

## TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT MỚI CỦA AXÍT URSOLIC

Trần Thanh Phương<sup>(1)</sup>, Nguyễn Kim Phi Phụng<sup>(2)</sup>, Phạm Thành Quân<sup>(1)</sup>, Tống Thanh Danh<sup>(1)</sup>

(1) Trường Đại học Bách khoa, ĐHQG HCM

(2) Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG HCM

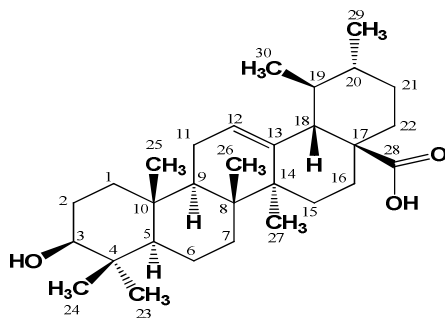
(Bài nhận ngày 10 tháng 05 năm 2011, hoàn chỉnh sửa chữa ngày 01 tháng 11 năm 2011)

**TÓM TẮT:** Một số dẫn xuất của axit ursolic (UA) được tổng hợp bằng các nhóm thế mới tại các vị trí C-3-OH và C-28-COOH của axit ursolic. Các sản phẩm 1-6 cho hiệu suất cao hơn các dẫn xuất 7-9. Tất cả các dẫn xuất được xác định nhờ phổ cộng hưởng từ hạt nhân <sup>1</sup>H-NMR.

**Từ khóa:** Các dẫn xuất của axit Ursolic.

## 1. GIỚI THIỆU

Các axit triterpenoid là họ các hợp chất có cấu trúc của axit pentacyclic triterpen như: axit betulinic, axit monronic, axit olenanolic và axit ursolic (UA) [1,2], những thành phần này có trong nhiều loại cây thảo dược. Trong đó axit ursolic (hình 1) có vai trò quan trọng trong ngành dược phẩm như kháng khuẩn, kháng viêm, chống virut, chống dị ứng, và hoạt tính chống tế bào ung thư [3-6]. Đặc biệt hoạt tính cũng sẽ thay đổi khi tạo ra những dẫn xuất khác nhau từ nguồn axit ursolic với cấu trúc hai chức năng này [7-9]. Do vậy nghiên cứu này thực hiện một số phản ứng như ester hóa, oxi hóa... để tổng hợp một số dẫn xuất khác nhau của UA.



Hình 1. Ursolic axit

## 2. THỰC NGHIỆM

## 2.1 Hóa chất

Các hóa chất dùng trong các phản ứng tổng hợp mua từ hãng Aldrich-Sigma, dung môi hexan, etyl axetat dùng trong sắc ký cột được mua tại Việt Nam và được chưng cất lại trước khi sử dụng.

## 2.2 Phương pháp phân tích:

Sử dụng sắc ký bản mỏng (TLC) để theo dõi phản ứng, tinh chế và tách sản phẩm bởi sắc ký cột. Sử dụng phương pháp đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân (<sup>1</sup>H-NMR, Bruker 500 MHz) để xác định cấu trúc sản phẩm. Mẫu được đo tại Viện Hóa Học, 18 Hoàng Quốc Việt, Hà Nội.

Phổ phân tích của các hợp chất:

**Metyl 3β-hydroxyurs-12-en-28-oate (1):** hiệu suất 95%, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz). δ: 0.747(3H, s, H-25), 0.782(3H, s, H-24), 0.865(3H, d, J=6.5Hz, H-30), 0.921(3H, s, H-26), 0.947(3H, d, J=6Hz, H-29), 0.989(3H, s, H-27), 1.078(3H, s, H-23), 2.241(1H, d, J=11Hz, H-18), 3.231(1H, dd, J=11.5Hz, 5Hz,

H-3 $\alpha$ ), 3.604(3H, s, H- COOCH<sub>3</sub>), 5.253(1H, t, J=3.5Hz, H-12).

**Butyl 3 $\beta$ -hydroxyurs-12-en-28-oate (2):** hiệu suất 96%, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz).  $\delta$ : 0.756(3H, s, H-25), 0.780(3H, s, H-24), 0.85(3H, d, J=6.5Hz, H-30), 0.99(3H, s, H-26), 0.926(3H, t, J=7Hz, H -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.945(3H, d, J=6.5, H-29), 0.989(3H, s, H-27), 1.078(3H, s, H-23), 2.242(1H, d, J=11Hz, H-18), 3.21(1H, dd, J=11.5Hz, 4.5Hz, H-3 $\alpha$ ), 4.010(2H, m, H-COOCH<sub>2</sub>-), 5.24(1H, t, J=3.5Hz, H-12).

**Hexyl 3 $\beta$ -hydroxyurs-12-en-28-oate (3):** hiệu suất 93%, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz).  $\delta$ : 0.755(3H, s, H-25), 0.781(3H, s, H-24), 0.863(3H, d, J=6.5Hz, H-30), 0.896(3H, t, J=7Hz, H -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.918(3H, s, H-26), 0.946(3H, d, J=6.5, H-29), 0.988(3H, s, H-27), 1.077(3H, s, H-23), 2.241(1H, d, J=11Hz, H-18), 3.21(1H, dd, J=11Hz, 5Hz, H-3 $\alpha$ ), 4.013(2H, m, H- COOCH<sub>2</sub>-), 5.24(1H, t, J=3.5Hz, H-12).

**Octyl 3 $\beta$ -hydroxyurs-12-en-28-oate (4):** hiệu suất 93%, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz).  $\delta$ : 0.775(3H, s, H-25), 0.801(3H, s, H-24), 0.884(3H, d, J=6.5Hz, H-30), 0.906(3H, t, J=7Hz, H -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.936(3H, s, H-26), 0.966(3H, d, J=6, H-29), 1.009(3H, s, H-27), 1.098(3H, s, H-23), 2.263(1H, d, J=11.5Hz, H-18), 3.252(1H, dd, J=11.5Hz, 5Hz, H-3 $\alpha$ ), 4.015(2H, m, H- COOCH<sub>2</sub>-), 5.25(1H, t, J=3.5Hz, H-12).

**Allyl 3 $\beta$ -hydroxyurs-12-en-28-oate (5):** hiệu suất 94%, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz).  $\delta$ : 0.749(3H, s, H-25), 0.78(3H, s, H-24), 0.853(3H, d, J=6.5Hz, H-30), 0.917(3H, s, H-

26), 0.947(3H, d, J=6, H-29), 0.988(3H, s, H-27), 1.081(3H, s, H-23), 2.259(1H, d, J=11Hz, H-18), 3.231(1H, dd, J=11.5Hz, 5Hz, H-3 $\alpha$ ), 4.509(2H, d, J=5.5, H- COOCH<sub>2</sub>-), 5.258(1H, t, J=3.5Hz, H-12), 5.212(1H, dd, J=10Hz,1.5Hz, H -CH=CH<sub>2</sub>), 5.327(1H, dd, J=17.5Hz,1.5Hz, H -CH=CH<sub>2</sub>), 5.92(1H, m, H -CH=CH<sub>2</sub>).

**Benzyl 3 $\beta$ -hydroxyurs-12-en-28-oate (6):** hiệu suất 97%, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz).  $\delta$ : 0.641 (3H, s, H-25), 0.775(3H, s, H-24), 0.856(3H, d, J=6.5Hz, H-30), 0.892(3H, s, H-26), 0.939(3H, d, J=6, H-29), 0.982(3H, s, H-27), 1.070(3H, s, H-23), 2.262(1H, d, J=11Hz, H-18), 3.224(1H, dd, J=11.5Hz, 5Hz, H-3 $\alpha$ ), 5.233(1H, t, J=3.5Hz, H-12), 5.297(2H, s, H-COOCH<sub>2</sub>-), 7.348(1H, d, J=7Hz, H- C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.310(1H, d, J=3.5Hz, H- C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.321(1H, m, H- C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**3 $\beta$ -acetoxy-urs-12-en-28-oic acid (7):** hiệu suất 82%, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz).  $\delta$ : 0.787(3H, s, H-25), 0.827(3H, s, H-24), 0.871 (3H, d, J=6.5Hz, H-30), 0.944 (3H, s, H-26), 0.961(3H, d, J=6Hz, H-29), 0.942(3H, s, H-27), 1.085(3H, s, H-23), 2.044(3H, s, H-CH<sub>3</sub>COO-), 2.196(1H, d, J=11Hz, H-18), 3.604(3H, s, H-COOCH<sub>3</sub>), 4.515(1H, dd, J=5.5, H- H-3 $\alpha$ ), 5.253(1H, t, J=3.5Hz, H-12).

**3 $\beta$ -isobutoxy-urs-12-en-28-oic acid (8):** hiệu suất 77%, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 500MHz).  $\delta$ : 0.778(3H, s, H-25), 0.822(3H, s, H-24), 0.852(3H, d, J=6.5Hz, H-30), 0.868(3H, s, H-26), 0.955(3H, d, J=6Hz, H-29), 0.942(3H, s, H-27), 1.076(3H, s, H-23), 1.170(3H, s, H-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCOO-), 2.199(1H, d, J=11Hz, H-18), 2.565(1H, m, H-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCOO-), 4.500(1H,

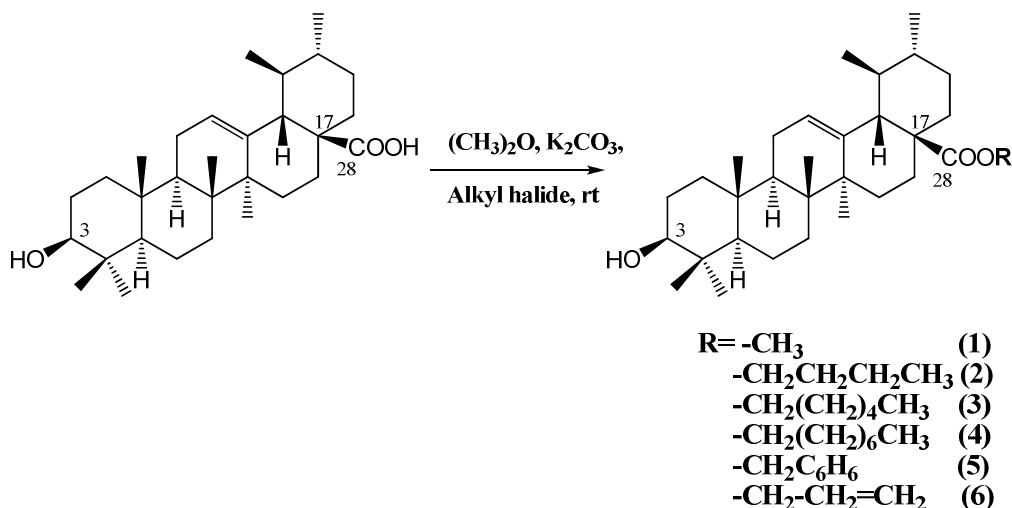
dd,  $J=6.5$ , H- H-3 $\alpha$ ), 5.256(1H, t,  $J=3.5$ Hz, H-12)

**3 $\beta$ -Pivaloxy-urs-12-en-28-oic acid (9)**: hiệu suất 78%,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500MHz).  $\delta$ : 0.793(3H, s, H-25), 0.827(3H, s, H-24), 0.865(3H, d,  $J=6.5$ Hz, H-30), 0.874(3H, s, H-26), 0.944(3H, s, H-27), 0.961(3H, d,  $J=6$ Hz, H-29), 1.089(3H, s, H-23), 1.119(3H, s, H-

( $\text{CH}_3$ ) $_3$ CCOO-), 2.200(1H, d,  $J=11.5$ Hz, H-18), 4.463(1H, dd,  $J=6.5$ , H- H-3 $\alpha$ ), 5.259(1H, t,  $J=3.5$ Hz, H-12).

### 2.3 Thí nghiệm

#### 2.3.1 Phản ứng tạo các sản phẩm ester hóa tại C-28 của UA với các dẫn xuất alkyl halogen tương ứng (sơ đồ 1)

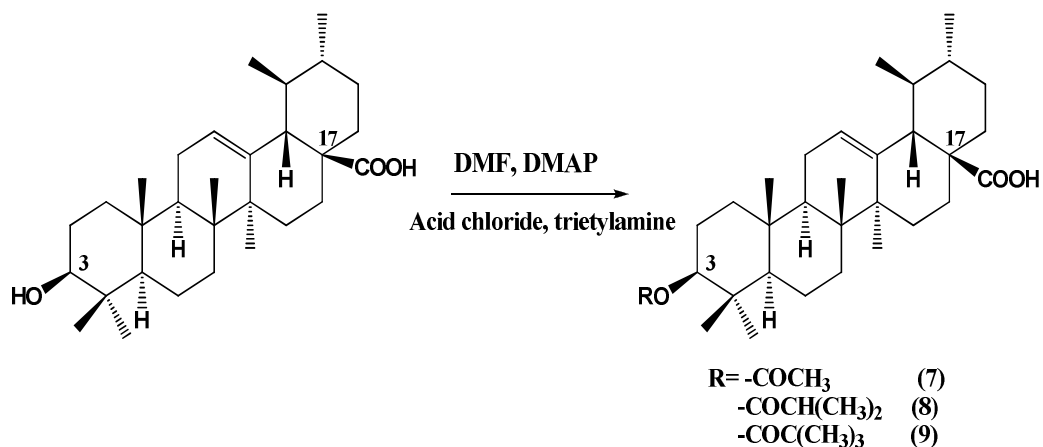


Sơ đồ 1. Các dẫn xuất ester hóa tại C-28

**Phương pháp tổng quát thực hiện phản ứng ester hóa tại C-28 (-COOH)**: hòa tan 50mg UA trong 10ml axeton, cho thêm 2eq  $\text{K}_2\text{CO}_3$  và 1.5eq alkyl halogen, hỗn hợp phản ứng có màu đục sữa. Sau 24 h, hỗn hợp sau phản ứng đem chiết trong nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được tách ra và làm khan với  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Sau đó đem cô quay chân không để đuổi hết dung môi etyl axetat, rồi đem tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng hệ dung môi etyl

axetat : hexan (1:9). Thu được các sản phẩm ester hóa tương ứng (1),(2),(3),(4),(5) và (6) với các dẫn xuất alkyl halogen tương ứng là methyl bromide, 1-Bromobutane, 1-Bromohexane, 1-Bromooctane, Benzyl bromide và Allyl bromide.

#### 2.3.2 Phản ứng tạo các sản phẩm eter hóa tại C3 của UA với các dẫn xuất của axit chloride (sơ đồ 2):



Sơ đồ 2. Các dẫn xuất ester hóa tại C-3

**Phương pháp tổng quát thực hiện phản ứng ester hóa tại C-3 (-OH):** hòa tan 50 mg UA trong 5ml DMF, thêm 2eq Et<sub>3</sub>N và 1.5eq axit chloride. Sau 24h, hỗn hợp sau phản ứng đem chiết trong nước và etyl axetat, pha hữu cơ tách ra và được làm khan bởi Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Chiết xong đem cô quay chân không dưới dung môi etyl axetat, rồi đem tinh chế trong hệ dung môi etyl axetat : hexan (15:85).

Thu được các sản phẩm ester hóa (7), (8) và (9) tương ứng với các dẫn xuất axit chloride Acetyl chloride, Isobutyryl chloride, Pivaloyl chloride.

### 3. KẾT QUẢ

Các sản phẩm (1),(2),(3),(4),(5) và (6) của phản ứng ester hóa nhóm chức axit tại vị trí C-28 hoặc các phản ứng của nhóm chức rượu tại C-3 tạo cho sản phẩm ester (7), (8) và (9) đều thu được với hiệu suất khá cao (trên 90%) cho thấy có thể dễ dàng tạo các dẫn xuất mới từ axit ursolic. Việc phân tích các phổ <sup>1</sup>HNMR cho thấy các sản phẩm thu được là tinh khiết, điều này cho thấy các dẫn xuất từ UA có thể được đem đi thử hoạt tính sinh học. Việc thử nghiệm các hoạt tính sinh học của các dẫn xuất này đang được nhóm tiếp tục thực hiện và sẽ công bố trong một báo cáo khác.

## SYNTHESIS OF NOVEL URSOLIC ACID DERIVATIVES

Tran Thanh Phuong<sup>(1)</sup>, Nguyen Kim Phi Phung<sup>(2)</sup>, Pham Thanh Quan<sup>(1)</sup>, Tong Thanh Danh<sup>(1)</sup>

(1) University of Technology, VNU-HCM; (2) University of Science, VNU-HCM

**ABSTRACT:** Some novel Ursolic Acid (UA) derivatives were designed and synthesized with substitution at positions of C-3-OH and C-28-COOH of UA, the product (1)-(6) has the yield higher than (7)-(9), in reaction UA with CDI (10) has medium yield. These compounds showed ability ester reaction to product was easily, form these products give pharmacological activity better than UA. Their structures were confirmed using <sup>1</sup>H-NMR.

**Keywords:** ursolic acid derivatives.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Chao-Mei Ma, Shao-Qing Cai, Jing-Rong Cui a, Rui-Qing Wang, Peng-Fei Tu, Masao Hattori, Mohsen Daneshlab, *European Journal of Medicinal Chemistry* v.40, p.582–589, 2005.
- [2]. Huang-Yao Tu, A-Mei Huang, Bai-Luh Wei, Kim-Hong Gan, Tzyh-Chyuan Hour, Shyh-Chyun Yang, Yeong-Shiau Pu, Chun-Nan Lin., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.117, p.7265–7274, 2009.
- [3]. Jie Liu. et al, *Journal of Ethnopharmacology*, v.49, p. 57-68, 1995.
- [4]. Jie Liu. et al, *Journal of Ethnopharmacology*, v.100, p.92–94, 2005.
- [5]. Oxana B. Kazakova, Gul'nara V. Giniyatullina, Emil Yu. Yamansarov, Genrikh A. Tolstikov., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 20, p.4088–90, 2010.
- [6]. Wei Zhang, Di Hong, Yueyang Zhou, Yinan Zhang, Qiang Shen, Jing-ya Li, Li-hong Hu, Jia Li., *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1760, p.1505–1512, 2006.
- [7]. Yan-Qiu Meng, Dan Liu, Ling-Li Cai, Hong Chen, Bo Cao, Yi-Zheng Wang., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.17, p.848–854, 2009.
- [8]. Yanqiu Meng, Yanling Song, Zhaokai Yan and Yan Xia., *Molecules*, v.15, p.033-4040, 2010.