

GÓP PHẦN NGHIÊN CỨU VỀ ELEUTHERIN TRONG SÂM ĐẠI HÀNH VIỆT NAM

Trương Minh Lương*, Trần Văn Huy†

1. Mở đầu

Eleutherin là hoạt chất có hàm lượng tương đối lớn trong sâm đại hành Việt Nam (có tên khoa học *eleutherine subbaphylla* Gagnep). Một số kết quả nghiên cứu cho thấy trong sâm đại hành chứa khoảng 0,7% eleutherin, ngoài ra còn isoeleutherin, eleutherol và nhiều hợp chất khác [1, 2, 4, 5]. Để tách được eleutherin từ sâm đại hành người ta thường sử dụng phương pháp ngâm chiết và tách bằng sắc ký cột. Cấu trúc của nó đã được xác định bằng các phương pháp IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR và MS. Hoạt tính sinh học của dịch chiết sâm đại hành và eleutherin tinh khiết đã được nghiên cứu và cho thấy có khả năng kháng khuẩn tương đối mạnh. Các nghiên cứu về tổng hợp eleutherin và các hợp chất tương tự eleutherin cũng đã được thực hiện với mục đích bào chế các thuốc từ eleutherin như sử dụng trong các loại kem bôi hoặc trị bệnh ngoài da v.v... Một số kết quả chuyển hoá eleutherol từ sâm đại hành Việt Nam đã được chúng tôi trình bày trong [3]. Trong bài báo này chúng tôi trình bày nghiên cứu tách eleutherin, xác định cấu trúc của nó bằng phương pháp phổ và tổng hợp các dẫn xuất nitro của eleutherin.

2. Thực nghiệm

2.1. Tách eleutherin từ sâm đại hành

Sâm đại hành được phơi khô và ngâm trong etanol 96° trong 72h. Lọc lấy dịch và mang cất thu lấy cặn chiết. Để cho phần cặn đặc tự kết tinh trong 2-3 ngày. Lọc lấy tinh thể và rửa sạch bằng etanol. Xử lý tinh thể bằng dung dịch NaOH 5% đun nóng nhẹ. Lọc và rửa sạch lấy tinh thể và tinh chế nhiều lần bằng etanol hoặc etyl axetat thì thu được eleutherin tinh khiết. Mẫu eleutherin được kiểm tra bằng bản mỏng, thử nhiệt độ nóng chảy và xác định cấu trúc bằng các phương pháp phổ IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT-90, DEPT-135 và phổ MS.

* TS. – Trường ĐHSP Hà Nội.

† SV. – Trường ĐHSP Hà Nội

2.2. Khảo sát phản ứng nitro hoá eleutherin.

Phương pháp 1

Lấy V ml H_2SO_4 cho vào bình cầu 100 ml. Làm lạnh bình cầu bằng nước đá, lắp máy khuấy từ. Cho m gam eletherin vào bình cầu và khuấy cho tan hoàn toàn. Tiếp tục làm lạnh và cho từ từ V_1 ml HNO_3 . Tiếp tục khuấy và làm lạnh trong thời gian t giờ. Đổ hỗn hợp thu được vào nước lạnh, lọc lấy chất rắn và kiểm tra sản phẩm bằng sắc ký bản mỏng. Tinh chế và xác định cấu trúc bằng phổ IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, HSQC, HMBC và phổ MS.

Phương pháp 2

Lấy V ml anhidrit axetic cho vào bình cầu 100ml. Làm lạnh bình cầu và lắp máy khuấy từ. Cho từ từ V_1 ml H_2SO_4 và bình cầu. Cho m_1 gam eletherin vào bình cầu. Khuấy và làm lạnh trong thời gian t phút. Đổ hỗn hợp sau phản ứng vào cốc nước đá và khuấy đều. Lọc lấy kết tủa, rửa sạch axit và kiểm tra bằng sắc ký bản mỏng. Tinh chế và xác định nhiệt độ nóng chảy, đo phổ IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, HSQC, HMBC và phổ MS.

2.3. Các phổ IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, HSQC, HMBC và LC-MS

Các phổ được đo tại Viện Hoá học- Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Phổ IR được đo trên máy Shimadzu 8100 FTIR. mẫu đo được ép viên với KBr.

Phổ 1H -NMR, ^{13}C -NMR, HSQC, HMBC được đo trên máy Bruker NMR Avance 500 MHz.

Phổ LC-MS được đo trên máy LC-MSD-SL của Agilent technologies.

2.4. Nghiên cứu hoạt sinh học

Hoạt tính kháng sinh được xác định tại Phòng Hoạt tính sinh học-Viện Hoá học các hợp chất thiên nhiên-Viện Khoa học & Công nghệ Việt Nam

Hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định được tiến hành trên các phiến vi lượng 96 giếng theo phương pháp Vander Bergher và Vlietlinck (1991), và Mc Kane & Kandel (1996) với các chủng vi sinh vật kiểm định là: vi khuẩn Gr (-) *E. coli* và *P. aeruginosa*; vi khuẩn Gr (+) *P. substillis* và *S. aureus*; nấm mốc *Asp. Nige* và *F. oxysporum*; nấm men *S.cerevisiae* và *C. albicans*.

3. Kết quả và thảo luận

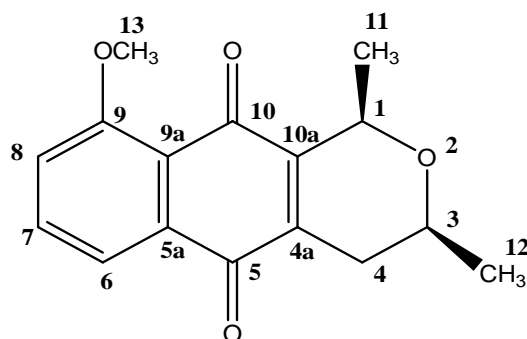
3.1. Xác nhận cấu trúc của eleutherin tách từ sâm đại hành Việt Nam

Eleutherin tách được là tinh thể hình kim, màu vàng, tan tốt trong etyl axetat, axeton, cloroform và axit sunfuric đặc. Eleutherin có nhiệt độ nóng chảy 175-177°C.

IR (KBr): 3074 cm^{-1} (dao động hoá trị của C-H thơm); 2967 cm^{-1} , 2916 cm^{-1} và 2852 cm^{-1} (dao động hoá trị của C-H no); 1657 cm^{-1} (dao động hoá trị của C=O quinon); 1582 cm^{-1} và 1473 cm^{-1} (dao động hoá trị của vòng benzen). Phổ IR phù hợp với phổ IR của eleutherin [2].

$^1\text{H-NMR}$ (dung môi DMSO): 1,25ppm (3H, *d*, $J=6,5\text{Hz}$, H-12); 1,37 ppm (3H, *d*, $J=6,5\text{ Hz}$, H-11); 2,05ppm (1H, *dd*, $J_1=18\text{Hz}$, $J_2=10\text{Hz}$, H-4 α); 2,63ppm (1H, *dd*, $J_1=18\text{Hz}$, $J_2=2,5\text{Hz}$, H-4 β); 3,55ppm (1H, *m*, H-3); 4,71ppm (1H, *q*, $J=6,5\text{Hz}$, H-1); 3,91ppm (3H, *s*, H-13); 7,51ppm (1H, *d*, $J=8,5\text{Hz}$, H-8); 7,58ppm (1H, *d*, $J=7,5\text{Hz}$, H-6); 7,75ppm (1H, *dd*, $J_1=8,5\text{Hz}$; $J_2=7,5\text{Hz}$, H-7).

Trên phổ có các pic ở vùng trường mạnh là 1,25ppm và 1,37ppm là tín hiệu của các nhóm CH_3 ở vị trí 11 và vị trí 12. Hai pic ở vùng 2,05ppm và 2,63ppm là tín hiệu của nhóm CH_2 ở vị trí số 4. Vùng trường trung bình gồm các pic ở 3,91ppm (*s*) là tín hiệu của nhóm OCH_3 , pic ở 4,71ppm và 3,55ppm là tín hiệu của CH ở vị trí số 1 và số 3. Ba pic ở vùng trường yếu (7,51ppm; 7,58ppm và 7,75ppm) là tín hiệu của các hiđro của nhân thơm ở vị trí số 6, 7 và 8. Pic ở 3,55ppm là tín hiệu của H-3 đặc trưng của eleutherin và được dùng để phân biệt với isoeleutherin. So sánh với tài liệu [2] chúng tôi thấy các số liệu phổ hoàn toàn phù hợp với eleutherin.



^{13}C -NMR (dung môi DMSO): 20,35ppm (C-11); 20,99ppm (C-12); 29,38ppm (C-4); 56,29ppm (C-13); 67,99ppm (C-3); 69,36ppm (C-1); 118,13ppm (C-8); 118,76ppm (C-6); 119,46ppm (C-9a); 133,28ppm (C-5a); 134,94ppm (C-7); 139,27ppm (C-4a); 147,73ppm (C-10a); 158,91ppm (C-9); 182,82ppm (C-10); 183,35ppm (C-5). Phân tử có 16 nguyên tử cacbon phù hợp với cấu trúc của eleutherin. Ba pic ở vùng trường mạnh (20,35ppm; 20,99ppm và 29,38ppm) là tín hiệu của các nguyên tử cacbon C-11, C-12 và C-4. Ba pic ở vùng trường trung bình (56,29ppm; 67,99ppm và 69,36ppm) là tín hiệu của các nguyên tử cacbon có liên kết ete C-13, C-1 và C-2. Hai pic ở trường yếu (182,82ppm và 183,35ppm) là tín hiệu của cacbon ở nhóm C=O. Còn lại 8 nguyên tử cacbon của nhân thơm và liên kết đôi có tín hiệu nằm ở vùng trường yếu (118,13ppm; 118,76ppm; 119,46ppm; 133,28ppm; 134,94ppm; 139,27ppm; 147,73ppm; 158,91ppm)

DEPT-90 và DEPT-135: phân tử có 3 nhóm CH_3 (C-11, C-12, C-13), 1 nhóm CH_2 (C-4), 5 nhóm CH (C-1, C-3, C-6, C-7, C-8) và còn lại là các nguyên tử cacbon bậc IV.

3.2. Hợp chất 6-nitroeleutherin (H1)

Tinh thể hình kim, màu vàng, $t_{\text{nc}}^{\circ} = 210\text{-}211^{\circ}\text{C}$, tan tốt trong dung môi ancol etylic, etyl axetat, cloroform.

IR (KBr): 3098 cm^{-1} ($\gamma_{\text{C-H}}$ thơm); 2983 cm^{-1} , 2948 cm^{-1} , 2941 cm^{-1} ($\gamma_{\text{C-H}}$ no); 1665 cm^{-1} ($\gamma_{\text{C=O}}$ vòng quinon); 1587 cm^{-1} , 1474 cm^{-1} ($\gamma_{\text{C=C}}$ nhân thơm); 1529 cm^{-1} (γ_{NO_2} không đối xứng); 1368 cm^{-1} (γ_{NO_2} đối xứng). Phổ IR của **H1** có các vân tương tự eleutherin và xuất hiện thêm tín hiệu của nhóm NO_2 ở vùng 1368 cm^{-1} và 1529 cm^{-1} . Vậy trong phân tử có thêm nhóm NO_2 .

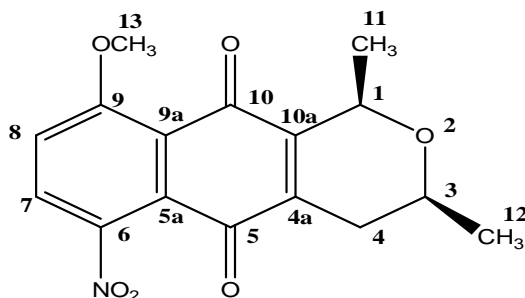
^1H -NMR (dung môi CDCl_3): 1,35ppm (3H, *d*, $J=6,5\text{Hz}$, H-12); 1,51ppm (3H, *d*, $J=6,5\text{Hz}$, H-11); 2,16ppm (1H, *dd*, $J_1=18,5\text{Hz}$; $J_2=10\text{Hz}$, H-4 α); 2,75ppm (1H, *dd*, $J_1=18,5\text{Hz}$; $J_2=5\text{Hz}$, H-4 β); 3,55ppm (1H, *m*, H-3); 4,82ppm (1H, *q*, $J=6,5\text{Hz}$, H-1); 7,30ppm (1H, *d*, $J=9\text{Hz}$, H-7); 7,67ppm (1H, *d*, $J=9\text{Hz}$, H-8).

Trên phổ ^1H -NMR có 15 nguyên tử hidro, vậy đã thay thế một nguyên tử H bằng một nhóm NO_2 . So với eleutherin thì **H1** bị mất một pic ở vùng trường yếu ứng với tín hiệu của proton ở nhân thơm. Hai pic còn lại ở vùng trường yếu là

các pic đôi với $J=9\text{Hz}$, nghĩa là hai proton này ở cạnh nhau. Chúng tôi dự đoán nguyên tử hydro H-6 đã được thay thế bằng bằng nhóm NO_2 .

^{13}C -NMR (dung môi CDCl_3): 20,43ppm (C-11); 21,18ppm (C-12); 29,49ppm (C-4); 57,09ppm (C-13); 68,85ppm (C-3); 70,07ppm (C-1); 117,24ppm (C-7); 120,42ppm (C-5a); 126,48ppm (C-9a); 128,73ppm (C-8); 140,62ppm (C-4a); 142,16ppm (C-6); 148,89ppm (C-10a); 160,59ppm (C-9); 180,81ppm (C-10); 181,74ppm (C-5).

Có 16 nguyên tử cacbon và độ chuyển dịch hoá học tương tự các nguyên tử cacbon của eleutherin. Trong đó tín của một nguyên tử cacbon của liên kết CH ở vùng trường yếu được thay thế bằng tín hiệu của nguyên tử cacbon bậc 4.



Phân tích phổ HSQC và HMBC được trình bày trên bảng 1. Các số liệu trên bảng cho thấy giá trị các tín hiệu gán cho các nguyên tử cacbon và hydro là hoàn toàn hợp lý và phù hợp với hợp chất 6-nitroeleutherin.

Bảng 1. Các số liệu về phổ HSQC và HMBC của 6-nitroeleutherin

Vị trí	HSQC		HMBC
	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)	Tương tác $\text{H} \longrightarrow \text{C}$ (ppm)
1	70,07	4,82	-
3	68,85	3,55	-
4	29,49	2,16(H-4 α)	140,62 (C-4a); 148,89 (C-10a); 68,85 (C-3); 21,18 (C-12)
		2,75 (H-4 β)	140,62 (C-4a); 181,74 (C-5); 148,89 (C-10a)
5	181,74	-	-
6	142,16	-	-
7	117,24	7,30	142,15 (C-6); 181,74 (C-5); 160,59 (C-9); 120,42 (C-5a)
8	128,73	7,67	142,15 (C-6); 117,23 (C-7); 160,59 (C-9); 126,48 (C-9a)

9	160,59	-	-
10	180,81	-	-
11	20,43	1,51	70,07 (C-1); 148,89 (C-10a)
12	21,18	1,35	68,85 (C-3); 29,49 (C-4); 140,62 (C-4a)
13	57,09	4,05	160,69 (C-9)
4a	140,62	-	-
5a	120,42	-	-
9a	126,48	-	-
10a	148,89	-	-

Phổ khối của hợp chất có pic ion phân tử m/z là 317 ($C_{16}H_{15}NO_6$). Ngoài ra còn có các pic 302 (M- CH_3); 286 (M- CH_3O); 271 (M- NO_2); 255 (M- NO_2-CH_2). Như vậy, hợp chất có công thức phân tử $C_{16}H_{15}NO_6$ tương ứng với sự thay thế một nguyên tử hydro bằng nhóm NO_2 .

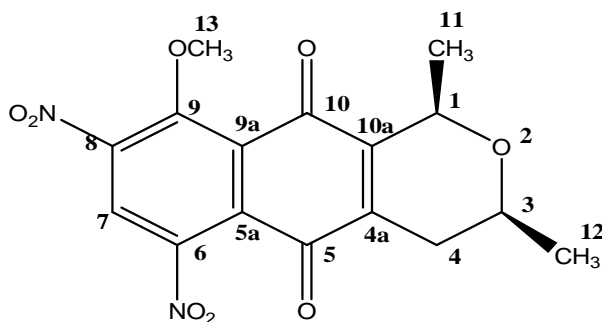
Phân tích các phổ đã xác nhận hợp chất 6-nitroeleutherin phù hợp với các số liệu phổ của **H1**.

3.3. Xác nhận cấu trúc của 6,8-dinitroeleutherin (**H2**)

Hợp chất **H2** là tinh thể hình kim, màu vàng, tan trong các dung môi etyl axetat, etanol, cloroform v.v.

IR (KBr): 3082cm^{-1} (γ_{C-H} thơm); 2938cm^{-1} , 2998cm^{-1} và 2880cm^{-1} (γ_{C-H} no); 1665cm^{-1} ($\gamma_{C=O}$ quinon); 1586cm^{-1} và 1470cm^{-1} ($\gamma_{C=C}$ nhân thơm); 1540cm^{-1} (γ_{NO_2} không đối xứng); 1355cm^{-1} (γ_{NO_2} đối xứng). Các tín hiệu phổ tương tự eleutherin ngoài ra còn thấy xuất hiện thêm tín hiệu của nhóm NO_2 ở vùng 1540cm^{-1} là dao động hoá trị của nhóm NO_2 không đối xứng và 1355cm^{-1} là dao động hoá trị của nhóm NO_2 đối xứng.

$^1\text{H-NMR}$ (dung môi $CDCl_3$): 1,37ppm (3H, *d*, $J=6,0\text{Hz}$; H-12); 1,52ppm (3H, *d*, $J=6,5\text{Hz}$; H-11); 2,22ppm (1H, *dd*, $J_1=18,5\text{Hz}$; $J_2=10\text{Hz}$; H-4 α); 2,78ppm (1H, *dd*; $J_1=18,5\text{Hz}$; $J_2=10\text{Hz}$; H-4 β); 3,58ppm (1H, *m*, H-3); 4,10ppm (3H, *s*, H-13); 4,85ppm (1H, *q*, $J=6,5\text{Hz}$; H-1); 8,02ppm (1H, *s*, H-7). Trên phổ xuất 7 pic tương ứng 14 nguyên tử H. Các tín hiệu trên phổ của của **H2** phần lớn tương ứng với các tín hiệu trong phổ của eleutherin và 6-nitroeleutherin. Tuy nhiên ở vùng trường yếu bị mất hai pic và chỉ còn một pic là vân đơn. Như vậy, đã có sự thay thế hai nguyên tử H của nhân benzen bằng hai nhóm NO_2 . Chúng tôi gán cho hydro còn lại là H-7 và hai nguyên tử H ở vị trí số 6 và số 8 đã bị thay thế bằng nhóm NO_2 .



¹³C-NMR (dung môi CDCl₃): 69,97ppm (C-1); 68,86ppm (C-2); 29,56ppm (C-4); 179,10ppm (C-5); 143,48ppm (C-6); 123,12ppm (C-7); 148,40ppm (C-8); 154,25ppm (C-9); 180,26ppm (C-10); 20,18ppm (C-11); 21,11ppm (C-12); 65,32ppm (C-13); 141,97ppm (C-4a); 127,85ppm (C-9a); 149,70ppm (C-10a). Trên phổ có 16 tín hiệu tương ứng với 16 nguyên tử cacbon. Hầu hết các độ chuyển dịch hoá học của cacbon ở **H2** tương tự độ chuyển hoá học của các nguyên tử cacbon ở eleutherin và 6-nitroeleutherin ngoại trừ hai pic của nhóm CH vùng trường yếu của eleutherin đã được thay thế bằng hai pic của hai nguyên tử cacbon bậc IV. Điều này hoàn toàn phù hợp với việc thay thế hai nguyên tử H của nhân thơm bằng hai nhóm NO₂.

Các số liệu phân tích phổ HSQC và HMBC được trình bày ở trên bảng 2.

Bảng 2. Các số liệu về phổ HSQC và HMBC của 6,8-dinitroeleutherin

Vị trí	HSQC		HMBC
	δ _C (ppm)	δ _H (ppm)	Tương tác H → C (ppm)
1	69,97	4,85	-
3	68,86	3,58	-
4	29,56	2,22 (H-4α)	141,97 (C-4a); 149,70 (C-10a); 68,86 (C-3); 21,11 (C-12)
		2,78 (H-4β)	141,97 (C-4a); 179,06 (C-5); 149,70 (C-10a)
5	179,06	-	-
6	143,48	-	-
7	123,12	8,02	143,48 (C-6); 154,25 (C-9); 148,40 (C-8); 127,85 (C-5a)
8	148,40	-	-
9	154,25	-	-
10	180,26	-	-
11	20,18	1,52	69,97 (C-1); 149,70 (C-10a)
12	21,11	1,37	68,86 (C-3); 29,56 (C-4); 141,97 (C-4a)

13	65,32	4,10	154,25 (C-9)
4a	141,97	-	-
5a	127,85	-	-
9a	127,93	-	-
10a	149,70	-	-

Các kết quả phân tích phổ trên bảng 2 cho thấy **H2** hoàn toàn phù hợp với công thức 6, 8-đinitroeleutherin.

Phổ khối của hợp chất có pic ion phân tử m/z 362 ($C_{16}H_{14}N_2O_8$). Ngoài ra, còn các pic 347 (M- CH_3); 332 (M-2 CH_3). Các số liệu phổ khối trên cũng xác nhận hợp chất **H2** là sản phẩm thu được khi thay thế hai nguyên tử hydro của eleutherin bằng hai nhóm NO_2 .

Vậy, hợp chất **H2** tổng hợp được là 6, 8- đinitroeleutherrin

3.4. Nghiên cứu điều kiện phản ứng nitro hoá

Khi nitro hoá thường tạo ra nhiều sản phẩm khác nhau, do đó chúng tôi khảo sát để tìm điều tối ưu cho việc tổng hợp từng loại sản phẩm nitro có hiệu suất cao và dễ tinh chế.

Nitro hoá với axit nitric đặc hoặc hỗn hợp (axit axetic + axit nitric) thì phản ứng không xảy ra.

Kết quả nitro hoá trong hỗn hợp HNO_3 và H_2SO_4 được trình bày trên bảng 3. Theo dõi phản ứng bằng sắc ký bản mỏng sao cho số chấm là ít nhất và chấm sản phẩm đậm.

Bảng 3: Các số liệu về phản ứng nitro hoá eleutherin trong HNO_3 và H_2SO_4

TN	V_{HNO_3} 65% (ml)	$V_{H_2SO_4}$ 98% (ml)	$m_{eleutherin}$	Nhiệt độ (°C)	t (h)	Sắc ký bản mỏng	Phổ IR (cm^{-1})
1	0,05	0,6	0,19	0-4	4,5	8 chấm	1530; 1369
2	0,57	4,5	1,14	0-5	7	7 chấm	-
3	0,05	0,7	0,19	0-5	7,5	7 chấm	-
4	1,5	7,5	0,52	0-5	8,0	6 chấm	-
5	0,1	1,4	0,19	0-4	3,0	6 chấm	-
6	0,15	1,35	0,19	0-4	5,0	6 chấm	-
7	0,5	2,0	0,19	0-4	4,5	6 chấm	-
8	0,7	1,4	0,19	0-4	4,0	5 chấm	-
9	1,0	1,0	0,19	0-4	5,0	5 chấm	1537; 1372
10	4,5	10,35	1,6	2-5	3,5	5 chấm	1546; 1355
11	1,5	3,5	0,56	2-5	1,1	4 chấm	1540; 1355

Các yếu tố được khảo sát là thời gian phản ứng, nhiệt độ phản ứng và tỉ lệ giữa các chất tham gia phản ứng $\text{HNO}_3:\text{H}_2\text{SO}_4:\text{eleutherin}$. Kết quả cho thấy điều kiện thích hợp cho phản ứng là: tỉ lệ 1,5ml HNO_3 ; 3,5ml H_2SO_4 và 0,56 gam eleutherin, thời gian phản ứng 1,1h và làm lạnh thật tốt trong giai đoạn cho hoá chất. Với kết quả sắc ký có một chấm đậm và 3 chấm mờ, sau khi tinh chế sản phẩm chúng tôi thu được sản phẩm **H2**. Làm lạnh tốt khi cho hoá chất để tránh nhiệt độ toả ra xúc tiến cho phản ứng phụ. Thời gian lâu quá thì sản phẩm phụ nhiều nhưng nếu thời gian ít quá thì sản phẩm chính tạo ra ít. H_2SO_4 vừa làm dung môi vừa có tác dụng xúc tác cho phản ứng, nên ít thì không hoà tan hết eleutherin hoặc dung dịch đặc quá dẫn tới phản ứng không đồng đều và nếu nhiều quá thì xúc tác mạnh cho phản ứng, nên khó điều khiển phản ứng.

Để điều chế **H1**, chúng tôi khảo sát phản ứng trong điều kiện $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$. Kết quả nghiên cứu được trình bày trên bảng 4. Các yếu tố khảo sát tương tự như điều chế **H2**. Điều kiện thích hợp cho phản ứng: Tỉ lệ 0,6ml HNO_3 ; 7ml H_2SO_4 ; 23ml $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ và 1,4 gam eleutherin, thời gian phản ứng 3h, làm lạnh tốt khi cho chất phản ứng (kết quả sắc ký cho thấy có một chấm rõ của sản phẩm và một chấm mờ của eleutherin dư). Sau khi tinh chế chúng tôi thu được sản phẩm **H1**. $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ có tác dụng hoà tan eleutherin, điều khiển tốc độ phản ứng và hấp thu nhiệt toả ra của phản ứng. Làm lạnh tốt giai đoạn cho hoá chất để giải toả bớt nhiệt tạo ra tránh xúc tiến cho các phản ứng phụ. Thời gian kéo dài thích hợp để đạt hiệu suất cao.

Bảng 4: Các số liệu về phản ứng nitro hoá eleutherin trong $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$

TN	V_{HNO_3} 65% (ml)	$V_{\text{H}_2\text{SO}_4}$ 98% (ml)	$V_{(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}}$ (ml)	$m_{\text{eleutherin}}$ (g)	Nhiệt độ (°C)	T_{pur} (h)	Kết quả	Phổ IR (cm ⁻¹)
1	0,05	1,6	0,8	0,19	0-4	6,5	5 chấm	-
2	0,05	1	3,0	0,19	0-4	4,5	5 chấm	-
3	0,12	1,2	8,0	0,4	2-6	1,1	8 chấm	-
4	0,06	1	3,0	0,19	0-15	2,5	3 chấm	1529;1370
5	0,6	7	23	1,4	0-15	3,0	2 chấm	1529;1370

3.5. Nghiên cứu hoạt tính sinh học của sản phẩm tạo thành

Kết quả nghiên cứu hoạt tính sinh học được trình bày trên bảng 5. Hợp chất 6-nitroeleutherin có hoạt tính với vi khuẩn Gr (+) chủng *S. aureus* còn hợp chất

6, 8-đinitroeleutherin kháng vi khuẩn Gr (+) chủng *S. aureus* và kháng nấm mốc chủng *F. oxysporum*

Bảng 5: Các số liệu nghiên cứu hoạt tính sinh học

Tên mẫu	Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC: µg/ml)							
	Vi khuẩn Gr (-)		Vi khuẩn Gr (+)		Nấm mốc		Nấm men	
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginasa</i>	<i>P. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Asp. niger</i>	<i>F. oxysporum</i>	<i>S.cerevisiae</i>	<i>C. albicans</i>
Mononitro	(-)	(-)	(-)	50	(-)	(-)	(-)	(-)
Đinitro	50	(-)	(-)	50	50	(-)	(-)	(-)

4. Kết luận

Đã tách được eleutherin tinh khiết từ sâm đại hành Việt Nam và xác nhận cấu trúc bằng các phương pháp phổ IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT-135, DEPT-90 và phổ khối. Tổng hợp được hai hợp chất 6-nitroeleutherin và 6,8-đinitroeleutherin, chưa tìm thấy trong các tài liệu tham khảo. Khảo sát và tìm điều kiện tối ưu của phản ứng nitro hoá. Nghiên cứu hoạt tính kháng khuẩn kháng nấm của các sản phẩm nitro thu được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Đỗ Tất lợi, (2000), *Cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB Y học.
- [2]. Nguyễn Văn Đàn, Lê Văn Hồng (1978), *Tạp chí hoá học*, số 18, tr. 29-33.
- [3]. Trương Minh Lương, Tô Trà Mi, Ngô Thị Minh Hiền, *Tạp chí Khoa học Trường ĐHSPTP Hà Nội*, số 1, Tr. 104-109, (2006).
- [4]. Tânia Maria, Mem. Inst. Oswaldo Cuz, V. 98, N. 5, 709-712 (2003).
- [5]. Konishi, Hisatoshi; *Tetrahedron letters* (1998), 39 (42). 7725-7728.

Tóm tắt:

Góp phần nghiên cứu về Eleutherin trong sâm đại hành Việt Nam

Sau khi được tách từ sâm đại hành Việt Nam, eleutherin đã được xác nhận cấu trúc qua các phương pháp phổ IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT-135, DEPT-90 và phổ khối. Từ eleutherin, đã tổng hợp được hai hợp chất 6-nitroeleutherin và 6,8-đinitroeleutherin, chưa thấy trong các tài liệu tham khảo. Cấu trúc của các chất tổng hợp được đã được xác nhận qua phổ IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HSQC,

HMBC và phổ khối lượng. Đã khảo sát tìm điều kiện tối ưu của phản ứng nitro hoá và thăm dò hoạt tính kháng khuẩn kháng nấm của các sản phẩm nitro thu được.

Astract

Contribution to the study of eleutherine from *eleutherine subaphylla* Gagnep in VietNam

Eleutherine has been extracted from *eleutherine subaphylla* Gagnep. Its structure has been determined by IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, DEPT-90, DEPT-135 and mass spectra. 6-nitroeleutherine and 6,8-dinitroeleutherine have been synthesized from eleutherine. Their structures have been determined by IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC and mass spectra. Conditions of the nitration have been investigated. 6-Nitroeleutherine and 6,8-dinitroeleutherine have been tested for antibacterial and antifungal activities.