl acetat có thể được tạo thành từ 3-iodo-1H-indol thông qua phản ứng với các muối HgOAc (T. C. Wang et al., 2010) hoặc AgOAc (Loosley et al., 2013). Ngoài indoxyl acetat, indoxyl-N,O-diacetat

có thể được sử dụng để ngưng tụ với isatin tạo ra indirubin (Choi et al., 2010). Hiện nay, đây là phương pháp được sử dụng phổ biến nhất để tổng

hợp indirubin và các dẫn chất do điều kiện phản ứng đơn giản, isatin và indoxyl acetat đều là những hóa chất sẵn có.

Sơ đồ 3. Quy trình tổng hợp indirubin đi từ isatin và indoxyl acetat

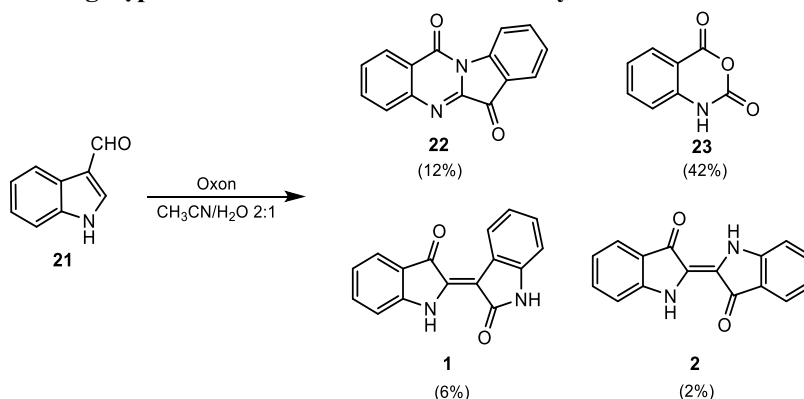


4.2.3.2. Tổng hợp indirubin từ indol-3-carbaldehyd

Năm 2013, Nelson và cộng sự (Nelson et al., 2013) đã công bố quy trình tổng hợp tryptanthrin đi từ indol-3-carbaldehyd với tác nhân oxy hóa là oxon (muối kali peroxymonosulfat). Phản ứng được tiến hành trong dung môi là hỗn hợp

acetonitril và nước với tỷ lệ 2:1, thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau phản ứng, ngoài thu được tryptanthrin, indirubin được tạo ra với hiệu suất thấp 6%. Trong phương pháp này, indirubin thu được chỉ là sản phẩm phụ với hiệu suất khiêm tốn, không phù hợp để sản xuất trong quy mô công nghiệp.

Sơ đồ 4. Quy trình tổng hợp indirubin đi từ indol-3-carbaldehyd

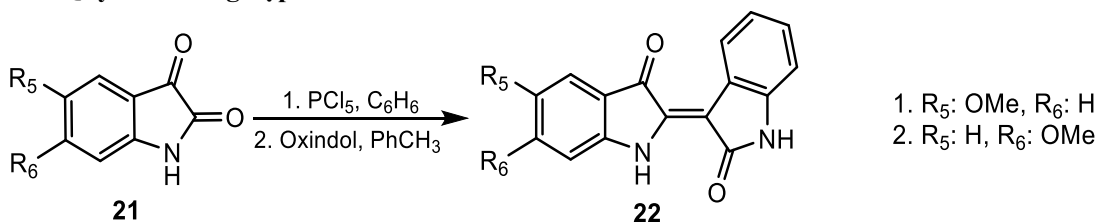


4.2.3.3. Tổng hợp indirubin từ isatin

Nhóm nghiên cứu của Saito và cộng sự (Saito et al., 2011) đã tiến hành tổng hợp các dẫn chất thế 5' và 6' methoxy của indirubin thông qua phản ứng ngưng tụ của 2-cloroindol-3-on và 2-oxoindol trong dung môi toluen và đun hồi lưu trong 1 giờ. Sản phẩm 2-cloroindol-3-on được tạo thành khi

clo hóa isatin bằng tác nhân phospho pentaclohid. Các dẫn chất của indirubin được tạo thành với hiệu suất trung bình đạt 44-60%. Mặc dù hiệu suất quá trình có thể chấp nhận được, nhược điểm của phương pháp là sản phẩm indirubin thu được từ isatin cần đi qua 2 giai đoạn, dung môi sử dụng là benzen và toluen đều là những hóa chất độc hại.

Sơ đồ 5. Quy trình tổng hợp indirubin đi từ isatin và 2-oxoindol

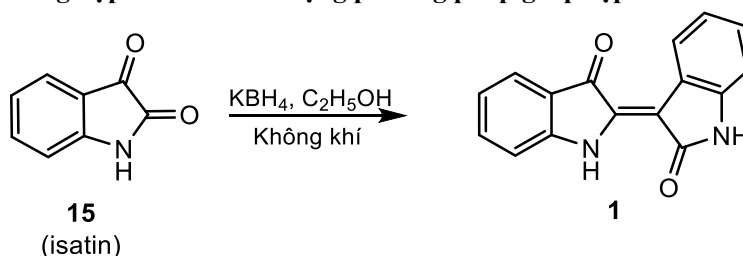


Để khắc phục những nhược điểm của phương pháp trên, Wang và cộng sự (C. Wang et al., 2017) đã phát triển một phương pháp mới tổng hợp indirubin chỉ với một giai đoạn phản ứng đi từ isatin, sử dụng KBH₄ làm chất khử trong các dung

môi alcohol như methanol và ethanol. Ưu điểm của phương pháp là không hình thành sản phẩm phụ, sản phẩm indirubin thu được kết tinh khi làm lạnh nên thu được sản phẩm tinh khiết đồng thời hiệu suất phản ứng khá cao, đạt từ 66,3 đến 88,4%. Tuy

nhien, nhược điểm của phương pháp là chỉ có thể tổng hợp được các dẫn chất indirubin đối xứng do chỉ đi từ 1 dẫn chất isatin ban đầu.

Sơ đồ 6. Quy trình tổng hợp indirubin sử dụng phương pháp ghép cặp khử isatin

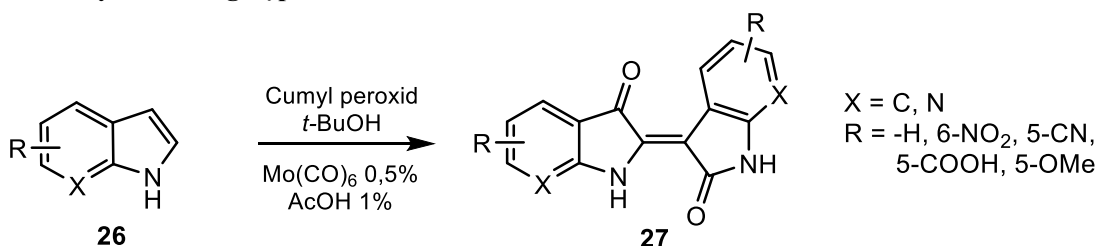


4.2.3.4. Tổng hợp indirubin từ dẫn xuất của indol

Năm 2020, Shriver và cộng sự (Shriver et al., 2020) đã phát triển một phương pháp mới tổng hợp indirubin và các dẫn chất nitro, cyano, carboxylic và methoxy. Phản ứng được tiến hành đi từ indol và các dẫn chất với xúc tác cumyl peroxid và $\text{Mo}(\text{CO})_6$. Kết quả cho thấy khi sử dụng indol, indirubin không được tạo ra. Với các dẫn

chất khác, sản phẩm thu được bao gồm hỗn hợp của indirubin và indigo. Một kết luận khác được đưa ra là khi sử dụng dẫn chất indol chứa các nhóm hút điện tử thì indirubin tạo thành với tỷ lệ lớn hơn so với các nhóm đẩy điện tử. Phản ứng ngưng tụ từ 7-azaindol thu được đồng phân 7,7'-diazaindirubin duy nhất với hiệu suất 78%.

Sơ đồ 7. Quy trình tổng hợp các dẫn chất indirubin đi từ các dẫn chất indol

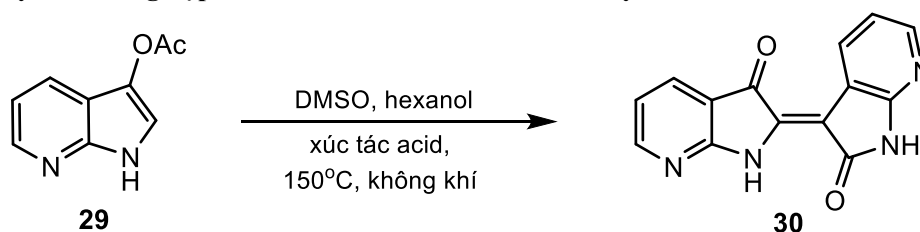


Đồng thời, việc sử dụng các triflat của kim loại đất hiếm tạo điều kiện tạo ra đồng phân indirubin đối với các dẫn chất indol chứa nhóm hút điện tử được khảo sát trong nghiên cứu. Khi sử dụng $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 2%, tỷ lệ đồng phân indirubin : indigo của dẫn chất 6- NO_2 thu được cao hơn so với khi

không có mặt xúc tác này (3:1 so với 2:9).

Ngoài ra, nhóm nghiên cứu còn tiến hành tổng hợp 7,7'-diazaindirubin từ tiền chất 7-azaindoxyl acetat trong điều kiện xúc tác acid và phản ứng chỉ tạo ra đồng phân indirubin.

Sơ đồ 8. Quy trình tổng hợp 7,7'-diazaindirubin từ 7-azaindoxyl acetat



Trong các nghiên cứu tiếp theo, Shriver và cộng sự tiếp tục phát hiện ra ảnh hưởng của nhiệt độ đến tỷ lệ hai đồng phân được tạo thành bằng phương pháp Yamamoto, trong đó đồng phân indirubin được tạo ra chọn lọc hơn khi giảm nhiệt độ phản ứng, đặc biệt với các dẫn chất indol có nhóm hút điện tử hoặc dẫn chất halogen (Shriver et al., 2022).

5. Bàn luận

Bên cạnh các tác dụng lâm sàng trên CML, viêm loét đại tràng và vảy nến với độ an toàn cao, indirubin còn cho thấy tiềm năng trong điều trị alzheimer, cúm và bệnh tự miễn (Suzuki et al., 2013; L. Yang et al., 2022; Kumar et al., 2025). Mặc dù indirubin dạng đơn chất đã được sử dụng ở Trung Quốc để điều trị CML từ năm 2002,

nhưng khả năng hòa tan kém trong nước gây hạn chế đáng kể trong ứng dụng lâm sàng. Để khắc phục, nhiều nghiên cứu tổng hợp đã được thực hiện nhằm cải tiến cấu trúc hóa học của indirubin và tạo ra các dẫn xuất có đặc tính được lý tốt hơn như cải thiện độ tan và sinh khả dụng. Phương pháp tổng hợp hóa học cũng tạo ra nhiều dẫn chất mang khung indirubin mạnh hơn về hoạt tính chống ung thư, kháng khuẩn, ức chế GSK-3 β (Dan et al., 2020; H. Wang et al., 2021; F. F. Yang et al., 2022). Do vậy mà việc tiếp tục nghiên cứu các phương pháp tổng hợp indirubin không chỉ nhằm tăng hiệu suất mà còn là hướng phát triển thuốc mới đầy tiềm năng. Sinh tổng hợp indirubin là một chiến lược được cho bền vững do thân thiện với môi trường, không bị phụ thuộc vào nguyên liệu hóa dầu và gây ô nhiễm như tổng hợp hóa học. Các chiến lược bao gồm tái tổ hợp gen, kỹ thuật chuyển hóa (metabolic engineering), gây đột biến gen đã được thực hiện nhằm tạo ra các enzym mới và cải tiến chủng *E. coli* nhằm sản xuất indirubin từ

nguyên liệu rẻ hơn như glucose với hiệu suất cao, ở quy lớn và chi phí thấp (Du et al., 2018).

6. Kết luận

Nghiên cứu trình bày tổng quan về nguồn gốc tự nhiên và các phương pháp tổng hợp indirubin và dẫn chất. Indirubin và dẫn chất có thể được chiết tách từ một số loài động vật, thực vật, tuy nhiên các quá trình này thường cần lượng lớn nguyên liệu thô đồng thời tốn kém nhiều thời gian và chi phí. Hiện nay, phần lớn indirubin được sản xuất trong công nghiệp bằng phương pháp tổng hợp hóa học, trong đó phương pháp của Russell và Kaupp được ứng dụng rộng rãi do tác nhân và điều kiện phản ứng đơn giản, hiệu suất tạo thành sản phẩm cao (Russell & Kaupp, 1969). Bên cạnh đó, các phương pháp sinh tổng hợp indirubin sử dụng enzym và các chủng vi khuẩn mang gen tái tổ hợp cũng là một hướng nghiên cứu mới mẻ và nhiều tiềm năng, hứa hẹn sẽ thay thế các phương pháp hóa tổng hợp trong tương lai gần.

Tài liệu tham khảo

- Chant, E. L., & Summers, D. K. (2007). Indole signalling contributes to the stable maintenance of *Escherichia coli* multicopy plasmids. *Molecular Microbiology*, 63(1), 35–43. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2958.2006.05481.X>.
- Chen, H. J., Tsao, H. H., Lo, J. G., Chiu, K. H., & Jen, J. F. (2011). Supercritical fluid extraction coupled with solvent-less spray collection mode for rapid separation of indirubin and tryptanthrin from folium isatidis. *Separation Science and Technology*, 46(6), 972–977. <https://doi.org/10.1080/01496395.2010.537725>
- Choi, S. J., Lee, J. E., Jeong, S. Y., Im, I., Lee, S. D., Lee, E. J., Lee, S. K., Kwon, S. M., Ahn, S. G., Yoon, J. H., Han, S. Y., Kim, J. Il, & Kim, Y. C. (2010). 5,5'-substituted indirubin-3'-oxime derivatives as potent cyclin-dependent kinase inhibitors with anticancer activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(9), 3696–3706. <https://doi.org/10.1021/JM100080Z>
- Cooksey, C. J., Meijer, L., Guyard, N., Skaltsounis, L., & Eisenbrand, G. (2006). Marine indirubins. *Indirubin, the Red Shade of Indigo*, 23–30.
- Dan, N. T., Quang, H. D., Van Truong, V., Huu Nghi, D., Cuong, N. M., Cuong, T. D., Toan, T. Q., Bach, L. G., Anh, N. H. T., Mai, N. T., Lan, N. T., Van Chinh, L., & Quan, P. M. (2020). Design, synthesis, structure, in vitro cytotoxic activity evaluation and docking studies on target enzyme GSK-3 β of new indirubin-3'-oxime derivatives. *Scientific Reports*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/S41598-020-68134-8>
- Du, J., Yang, D., Luo, Z. W., & Lee, S. Y. (2018a). Metabolic engineering of *Escherichia coli* for the production of indirubin from glucose. *Journal of Biotechnology*, 267, 19–28. <https://doi.org/10.1016/J.JBIOTEC.2017.12.026>
- Edwards, S. (1821). *The Botanical register: consisting of coloured figures of exotic plants cultivated in British gardens with their history and mode of treatment*.
- Gaboriaud-Kolar, N., Vougianniopoulou, K., & Skaltsounis, A. L. (2015). Indirubin derivatives: A patent review (2010-present). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 25(5), 583–593. <https://doi.org/10.1517/13543776.2015.1019865>

- Gilbert, K. G., Maule, H. G., Rudolph, B., Lewis, M., Vandenburg, H., Sales, E., Tozzi, S., & Cooke, D. T. (2004). Quantitative analysis of indigo and indigo precursors in leaves of *Isatis* spp. and *Polygonum tinctorium*. *Biotechnology Progress*, 20(4), 1289–1292. <https://doi.org/10.1021/BP0300624>,
- Gillam, E. M. J., Notley, L. M., Cai, H., De Voss, J. J., & Guengerich, F. P. (2000). Oxidation of indole by cytochrome P450 enzymes. *Biochemistry*, 39(45), 13817–13824. <https://doi.org/10.1021/BI001229U>
- Guo, X. (1983). Ancient and modern applications of Danggui Longhui pill. *Research on Chinese Patent Medicines*, 3838–3839.
- Han, G. H., Gim, G. H., Kim, W., Seo, S. Il, & Kim, S. W. (2012). Enhanced indirubin production in recombinant *Escherichia coli* harboring a flavin-containing monooxygenase gene by cysteine supplementation. *Journal of Biotechnology*, 164(2), 179–187. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2012.08.015>
- Han, G. H., Shin, H. J., & Kim, S. W. (2008). Optimization of bio-indigo production by recombinant *E. coli* harboring *fmo* gene. *Enzyme and Microbial Technology*, 42(7), 617–623. <https://doi.org/10.1016/J.ENZMICTEC.2008.02.004>
- Han, J. (1988). Traditional Chinese medicine and the search for new antineoplastic drugs. *Journal of Ethnopharmacology*, 24(1), 1–17. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(88\)90135-3](https://doi.org/10.1016/0378-8741(88)90135-3),
- Hoessel, R., Leclerc, S., Endicott, J. A., Nobel, M. E. M., Lawrie, A., Tunnah, P., Leost, M., Damiens, E., Marie, D., Marko, D., Niederberger, E., Tang, W., Eisenbrand, G., & Meijer, L. (1999). Indirubin, the active constituent of a Chinese antileukaemia medicine, inhibits cyclin-dependent kinases. *Nature Cell Biology*, 1(1), 60–67. <https://doi.org/10.1038/9035>,
- Hu, S., Huang, J., Mei, L., Yu, Q., Yao, S., & Jin, Z. (2010). Altering the regioselectivity of cytochrome P450 BM-3 by saturation mutagenesis for the biosynthesis of indirubin. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 67(1–2), 29–35. <https://doi.org/10.1016/J.MOLCATB.2010.07.001>
- Huang, Y. Y., Liu, X. F., Liu, J. Z., Li, L., Cui, Q., Wang, L. T., Fu, Y. J., & Luo, M. (2016). Separation and purification of indigotin and indirubin from *Folium isatidis* extracts using a fast and efficient macroporous resin column followed reversed phase flash chromatography. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 67, 61–68. <https://doi.org/10.1016/J.JTICE.2016.07.030>
- Jautelat, R., Brumby, T., Schäfer, M., Briem, H., Eisenbrand, G., Schwahn, S., Krüger, M., Lücking, U., Prien, O., & Siemeister, G. (2005). From the insoluble dye indirubin towards highly active, soluble CDK2-inhibitors. *ChemBioChem*, 6(3), 531–540. <https://doi.org/10.1002/CBIC.200400108>
- Jiang, M., Li, Z., Huang, Z., Hu, H., Chen, R., Zhu, Y., & Mu, W. (2025). Enhancing indirubin biosynthesis in *Escherichia coli* by engineering *Methylophaga aminisulfidivorans* favin-containing monooxygenase. *International Journal of Biological Macromolecules*, 320, 146074. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2025.146074>
- JinYoung, L. L., & YounSook, S. S. (2011). Production of natural indirubin from indican using non-recombinant *Escherichia coli*. *Bioresource Technology*, 102, 9193–9198. <https://doi.org/10.5555/20113338179>
- Karapanagiotis, I., De Villemereuil, V., Magiatis, P., Polychronopoulos, P., Vougiannopoulou, K., & Skaltsounis, A. L. (2006). Identification of the coloring constituents of four natural indigoid dyes. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, 29(10), 1491–1502. <https://doi.org/10.1080/10826070600674935>
- Kim, J., Lee, J., Lee, P. G., Kim, E. J., Kroutil, W., & Kim, B. G. (2019). Elucidating Cysteine-Assisted Synthesis of Indirubin by a Flavin-Containing Monooxygenase. *ACS Catalysis*, 9(10), 9539–9544. <https://doi.org/10.1021/ACSCATAL.9B02613>
- Kumar, H., Datusalia, A. K., Kumar, A., & Khatik, G. L. (2025). Network pharmacology exploring the mechanistic role of indirubin phytoconstituent from *Indigo naturalis* targeting GSK-3 β in Alzheimer's disease.

- Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. <https://doi.org/10.1080/07391102.2025.2472406>
- Loosley, B. C., Andersen, R. J., & Dake, G. R. (2013). Total synthesis of cladoniamide G. *Organic Letters*, 15(5), 1152–1154. <https://doi.org/10.1021/OL400055V>
- Lü, H. T., Liu, J., Deng, R., & Song, J. Y. (2012). Preparative Isolation and Purification of Indigo and Indirubin from Folium isatidis by High-speed Counter-current Chromatography. *Phytochemical Analysis*, 23(6), 637–641. <https://doi.org/10.1002/PCA.2366>
- Masclef, A. (1893). *Atlas des plantes de France, utiles, nuisibles et ornementales: 400 planches coloriées représentant 450 plantes communes, avec de nombreuses figures de*.
- Meijer, L., Skaltsounis, A. L., Magiatis, P., Polychronopoulos, P., Knockaert, M., Leost, M., Ryan, X. P., Vonica, C. A., Brivanlou, A., Dajani, R., Crovace, C., Tarricone, C., Musacchio, A., Roe, S. M., Pearl, L., & Greengard, P. (2003). GSK-3-Selective Inhibitors Derived from Tyrian Purple Indirubins. *Chemistry and Biology*, 10(12), 1255–1266. <https://doi.org/10.1016/j.chembio.1.2003.11.010>
- Mok, C. K. P., Kang, S. S. R., Chan, R. W. Y., Yue, P. Y. K., Mak, N. K., Poon, L. L. M., Wong, R. N. S., Peiris, J. S. M., & Chan, M. C. W. (2014). Anti-inflammatory and antiviral effects of indirubin derivatives in influenza A (H5N1) virus infected primary human peripheral blood-derived macrophages and alveolar epithelial cells. *Antiviral Research*, 106(1), 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.03.019>
- Nelson, A. C., Kalinowski, E. S., Jacobson, T. L., & Grundt, P. (2013). Formation of tryptanthrin compounds upon Oxone-induced dimerization of indole-3-carbaldehydes. *Tetrahedron Letters*, 54(50), 6804–6806. <https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2013.09.124>
- Oberthür, C., Graf, H., & Hamburger, M. (2004). The content of indigo precursors in Isatis tinctoria leaves — a comparative study of selected accessions and post-harvest treatments. *Phytochemistry*, 65(24), 3261–3268. <https://doi.org/10.1016/J.PHYTOCHEM.2004.10.014>
- Qi-yue, Y., Ting, Z., Ya-nan, H., Sheng-jie, H., Xuan, D., Li, H., & Chun-guang, X. (2020a). From natural dye to herbal medicine: a systematic review of chemical constituents, pharmacological effects and clinical applications of indigo naturalis. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 15(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/S13020-020-00406-X/TABLES/2>
- Rui, L., Reardon, K. F., & Wood, T. K. (2005). Protein engineering of toluene ortho-monooxygenase of Burkholderia cepacia G4 for regiospecific hydroxylation of indole to form various indigoid compounds. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 66(4), 422–429. <https://doi.org/10.1007/S00253-004-1698-Z>
- Russell, G. A., & Kaupp, G. (1969). Oxidation of Carbanions. IV. Oxidation of Indoxyl to Indigo in Basic Solution. *Journal of the American Chemical Society*, 91(14), 3851–3859. <https://doi.org/10.1021/JA01042A028>
- Saito, H., Tabata, K., Hanada, S., Kanda, Y., Suzuki, T., & Miyairi, S. (2011). Synthesis of methoxy- and bromo-substituted indirubins and their activities on apoptosis induction in human neuroblastoma cells. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21(18), 5370–5373. <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2011.07.011>
- Shriver, J. A., Kaller, K. S., Kinsey, A. L., Wang, K. R., Sterrenberg, S. R., Van Vors, M. K., Cheek, J. T., & Horner, J. S. (2022). A tunable synthesis of indigoids: targeting indirubin through temperature. *RSC Advances*, 12(9), 5407–5414. <https://doi.org/10.1039/D2RA00400C>
- Shriver, J. A., Wang, K. R., Patterson, A. C., DeYoung, J. R., & Lipsius, R. J. (2020). Exploring an anomaly: the synthesis of 7,7'-diazaindirubin through a 7-azaindoxyl intermediate. *RSC Advances*, 10(60), 36849–36852. <https://doi.org/10.1039/D0RA07144G>
- Sugimoto, S., Naganuma, M., Kiyohara, H., Arai, M., Ono, K., Mori, K., Saigusa, K., Nanki, K., Takeshita, K., Takeshita, T., Mutaguchi, M., Mizuno, S., Bessho, R., Nakazato, Y.,

- Hisamatsu, T., Inoue, N., Ogata, H., Iwao, Y., & Kanai, T. (2016). Clinical Efficacy and Safety of Oral Qing-Dai in Patients with Ulcerative Colitis: A Single-Center Open-Label Prospective Study. *Digestion*, 93(3), 193–201. <https://doi.org/10.1159/000444217>
- Suzuki, H., Kaneko, T., Mizokami, Y., Narasaka, T., Endo, S., Matsui, H., Yanaka, A., Hirayama, A., & Hyodo, I. (2013). Therapeutic efficacy of the Qing Dai in patients with intractable ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(17), 2718. <https://doi.org/10.3748/WJG.V19.I17.2718>
- Tang, W., & Eisenbrand, G. (1992). Qingdai. *Chinese Drugs of Plant Origin*, 805–812. https://doi.org/10.1007/978-3-642-73739-8_103
- Thierry Maugard, Estelle Enaud, Anne de la Sayette, Patrick Choisy, & Marie Dominique Legoy. (2002). Beta-glucosidase-catalyzed hydrolysis of indican from leaves of *Polygonum tinctorium*. *Biotechnology Progress*, 18(5). <https://doi.org/10.1021/BP025540+>
- Vougogiannopoulou, K., & Skaltsounis, A. L. (2012). From tyrian purple to kinase modulators: Naturally halogenated indirubins and synthetic analogues. *Planta Medica*, 78(14), 1515–1528. <https://doi.org/10.1055/S-0032-1315261>,
- Wang, C., Yan, J., Du, M., Burlison, J. A., Li, C., Sun, Y., Zhao, D., & Liu, J. (2017). One step synthesis of indirubins by reductive coupling of isatins with KBH₄. *Tetrahedron*, 73(19), 2780–2785. <https://doi.org/10.1016/J.TET.2017.03.077>
- Wang, H., Wang, Z., Wei, C., Wang, J., Xu, Y., Bai, G., Yao, Q., Zhang, L., & Chen, Y. (2021). Anticancer potential of indirubins in medicinal chemistry: Biological activity, structural modification, and structure-activity relationship. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 223, 113652. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2021.113652>
- Wang, T. C., Wei, J. Z., Guo, C. S., Zhang, H. Bin, & Fan, H. X. (2010). Design, synthesis and anti-proliferative studies of a novel series of indirubin derivatives. *Chinese Chemical Letters*, 21(12), 1407–1410. <https://doi.org/10.1016/J.CCLET.2010.05.026>
- Xiao, Z., & Hao, Y. (2006). From Danggui Longhui Wan to meisoindigo: experience in the treatment of chronic myelogenous leukemia in China. *Indirubin, the Red Shade of Indigo. France: Life in Progress*, 203–208.
- Xiao, Z., Hao, Y., Liu, B., & Qian, L. (2002). Indirubin and Meisoindigo in the treatment of chronic myelogenous leukemia in China. *Leukemia and Lymphoma*, 43(9), 1763–1768. <https://doi.org/10.1080/1042819021000006295>
- Yang, F. F., Shuai, M. S., Guan, X., Zhang, M., Zhang, Q. Q., Fu, X. Z., Li, Z. Q., Wang, D. P., Zhou, M., Yang, Y. Y., Liu, T., He, B., & Zhao, Y. L. (2022). Synthesis and antibacterial activity studies in vitro of indirubin-3'-monoximes. *RSC Advances*, 12(38), 25068. <https://doi.org/10.1039/D2RA01035F>
- Yang, L., Li, X., Huang, W., Rao, X., & Lai, Y. (2022). Pharmacological properties of indirubin and its derivatives. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 151, 113112. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2022.113112>
- Zhang, X., Qu, Y., Ma, Q., Kong, C., Zhou, H., Cao, X., Shen, W., Shen, E., & Zhou, J. (2014). Production of indirubin from tryptophan by recombinant *Escherichia coli* containing naphthalene dioxygenase genes from *Comamonas* sp. MQ. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 172(6), 3194–3206. <https://doi.org/10.1007/S12010-014-0743-3>,

TỔNG QUAN VỀ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN VÀ PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP INDIRUBIN

Nguyễn Thị Nga¹ Nguyễn Đức Thiện²

Võ Thị Minh Huyền³ Nguyễn Thị Phương Thảo⁴ Dương Tiến Anh⁵

^{1, 2, 3, 4, 5}Trường Đại học Dược Hà Nội

Email: nganguyen01.hup@gmail.com¹; nguyenducthienhsgs@gmail.com²;

huyenvo2804@gmail.com³; ntpt08042003@gmail.com⁴; anhdt@hup.edu.vn⁵

Ngày nhận bài: 11/8/2025; Ngày phản biện: 20/8/2025; Ngày tác giả sửa: 3/9/2025;

Ngày duyệt đăng: 29/9/2025

DOI: <https://doi.org/10.58902/tcnckhpt.v4i3.268>

Tóm tắt: Indirubin là thành phần hoạt chất quan trọng có trong 2 bài thuốc y học cổ truyền Trung Hoa là Danggui Longhui Wan và Qingdai. Từ những năm 1980, indirubin đã được sử dụng trên lâm sàng trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy. Tuy nhiên, do hạn chế về dược động học và hiệu quả điều trị, hàng loạt dẫn chất của indirubin đã được thiết kế và tổng hợp nhằm cải thiện những nhược điểm trên. Nghiên cứu tổng quan này được thực hiện nhằm mục đích hệ thống hóa về nguồn gốc tự nhiên cũng như phương pháp tổng hợp indirubin và các dẫn chất. Về nguồn gốc tự nhiên, các hợp chất indirubin có thể được chiết xuất từ thực vật, động vật thân mềm và một số chủng vi khuẩn tái tổ hợp. Bên cạnh đó, các indirubin cũng có thể thu được bằng con đường sinh học hoặc tổng hợp hóa học, đi từ nguyên liệu đầu là dẫn xuất của isatin và indol. Trong đó, phương pháp sinh tổng hợp sử dụng enzym đặc hiệu có nhiều tiềm năng ứng dụng trong sản xuất các indirubin ở quy mô công nghiệp trong tương lai gần.

Từ khóa: Danggui Longhui Wan; Indirubin; Nguồn gốc tự nhiên; Phương pháp tổng hợp; Qingdai.