

ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP. HỒ CHÍ MINH

ĐẠI CƯƠNG VỀ GLYCOSID

Two horizontal lines, the top one is teal and the bottom one is orange, spanning the width of the slide.

Phạm Đông Phương

NỘI DUNG

Glycosid bao gồm:

1. Glycosid trợ tim
2. Anthraquinon (Anthraglycosid = Anthranoid)
3. Mono và diglycosid
4. Saponin (saponosid)
5. Flavonoid (flavonosid)
6. Coumarin
7. Tanin (tanoid)
8. Glycosid cyanogenic

NỘI DUNG

I. ĐỊNH NGHĨA

II. CẤU TẠO - PHÂN LOẠI

Cấu tạo

Phân loại

Tên gọi

III. TÍNH CHẤT

Lý tính

Hoá tính

IV. CHIẾT XUẤT

I. ĐỊNH NGHĨA

- ĐỊNH NGHĨA RỘNG

GLYCOSID = ĐƯỜNG *Dây nối glycosid* PHÂN TỬ HỮU CƠ

- ĐỊNH NGHĨA HẸP

GLYCOSID = ĐƯỜNG *Dây nối glycosid* KHÔNG ĐƯỜNG

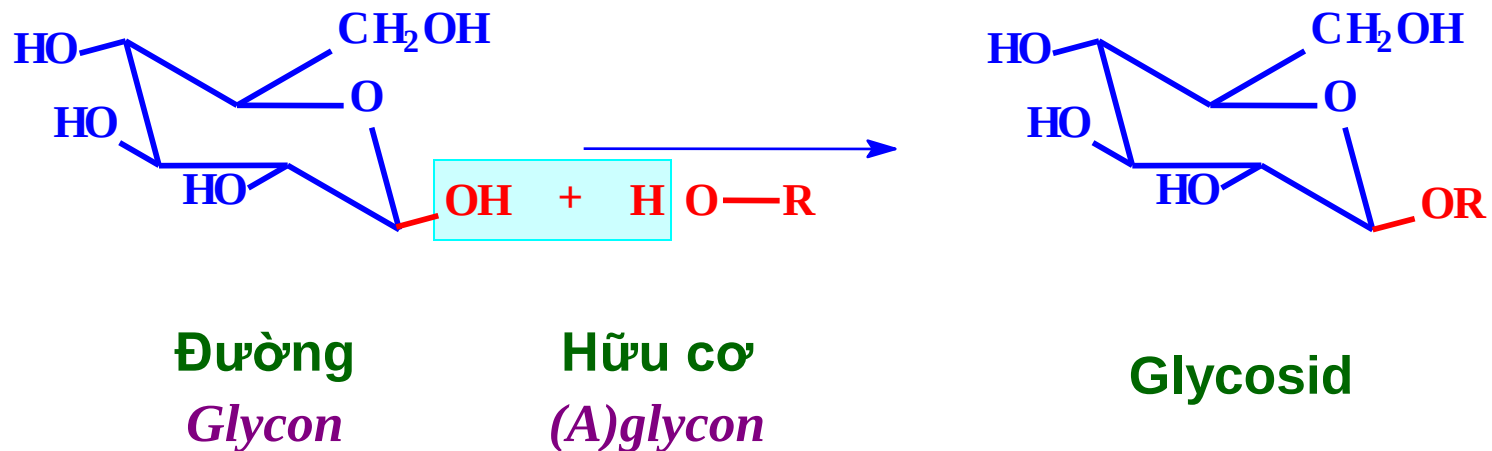
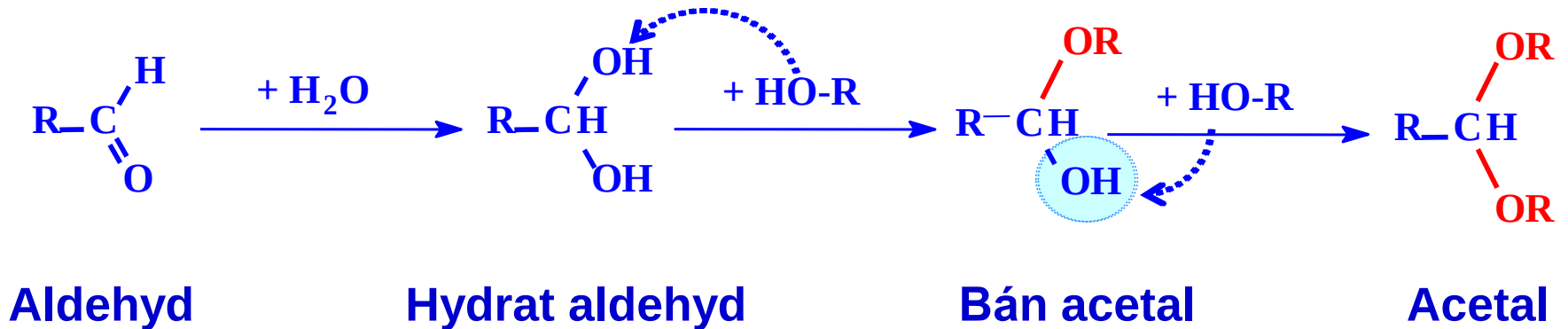
Glucosid*

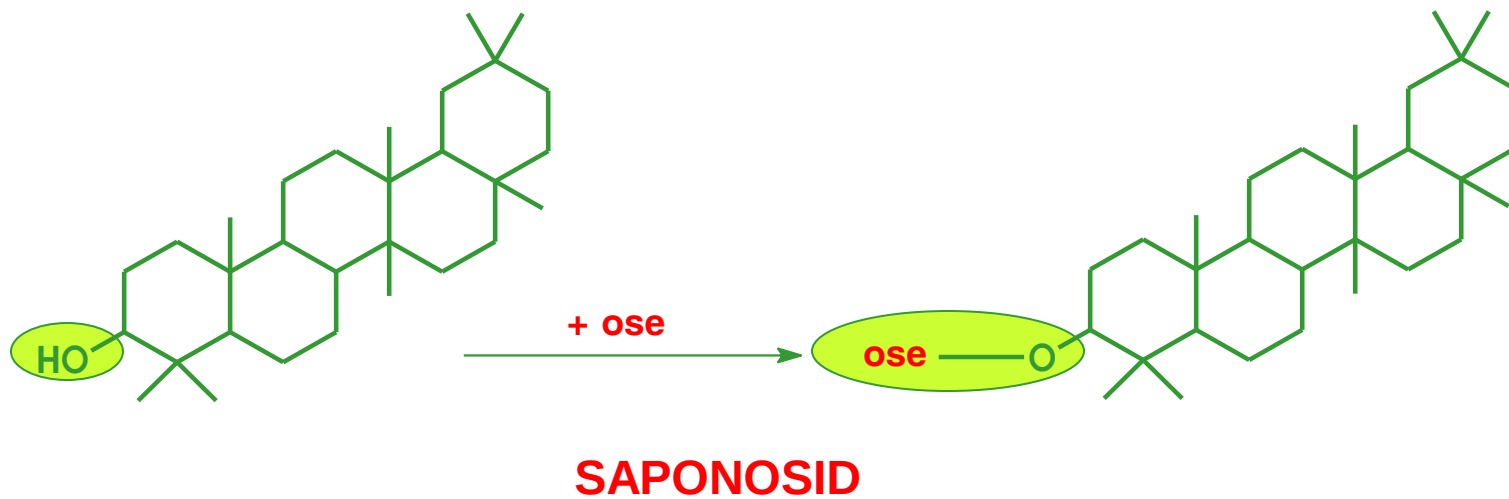
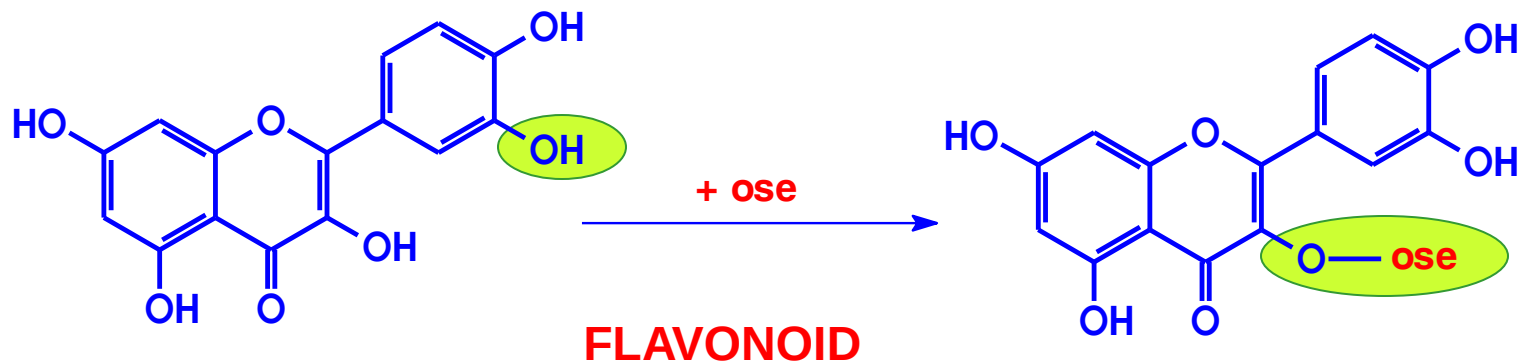
Phần đường: ose, glycon

Phần không phải đường: aglycon, genin

II. CẤU TẠO VÀ PHÂN LOẠI

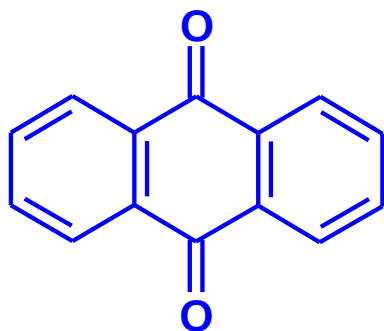
1. CẤU TẠO



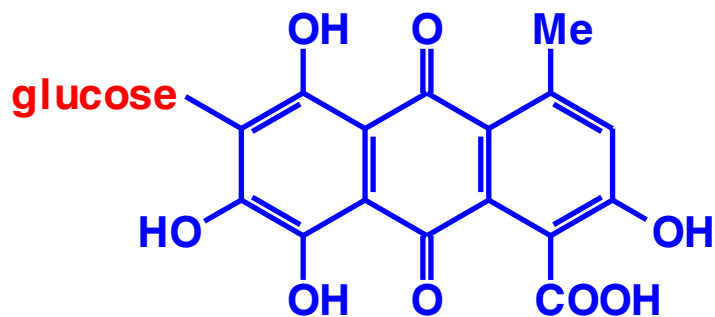


Aglycon

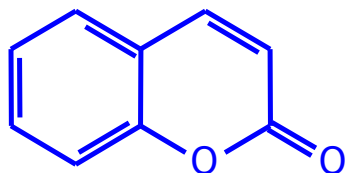
Glycosid



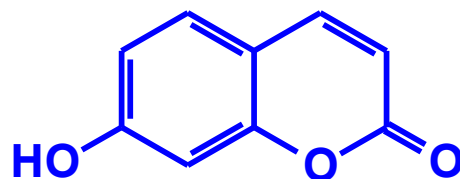
Anthraquinon



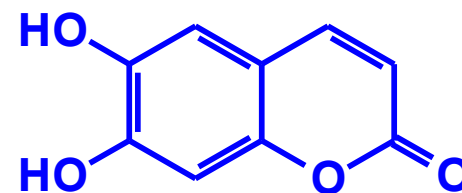
Acid carmicic



Coumarin

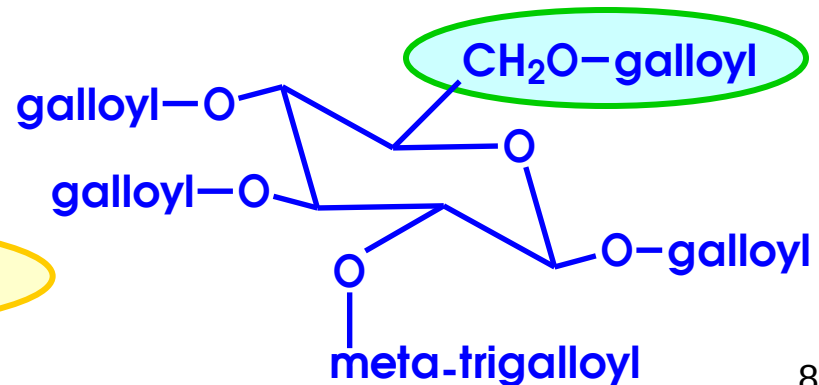
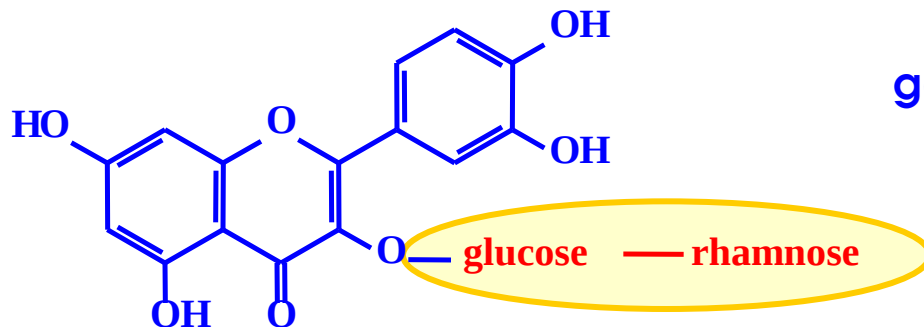
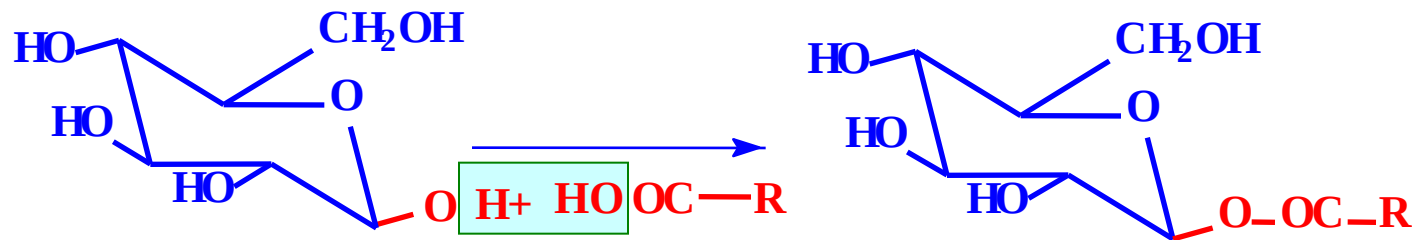
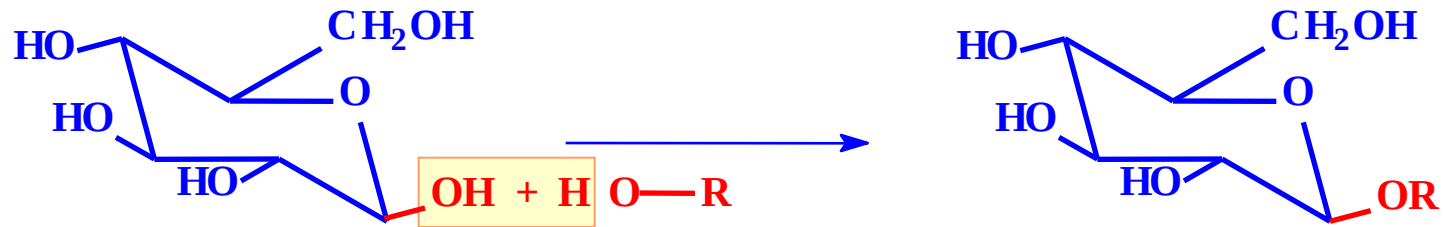


umbeliferon



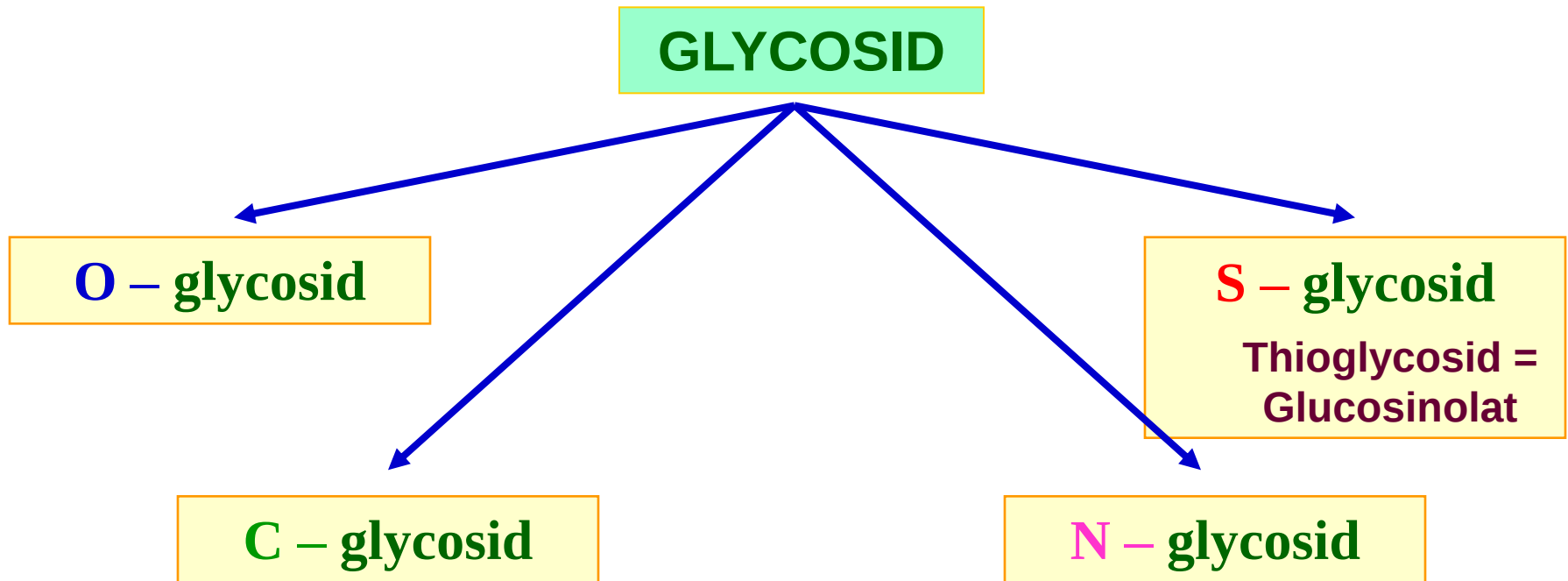
esculetin

Glycosid và pseudoglycosid

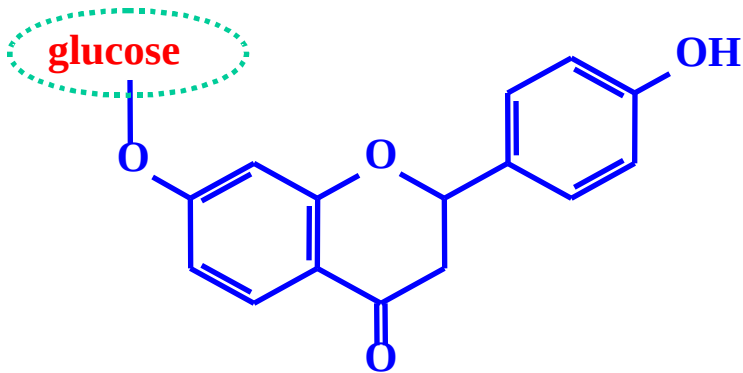


2. PHÂN LOẠI

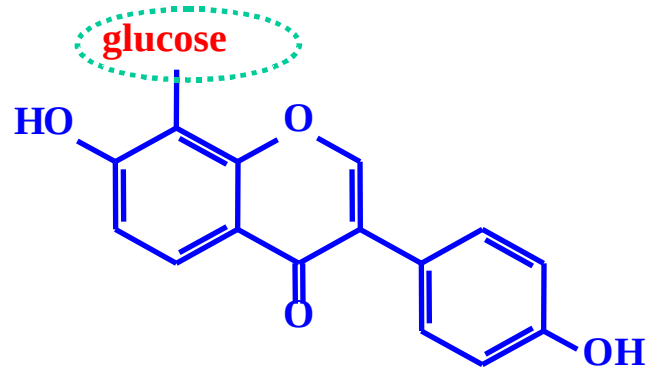
2.1. Phân loại theo loại dây nối glycosid



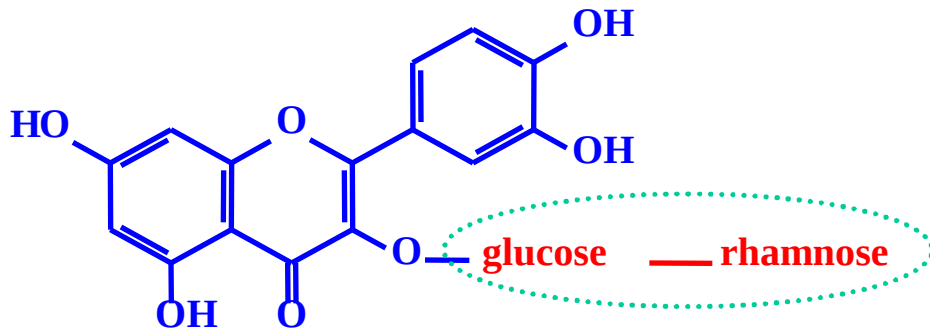
O-glycosid và C-glycosid



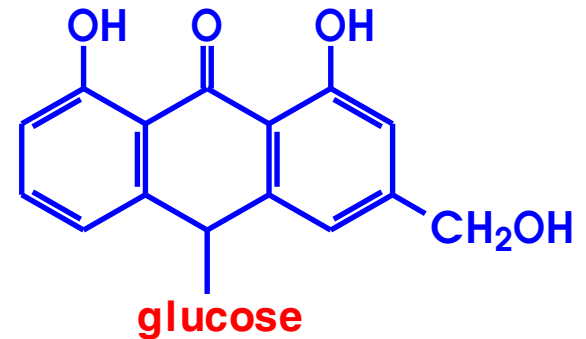
Liquiritin



Puerarin

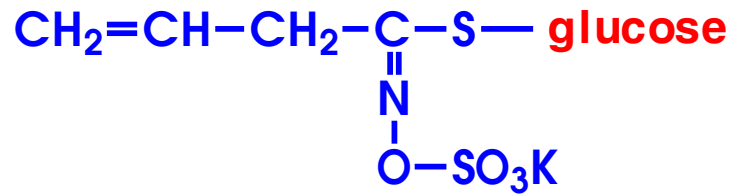


Rutin

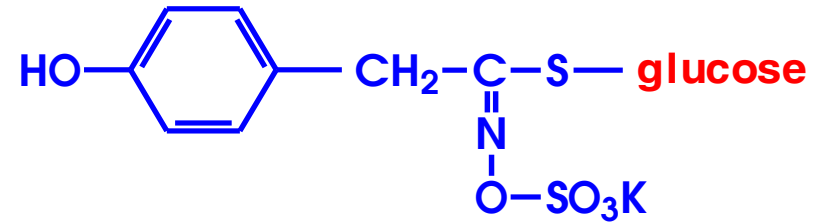


Barbaloin

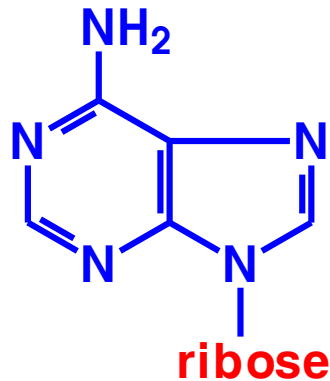
S-glycosid và N-glycosid



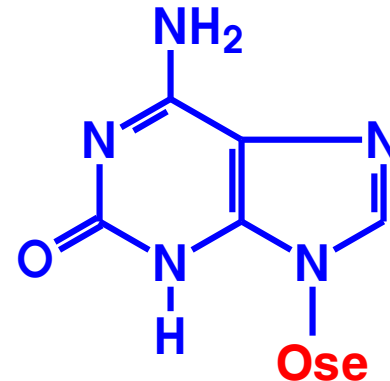
Sinigrin trong Hắc giới tử



Sinalbin trong Bạch giới tử



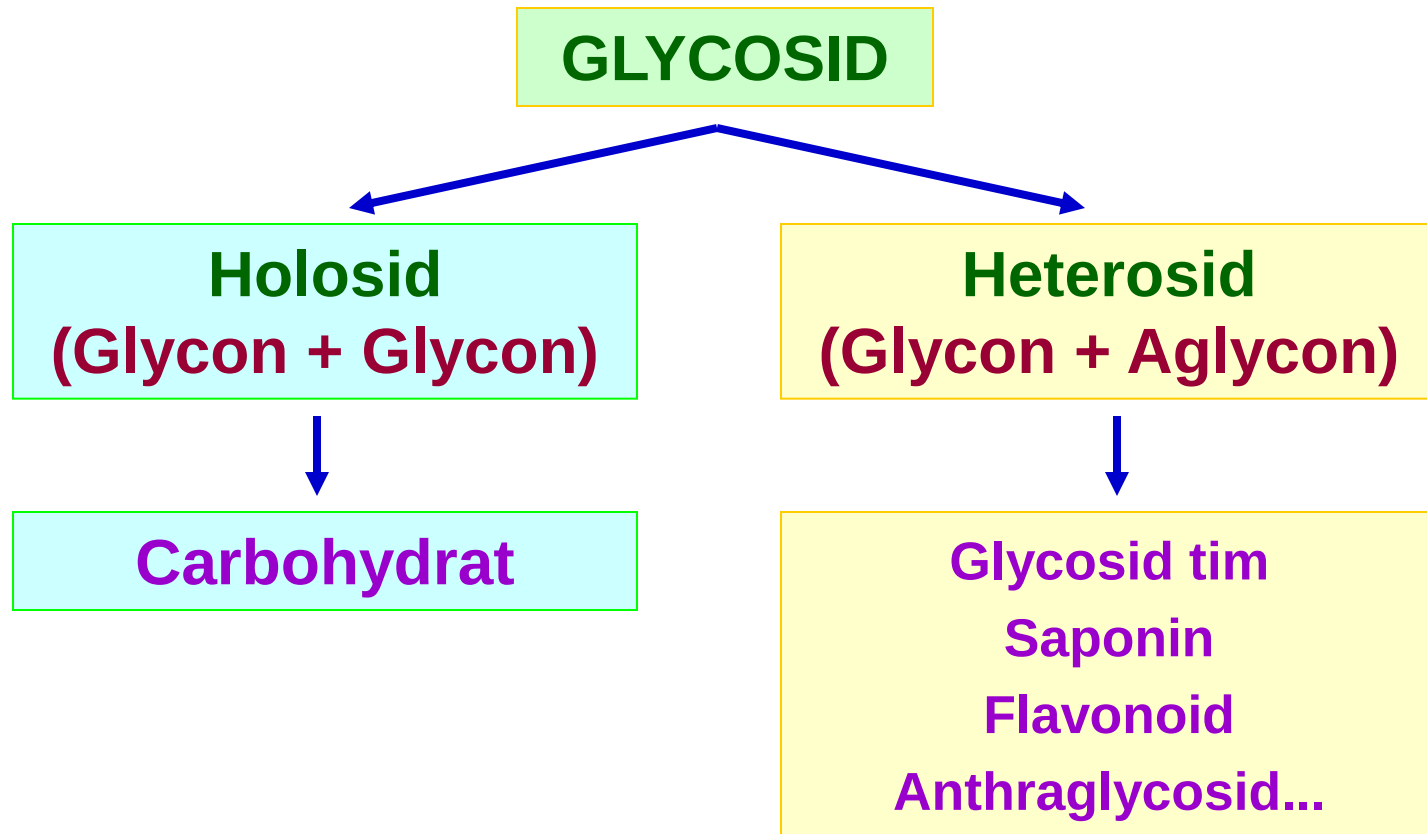
Glycosid trong nucleosid



Glycosid trong Hạt Ba đậu

2. PHÂN LOẠI (tiếp)

2.2. Tên gọi theo cấu tạo của phần Aglycon



3. TÊN GỌI

3.1. Tên gọi các holosid

3.1.1. Tên gọi theo số lượng đường

- Đường đơn (*ose*)
- Disaccharid
- Oligosaccharid
- Polysaccharid (*glycan*)

3.1. Tên gọi các holosid

3.1.2. Tên gọi theo loại đường và cấu trúc chuỗi đường

- **Homopolysaccharid (*homoglycan*)**
 - Glucan, fructan, mannan, araban, xylan...
- **Heteropolysaccharid (*heteroglycan*)**
 - Gôm, pectin, chất nhầy...
 - Gluco-mannan, manno-glucan, manno-arabino-glucan, fuco-manno-galactan, galacto-gluco-manno glycan.
- **Polysaccharid phức hợp**
 - Glycolipid, lipopolysaccharid
 - Peptidoglycan, proteoglycan, glycoprotein
 - Glycosaminoglycan

3.2. Tên gọi các heterosid

- Tên gọi theo bản chất dây nối
 - O-glycosid • N-glycosid
 - C-glycosid • S-glycosid • Pseudo glycosid
- Tên gọi theo phần aglycon
 - Flavonosid, saponosid, anthraglycosid, glycosid tim...
- Tên gọi theo loại đường
 - Glucosid, manosid, galactosid, rhamnosid
- Tên gọi theo số lượng đường trong một mạch đường
 - Monosid, biosid, triosid
- Tên gọi theo số lượng mạch đường trong phân tử
 - Monoglycosid (monodesmosid) diglycosid (bidesmosid), triglycosid (tridesmosid)...
- Tên riêng: IUPAC: ~osid

III. TÍNH CHẤT CỦA GLYCOSID

1. TÍNH CHẤT LÝ HỌC

1.1. Trạng thái tự nhiên

- Tồn tại trong cây: tan trong dịch không bào.
- Thể chất: Chất rắn vô định hình / (kết tinh)
- Màu:

Đa số không màu

Anthraglycosid: vàng cam đến đỏ sậm,

Flavonoid: Không màu - vàng nhạt – đỏ cam – đỏ.

- Vị: thường có vị đắng, glycyrrhizin có vị ngọt ...

LÝ TÍNH

1.2. Tính tan

–Dạng glycosid: Phân cực trung bình → mạnh → rất mạnh.

- Cấu tạo của aglycon: Khung chính, M, các nhóm thế...
- Cấu tạo của phần đường: số mạch đường, số đường, loại đường

Tính tan

- Tan / dung môi phân cực (trung bình – mạnh): R-OH, nước, hỗn hợp cồn nước, dioxan, AcOH, pyridin...
- Không tan / dung môi phân cực trung bình – kém.

–Dạng aglycon:

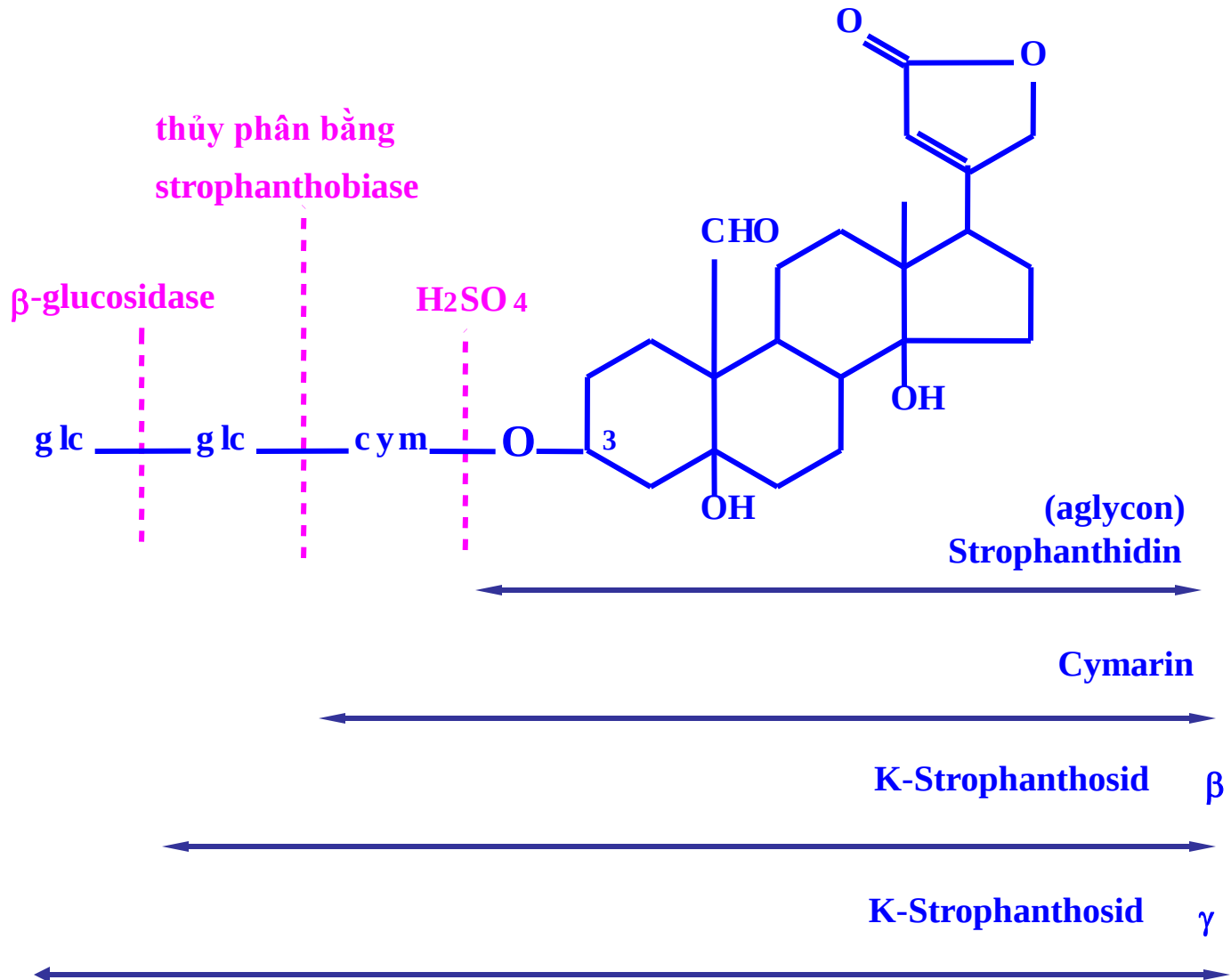
- Tan được trong dung môi phân cực yếu (kém phân cực) – trung bình: n-hexan, ether dầu, toluen, benzen, CHCl_3 , CH_2Cl_2 – Et_2O , EtOAc, aceton, R-OH, pyridin, AcOH...
- Không tan trong nước.

2. TÍNH CHẤT HOÁ HỌC

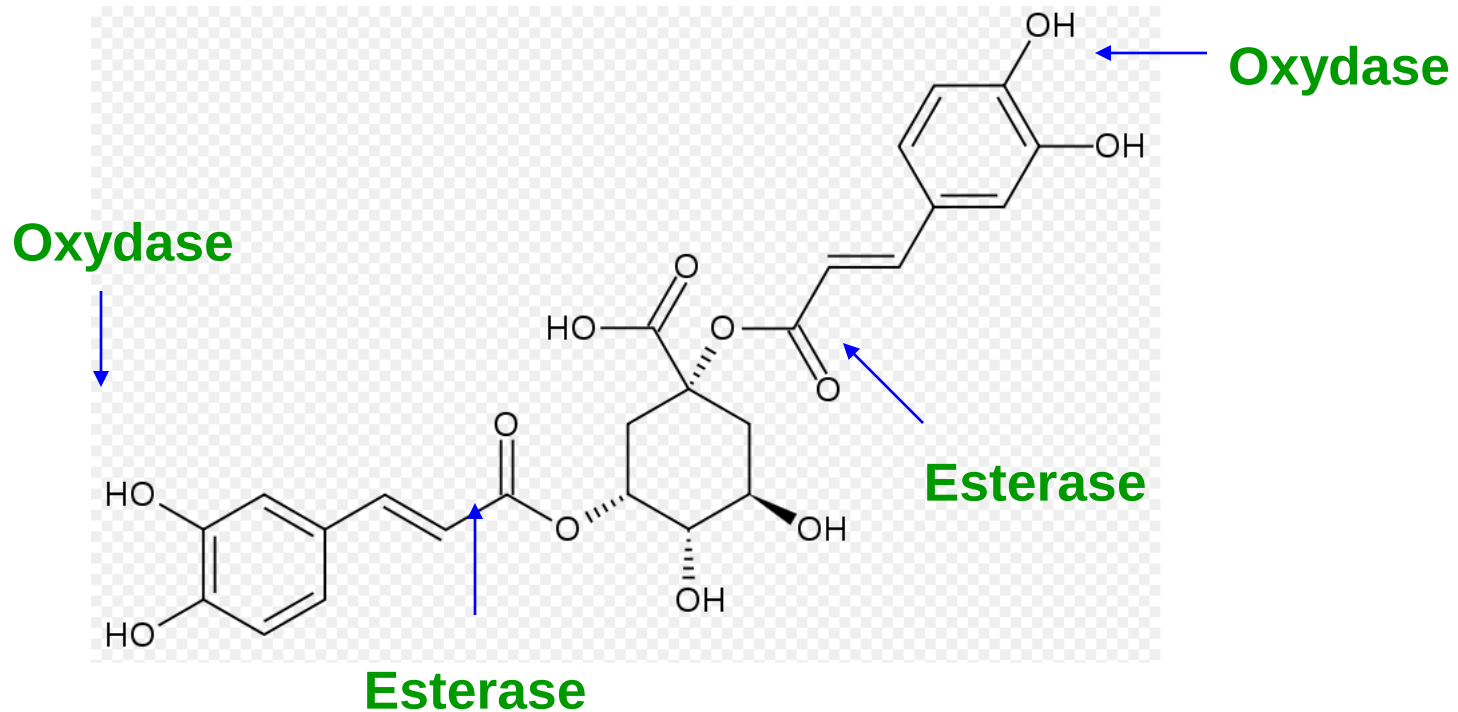
2.1. Phản ứng thủy phân

- Enzym có sẵn trong thực vật:
Nhẹ nhàng, chọn lọc hơn → artefact (artifact)
- Acid vô cơ (HCl , H_2SO_4 , HClO_4 ...):
 $\text{O-glycosid} < \text{O-acid uronic} < \text{C-glycosid}$
- Đa số các trường hợp cần tránh thủy phân (phải ổn định được liệu- Cynarin/ actisô (artichoke, artichaut)
- Một số trường hợp có thể ứng dụng sự thủy phân.
 - Thủy phân ranuculin cho protoanemonin có tính kháng khuẩn.
 - Saponinsteroid/dứa Mỹ (cây thù), thủy phân cho hecogenin
 - Diosgenin/ mía dò, củ mài.
 - Digitoxin/Digitalis

SỰ THỦY PHÂN



SỰ THỦY PHÂN CYNARIN /ACTISÔ



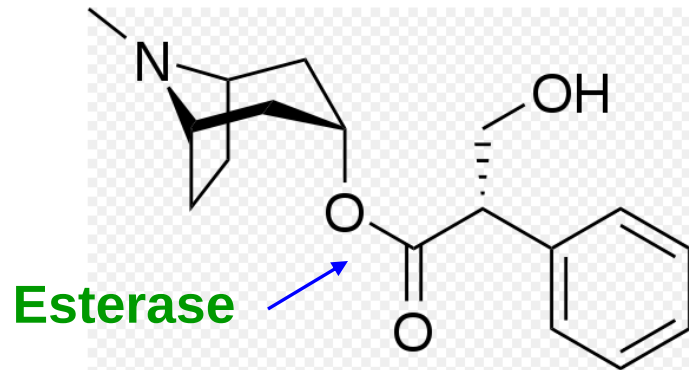
Cynarin

(1,3-di-O-caffeoylquinic acid)

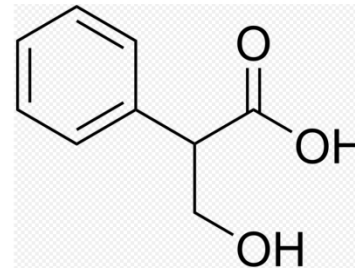
CÀ ĐỘC DƯỠC



SỰ THỦY PHÂN HYOSCYAMIN / CÀ ĐỘC DƯ ỢC



l-Hyoscyamin

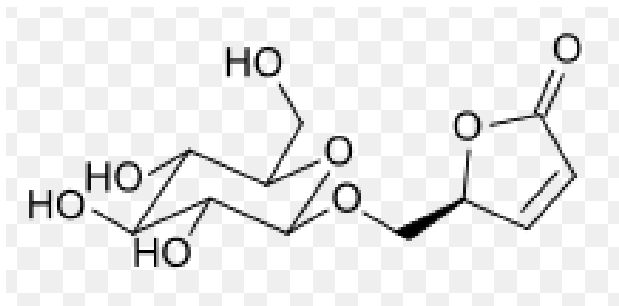


Tropic acid

Nhóm alkaloid
(không phải glycosid)

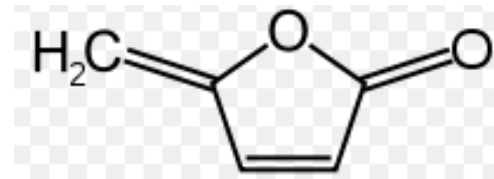
SỰ THỦY PHÂN

LỢI DỤNG SỰ THỦY PHÂN



Ranunculin

Enzyme

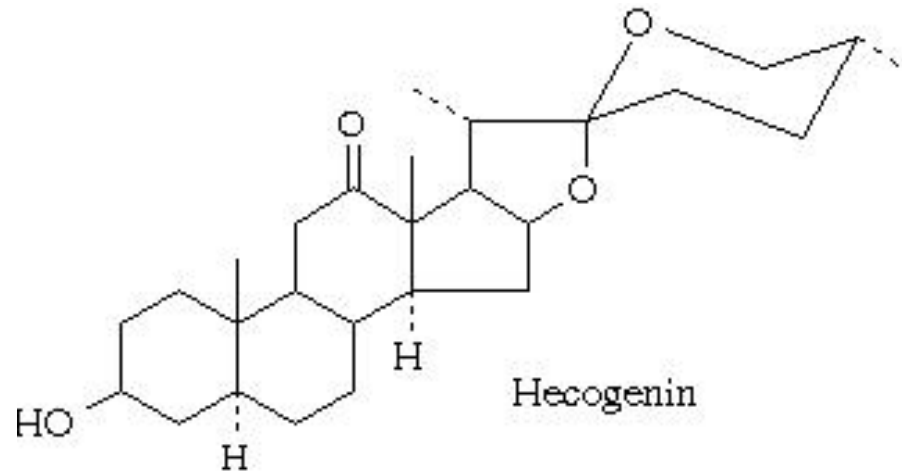


Protoanemonin

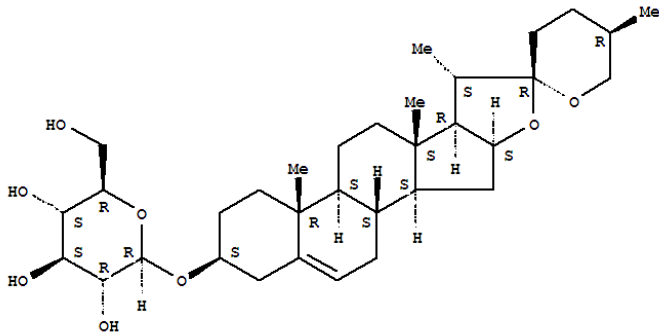
SỰ THỦY PHÂN SAPONIN / DỪA MỸ, MÍA DÒ



Hecogenin

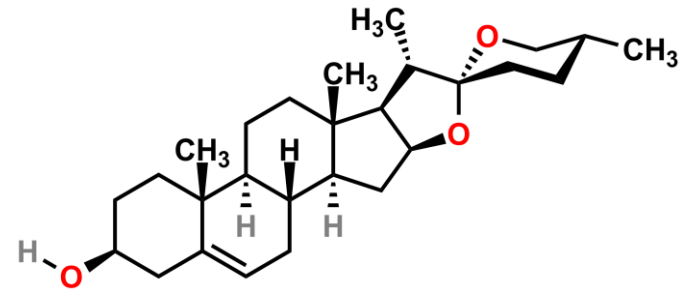


CHIẾT XUẤT DIOSGENIN

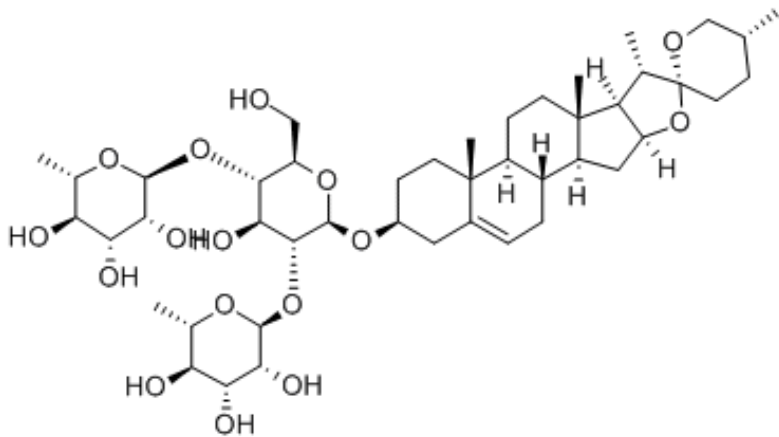


Diosgenin glucosid

Enzym



Diosgenin



Dioscin

Hóa tính

2.2. Phản ứng của phần đường

- **Phản ứng khử: Chỉ thể hiện sau khi đã thủy phân**
- **Các phản ứng khác: tùy thuộc vào loại đường.**

2.3. Phản ứng của aglycon

- **Tùy thuộc vào cấu trúc của aglycon: Saponin, flavonoid...**

CHIẾT XUẤT GLYCOSID



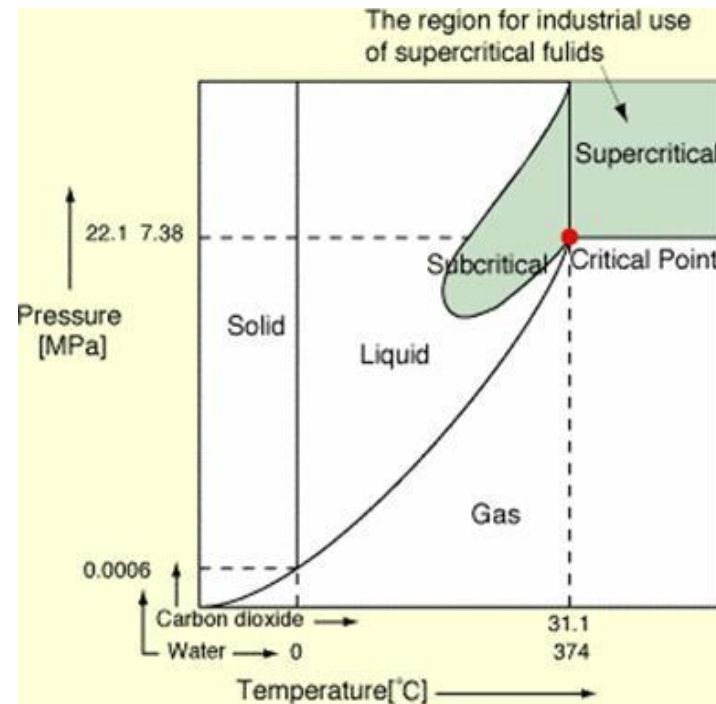
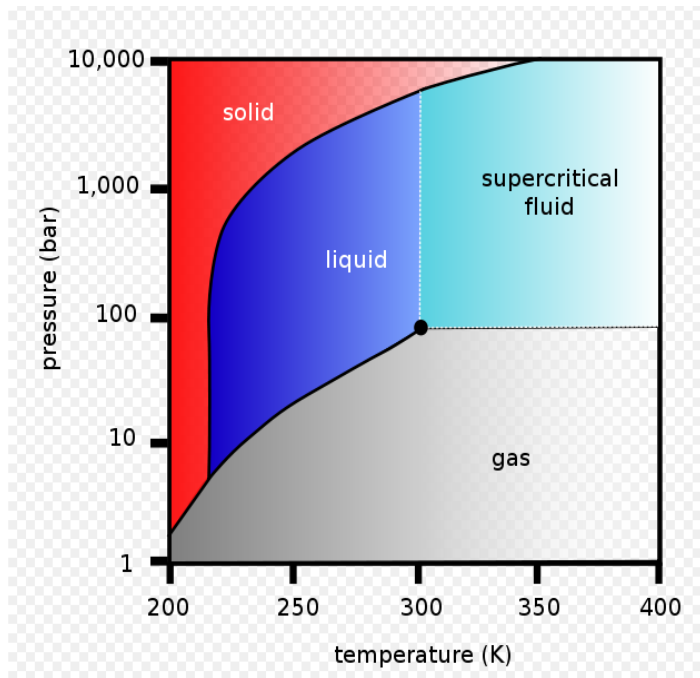
CHIẾT XUẤT GLYCOSID

Các phương pháp chiết xuất:

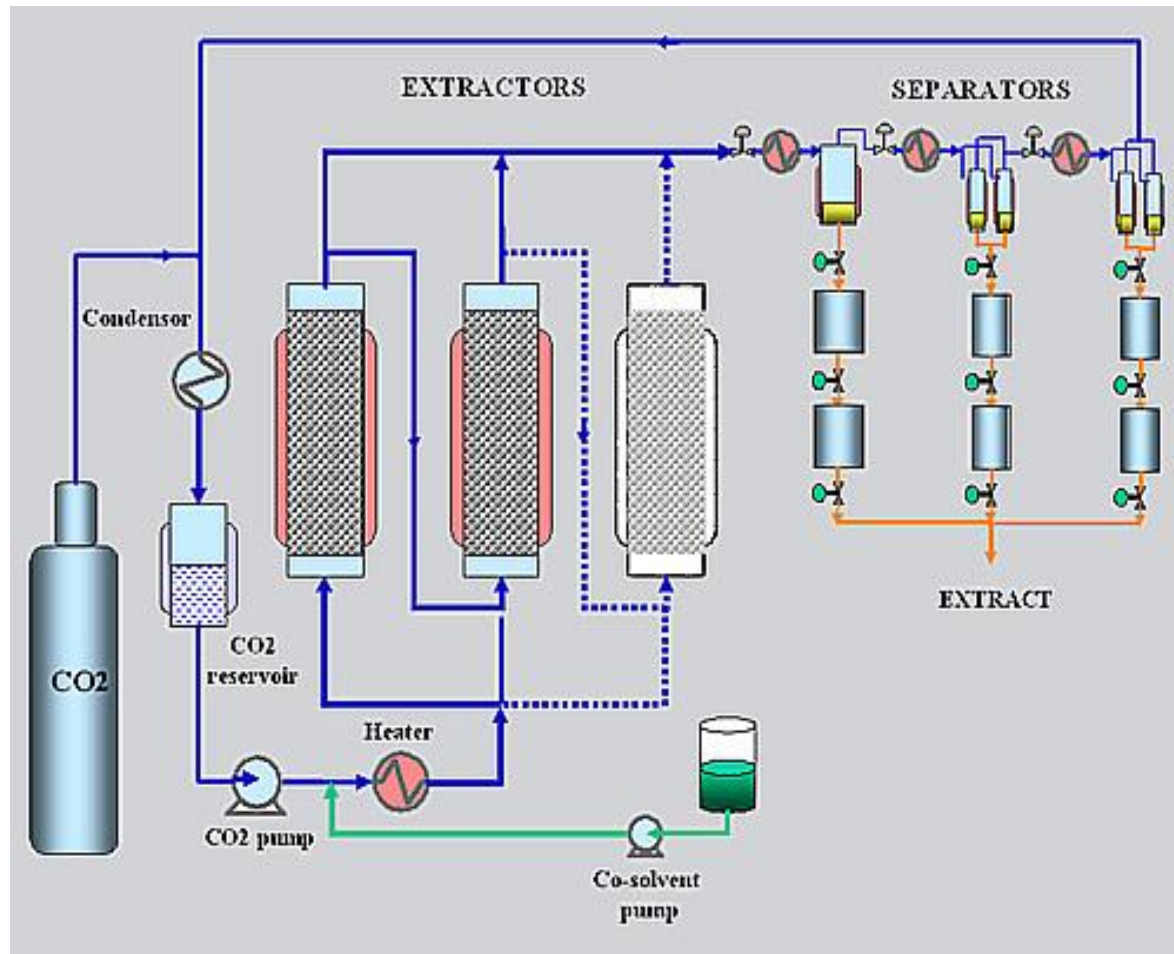
- PP chiết cổ điển:
 - Ngâm (có hay không có gia nhiệt)
 - Ngấm kiệt (có hay không có gia nhiệt)
 - Hãm, sắc...
- Chiết với sự hỗ trợ của siêu âm (>20 KHz): thường dùng ở quy mô thí nghiệm và dung môi chiết có tính phân cực (t^0 thường hay gia nhiệt).
- Chiết với sự hỗ trợ của vi sóng: Bức xạ điện từ tần số 2450 MHz làm gia nhiệt nhanh, tăng khả năng hòa tan đồng thời phá hủy vách tế bào.
- Chiết xuất lỏng (siêu) tới hạn

CHIẾT XUẤT LỎNG SIÊU TỚI HẠN

- Chiết chất lỏng (siêu) tới hạn (Super-critical Fluid extraction, SFE): CO_2 ($31,1^\circ\text{C}$; 73,8 bar). H_2O ($374,2^\circ\text{C}$; 220,5 bar). EtOH ($243,4^\circ\text{C}$; 72 bar).



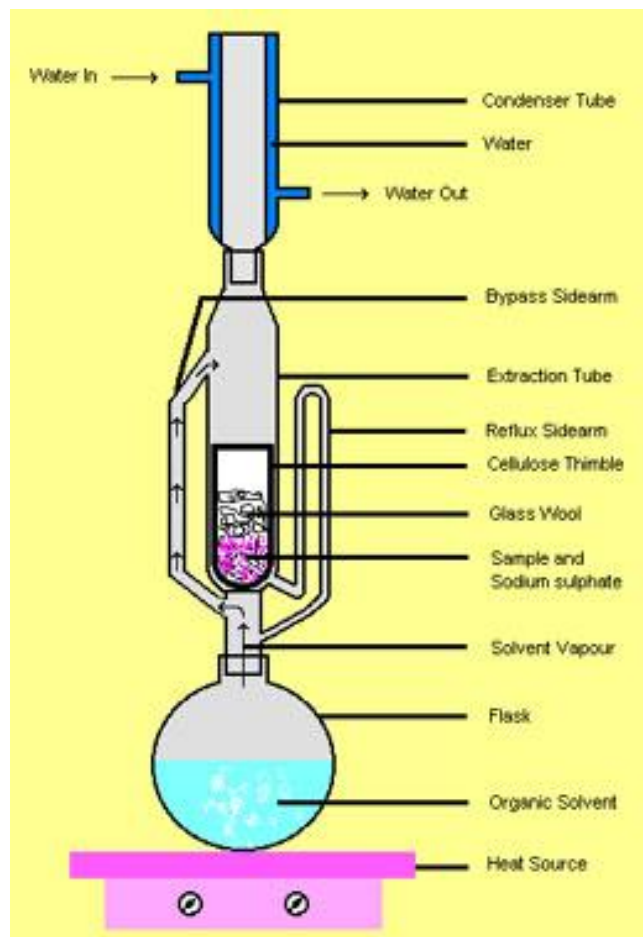
CHIẾT XUẤT LỎNG SIÊU TỐI HẠN



CHIẾT XUẤT LỎNG SIÊU TỐI HẠ



CHIẾT SOXHLET



PHÂN LẬP

SẮC KÝ CỘT:

- Sắc ký cột (Column Chromatography, CC)
- Sắc ký chân không (Vacuum Chromatography, VC)
- Sắc ký nhanh (Flash Chromatography, FC)
- Sắc ký trao đổi ion (Ion-exchange Chromatography, IP)
- Sắc ký loại trừ phân tử (Size-exclusion Chromatography)
- Sắc ký lỏng áp suất trung bình (MPLC)
- Sắc ký lỏng cao áp (High Pressure Liquid Chromatography, HPLC).
- Sắc ký lỏng cao áp điều chế (Preparative High Pressure Liquid Chromatography, Prep. HPLC)
- Sắc ký lỏng siêu tới hạn (Supercritical Liquid Chromatography, HPLC).
- Sắc ký cặp ion: (Ion-Pair Chromatography, IPC)

PHÂN LẬP

2. SẮC KÝ PHẪNG (planar chromatography): pha tĩnh được cố định trên một mặt phẳng (giấy, bản mỏng), pha động di chuyển qua bề mặt đó nhờ mao dẫn hoặc các lực khác (trọng lực, ly tâm...), bao gồm:

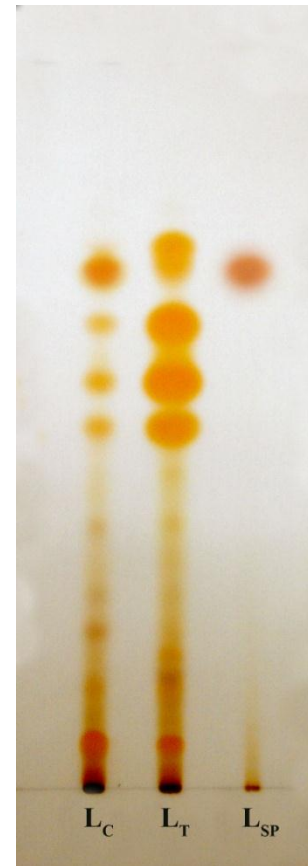
- Sắc ký lớp mỏng (Thin Layer Chromatography, TLC)
- Sắc ký lớp mỏng điều chế (Preparative Thin Layer Chromatography, PTLC)
- Sắc ký áp suất trên (Over Pressure Liquid Chromatography, OPLC)
- Sắc ký ly tâm (Centrifugal Chromatography, CC)
- Sắc ký giấy (Paper Chromatography, PC)

PHÂN LẬP

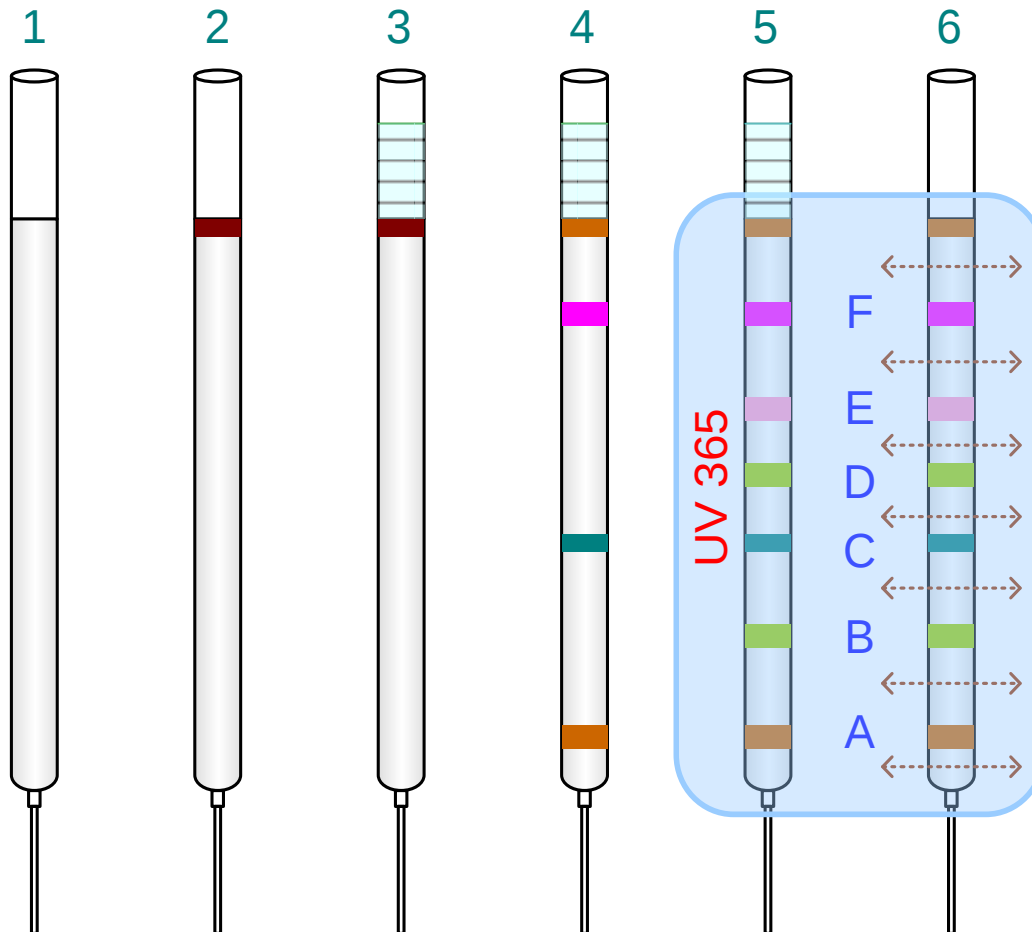
3. SẮC KÝ NGƯỢC DÒNG (Countercurrent Chromatography, CCC):

- Khai triển phân bố ngược dòng (Countercurrent Distribution Development, CDD)
- Sắc ký ngược dòng giọt nhỏ (Droplet Countercurrent Chromatography, DCCC)
- Sắc ký phân bố ly tâm (Centrifugal Partition Chromatography, CPC) hay còn được gọi là sắc ký ngược dòng ly tâm (Centrifugal Countercurrent Chromatography, CCC).
- Sắc ký phân bố ly tâm nhanh (Fast Centrifugal Partition Chromatography, FCPC).
- Sắc ký ngược dòng tốc độ cao (High Speed Countercurrent Chromatography, DCCC).
- Sắc ký ngược dòng rửa giải (Elution Extrusion Countercurrent Chromatography, EEECC).
- Sắc ký ngược dòng quay phân vùng (Rotation Locular Countercurrent Chromatography, RLCC).

SKLM

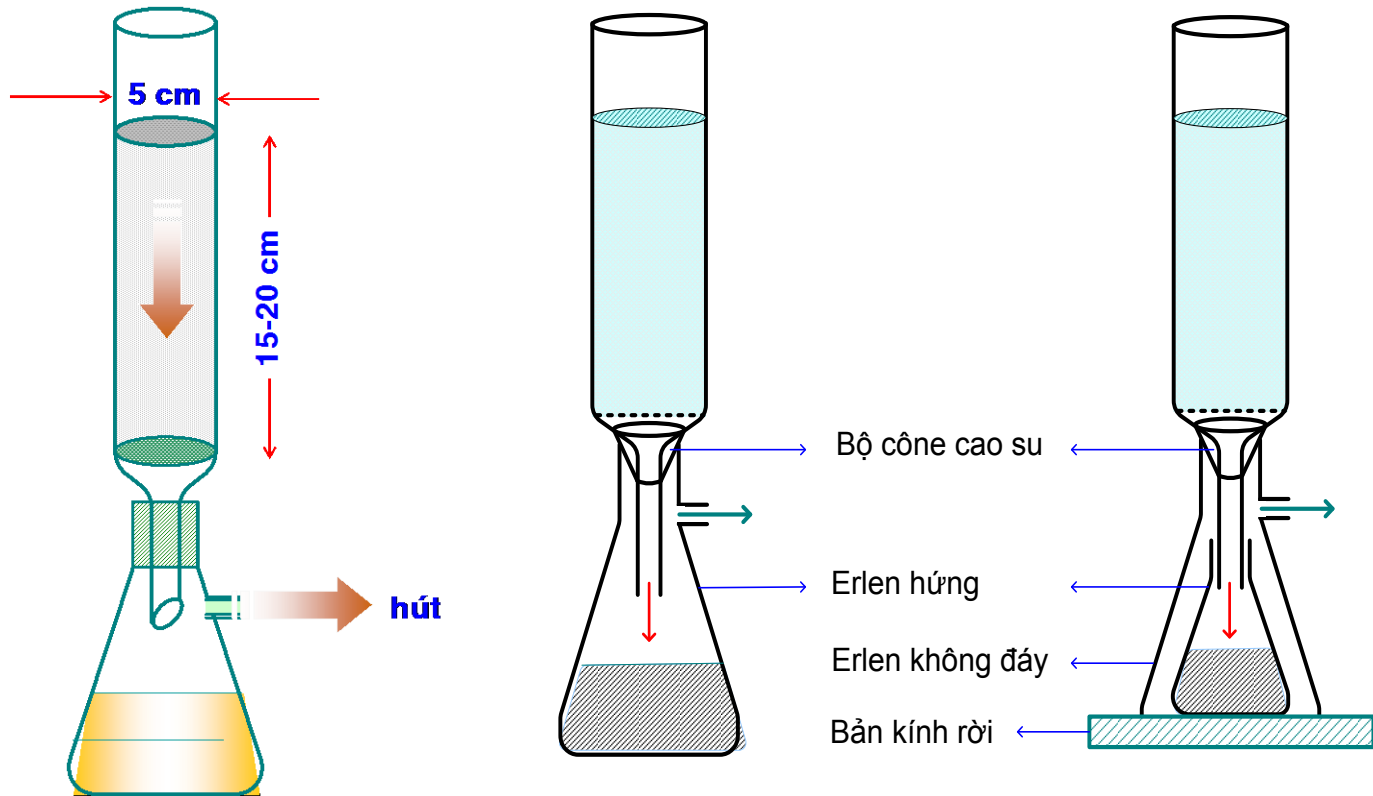


SKC



SẮC KÝ CỘT CHÂN KHÔNG

(VACUUM LIQUID CHROMATOGRAPHY, VLC)



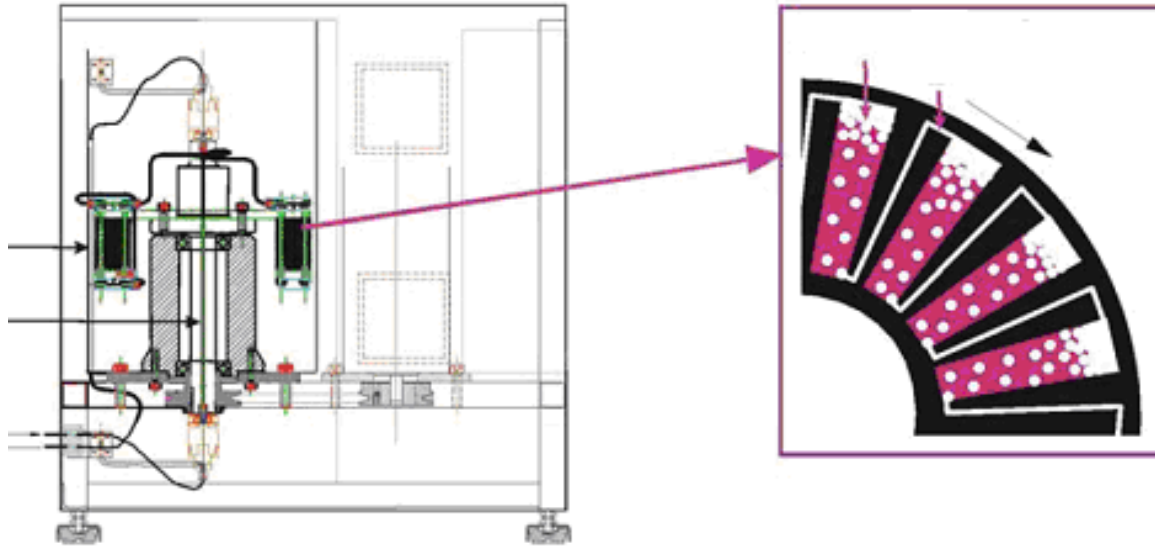
SK NGƯỢC DÒNG



HSCCC của hãng Analytical Instruments Ltd



Thiết bị FCPC (fast centrifugal partition chromatography)

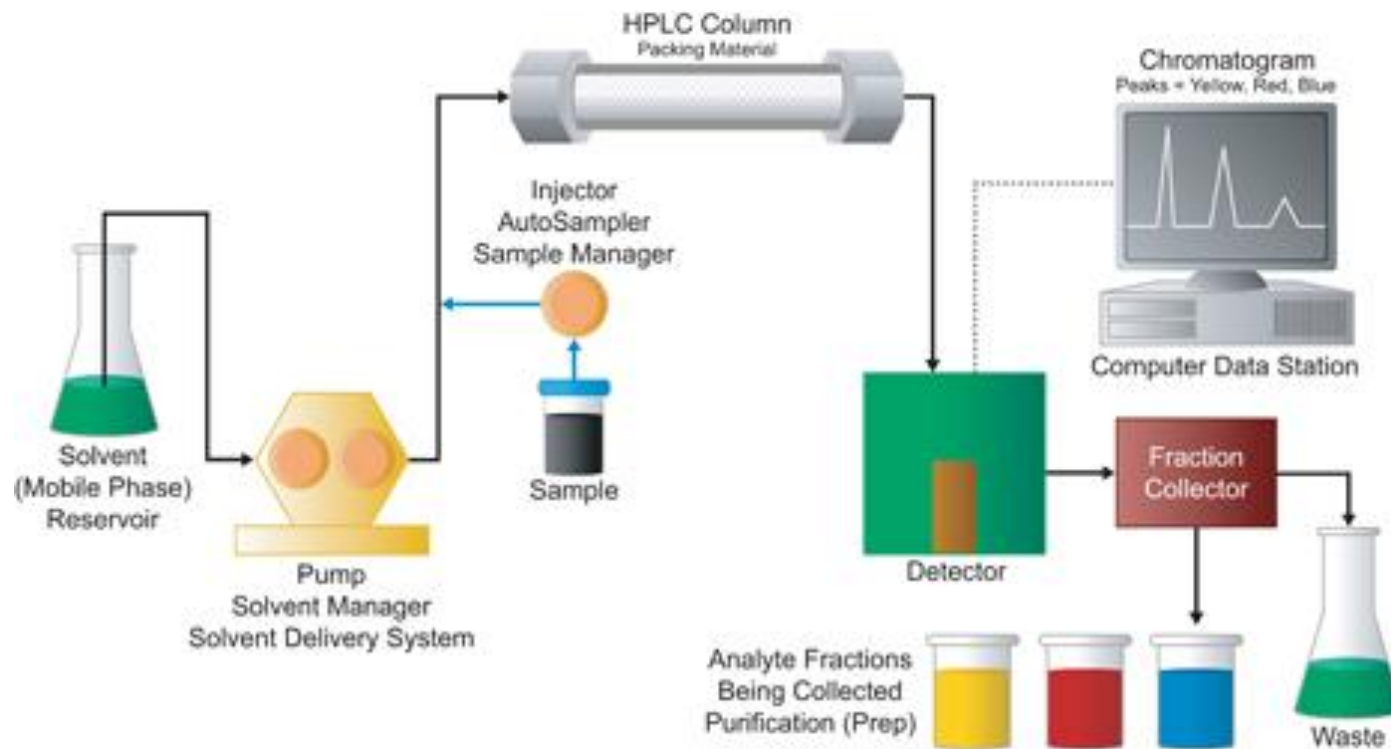


- a). Sơ đồ phía trước của thiết bị FCPC: 1. Cột có các đĩa;
2. Trục ly tâm
- b). Thiết kế các kênh trong đĩa : 3. Các kênh; 4. Ống dẫn

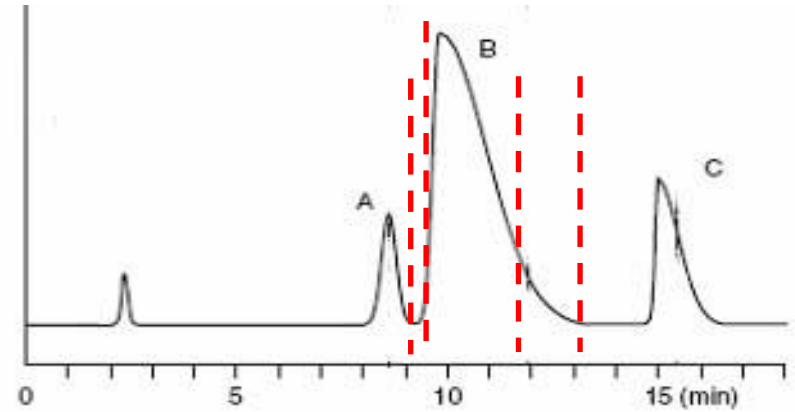
SKLM LY TÂM



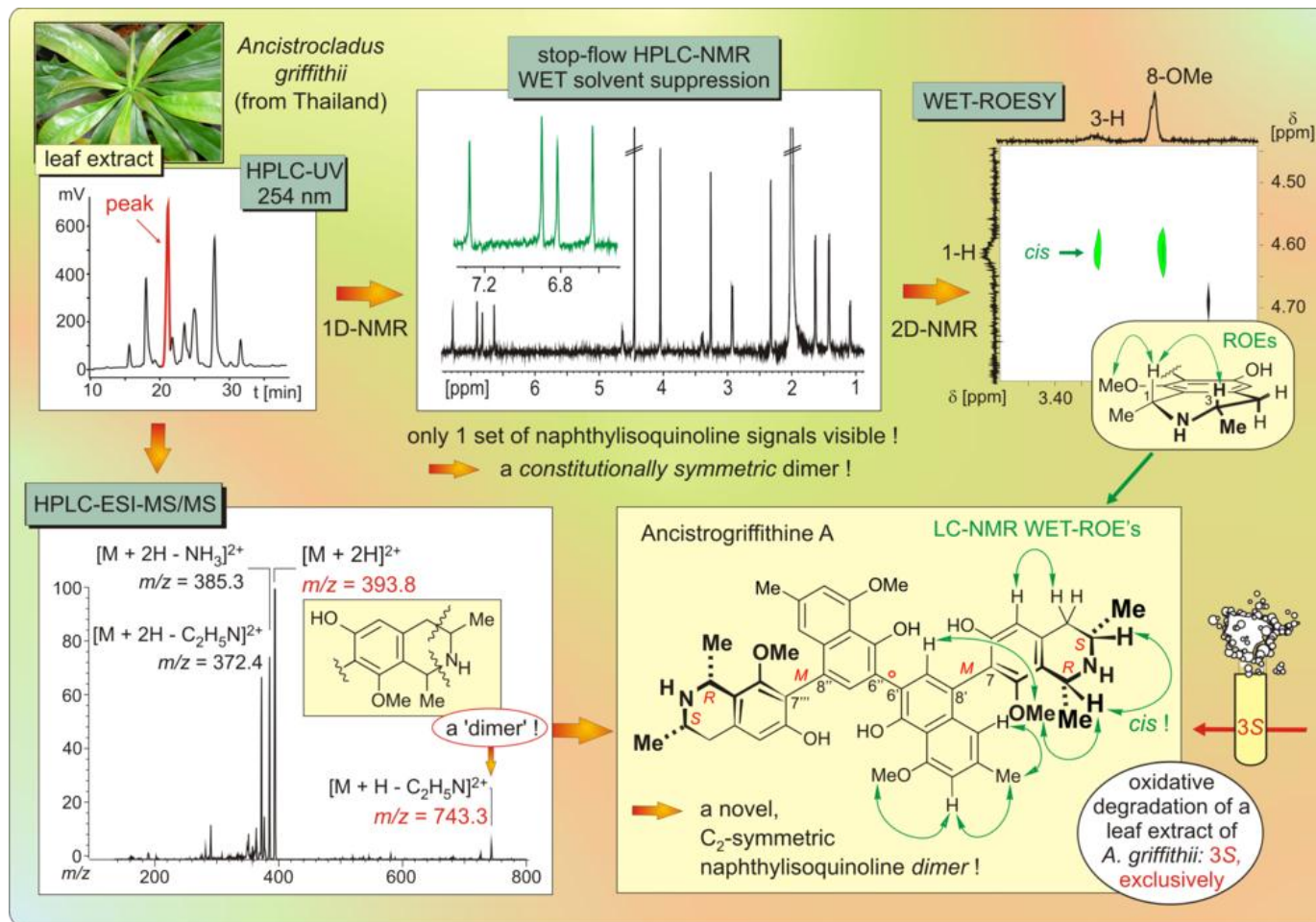
Prep. HPLC



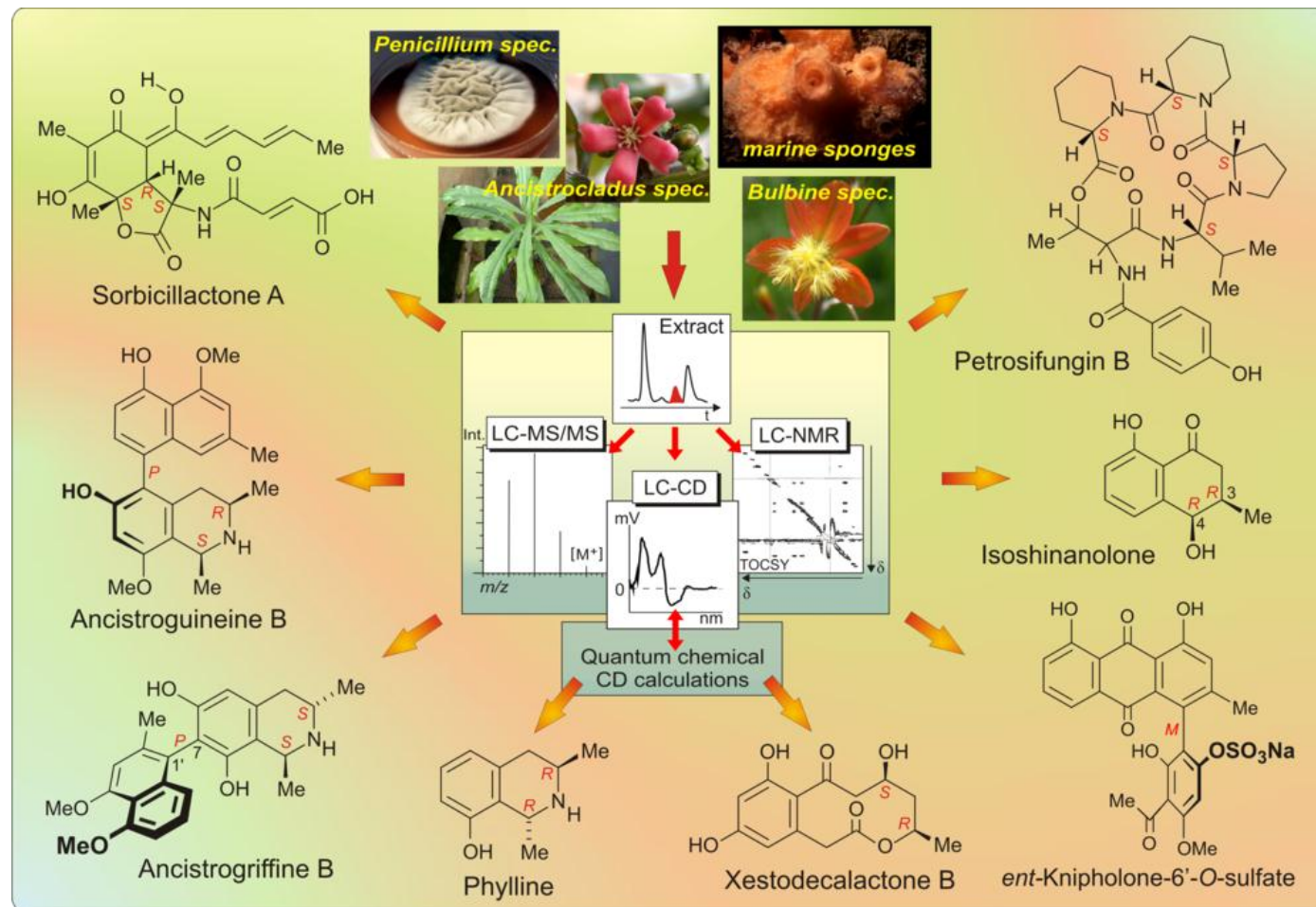
Prep. HPLC



LC-UV-MS-NMR



LC-MS-NMR-CD



GLYCOSID TIM

VÀ DƯỢC LIỆU CHỨA GLYCOSID TIM

NỘI DUNG

A. ĐẠI CƯƠNG VỀ GLYCOSID TIM

I. ĐỊNH NGHĨA

II. LỊCH SỬ

III. CẤU TRÚC HOÁ HỌC

IV. TÍNH CHẤT

V. ĐỊNH TÍNH – ĐỊNH LƯỢNG

VI. PHÂN BỐ THIÊN NHIÊN

B. CÁC DƯỢC LIỆU CHỨA GLYCOSID TIM

1. Digitalis

2. Strophanthus

3. Trúc đào

4. Hành biển ...

A. ĐẠI CƯƠNG VỀ GLYCOSID TIM

I. ĐỊNH NGHĨA

Glycosid trợ tim = Glycosid bổ tim = Cardioactive glycosides (Anh) = Glycosides cardiotoniques (Pháp)

Là những glycosid steroid có tác dụng đặc biệt trên tim

Liều điều trị:	Mạnh	(<i>Renforcer</i>)
	Chậm	(<i>Ralentir</i>)
	Điều hòa	(<i>Régulariser</i>)

Quy tắc 3R (Potair)

Liều độc: Nhanh

Rung tim

Giảm co bóp

Ngừng tim kỳ tâm thu (éch), tâm trương (ĐVMN)

II. LỊCH SỬ

- 1250: “*Meddygon myddfai*” (Welsh) – Foxglove được dùng trị nhức đầu và co thắt.
- 1542 (1543): Leonhart Fuchs (Türbinghen) – “*Historia Stirpium*” – “*Digitalis*” có tác dụng nhuận tràng và lợi tiểu.
- 1640: Parkinson đề nghị sử dụng
- 1650: “*London Pharmacopoeia*”
- 1744: “*Edinburgh Pharmacopoeia*”
- 1748 (1732): “*Paris Pharmacopoeia*”
- 1754: “*Wittenberg Pharmacopoeia*”

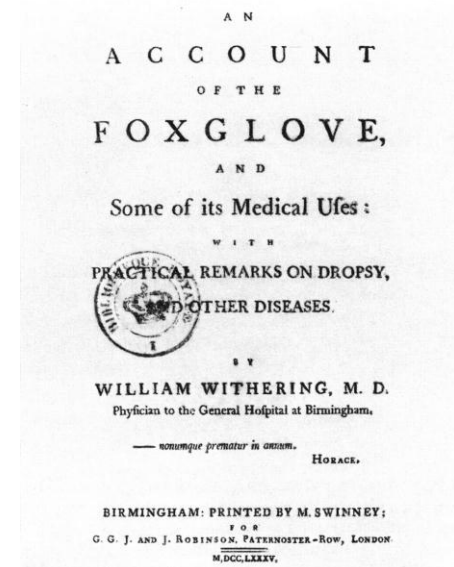
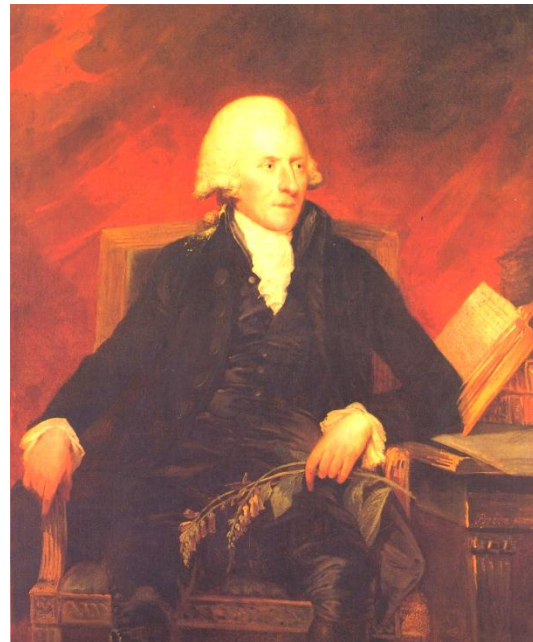


LỊCH SỬ (tiếp)

- 1785 (1760-1775): William Withering - “*An account of the foxglove and some of its medical uses: with practical remark on dropsy and other diseases*”. William Withering (17 March 1741 – 6 October 1799) was an English botanist, geologist, chemist, physician and the discoverer of digitalis.



Leonhart Fuchs (Türbingen)



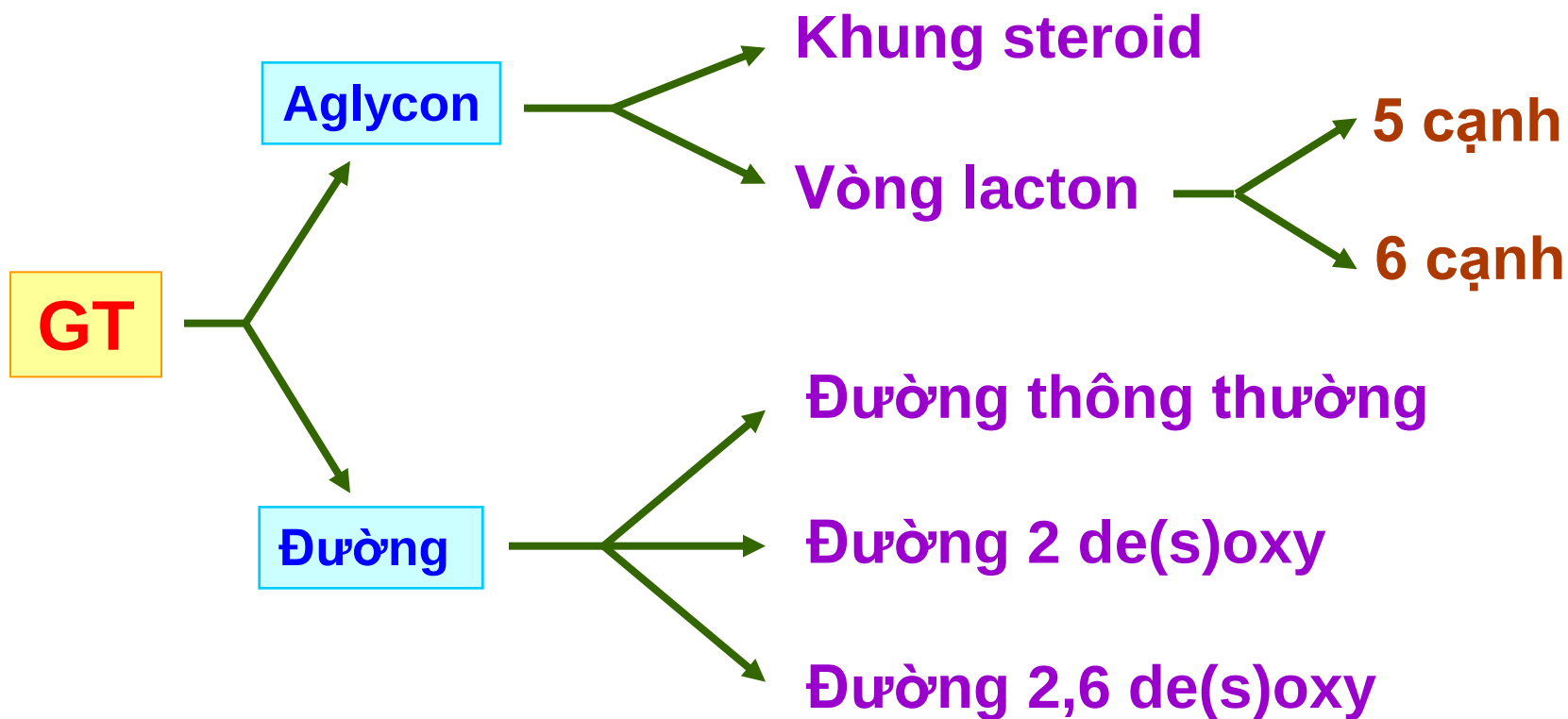
LỊCH SỬ (tiếp)

- 1808: Desteuches lần đầu tiên CX hoạt chất/Digitalis nhưng thất bại
- 1841-1842: Homolle và Quevenne đã CX chất vô định hình/Digitalis có hoạt tính sinh vật.
- 1958: Walz Cx 2 glycosid là convallamarin và convallarin/Convallaria majalis L.
- 1869: Nativelle cx Digitalin kết tinh.
- 1873: Fraser cx 1 chất có hoạt tính SH, đặt tên là Strophanthin/ hạt cây Strophantus Kombe.
- 1879: Jarmersted cx Scillarin/Scilla maritima

LỊCH SỬ (tiếp)

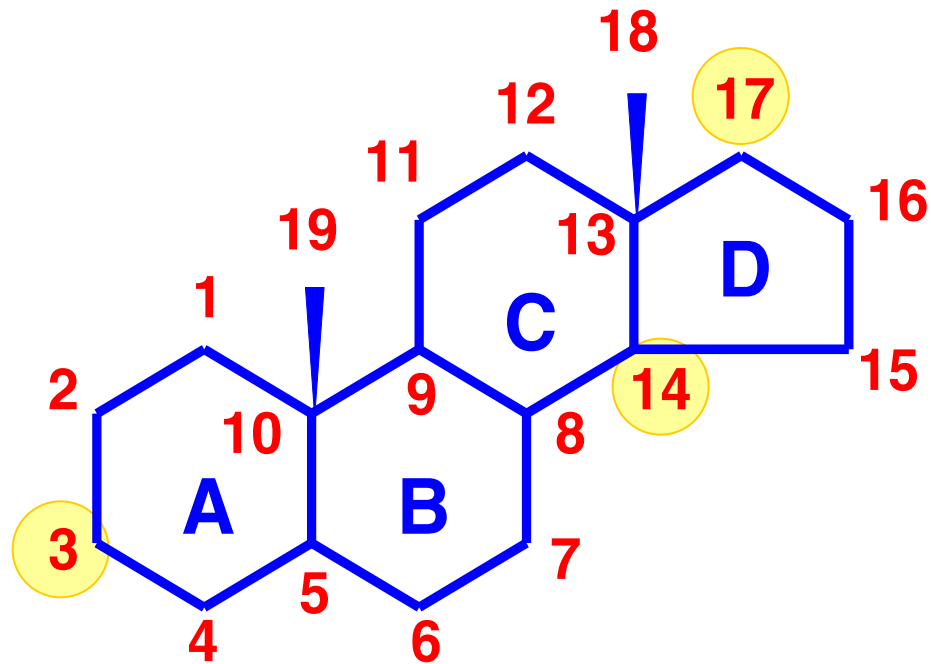
- 1882: Corvello cx Anonidin/*Adonis vernalis*
- 1888: Arno cx Strophanthin và ouabain tinh khiết/ *Acocanthera ouabaio*
- Các nhà NC người Đức như Schmiedeberg, Cloetta, Killiani cx nhiều glycosid tim khác
- 1915: Windaus và L. Hermans bắt đầu NC cấu trúc nhưng mãi đến 1933 Jacobs mới NC cấu trúc một cách có hệ thống (hóa giáng và tổng hợp).
- 1934: G.A.R. Kon công bố cấu trúc aglycon (tia X)
- Tscheche, Elderfield, Reischtein, NC và công bố cấu trúc hàng loạt glycosit tim.

III. CẤU TRÚC CỦA GLYCOSID TIM



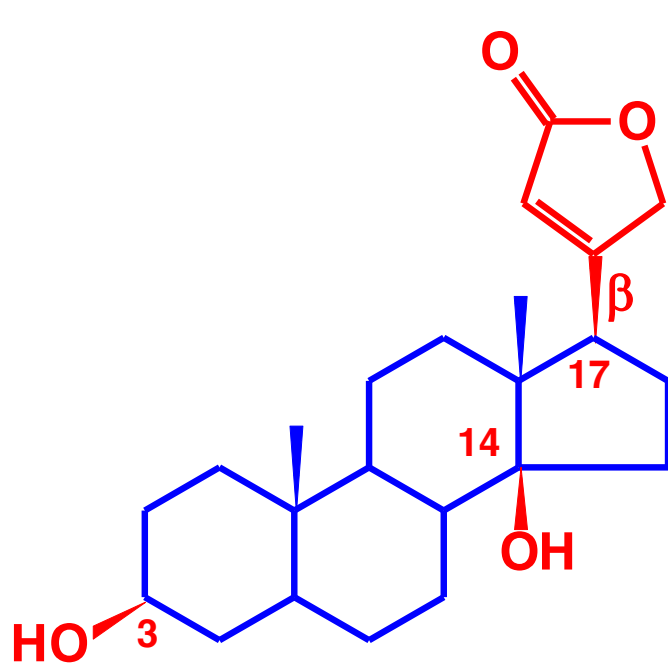
1. Phần aglycon

1.1. Khung steroid

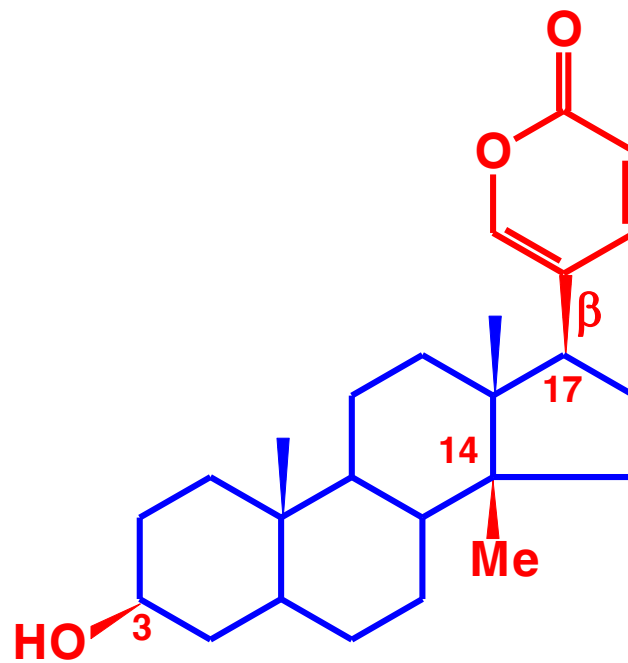


Khung Steran (gonan)

1.2. Vòng lacton

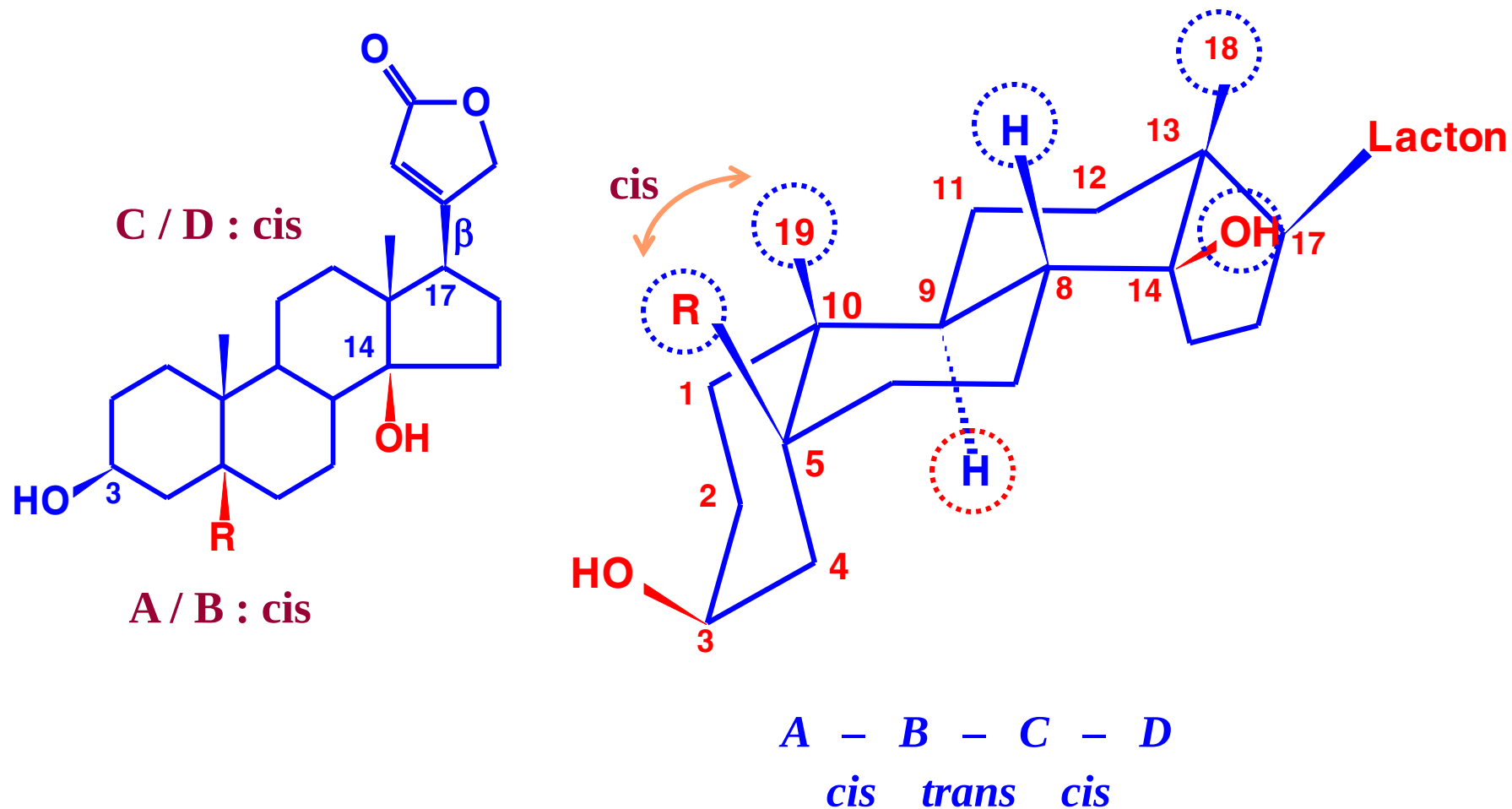


Cardenolid

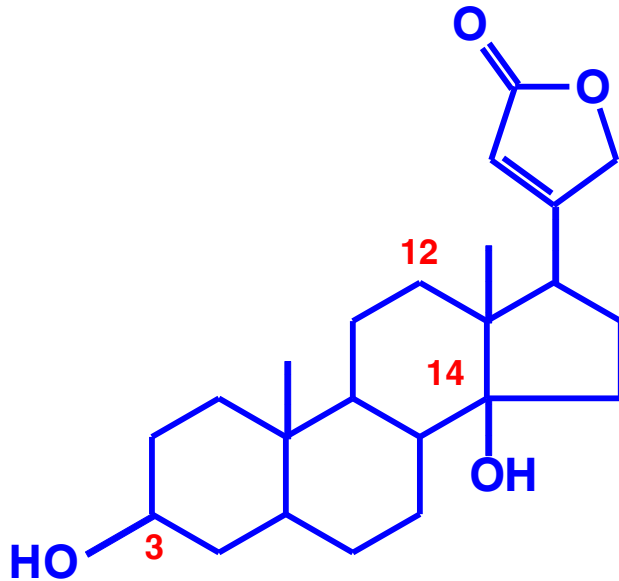


Bufadienolid

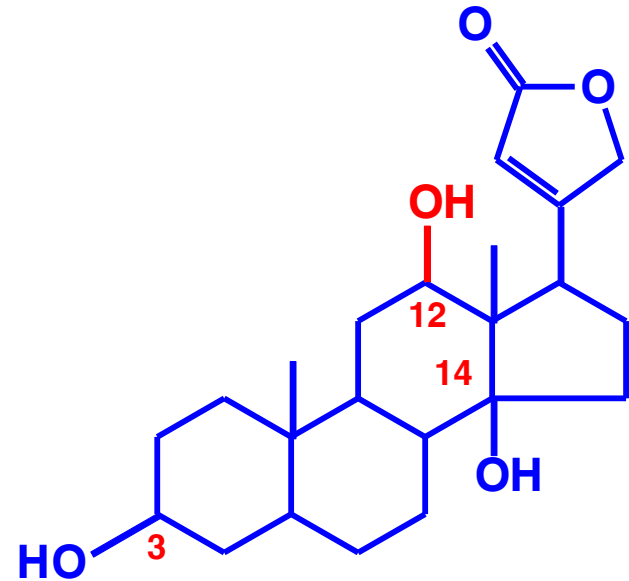
1.3. Cấu trúc lập thể



1.4. Một số aglycon chính

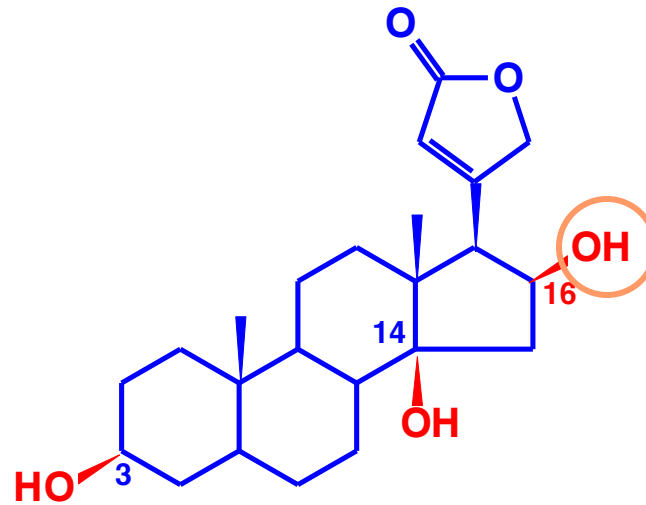


Digitoxigenin

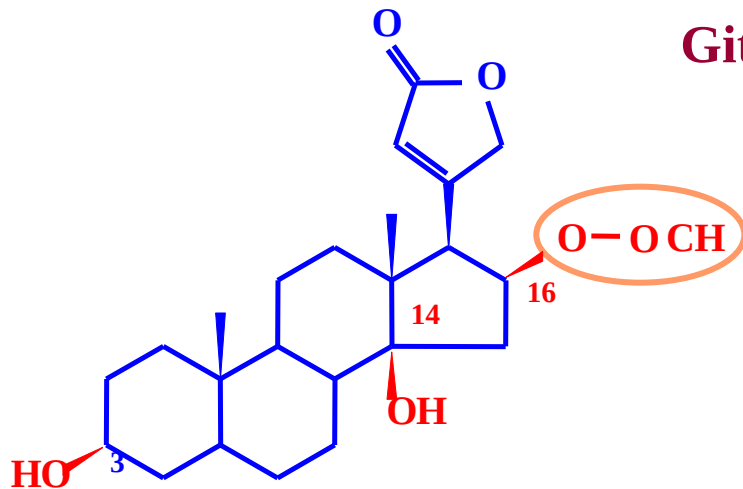


Digoxigenin

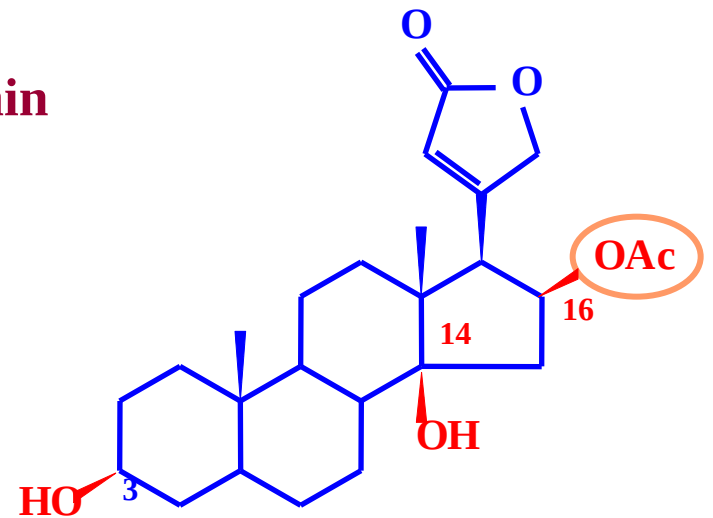
Một số aglycon chính



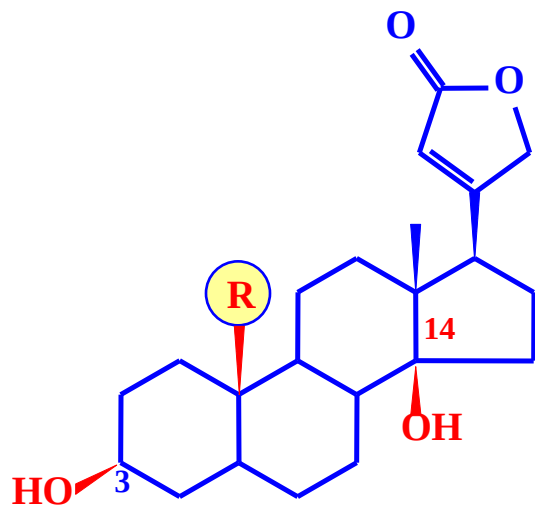
Gitoxigenin



Gitaloxigenin



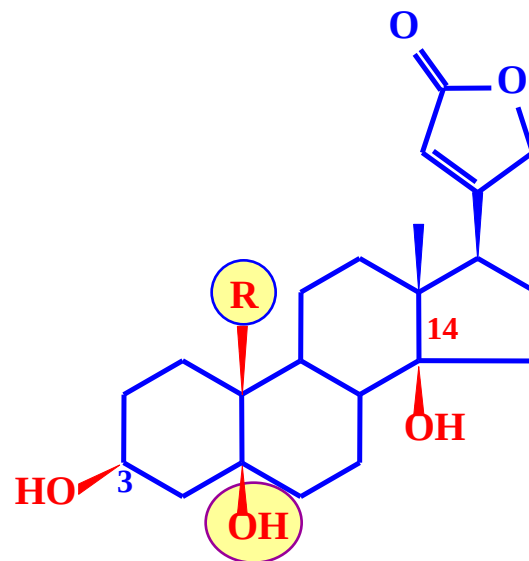
Oleandrigenin



$R = \text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{cannogenol}$

$R = \text{CHO} \rightarrow \text{cannogenin}$

$R = \text{COOH} \rightarrow \text{acid cannogenic}$



$R = \text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{strophanthidol}$

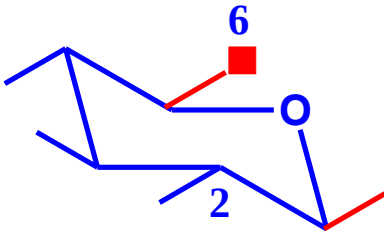
$R = \text{CHO} \rightarrow \text{strophanthidin}$

$R = \text{COOH} \rightarrow \text{acid strophanthidic}$

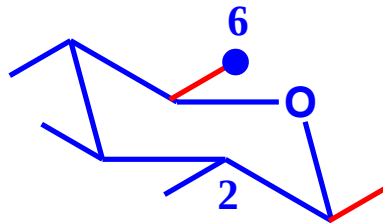
2. Phần đường

Đường desoxy

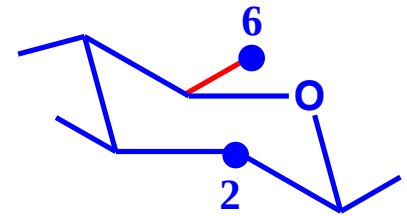
D



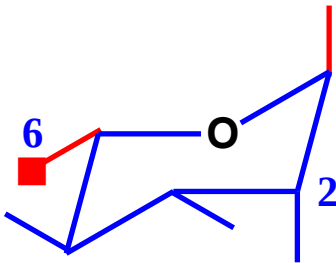
Đường



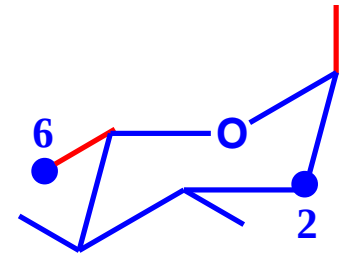
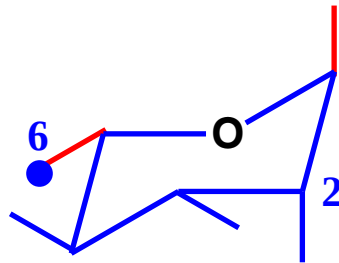
Đường 6-desoxy



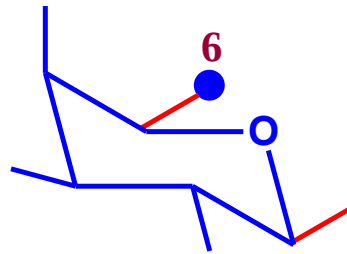
đường 2,6-desoxy



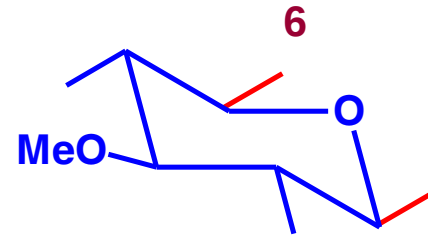
L



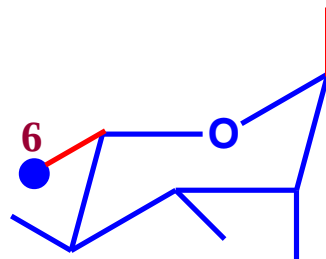
Đường 6-desoxy



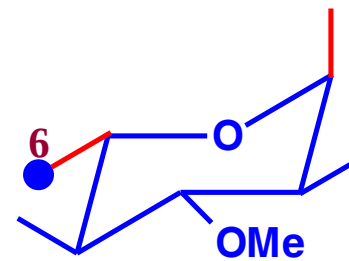
β -D-Fuc



-D-The

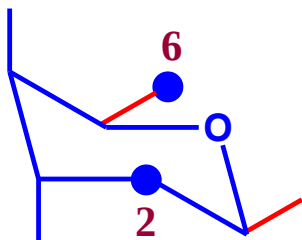


- L-Rha

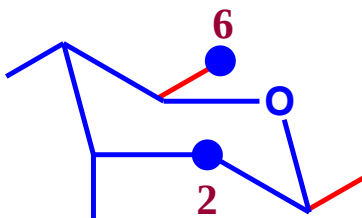


- L-The

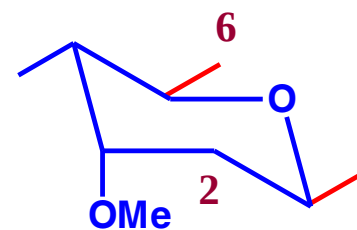
Đường 2,6-desoxy



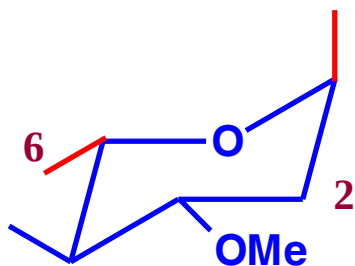
D-Boi



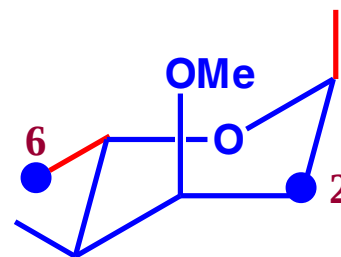
D-Dig



D-Cym



L-Ole



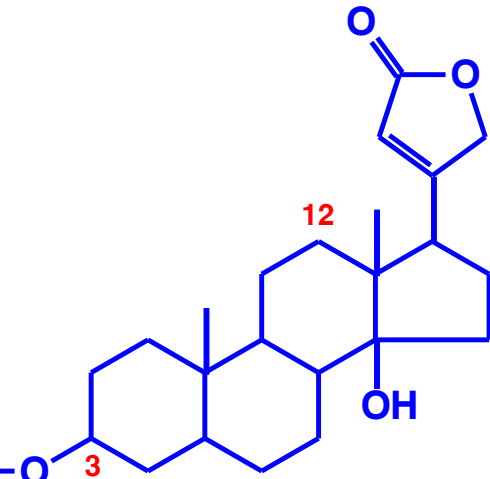
L-Cym

3. Glycosid

Tür digitoxigenin
(3,14)



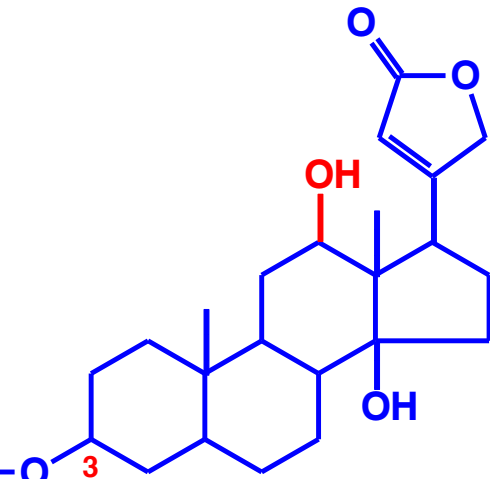
digitoxin



Tür digoxigenin
(3,12,14)

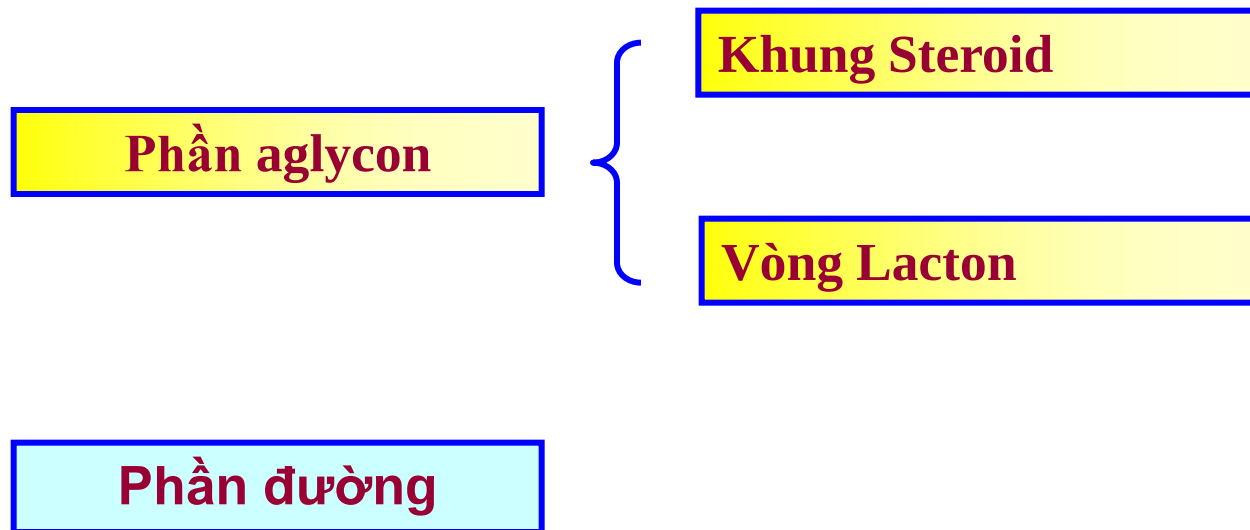


digoxin



4. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng

Structure – Activity Relationship, SAR



Khung Steroid

Thay khung Steroid:

A / B cis $\rightarrow$ trans:

C / D $\rightarrow$ trans :

Định hướng của OH C₃ β :

Định hướng của OH C₁₄ β :

Mất OH C₁₄:

Thêm OH C₁₂ :

Độ phân cực của aglycon:

Mất tác dụng

Giảm tác dụng (# 10 lần)

Mất tác dụng

α , Giảm tác dụng nhiều

α , Mất tác dụng

Mất tác dụng

Tăng tác dụng (Digoxin)

Hấp thu, chuyển hóa và
thải trừ

Vòng lacton

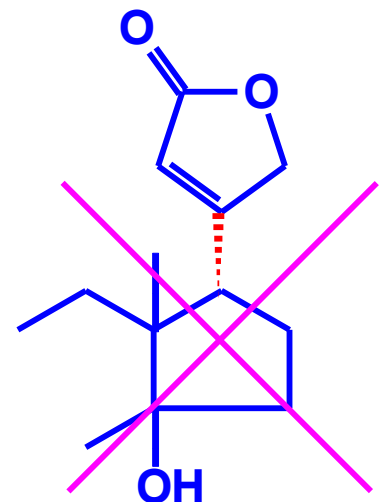
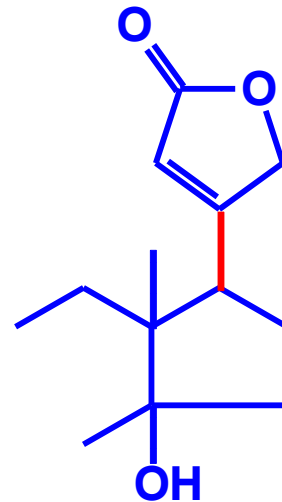
Bufadienolid > cardenolid

Định hướng của vòng lacton

Thay vòng Lacton

Mở vòng Lacton

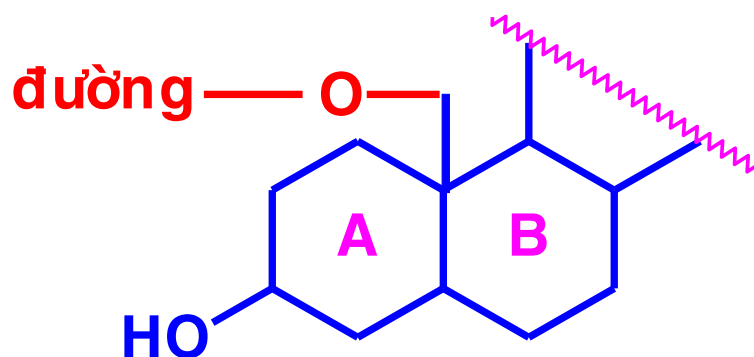
Bão hòa nối đôi



Phần đường

Ảnh hưởng chủ yếu lên sự hấp thu, tích lũy, thải trừ

Gắn đường vào $-OH$ / 19 : ít tác dụng



IV. TÍNH CHẤT CỦA GLYCOSID TIM

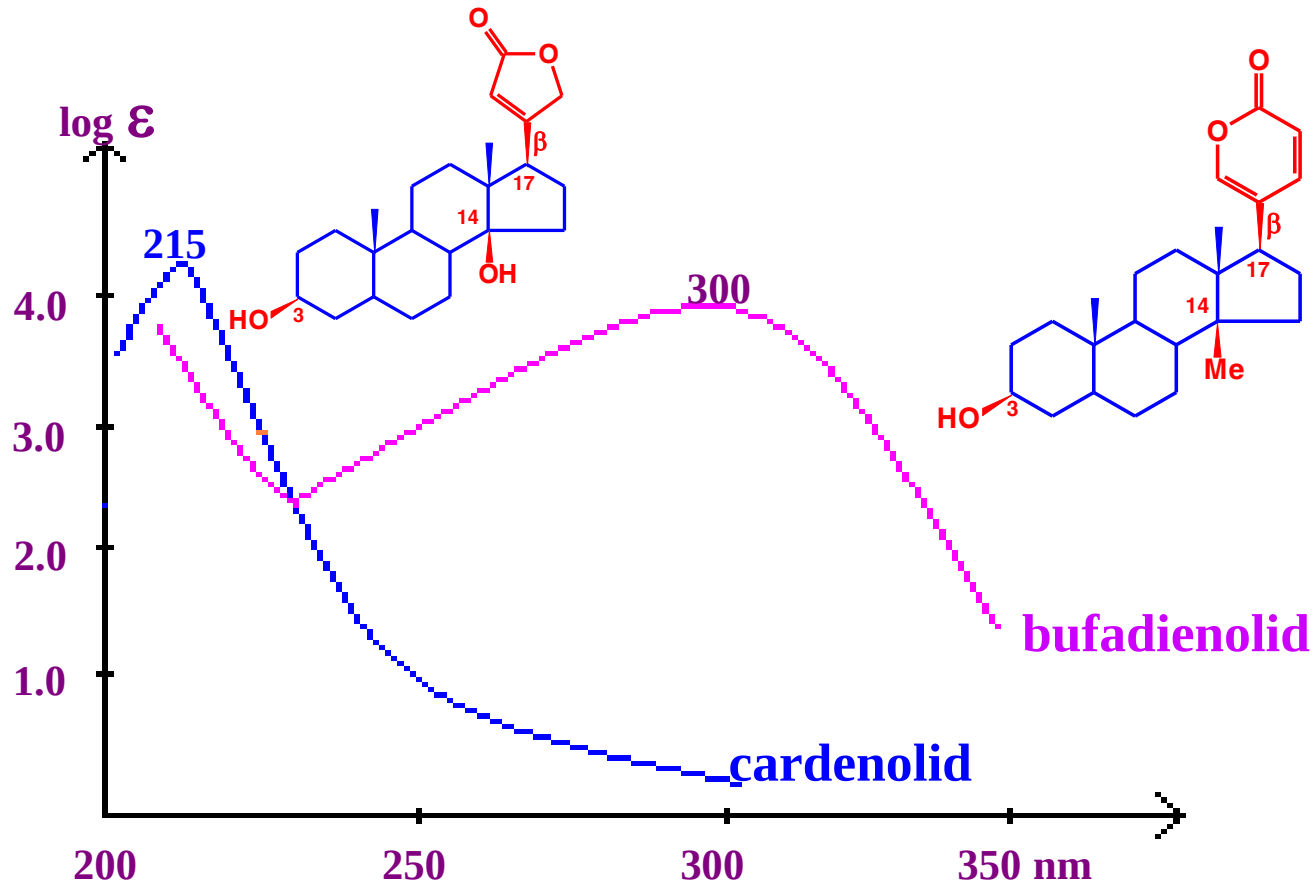
1. Lý tính

- Chất rắn, có thể kết tinh, không màu vị đắng
- Tan trong nước, ROH, hỗn hợp cồn - nước
- Tan ít / CHCl_3 (tan nhiều hơn khi ít đường, hoặc đường bị alkyl hóa)
- Không tan /DM kém phân cực (hexan, ether, benz)

- **Phổ UV :**

Cardenolid: 215 – 218 nm

Bufadienolide: 300nm)



- **Phổ IR :** bufadienolide 1540, 1640, 1730 cm^{-1}

2. HÓA TÍNH

2.1. Phản ứng của dây nối glycosid

Dễ bị thủy phân

Đường desoxy dễ bị thủy phân hơn

2.2. Phản ứng của phần aglycon

Phản ứng của nhân steroid

Phản ứng của vòng lacton

2.3. Phản ứng của phần đường

Phản ứng của đường 2-desoxy

2.1. Phản ứng của phần đường

2.1.1. Phản ứng với thuốc thử Xanthydrol

Đường 2-desoxy + Xanthydrol BM màu đỏ mận

Xanthydrol + HCl + AcOH

(ống nghiệm dài + nút bông, nhúng / becher nước nóng)

- 2,6-desoxy : (+)
- Kém nhạy với 2-desoxy đã bị acetyl hóa
- Âm tính với 2-desoxy nối với glucose (C4)
- Âm tính với 6-desoxy
- Ose có –OH ở C5 và C6: ngăn cản phản ứng.

Phản ứng của phân đường

2.1.2. Phản ứng với H_3PO_4

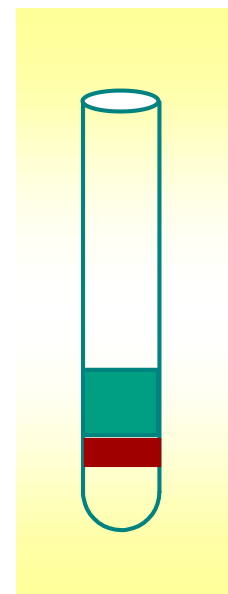


2.1.3. Phản ứng Keller – Kiliani

(đường 2-desoxy + Keller-Kiliani) $\longrightarrow$

1. $\text{FeCl}_3 / \text{AcOH}$

2. $\text{FeCl}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$



2.2. PHẢN ỨNG MÀU CỦA PHẦN AGLYCON

2.2.1. Khung steroid

- Liebermann – Burchard
- Tattje
- Huỳnh quang với H_3PO_4

Môi trường acid

2.2.2. Vòng lacton 5 cạnh

- Phản ứng với kiềm
- Phản ứng với dẫn chất nitro

Kedde

Baljet

Legal

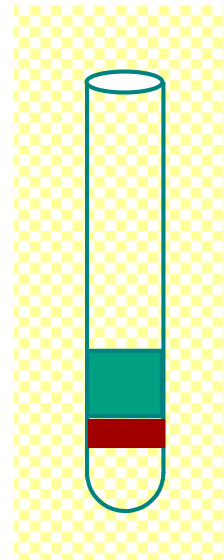
Raymond - Marthoud

Môi trường kiềm

Phản ứng Liebermann – Burchard



- Không đặc hiệu !
- Màu càng rõ khi càng ít tạp chất.



Phản ứng Tattje

Thuốc thử Tattje: $\text{FeCl}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4 + \text{H}_3\text{PO}_4$



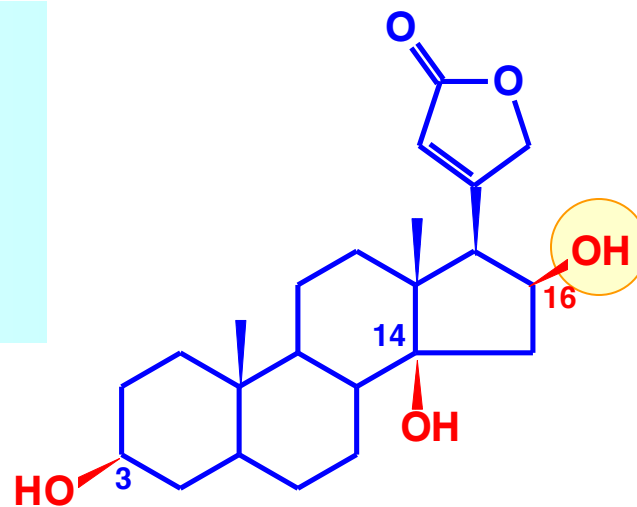
Đặc hiệu với khung steroid có OH C₁₆ (gitoxigenin)

Phản ứng Pesez - Janssens



- Phản ứng với khung steroid có OH
- C_{16} (gitoxigenin).
- Có thể dùng định lượng

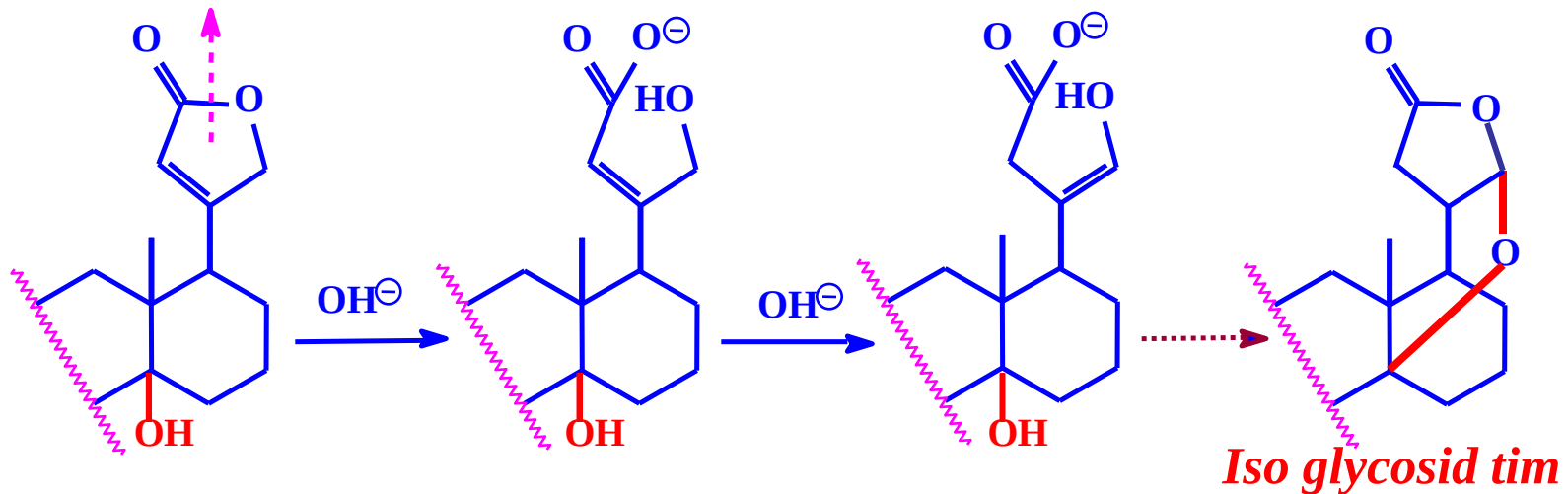
gitoxigenin



2.2.2. Phản ứng của vòng lacton 5 cạnh

2.2.1.1. Phản ứng với kiềm

Tạo dẫn chất iso không còn tác dụng

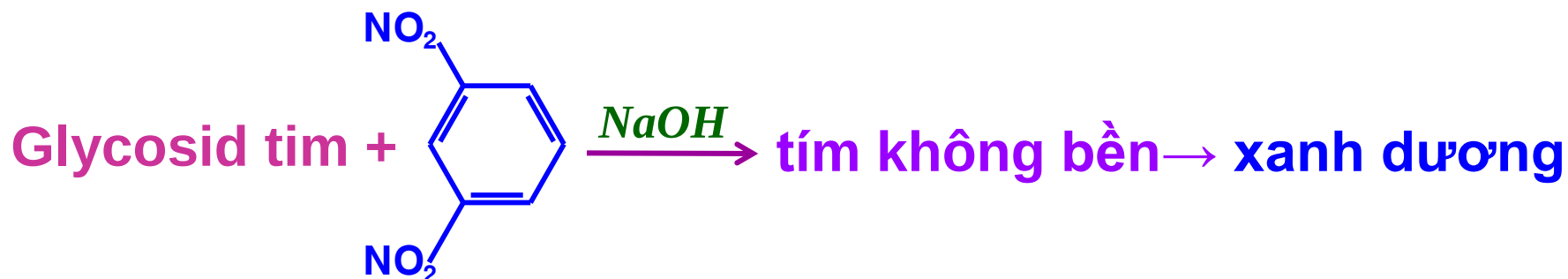


2.2.2.2. Phản ứng với các dẫn chất nitro (thơm)

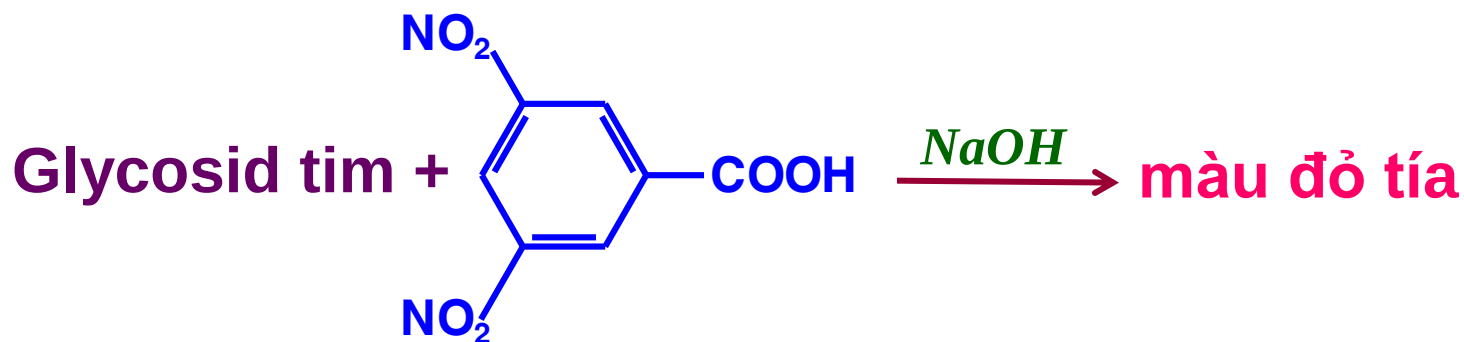
Tạo các sản phẩm màu dùng để định tính



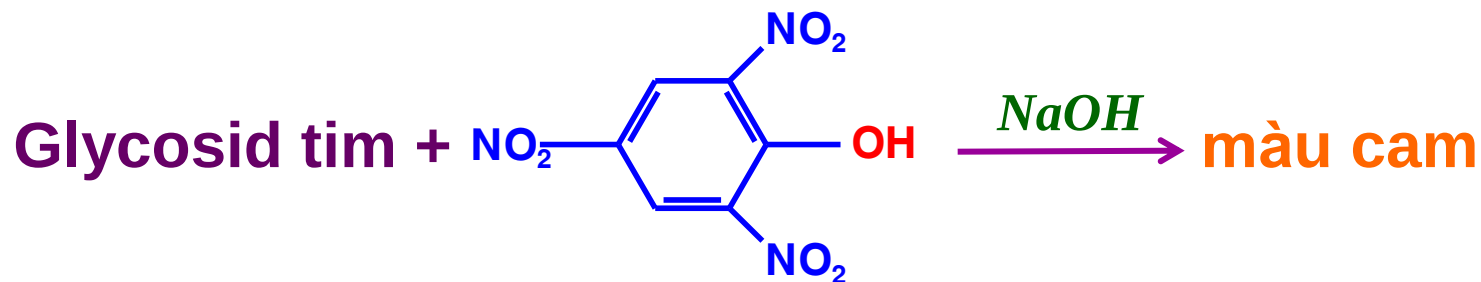
Phản ứng Raymond – Marthoud



Phản ứng Kedde



Phản ứng Baljet



Phản ứng Legal



2.2.3. Phản ứng của vòng bufadienolid

Bufadienolid + SbCl_3 / CHCl_3 $\xrightarrow{\text{Cách thủy}}$ màu tím

2.2.4. Phản ứng khác (*Cardenolid và bufadienolid*)

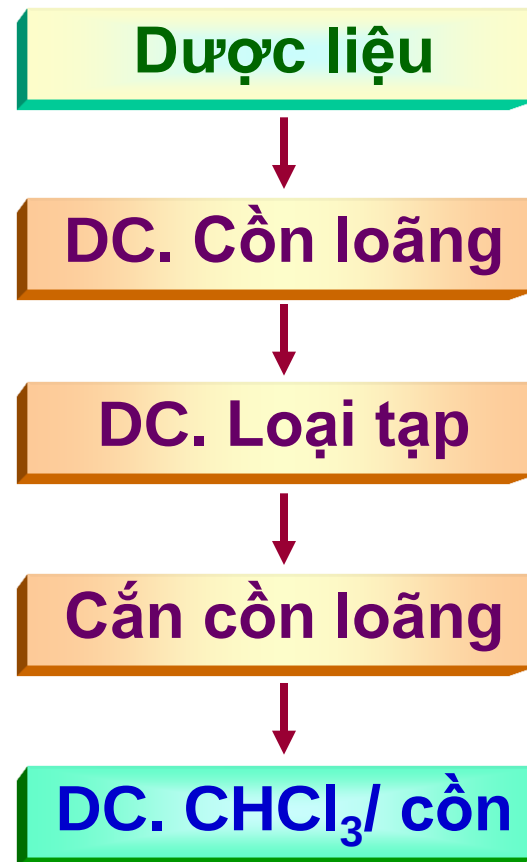
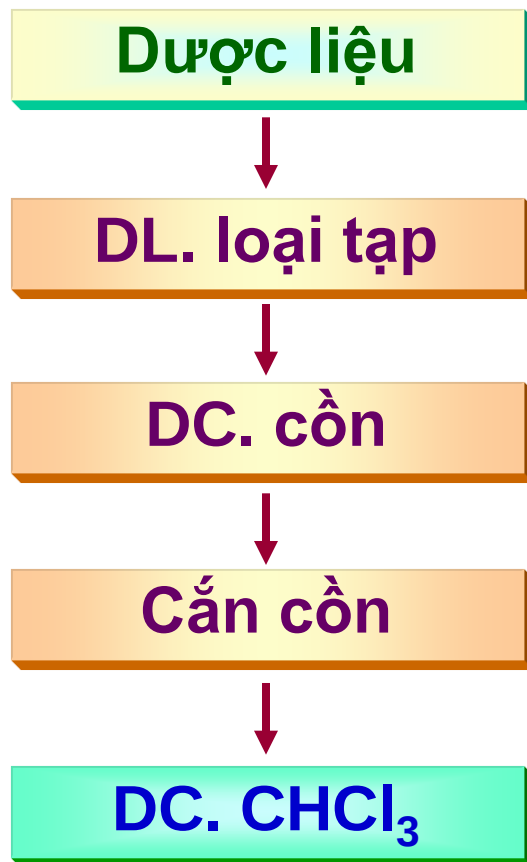
Glycosid tim + (H_2SO_4 + furfurol) $\longrightarrow$ màu khác nhau

V. ĐỊNH TÍNH – ĐỊNH LƯỢNG

1. Định tính hoá học

Sử dụng các phản ứng hoá học để định tính

1.1. Chiết dược liệu



V. ĐỊNH TÍNH – ĐỊNH LƯỢNG

1.2. Định tính

Sử dụng các phản ứng màu để định tính

- Các phản ứng của đường desoxy
 - Xanthydrol
 - Keller-Kiliani
 - Acid Phosphoric
- Các phản ứng của vòng lacton
 - Baljet Kedde
 - Legal Raymond-Marthoud
 - $\text{SbCl}_3/\text{CHCl}_3$
- Các phản ứng của nhân steroid
 - Liebermann-Buchard
 - Tattje
 - Pesez - Jensens

V. ĐỊNH TÍNH – ĐỊNH LƯỢNG

2. ĐỊNH TÍNH SẮC KÝ

1. Sắc ký lớp mỏng (si-gel)

CHCl_3 – MeOH (9:1)

DCM – MeOH – H_2O (80:19:1)

CHCl_3 – pyridin (6:1)

EtOAc – MeOH – H_2O (16:1:1)

B A W (10:1:3)

EtOAc – pyridin – H_2O (5:1:4)

2. Sắc ký giấy

CHCl_3 – THF – Formamid

n-BuOH bão hòa nước

Benz – EA – Formamid

Toluen – n-BuOH b.hòa nước

Hiện màu: TT. Kedde (đỏ); Raymond-Marthoud (tím xanh)

V. ĐỊNH TÍNH – ĐỊNH LƯỢNG

Đánh giá bằng phương pháp sinh vật

Đơn vị mèo

Liều tối thiểu của dược liệu hay của glycosid tim làm cho tim mèo ngưng đập, tính theo 1kg thể trọng.

Thí nghiệm tiến hành trong những điều kiện qui định

Tiêm tĩnh mạch ngừng tim ở kỳ tâm trương

Đơn vị ếch (Đ.V.Ê)

Liều tối thiểu của dược liệu hay của glycosid tim làm cho đa số ếch trong 1 lô ếch thí nghiệm bị ngừng tim.

Thí nghiệm tiến hành trong những điều kiện qui định.

Tiêm dưới da, ngừng tim ở kỳ tâm thu

Quy định trong DĐVN và nhiều nước.

ĐV bồ câu (USP/NF 1995)

V. ĐỊNH TÍNH – ĐỊNH LƯỢNG

Phương pháp khác

PP đo quang (phản ứng màu) (EP, BP)

- Raymond-Marthoud ($\lambda=540\text{nm}$)
- Baljet ($\lambda=495\text{nm}$)
- Xanthydrol ($\lambda=470\text{nm}$)
- Keller-Kiliani ($\lambda=590\text{nm}$)

PP sắc ký lỏng áp suất cao (HPLC)***

PP miễn dịch phóng xạ,

PP miễn dịch enzym,

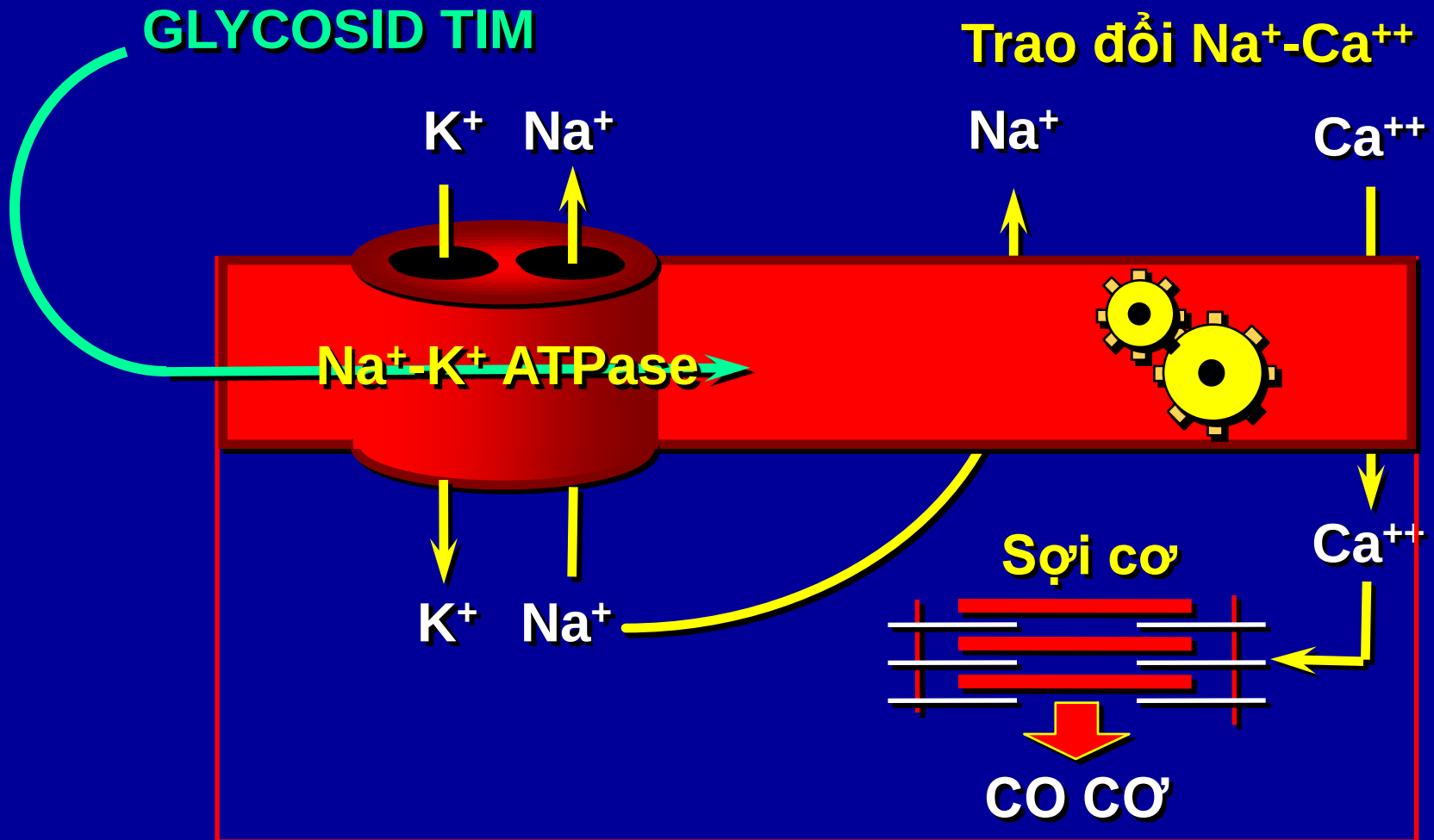
PP miễn dịch huỳnh quang

VI. TÁC DỤNG DƯỢC LÝ CỦA GLYCOSID TIM

Cơ chế:

- **Ức chế dị lập thể enzym Na^+K^+ ATP-ase (Bơm natri) →**
 - Làm tăng nồng độ natri nội bào →
 - Làm tăng nồng độ calci nội bào →
 - Tăng cường co cơ
- **Ức chế cholinesterase →**
 - Tác dụng lên thần kinh phế vị →
 - Giảm nhịp tim, chống loạn nhịp

VI. TÁC DỤNG DƯỢC LÝ CỦA GLYCOSID TIM



Ức chế > 30% ATP-ase → Tác dụng trợ tim

Ức chế > 60% ATP-ase → Độc, Ca⁺⁺ cao → loạn nhịp

VI. TÁC DỤNG DƯỢC LÝ CỦA GLYCOSID TIM

Tác dụng

- Trên tim
 - Cung lượng tim
→ Tăng hiệu năng tim

Thần kinh phế vị

- Giảm dẫn truyền, giảm xung nhịp xoang nhĩ thất
- Tăng trương lực đối giao cảm (↓ trương lực giao cảm)
→ ↓ nhịp tim, chống loạn nhịp, kéo dài tâm trương, ↑ time nghỉ, phục hồi năng lượng ↓ tiêu thụ O_2 làm cho bệnh nhân dễ thở, nhịp hô hấp trở lại bình thường
- Mạch: Giãn tĩnh, động mạch ngoại vi
→ Giảm sức cản ngoại vi → giảm hậu gánh
- Thận
 - Giảm aldosteron → giảm giữ Na^+ → Lợi tiểu,

VI. TÁC DỤNG DƯỢC LÝ CỦA GLYCOSID TIM

Phân nhóm

• Nhóm 1

- Tăng sức co bóp, chậm nhịp tim mạnh
- Tác dụng chậm, kéo dài,
- Đào thải chậm → tích lũy

Digitalin, Ac Digitalin

• Nhóm 3

- Chủ yếu là tăng sức co bóp cơ tim
- Tác dụng nhanh (tiêm)
- Đào thải nhanh, ít tích lũy

K-strophanthin, ouabain

• Nhóm 2

- Tác dụng trung gian giữa nhóm 1 và 3

Digoxin, Ac-Digoxin, desacetyl lanatosid C

VI. TÁC DỤNG DƯỢC LÝ CỦA GLYCOSID TIM

Chỉ định

- Suy tim mãn
 - Tim còn đủ máu cung cấp
 - Cung lượng tim thấp
 - Nhịp tim nhanh
 - Không có trở ngại đường tổng máu
- Suy tim cấp
- Loạn nhịp tim

Chống chỉ định

- Rối loạn dẫn truyền tim
- Tăng kích thích nhĩ thất
- Yếu nút xoang, mạch chậm
- Bệnh cơ tim có lấp (chẹn đường tổng máu)

VI. TÁC DỤNG DƯỢC LÝ CỦA GLYCOSID TIM

Cách dùng

- **Liều tấn công:** Có hiệu quả trị liệu, độc
- **Duy trì**
 - Thuốc đào thải ít: có giai đoạn nghỉ
 - Thuốc đào thải nhiều: có thể dùng liên tục

Độc tính

- **Nguyên nhân**
 - Quá liều
 - Giảm chuyển hóa
 - Thiếu kali huyết
- **Biểu hiện**
 - Loạn nhịp tim
 - Thiếu năng thận
 - Rối loạn điện giải

VII. PHÂN BỐ TỰ NHIÊN CỦA GLYCOSID TIM

- Được tạo thành từ Steroid 23C (Lacton 5 cạnh) và 24C (Lacton 5 cạnh).
- Phân bố tương đối hạn chế trong 1 số họ thực vật:
 - Thực vật hạt kín, chủ yếu ở lớp 2 lá mầm.
 - Các họ thường gặp:
Apocynaceae, Asclepiadaceae, Ranunculaceae, Moraceae, Scrophulariaceae, Cruciferae, Sterculiaceae, Euphorbiaceae, Tiliaceaceae, Celastraceae (họ dây gổi), Leguminosae (Fabaceae), Liliaceae, Iridaceae
- Cardenolid thường gặp hơn so với bufadienolid
 - Bufadienolid: *Liliaceae, Ranunculaceae*

DƯỢC LIỆU CHỨA GLYCOSID TIM

Digitalis

- *Digitalis* spp. Scrophulariaceae

Chi có # 28 loài

Phân bố chủ yếu ở châu Âu

- Các loài quan trọng nhất :

Digitalis lanata Ehrh.

Digitalis purpurea L.

Glycosid tim quan trọng nhất:

Digitoxin

Gitoxin

Digoxin



Digitalis purpurea

Mô tả thực vật

- Cây thảo > 2 năm
- Gốc lá có rìa, mép lá răng cưa tròn, gân mặt dưới lá nổi rất rõ.
- Tràng : màu tím hoặc khác.

Nguồn gốc – trồng trọt

- Mọc hoang / Châu Âu.
- Di thực sang Bắc Mỹ
- Trồng ở Hà lan và Đông Âu

Bộ phận dùng

- Lá, thu hái năm thứ 1 và 2



D. purpurea



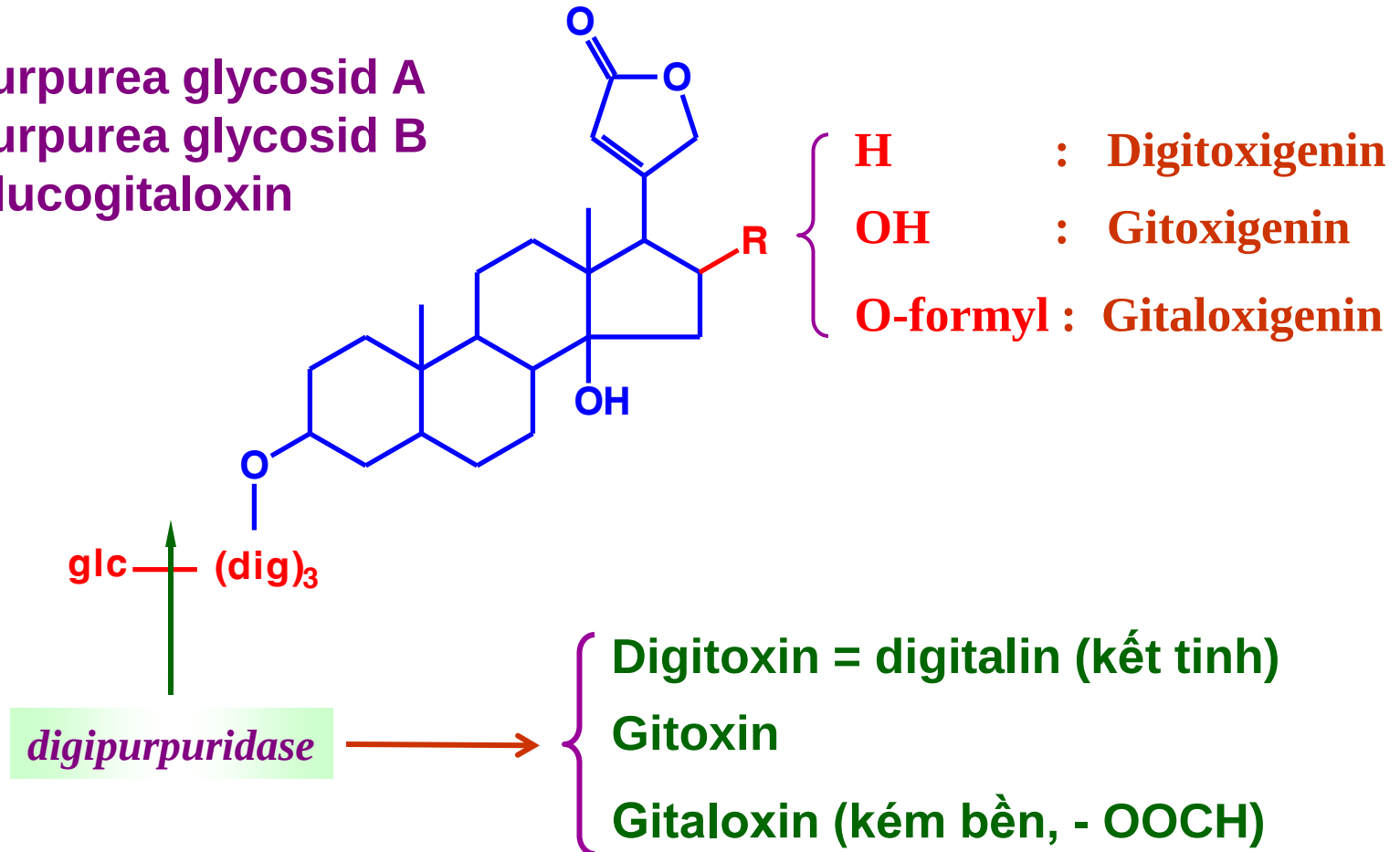
Glycosid tim > 0,3%

Nativelle (1868), Kiliani (1891), Stoll (1938), Haack (1956)

Purpurea glycosid A

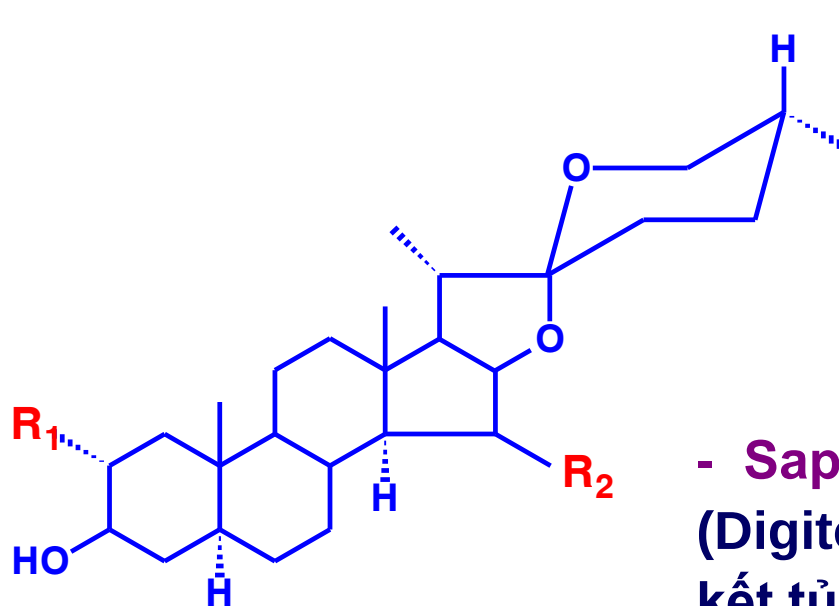
Purpurea glycosid B

Glucogitaloxin



Digitalin tan trong EtOH > trong CHCl₃ > trong nước

Saponin



trans trans trans

	R₁	R₂
Tigogenin	H	H
Gitogenin	OH	H
Digitogenin	OH	OH

- Saponin quan trọng nhất: Digitonin (Digitogenin+glc+glc+gal+gal+xyl), kết tủa hoàn toàn với cholesterol

- Giúp glycosid tim tan tốt, tăng hấp thu

Anthraquinon

1-methoxy-2-methyl anthraquinon, 3-methoxy-2-methyl anthraquinon

3-methyl alizarin, 1,4,8-trihydroxy-2-methyl anthraquinon

Flavonoid

ĐỊNH TÍNH

1. Chiết xuất

- Chiết bằng EtOH – loại tạp bằng chì acetat
- Chiết lại bằng chloroform

2. Định tính

- Thuốc thử Keller-Kiliani; xanthydrol
- TT. nhân steroid và vòng lacton 5 cạnh

2. Định lượng:

- Thủy phân, chiết bằng ete (CHCl_3), một mẫu + TT. Kedde, một mẫu + TT. Tattje (gitoxin). KQ mẫu 1-KQ mẫu 2 = lượng digitoxin ($\geq 50\%$).
- Tốt nhất là định lượng bằng HPLC

Tác dụng của lá Digital tía

Hấp thu:

- Hấp thu tốt và khá hoàn toàn qua đường ruột
- Có tác dụng sau khi uống khoảng 5 giờ (max: 9 h), sau tiêm tĩnh mạch 30' – 2 giờ (max : 4-12 h)

Chuyển hóa:

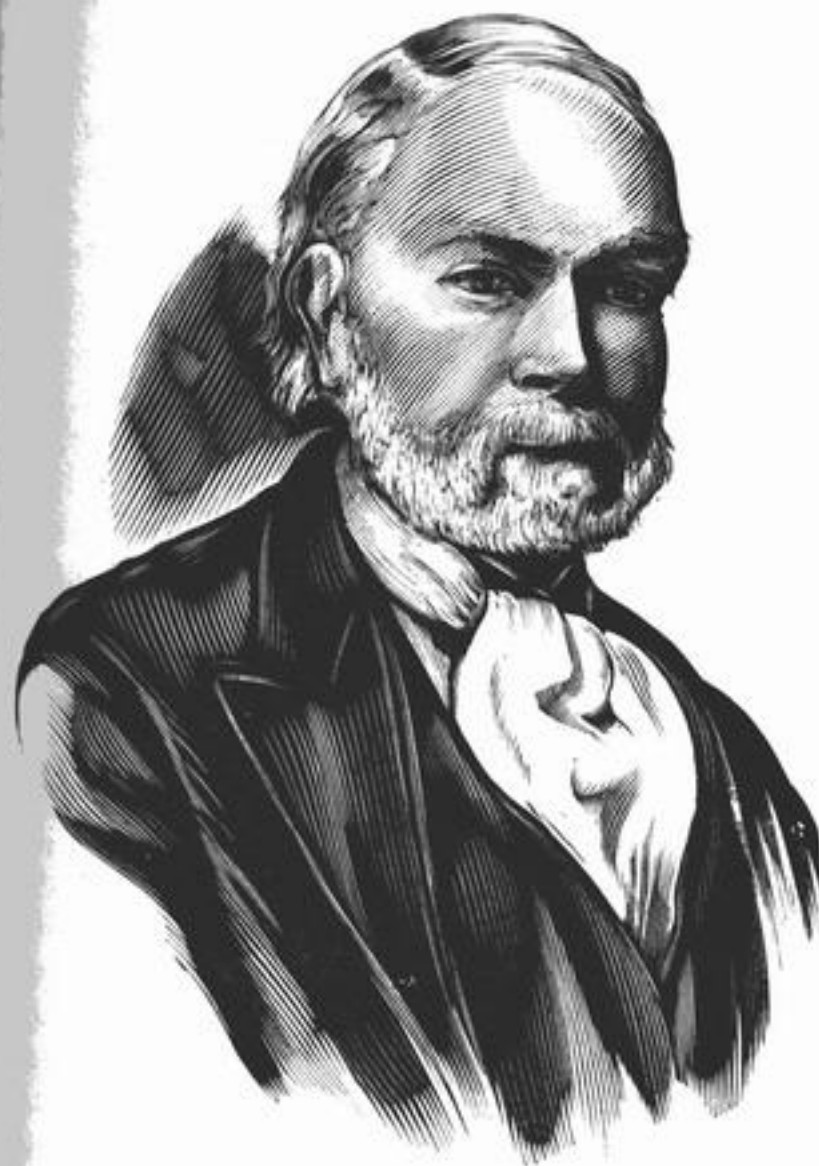
- Gắn kết với protein huyết tương, gan, thận.
- Tích lũy trong cơ tim ít hơn trong gan và thận.
- Tái hấp thu qua ruột

Thải trừ:

- Sau # 14 ngày ($T_{1/2} = 5-7$ ngày), có khi đến 20 ngày

Công dụng:

- Chiết digitoxin, trợ tim, lợi tiểu, giảm phù



C. NATIVELLE

Digitalis lanata

Mô tả thực vật:

- Lá hẹp và dài hơn Digital tía
- Gân dưới lá không nổi rõ
- Hoa ngắn hơn Digital tía
- Tràng hoa vàng đến vàng nâu có những đốm nâu đậm
- Hoa nhiều lông

Nguồn gốc:

- Đông nam Âu
- Trồng ở Hà lan, Ecuador và Mỹ...

Bộ phận dùng

- Lá, hàng ngàn tấn/năm



Digitalis lanata Ehrh.



THÀNH PHẦN HÓA HỌC

Glycosid tim 0.5 – 1 % glycosid trợ tim, với 5 genin :

{	lanatosid A	{	digitoxigenin**	
	lanatosid B		gitoxigenin	(16 –OH)
	lanatosid C		digoxigenin**	(12 –OH)
	lanatosid D		diginatigenin	(12, 16 –OH)
	lanatosid E		gitaloxigenin	(16 –OOCH)

Mạch đường : – *digit* – *digit* – *Ac-digit* – *glc*

- Ac (lanatosid A, B, C, D, E)=Deacetyl lanatosid (A, B, C, D, E)

- **Gluc:** Ac (digitoxin, gitoxin, digoxin, diginatin, gitaloxin)

- **Gluc; - Ac:** Digitoxin, gitoxin, digoxin, diginatin, gitaloxin

(Lanatosidase=digilanidase) - glucose [Ca(OH)₂; K₂CO₃/MeOH]: - Ac

Saponin, anthraglycosid, flavonoid

TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

- **Độc tính** : gấp 4 lần lá *D. purpurea*
- **Tác dụng** : nhanh hơn digitoxin (digitalin)
làm chậm nhịp tim kém hơn digitalin
lợi tiểu rõ hơn
- **Thải trừ** : nhanh hơn digitalin
ít tích lũy hơn digitalin
- **Công dụng**: chiết **digoxin**, **digitoxin**, lanatosid C, lanatosid toàn phần (digilanid) kết tinh, bao gồm lanatosid A, B, C với tỷ lệ (46:17:37)%.

Các loài Strophanthus

Strophanthus spp. Apocynaceae

- *Strophanthus gratus* Baill.
- *Strophanthus kombe* Oliv.
- *Strophanthus hispidus* DC.
- *Strophanthus divaricatus* Hook. Sừng dê hoa vàng
- *Strophanthus caudatus* Kurtz. Sừng dê hoa đỏ

Strophanthus aambe
Strophanthus alterniflorus
Strophanthus amboensis
Strophanthus annamensis
Strophanthus arboreus
Strophanthus arnoldianus
Strophanthus aurantiacus
Strophanthus barteri
Strophanthus bequaertii
Strophanthus boivinni
Strophanthus brevicaudatus
Strophanthus bullenianus
Strophanthus capensis
Strophanthus caudatus (tropical Asia)
Strophanthus chinensis (southern
China, Vietnam)
Strophanthus congoensis
Strophanthus courmontii
Strophanthus thallone
Strophanthus vanderijstii

Strophanthus cumingii
Strophanthus dichotomus
Strophanthus divaricatus (southern China; {
Vietnam)
Strophanthus eminii (east Africa; poison: e-
strophanthin)
Strophanthus glabra
Strophanthus gratus (tropical west Africa;
poison: ouabain, g-strophanthin)
Strophanthus hispidus (Togo, Cameroon)
Strophanthus laurifolius
Strophanthus kombe (east Africa; poison: k-
strophanthin)
Strophanthus nicholsoni
Strophanthus petersianus (tropical Africa)
Strophanthus preussii (tropical west Africa)
Strophanthus sarmentosus (tropical Africa)
Strophanthus scandens (Mallacca)
Strophanthus speciosus (South Africa)
Strophanthus welwitschii

S. gratus



S. gratus





Strophanthus kombe Oliv.



S. kombe



Strophanthus kombe

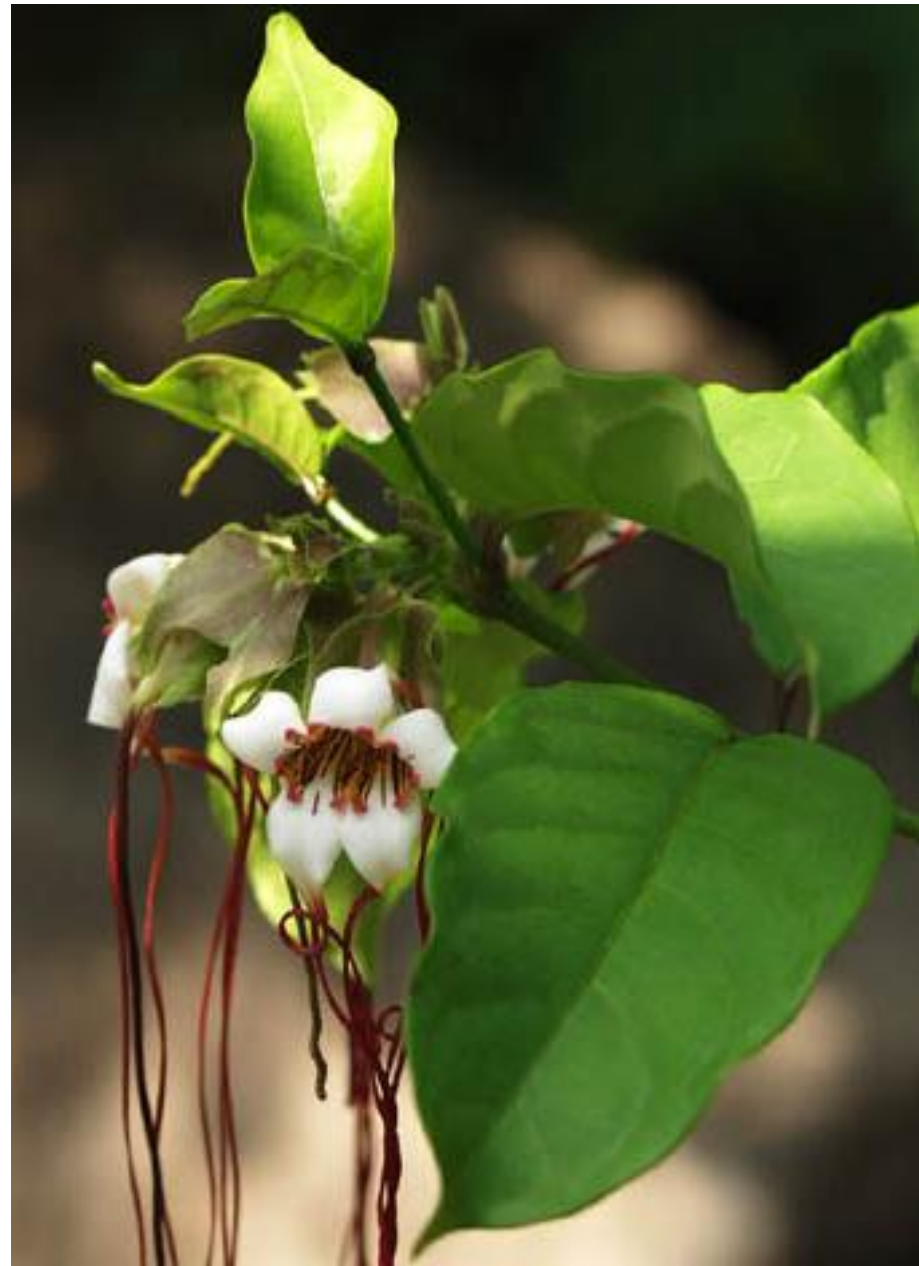
Strophanthus kombe Oliv.
Details of record no: 21711



Strophanthus kombe Oliv.



S. hispidus



THÀNH PHẦN HÓA HỌC

Hoạt chất : Glycosid trợ tim / nhân hạt

Strophanthus gratus

G - strophanthin

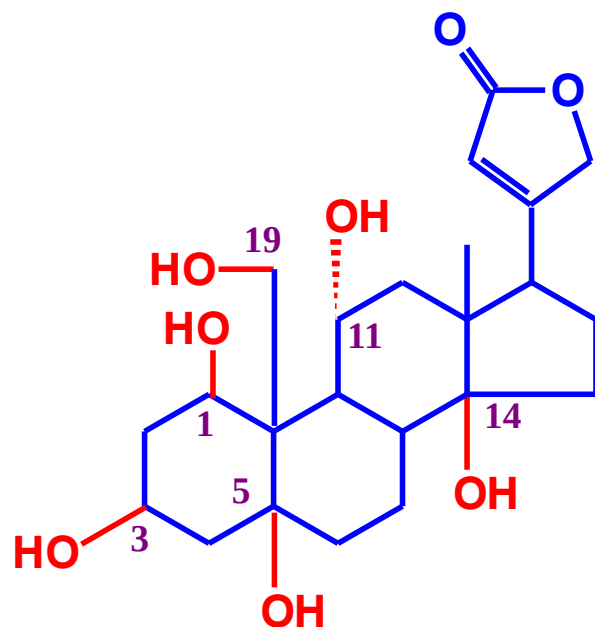
Strophanthus kombe

K - strophanthin

Strophanthus hispidus

H - strophanthin

S. gratus



- Hardy và Galois phân lập G-strophanthin 1877
- Trước đó Arnaut đã phân lập/*Acocanthera ouabaio*.

Ouabain: Không tan trong CHCl_3 , ether, tan trong cồn, nước nóng, ít tan /nước lạnh.

G-strophanthin = Ouabain= (Ouabagenin) + Rhamnose*
(3 – 7% trong hạt)**

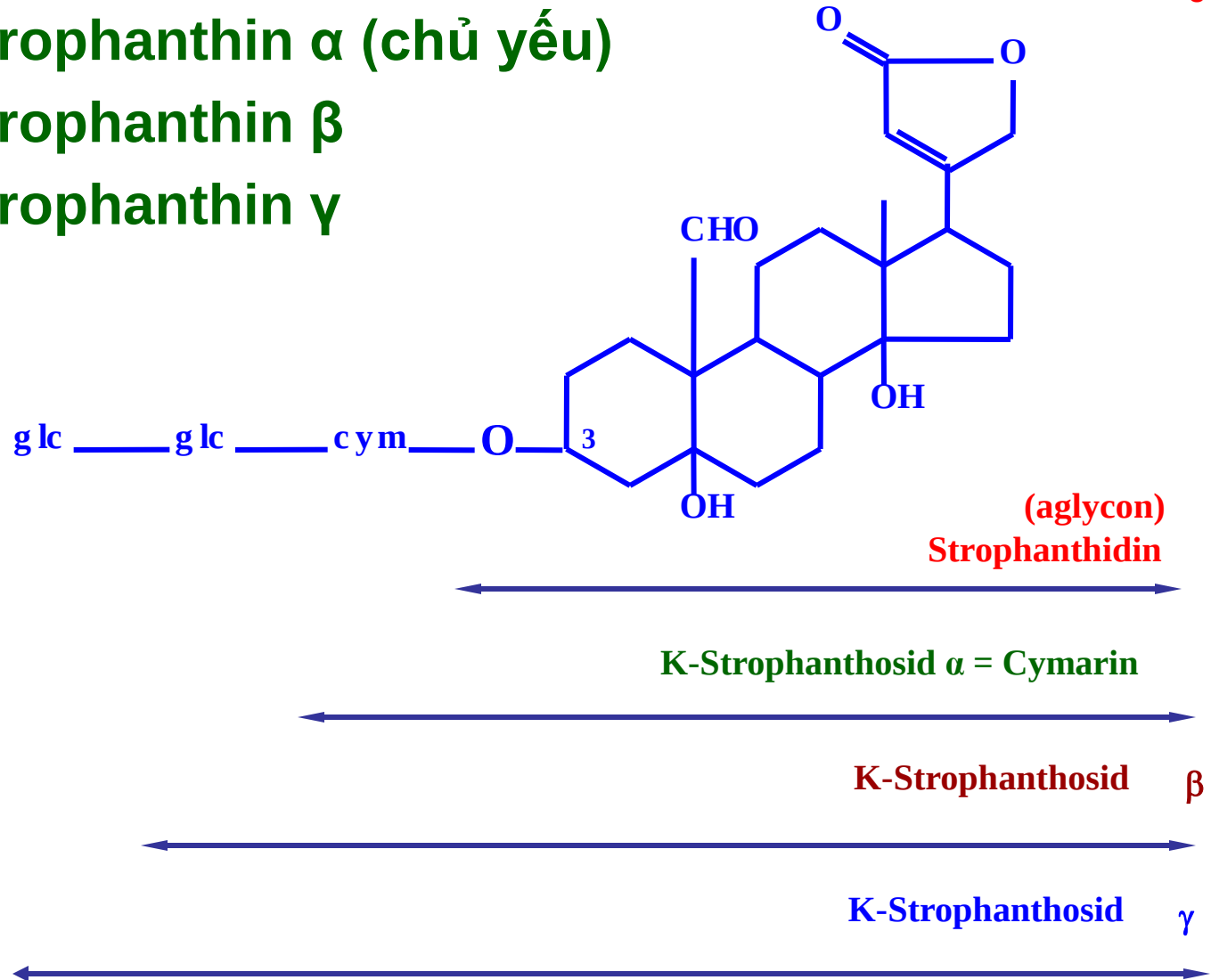
Strophanthus kombe

K-strophanthin (5 -8%), hữu truyền:

- K-strophanthin α (chủ yếu)
- K-strophanthin β
- K-strophanthin γ

Tan/EtOH, nước nóng.

Ko tan/ether, CHCl_3

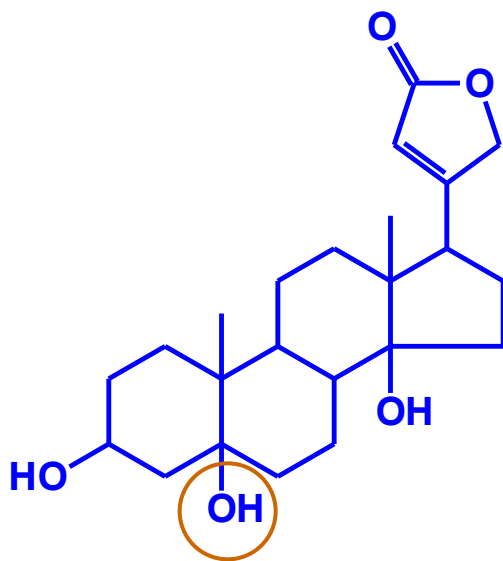


S. hispidus

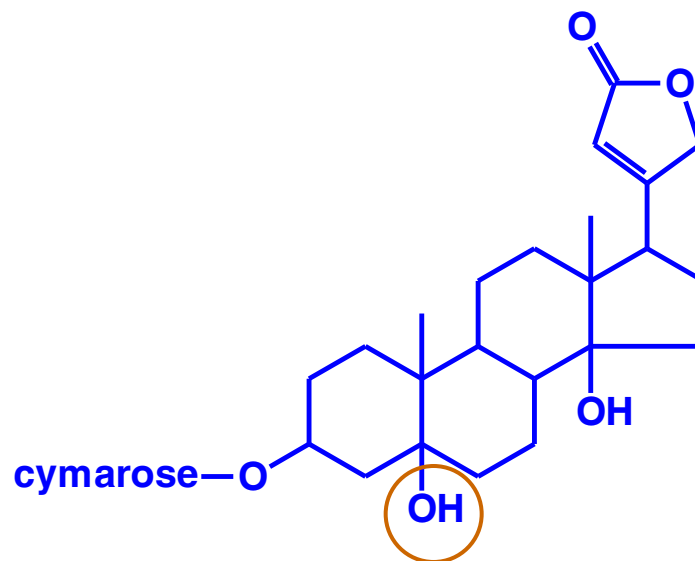
H- strophanthin = cymarin = strophanthidin + D-cym

Cymarol = strophanthidol + D-cym

Periplocymarin = Periplogenin + D-cym



periplogenin



periplocymarin

Định tính phân biệt

1. Với thuốc thử Xanthydrol, Keller-Kiliani

- ouabain: âm tính
- strophanthin: dương tính

2. Với acid sulfuric

- strophanthin → xanh lá đậm
- ouabain → hồng → đỏ thẫm

3. Với acid phosphoric

- strophanthin → huỳnh quang vàng
- ouabain → huỳnh quang vàng cam

4. Với ($\text{SbCl}_3 + \text{CHCl}_3$)

- strophanthin → xanh lá đậm
- ouabain → nâu đỏ

5. Năng suất quay cực:

- strophanthin: quay phải
- Ouabain: quay trái

Chuyển hóa của ouabain

- Gần như không hấp thu qua đường tiêu hóa
- Qua chu kỳ gan mật rất ít (# 5%)
- Không bị chuyển hóa ở gan
- IV : rất mau có tác dụng
- thải trừ:
 - qua nước tiểu (37%, nguyên dạng)
 - qua phân (25%, đã chuyển hóa)

Tác dụng

Tác dụng lên tim theo quy tắc 3R

Chủ yếu làm tăng co bóp cơ tim

Tác dụng chậm nhịp tim kém hơn digitalin

Ouabain : { hấp thu đường ruột kém hơn nhiều so với digitalin
khi tiêm: mau có tác dụng,
mau chuyển hóa (hết tác dụng)
độc gấp 2 K-strophanthin
độc gấp 10 digitalin

K-strophanthin : dùng như Ouabain (ít độc hơn Ouabain)

Độ độc: K-strophanthin α < K-strophanthin β < K-strophanthin γ

Công dụng

- Chủ yếu sử dụng

- *S. gratus*

- *S. kombe*



Ouabain

K-strophanthin

- *S. hispidus* ít dùng

- 1 số loài *Strophanthus* khác đôi khi cũng được dùng

Strophanthus divaricatus

Sừng dê hoa vàng

- 9-16% glycosid tim / hạt
 - Divaricosid = D-strophanthin* = Sarmentogenin** + oleandrose
 - Tác dụng tương tự như và = 2/3 K-strophanthin
 - → Divazid (DĐ. Trung Quốc 1963)
- * D-strophanthin là hỗn hợp 3 chất do Viện DL chiết và đặt tên
- **Sarmentogenin = 3,14 (β -OH), 12(α -OH)



S. divaricatus



Sùng dê hoa đỏ = Sùng trâu
(Strophanthus caudatus)



S. caudatus



S. caudatus



TRÚC ĐÀO

Nerium oleander L.,

Nerium odorum Soland.,

Họ Apocynaceae





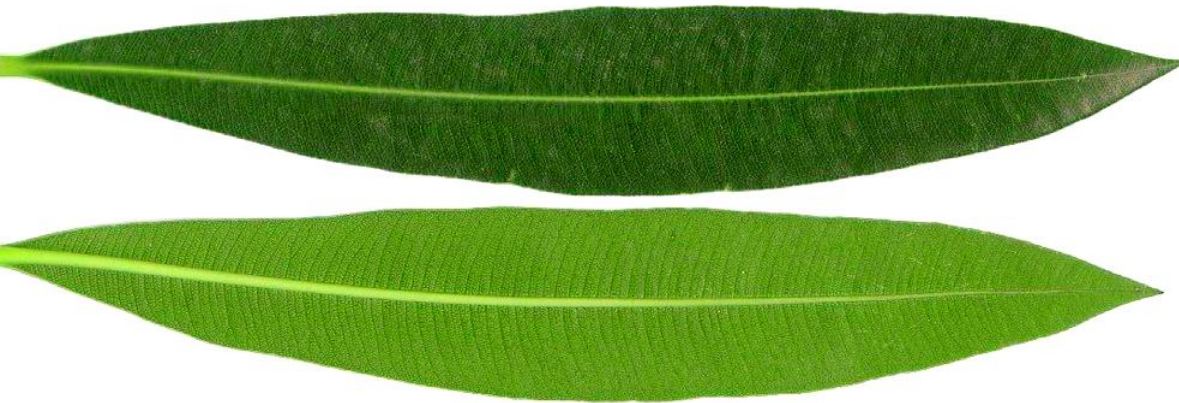




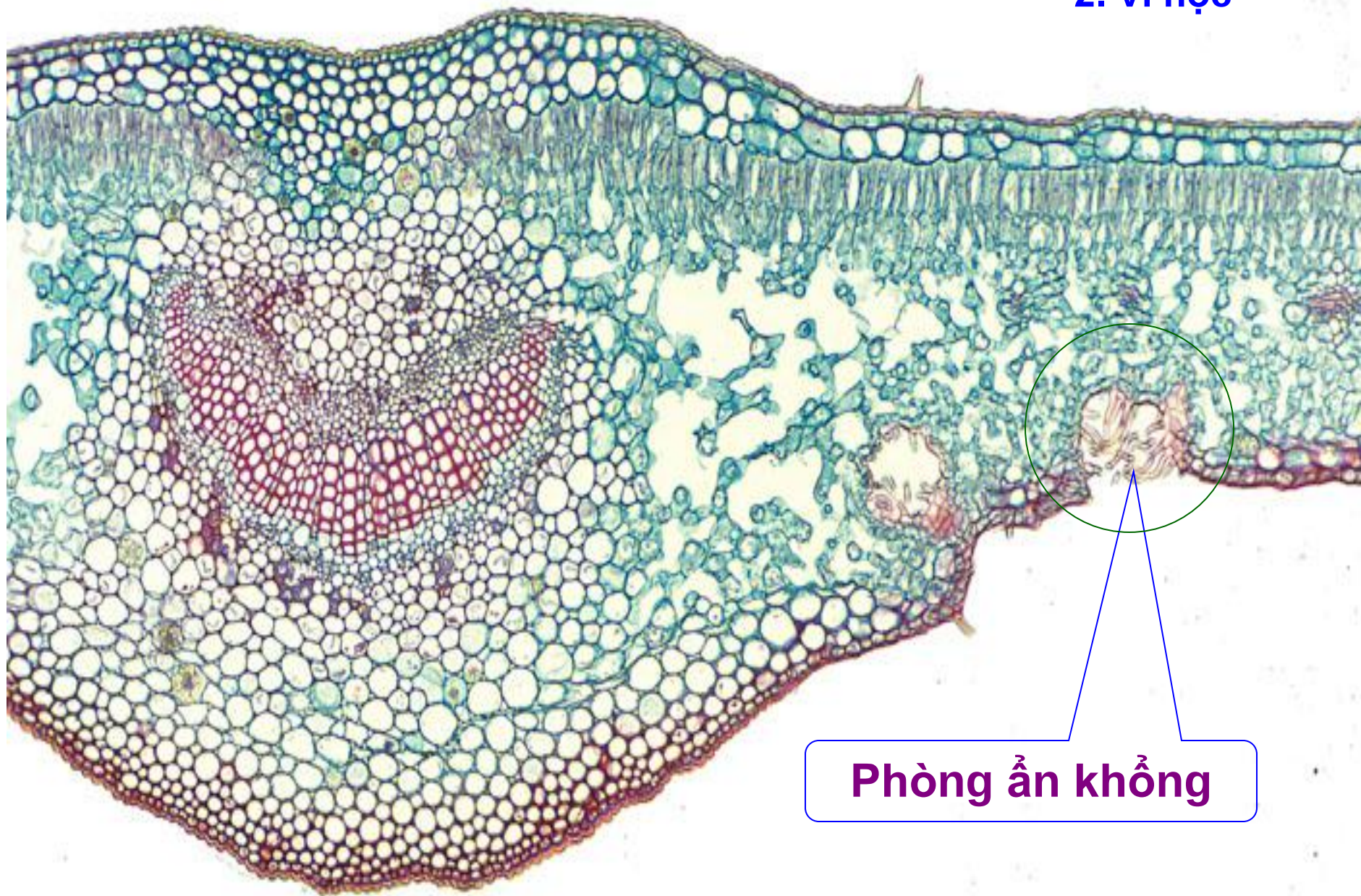
Trúc đào

1. Mô tả thực vật

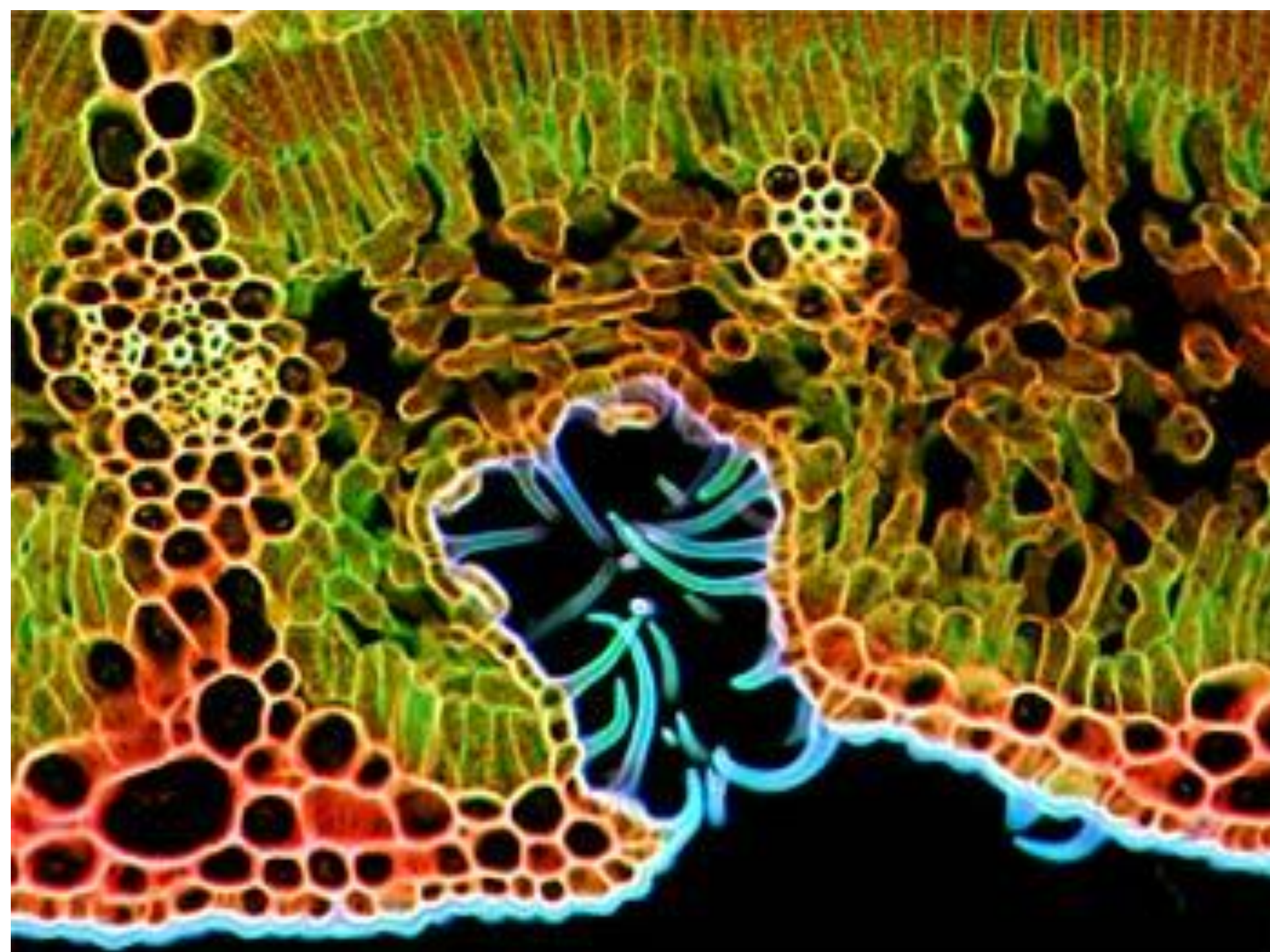
- Cây có nhựa mủ trong
- Lá vòng 3, gân phụ song song
- Hoa: tràng đơn / kép, hồng đỏ, hồng, trắng.
- Quả: 2 đại
- Hạt : chùm lông xám



2. Vi học



Phòng ăn khổng



THÀNH PHẦN HÓA HỌC

Lá chứa 0,5 % glycosid trợ tim (17 chất khác nhau)

Các glycosid chính

Oleandrin (0.08 – 0,15 %)

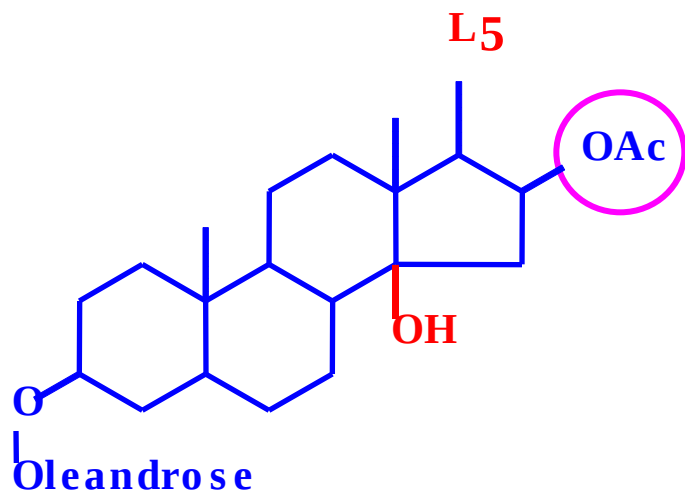
Desacetyl oleandrin

Neriantin (+++)

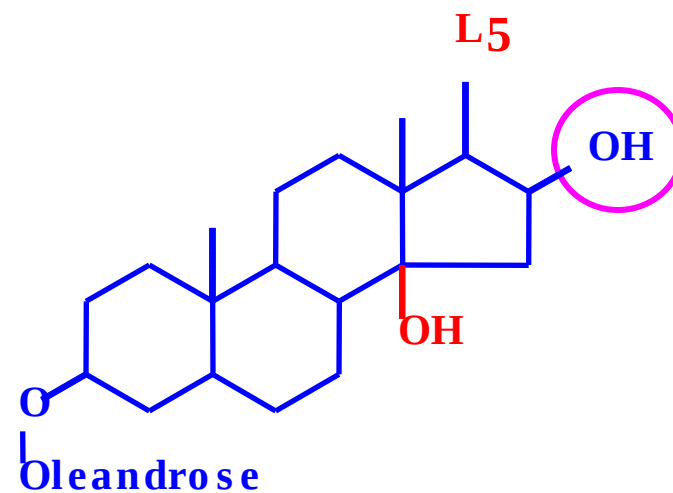
Adynerin (+)

} thiếu $-OH$ / C_{14}

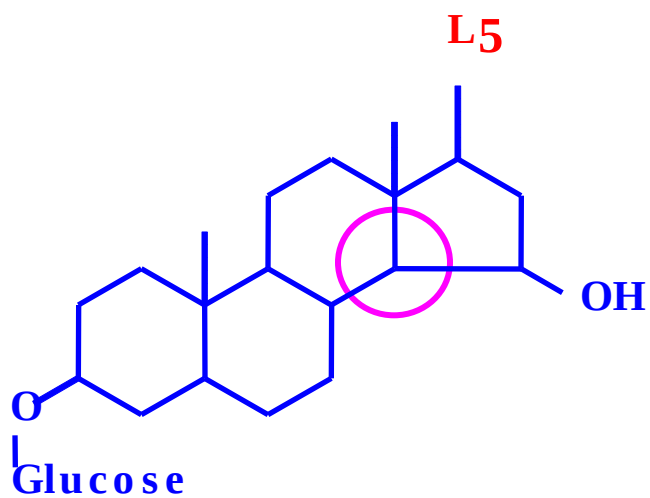
Oleandrin = Neriolin = Oleandrosid = folinerin



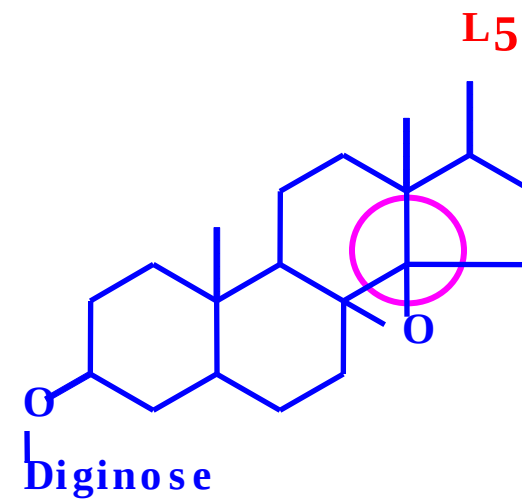
Oleandrin = Neriolin



Desacetyl oleandrin



Neriantin



Adynerin

THÀNH PHẦN HÓA HỌC KHÁC – CHIẾT XUẤT

- Trong dịch chiết nước, ngoài glycosid trợ tim còn có:
 - Polysaccharid
 - Protein
- Chiết xuất:
 - Chiết bằng EtOH 25%, loại tạp bằng $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, loại $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ thừa bằng Na_2SO_4 . Cô, để lạnh được glycosid tim thô. Kết tinh lại trong cồn 70%.
 - Chiết xuất lỏng siêu tới hạn: Chiết với CO_2 lỏng siêu tới hạn ở 280 bar, 50°C có 5% EtOH thu được oleandrin (0,91%)

TÁC DỤNG – CÔNG DỤNG

- **Oleandrin: 40.000 ĐVE, 3600 – 4.000 ĐVM;
Desacethyleandrin: 6.000 ĐVE**
- **Oleandrin có tác dụng nhanh, 20 – 30' đến vài giờ**

Làm chậm nhịp tim, kéo dài kỳ tâm trương →

Hẹp van 2 lá

Thải trừ nhanh, ít tích lũy / cơ thể →

Dễ đổi thuốc (ngày sau)

- Oleandrin cũng có tác dụng chống tăng sản tế bào ung thư tụy người.
- Anvirzen™: chế phẩm là dịch chiết lá trúc đào có chứa 5 polysaccharid, 5 protein và 2 glycosid tim, làm tăng khả năng miễn dịch và có hoạt tính cao trên nhiều dòng tế bào ung thư người.

Hành biển hoa trắng

Urgenea maritima L. =
Scilla maritima, Liliaceae

Mô tả thực vật:

- Thân hành lớn (2 kg hay hơn)
- Hoa trắng

Phân bố:

- Cây của vùng Địa trung hải

Bộ phận dùng:

- Hành, thu hái vào mùa hè





Urginea maritima (L.) BAK. s. l.
©Thomas Schoepke
www.plant-pictures.com



Luis Galán

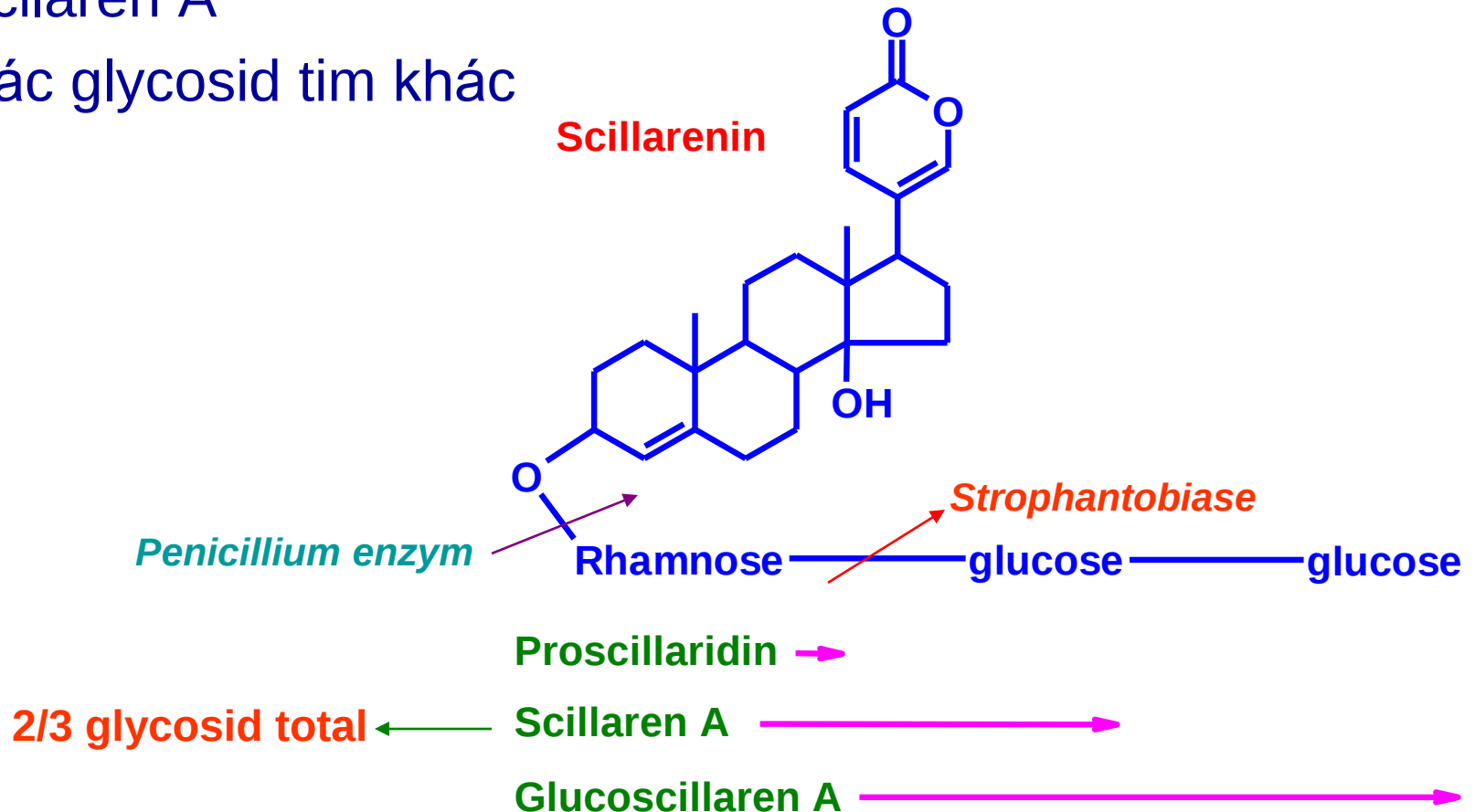






Thành phần hoá học

- Glycosid tim nhóm bufadienolid
 - Scilaren A
 - Các glycosid tim khác



Tác dụng dược lý

- Điều trị suy tim
 - Hấp thu nhanh
 - Tác dụng nhanh
 - Ít tích lũy
 - Độ độc đường tiêm (IV) chỉ = 2 lần đường uống.
- Tác dụng lợi tiểu rõ
- Proscillaridin còn có thể là tác nhân chống ung thư mạnh, $IC_{50} = 6 - 7,6 \text{ nM}$

Thông thiên

(*Thevetia peruviana* L. Apocynaceae)





Thông thiên

Thevetia peruviana (Pers.) K.Schum. Apocynaceae

- Bộ phận dùng: hạt
- Thành phần hoá học chính:
- Thevetin = thevetin A + thevetin B (1:1)
 - Thevetin A: Canogenin + thevetose + gluc + gluc
 - Thevetin B: Digitoxigenin + thevetose + gluc + gluc
- Dễ tan trong nước, hấp thu nhanh, thải trừ nhanh
- Ít độc hơn ouabain và digitalin

Đay quả dài
Corchorus olitorius L.
Tiliaceae

Đay quả tròn
Corchorus capsularis L.
Tiliaceae

Đay quả dài
Corchorus olitorius L.
Tiliaceae

- Olitorisid = strophanthidin + boivinose + glucose
- Erymosid = strophanthidin + digitoxose + glucose
- Corchorosid A=Digitoxigenin+ boivinose+glucose
- Tác dụng giống như k-strophanthin, không tích lũy
- Điều chế acetyl strophanthidin





Corchorus olitorius



Corchorus capsularis

CHẾ PHẨM

Hoạt chất	Biệt dược (Labo)	uống	tiêm	Dược liệu
Digitoxin	Digitaline Nativelle (Nativelle)	+	+	<i>D.p + D.l</i>
Digitoxin hỗn hợp	Cardinate Nativelle (Nativelle)	+		<i>D.p + D.l</i>
Acetyl digitoxin	Acylanide (Sandoz)	+		<i>D.p + D.l</i>
Gitaloxin	Cristaloxine (Pharmuka)	+		<i>D.p + D.l</i>
Digoxin	Digoxine Nativelle (Nativelle)	+	+	<i>D. lanata</i>
Desacetyl lanatosid C (Deslanoside)	Cédilanide (Sandoz)		+	<i>D. lanata</i>
Strophanthin G	Ouabaine Arnaud (Nativelle)		+	<i>S. gratus</i>
Proscillaridin	Talusin (Biosédra)	+		<i>C. maritima</i>

