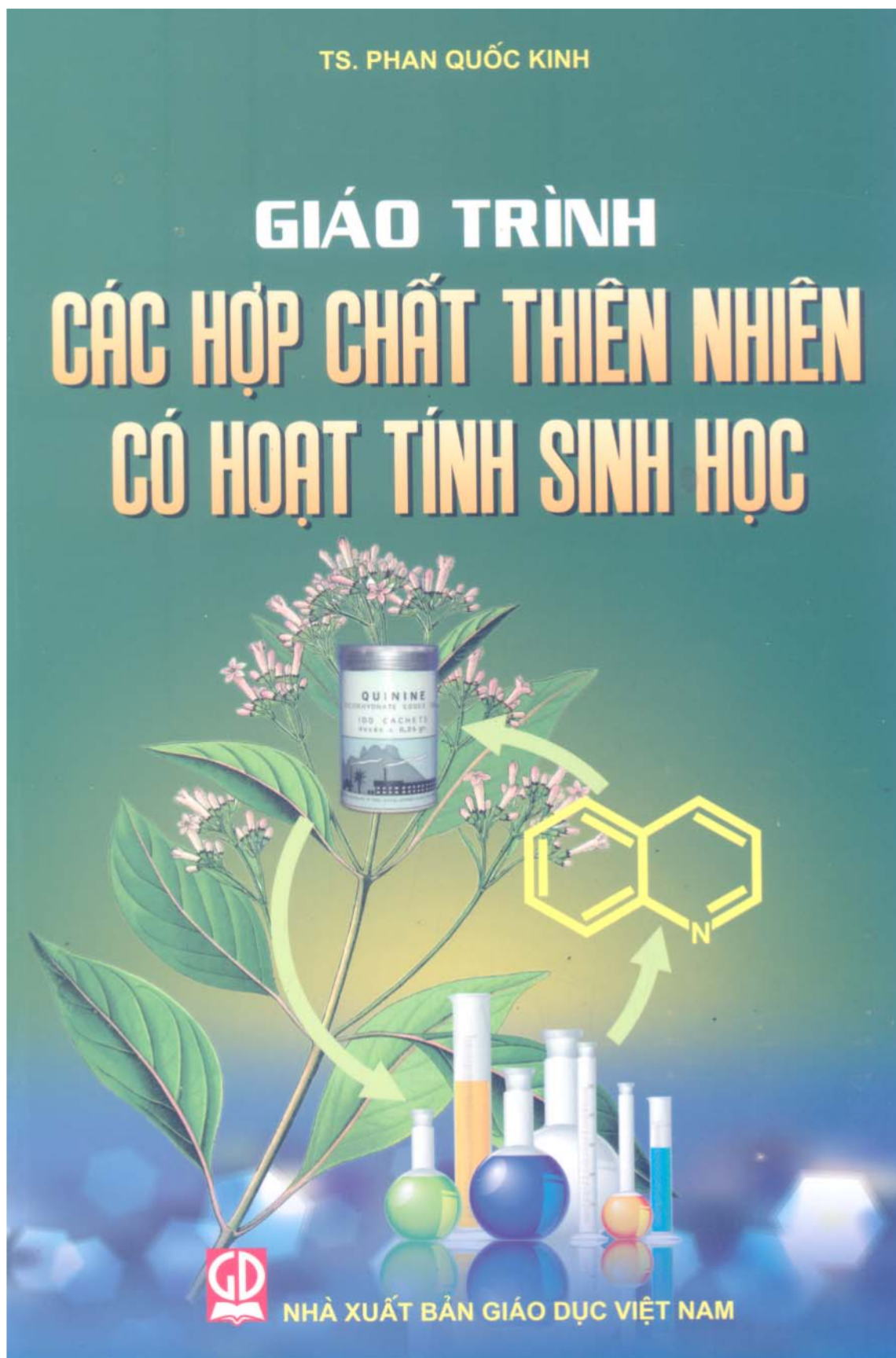




GIÁO TRÌNH
CÁC HỢP CHẤT THIÊN NHIÊN
CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC

NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

Tai lieu chia se mien phi tai: wWw.SinhHoc.edu.vn

Công ty Cổ phần Sách Đại học – Day nghề, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam giữ quyền công bố tác phẩm

198-2011/CXB/10-140/GD

Mã số: 7K890Y1 – DAI

Tai lieu chia se mien phi tai: wWw.SinhHoc.edu.vn

LỜI GIỚI THIỆU

Từ xa xưa, con người đã biết sử dụng một số cây cỏ để làm thực phẩm và để làm thuốc điều trị bệnh tật và các vết thương. Theo dòng lịch sử đã hình thành các nền y dược học cổ truyền nổi tiếng ở La Mã, Ai Cập, Trung Quốc, Ấn Độ, châu Âu, Bắc Mỹ, Mỹ Latinh,...

Từ chỗ chỉ biết khai thác các cây cỏ hoang dại để sử dụng, dần dần con người đã biết trồng trọt nhiều loại cây lương thực, thực phẩm và các cây cỏ dùng làm thuốc, mỹ phẩm.

Đầu thế kỷ XIX, sau khi Friedrich Sertürner chiết xuất được morphin từ nhựa quả thuốc phiện vào năm 1805 thì các nhà khoa học mà chủ yếu là các nhà hoá học và sinh học đã tập trung nghiên cứu các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học từ cây cỏ và đó là tiền đề cho sự ra đời của ngành Hoá học thực vật – Phytochemistry.

Các nhà hoá thực vật đã chiết xuất và xác định được nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học cao từ cây cỏ như quinin trong vỏ cây canh kina để điều trị sốt rét, cafein từ lá chè, hạt cà phê có tác dụng kích thích hệ thống thần kinh trung ương. Vitamin C từ quả chanh, cam có tác dụng phòng và điều trị bệnh chảy máu dưới da cho các thủy thủ đi biển lâu ngày. Ngoài ra còn phát hiện được nhiều hợp chất có hoạt tính trừ sâu phá hoại cây trồng như nicotin từ cây thuốc lá, pyrethrin từ hoa cúc trừ sâu, rotenon từ cây thuốc cá.

Trong những năm giữa thế kỷ XX, khi ngành Hoá học hữu cơ phát triển và đạt được nhiều thành tựu rực rỡ trong việc phát minh các sulfamid, aspirin, paracetamol, veronal, gardenal,... và tổng hợp toàn phần được nhiều nhóm thuốc hoá học mới, có hiệu quả điều trị cao thì chủ yếu các nhóm thuốc quan trọng là các thuốc tổng hợp hoá học toàn phần từ các nguyên liệu cơ bản có trong than đá, dầu mỏ,...

Nhưng sau đó các nhà khoa học đã phát hiện ra rằng nhiều thuốc tổng hợp hoá học toàn phần có cấu trúc hoá học xa lạ, ngoại lai với cấu trúc hoá học của các hợp chất thiên nhiên nên đã sinh ra nhiều tác dụng phụ độc hại cho cơ thể con người mà chủ yếu là gây quái thai, ung thư và các tai biến nguy hiểm khác như dị ứng, điếc, rụng tóc,...

Vì vậy, nhiều nhà khoa học đã quay lại nghiên cứu các hợp chất thiên nhiên, vì các chất này có sẵn trong thiên nhiên, có nguồn gốc thiên nhiên, ít gây các phản ứng độc hại, đặc biệt là không gây tác dụng xấu lên hệ thống gen của người sử dụng, không gây các đột biến gen. Các hợp chất thiên nhiên không chỉ được nghiên cứu từ các cây cỏ, mà còn lấy từ động vật, vi sinh vật và được gọi chung là

các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học. Từ đó hình thành ngành Hoá học các hợp chất thiên nhiên – Chemistry of Natural Products và sau đó phát triển thành ngành Hoá hữu cơ sinh học – Bioorganic Chemistry.

Nhờ những phát minh mới của các nhà khoa học, ngành Hoá học các hợp chất thiên nhiên đã cung cấp cho con người nhiều loại thuốc quý giá có tác dụng phòng và điều trị nhiều bệnh tật nguy hiểm như các chất kháng sinh điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nguy hiểm, các corticosteroid chống viêm, chống dị ứng, các hormon steroid sinh dục chống lão hoá, tăng sinh lực, kéo dài tuổi thọ, các thuốc điều trị ung thư như vincalcucoblastin, vincalcucocristin từ lá dừa cạn, taxol từ thông đỏ, camptothecin từ cây *Camptotheca acuminata*. Nhiều nhà khoa học nghiên cứu trong lĩnh vực các chất alkaloid, vitamin, steroid, prostaglandin, hormon peptid,... đã được nhận giải Nobel.

Các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học không những được sử dụng rộng rãi trong y học mà còn được dùng phổ biến trong chăn nuôi, trồng trọt, thú y và mỹ phẩm.

Đặc biệt trong 20 năm trở lại đây, các hợp chất thiên nhiên còn được sử dụng rộng rãi và có hiệu quả trong sản xuất các thực phẩm chức năng (functional food), bổ sung dinh dưỡng (dietary supplements) hay thực phẩm thuốc (neutraceuticals) là các sản phẩm nâng cao sinh lực, nâng cao sức khoẻ cho con người, chống oxy hoá, chống lão hoá, tăng cường miễn dịch, phòng và hỗ trợ điều trị bệnh tật, nâng cao tuổi thọ như các carotenoid, các flavonoid, các vitamin, các acid amin, các enzym.

Cũng cần chú ý rằng, trong khoa học đã khám phá và sử dụng được nhiều hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học quý giá từ cây cỏ, động vật và vi sinh vật, nhưng thế giới sinh vật rất phong phú và đa dạng và còn nhiều loài sinh vật chưa được nghiên cứu khai thác, đặc biệt là các sinh vật biển, nhất là các sinh vật ở biển sâu.

Tập sách này sẽ trình bày các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học đang được sử dụng làm thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm chức năng cho người, các sản phẩm dùng cho nông nghiệp, các chất này được phân loại theo cấu tạo hoá học thành các nhóm chính sau:

- Chương 1.** Các chất alkaloid
- Chương 2.** Các chất terpenoid
- Chương 3.** Các chất steroid
- Chương 4.** Các chất flavonoid
- Chương 5.** Các chất vitamin
- Chương 6.** Các chất kháng sinh
- Chương 7.** Các acid béo chưa no và các prostaglandin
- Chương 8.** Các hormon
- Chương 9.** Các chất khác

Hà Nội 2011,

TS. PHAN QUỐC KINH

GIỚI THIỆU CHUNG

Các alkaloid là các hợp chất hữu cơ trong thực vật có chứa một hay nhiều nguyên tử nitơ trong phân tử và chúng có tính kiềm. Đã chiết xuất và xác định cấu tạo hoá học của khoảng 10.000 chất alkaloid khác nhau trong cây cỏ. Một ít alkaloid còn được xác định từ một số động vật như kiến, cóc hay nấm cựa, loài mạch.

Nhiều alkaloid là những chất có độc tính rất cao như aconitin trong ô đầu, strychnin trong hạt mã tiền, gelsemin trong lá ngón, solanin trong mầm khoai tây và nhiều trường hợp ngộ độc dẫn đến tử vong do dùng nhầm các chất này.

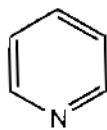
– Để phân loại các alkaloid người ta dựa vào vị trí của N trong phân tử của alkaloid:

+ Các alkaloid có N ở mạch nhánh, không có N ở trong nhân như capsaicin trong quả ớt, ephedrin trong ma hoàng.

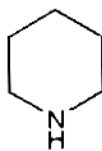
+ Các alkaloid có N trong nhân dị vòng như nicotin trong thuốc lá, morphin trong thuốc phiện.

Tùy theo bản chất của các vòng chứa nitơ mà người ta chia ra các nhóm alkaloid dị vòng khác nhau như sau:

* Các alkaloid là dẫn xuất của vòng pyridin hay piperidin như nicotin trong thuốc lá, arecolin trong hạt cau, lobelin trong cây *Lobelia infalata*.

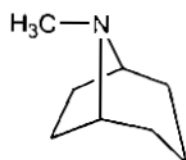


Pyridin



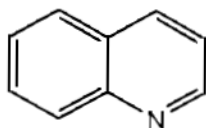
Piperidin

* Các alkaloid là dẫn chất của tropan như atropin và scopolamin trong cà độc dược, cocaïn trong lá coca.

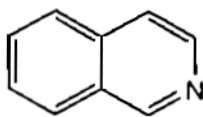


Tropan

* Các alkaloid là dẫn xuất của quinolin như quinin, quinidin trong vỏ cây canh kina.



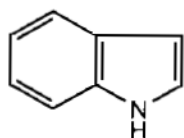
Quinolin



Isoquinolin

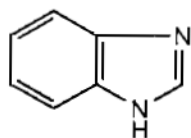
* Các alkaloid là dẫn xuất của isoquinolin như L-tetrahydropalmatin trong củ bình vôi, berberin trong hoàng liên gai, morphin trong nhựa thuốc phiện, emetin trong rễ Ipeca, nuciferin trong lá sen, tubocurarin trong cây *Chondodendron tomentosum*.

* Các alkaloid là dẫn xuất của indol như strychnin trong hạt mã tiền; reserpin trong rễ ba gạc; vinblastin, vincristin trong lá dừa cạn.



Indol

* Các alkaloid là dẫn xuất của purin như cafein, theobromin trong chè.

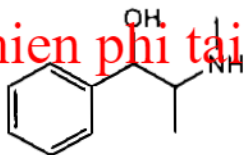


Purin

Và các alkaloid có các dị vòng khác như α -dichroin (lá thường sơn) có nhân quinazolin, solanidin (trong mầm khoai tây) có nhân steroid, aconitin (trong ô dầu) có nhân cấu trúc terpenoid,...

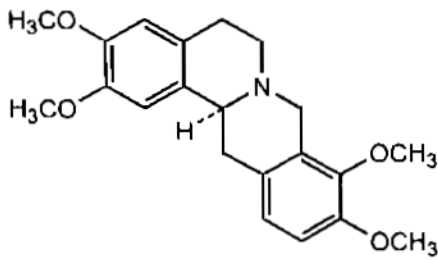
– Căn cứ vào số hoá trị của nitơ, người ta còn chia ra các nhóm alkaloid khác nhau:

+ Các alkaloid có nitơ hoá trị ba hầu hết là các alkaloid nằm trong nhóm này. Ví dụ: ephedrin trong ma hoàng.



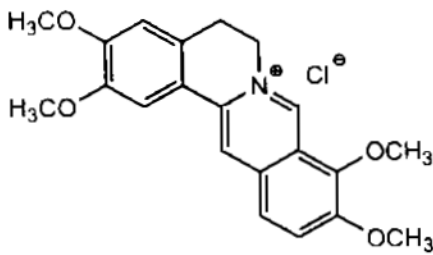
Ephedrin

L-tetrahydropalmatin trong củ bình vôi.



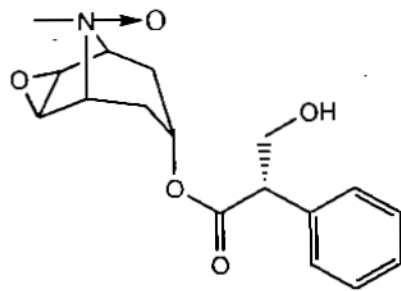
L-tetrahydropalmatin

+ Các alcaloid có nitơ hoá trị 5. Có hai nhóm nhỏ, các alcaloid bậc 4 như palmatin trong hoàng đằng, berberin trong hoàng liên gai. Các chất này có màu vàng đậm.



Palmatin clorua

Các N-oxyt alcaloid như genoscopolamin



Genoscopolamin

Tai liệu chia sẻ miễn phí tại: wWw.SinhHoc.edu.vn

Dưới tác dụng của nước oxy già cũng có thể chuyển nhiều alkaloid thành các N-oxyl alkaloid (genoalkaloid) như genoatropin, genostrychnin. Khi chuyển sang genoalkaloid thì độc tính của alkaloid sẽ giảm đi nhiều lần nhưng vẫn giữ được các hoạt tính điều trị của chúng.

1.1. LÝ HOÁ TÍNH CỦA CÁC ALCALOID

Đa phần các alkaloid ở dưới dạng thể rắn và không có màu. Các alkaloid chỉ có các nguyên tử C, H, N thì thường ở thể lỏng như nicotin. Đại bộ phận các alkaloid có cả các nguyên tố C, H, N, O trong phân tử và thường ở thể rắn, không tan trong nước, tan trong các dung môi hữu cơ. Chúng thường có màu trắng hay không có màu. Chúng có thể tạo muối với các acid vô cơ và hữu cơ, các muối này tan trong nước nhưng không tan trong các dung môi hữu cơ. Người ta thường sử dụng các đặc tính này để chiết xuất và tách riêng các alkaloid từ dược liệu.

Trong khi đó các alkaloid có nitơ hoá trị 5 (amin bậc 4) thì thường có màu vàng cam hay vàng đỏ. Bản thân các alkaloid này tan được trong nước và không tan trong các dung môi hữu cơ. Các muối của chúng cũng tan được trong nước và trong các dung dịch cồn loãng.

1.2. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ CÁC ALCALOID

Chỉ có vài chục alkaloid được sử dụng rộng rãi trong y học và nông nghiệp như nicotin, anabasin, atropin, hyoscyamin, scopolamin, quinin, quinidin, L-tetrahydro-palmatin, berberin, morphin, codein, papaverin, emetin, tubocurarin, strychnin, vincamin, vinblastin, vinceristin, yohimbin, cafein, theobromin, theophylin, ephedrin, colchicin,...

Các quy trình điều chế các alkaloid dựa vào các đặc điểm hoá lý của từng alkaloid riêng biệt. Ví dụ: với alkaloid nicotin thì dùng phương pháp bốc hơi cùng hơi nước. Cụ thể: tán nhỏ sợi thuốc lá sau khi đã sấy khô, kiềm hoá bằng ammoniac hay Na_2CO_3 hoặc dung dịch NaOH loãng để chuyển các muối alkaloid trong cây thành dạng base rồi cất kéo bằng hơi nước. Thường dùng các dung dịch acid để chuyển nicotin lỏng thành các muối để phân lập riêng và tinh chế.

Với các alkaloid bậc 3 dạng rắn thì sử dụng các phương pháp sau:

– Chiết các alkaloid dưới dạng muối bằng các dung dịch acid loãng.

Tai liệu chia sẻ miễn phí tại: wWw.SinhHoc.edu.vn

Nguyên liệu sau khi tán nhỏ được chiết xuất bằng dung dịch acid acetic loãng hay dung dịch acid sulfuric loãng, có thể đun nóng để chiết thì sẽ đạt được hiệu suất cao hơn.

Các dung dịch chiết có chứa các alcaloid dưới dạng muối được bốc hơi dưới áp suất giảm thành cao đặc. Sau đó kiềm hoá để chuyển các alcaloid thành dạng base và dùng dung môi hữu cơ để chiết các alcaloid này. Bốc hơi các dung môi sẽ được hỗn hợp các alcaloid.

– Chiết xuất các alcaloid dưới dạng các base bằng các dung môi hữu cơ.

Tán nhỏ nguyên liệu, làm ẩm và trộn với Na_2CO_3 hay NaOH để chuyển các alcaloid thành dạng base. Sau đó chiết bằng dung môi hữu cơ thích hợp hoặc bằng phương pháp cất hồi lưu hay bằng phương pháp ngấm kiệt. Thường sử dụng các dung môi hữu cơ như xăng nhẹ, benzen, chlorofoc, dichloromethan để chiết.

Sau khi nhận được dịch chiết thì bốc hơi bớt dung môi dưới áp suất giảm rồi hoà dịch chiết đã cô đặc với các dung dịch acid loãng. Như vậy các alcaloid sẽ chuyển sang các dạng muối tan được trong dung dịch. Kiềm hoá dung dịch acid này để chuyển các alcaloid sang dạng base. Các alcaloid sẽ kết tủa, có thể lọc lấy riêng hay có thể dùng các dung môi hữu cơ thích hợp để chiết xuất chúng.

Sau khi cất thu hồi dung môi thì sẽ nhận được hỗn hợp các alcaloid thô.

– Cũng có thể dùng cồn ethylic để chiết xuất thẳng các alcaloid dưới dạng muối ở trong cây cỏ. Sau đó bốc hơi cồn thành cao đặc rồi kiềm hoá để chuyển các alcaloid dạng muối thành các alcaloid base và tiếp tục chiết xuất như ở các phần trên.

Hàm lượng các alcaloid trong cây cỏ có thể có từ vài phần trăm (có khi trên 20%) cho đến vài phần vạn hay phần mười vạn. Ví dụ: trong lá dừa cạn có chứa một phần vạn vinblastin và một phần mười vạn vincristin là những alcaloid có tác dụng điều trị ung thư máu. Trong dừa cạn có khoảng 150 alcaloid khác nhau nên việc tách riêng và tinh chế các alcaloid là rất khó khăn và phức tạp.

Để tách riêng các alcaloid thì chủ yếu sử dụng các phương pháp kết tinh khác nhau bằng các dung môi khác nhau trong các điều kiện pH khác nhau. Cũng có thể sử dụng phương pháp sắc ký cột hay phương pháp trao đổi ion.