

# NGHIÊN CỨU BÁN TỔNG HỢP TROXERUTIN TỪ RUTIN VÀ 2-BROMOETHANOL

Nguyễn Thị Hà<sup>1\*</sup>, Trần Thị Tuyết<sup>2</sup>, Hoàng Thị Ngọc Anh<sup>2</sup>,  
Nguyễn Minh Khởi<sup>1</sup>, Trần Thanh Hà<sup>1</sup>, Lê Thị Huyền<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Viện Dược liệu, Bộ Y tế

<sup>2</sup>Đại học Đại Nam

<sup>3</sup>Khoa Hoá học - Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc gia Hà Nội

## TÓM TẮT

Troxerutin là một flavonoid với hoạt tính dược lý rộng được sử dụng để điều trị các bệnh rối loạn tĩnh mạch, bệnh về huyết khối và bệnh liên quan đến mạch máu não. Với cơ chế làm giảm khả năng kết dính của tiểu cầu, giúp ngăn ngừa sự hình thành cục máu đông, điều trị các tổn thương thành mạch do các chất trung gian 5-hydroxytryptamin, bradykinin gây ra. Ngoài ra, có thể làm giảm tính thấm lên thành mạch, và giảm phù nề do việc tăng tính thấm gây nên. Hydroxyethylrutosides (troxerutin) là hỗn hợp các dẫn xuất flavonoid được bán tổng hợp bằng cách thế các nhóm hydroxyethyl của rutin. Trong báo cáo này, troxerutin được tổng hợp bằng phản ứng alkyl hóa giữa rutin và 2-bromoethanol để thu được hiệu suất 78%. Cấu trúc của hợp chất được xác định bằng các phổ NMR, IR và ESI-MS.

**Từ khoá:** Troxerutin, 5-hydroxytryptamin, tiểu cầu, rutin, 2-bromoethanol.

## STUDY ON SEMI-SYNTHETIC TROXERUTIN FROM RUTIN AND 2-BROMOETHANOL SUMMARY

Troxerutin is a bioflavonoid, used to treat venous disorders, thrombosis and cerebrovascular diseases. It possesses extensive pharmacological activities. Its mechanism is probably related to the inhibition of platelet aggregation and the prevention of thrombosis, as a treatment against the 5-hydroxytryptamine, bradykinin-induced vascular injury, and increases the healing of capillary endothelial defects. Moreover, it can also reduce capillary permeability and prevent edemas caused by increasing vascular permeability. Hydroxyethylrutosides (troxerutin) is a standardized mixture of semisynthetic flavonoids obtained by substituting hydroxyethyl groups in the naturally occurring flavonol rutin. In this report, troxerutin was synthesized by alkylation reaction between rutin and 2-bromoethanol to obtain troxerutin content 78%. The structure of compound was characterized by NMR, IR, and ESI-MS spectra.

**Keywords:** Troxerutin, 5-hydroxytryptamine, platelet, rutin, 2-bromoethanol.

---

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Thị Hà

Email: nguyenthivhdl2005@gmail.com

Ngày nhận: 03/7/2025

Ngày phản biện: 16/7/2025

Ngày duyệt bài: 25/7/2025

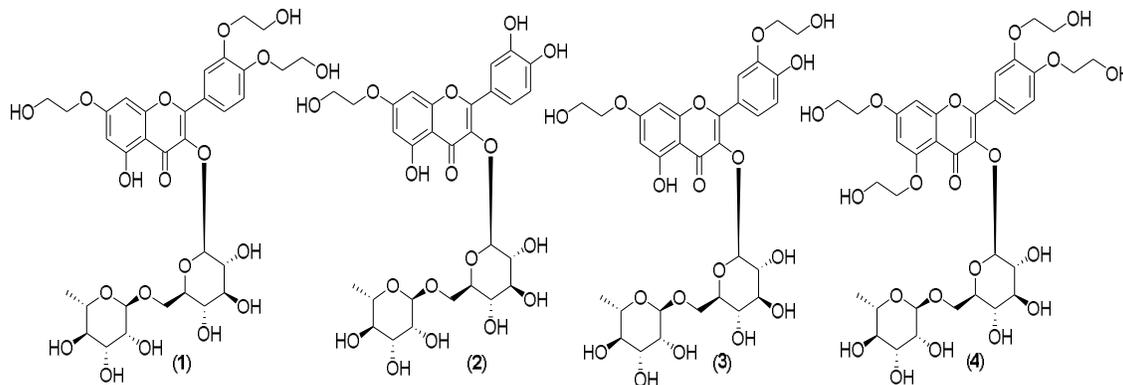
## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tĩnh mạch mạn tính được định nghĩa là tình trạng các tĩnh mạch giảm khả năng dẫn máu trở về tim do suy chức năng các van tĩnh mạch thuộc hệ tĩnh mạch nông hoặc tĩnh mạch sâu. Bệnh thường gặp ở chi dưới, xảy ra ở khoảng 10 - 35% người lớn, là một trong những nguyên nhân gây tử vong hiện nay. Theo Tổ chức Y tế Hoa Kỳ, chi phí điều trị suy tĩnh mạch mạn tính hàng năm từ 150 triệu USD đến 1 tỷ USD. Bệnh thường gặp ở các nước tiên tiến như châu Âu và Mỹ, trong đó khoảng 70% là nữ và chiếm 35% ở độ tuổi đang làm việc. Ở Việt Nam, tỷ lệ suy tĩnh mạch nông chi dưới chiếm 44,1% và tỷ lệ có dòng trào ngược trong lòng tĩnh mạch là 34,8%.

Hiện nay, các thuốc được sử dụng để điều trị triệu chứng cho điều trị bệnh suy tĩnh mạch như là aspirin, thuốc lợi tiểu hoặc các loại thuốc Đông y. Thêm vào đó, có một số loại thuốc đang được sử dụng để điều trị, như troxerutin bán tổng hợp từ rutin, hiện nay đang được sử dụng rộng rãi để điều trị bệnh suy tĩnh mạch mạn tính [3, 9]. Thuốc được bào chế ở dạng khác nhau như kem bôi ngoài da chứa khoảng 2% troxerutin,

hoặc dạng viên nén với khối lượng hoạt chất chứa 300 mg troxerutin/viên. So với các thuốc được sử dụng để điều trị suy tĩnh mạch mạn tính thì troxerutin thể hiện hoạt tính vượt trội hơn như tích lũy chọn lọc lên lớp nội mạc, thấm sâu vào lớp dưới nội mạc tĩnh mạch với nồng độ cao hơn so với các mô lân cận, giúp phòng tránh các tổn thương màng tế bào và các kích thích chống oxy hóa. Mặt khác, so với rutin, troxerutin cũng thể hiện hoạt tính vượt trội hơn (làm giảm sự tăng tính thấm mao mạch, có tác dụng làm tăng trương lực tĩnh mạch, bảo vệ tế bào dẫn đến sự ngăn chặn hoạt hóa và kết dính của neutrophil, làm giảm sự kết tập hồng cầu, làm giảm các chất trung gian gây viêm...) [10]. Vì thế, với những đặc điểm ưu việt của troxerutin, việc nghiên cứu bán tổng hợp hợp chất này đã và đang được các nhà khoa học trên thế giới quan tâm.

Troxerutin có tên khoa học là: tri(hydroxyethyl)rutin-3',4',7-tris[O-(2-hydroxyethyl)]rutin (1), có công thức phân tử  $C_{33}H_{42}O_{19}$ , khối lượng phân tử 742,6 g/mol. Ngoài ra, troxerutin còn có tên khác là hydroxyethylrutosid (HER) và pherarutin.



**Hình 1. Troxerutin và các dẫn xuất có trong hỗn hợp**

Ngoài ra, trong hỗn hợp của troxerutin có thể là hỗn hợp các dẫn xuất rutin hydroxyethyl hóa trong đó chứa tối thiểu 80% tri(hydroxyethyl)rutin, các dẫn xuất có thể tồn tại trong troxerutin là mono (2), bis (3), tetra(hydroxyethyl)rutin (4) [3].

Trên thế giới, có rất nhiều tác giả đã công bố về các phương pháp tổng hợp troxerutin,

bằng việc đi từ nguyên liệu đầu là rutin thực hiện phản ứng ether hóa với các dẫn xuất của ethanol thu được sản phẩm troxerutin. Theo Jian-Dong Xu và cộng sự [5-7], troxerutin có thể được tổng hợp bằng cách thực hiện phản ứng thế giữa epoxit với rutin, trong môi trường base được sử dụng là NaOH, dung môi là  $H_2O$  ở  $75^\circ C$ , thu được

sản phẩm là troxerutin với hiệu suất 98%. Tuy nhiên, khi sử dụng epoxid có thể rất dễ gây nổ ở điều kiện nhiệt độ cao (trên 13,4°C), và do đó rất khó khăn khi tiến hành phản ứng với điều kiện nhiệt độ trung bình khá cao ở nước ta, điều này rất khó khi thực hiện ở quy mô lớn. Cũng theo Pan Xianwen và cộng sự, quy trình tổng hợp troxerutin có thể sử dụng tác nhân ethyl hóa là 2-cloroethanol trong dung môi H<sub>2</sub>O, ở 65°C và thời gian phản ứng là 4 giờ. Kết thúc phản ứng, hỗn hợp được làm lạnh và lọc thu được troxerutin với hiệu suất 90%, độ tinh khiết 93% tính theo diện tích pic trên HPLC [4, 8].

Tại Việt Nam, theo tác giả Nguyễn Thị Hoàng Anh và cộng sự [1] bằng việc sử dụng tác nhân ethyl hóa là epoxid, tác giả đã thực hiện phản ứng tổng hợp ở quy mô phòng thí nghiệm 6 g troxerutin/phản ứng, hiệu suất phản ứng đạt 73,1% tính theo nguyên liệu đầu là rutin. Thêm vào đó, việc sử dụng tác nhân này rất khó kiểm soát phản ứng do đây là các chất rất dễ gây nổ ở điều kiện nhiệt độ cao (trên 13,4°C), do đó với điều kiện khí hậu ở nước ta sẽ rất khó khăn khi tiến hành phản ứng ở quy mô lớn, có thể sẽ gây nổ và rất khó kiểm soát phản ứng, điều này rất khó khăn khi thực hiện ở quy mô lớn.

Hiện nay, trong nước nguồn nguyên liệu troxerutin hầu hết được nhập từ nước ngoài, trong khi đó nguồn nguyên liệu đầu là rutin khá phổ biến ở nước ta, phân bố chủ yếu trong cây hoa hòe (*Styphnolobium japonicum*), được trồng ở các tỉnh Thái Bình, Nam Định và Hải Dương, hàm lượng rutin trong hoa hòe chiếm khoảng 20 - 30%. Thêm vào đó, một dược liệu khác là tam giác mạch (*Fagopyrum esculentum moench*) được trồng chủ yếu ở các tỉnh Hà Giang, Lào Cai và Cao Bằng có hàm lượng rutin chiếm khoảng 6,37% trong lá và hoa [2]. Mặc dù trong nước có một số công trình nghiên cứu bán tổng hợp troxerutin từ rutin nhưng các quy trình được thực hiện ở quy mô nhỏ, sử dụng các hóa chất dễ gây cháy nổ nên khó có thể thực hiện ở quy mô lớn. Do đó, áp dụng quy trình tổng hợp của các tác giả trên thế giới và phù hợp với điều kiện ở Việt Nam, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu tổng hợp troxerutin từ rutin ở quy mô phòng

thí nghiệm với dẫn xuất 2-bromoethanol hoặc 2-cloroethanol là những nguyên liệu khá rẻ, có thể điều chế trong phòng thí nghiệm cũng như trong công nghiệp. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã sử dụng tác nhân hydroxyethyl hóa là 2-bromoethanol và rutin để bước đầu nghiên cứu tổng hợp troxerutin ở quy mô phòng thí nghiệm, tiến tới có thể thực hiện ở quy mô lớn và chủ động được nguồn nguyên liệu hóa được trong nước hiện nay.

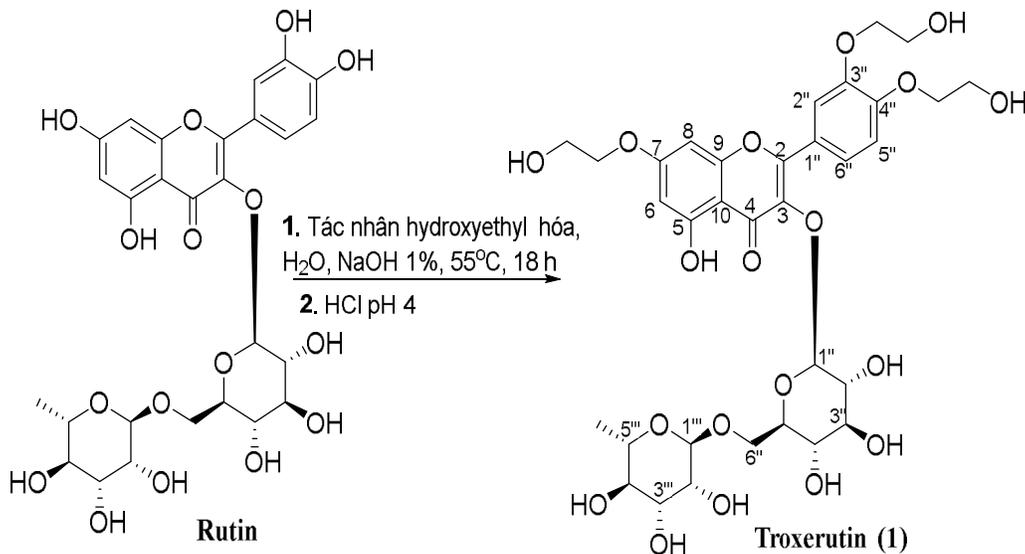
## 2. NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 2.1. Nguyên liệu

Các hóa chất dùng cho phản ứng rutin (có sẵn độ tinh khiết 95%), 2-bromoethanol, NaOH... nguồn gốc từ Trung Quốc, được sử dụng mà không cần tinh chế. Các dung môi được sử dụng cho việc tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha thường là các dung môi của Trung Quốc, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Dung môi sử dụng cho phân tích HPLC là dung môi của Merck. Sắc ký lớp mỏng (SKLM) được thực hiện trên bản mỏng pha thuận tráng sẵn silica gel 60<sub>F254</sub> (Merck) hoặc sử dụng bản mỏng pha đảo RP-18 F<sub>254S</sub> plates (Merck) và được quan sát dưới bước sóng 254 và 350 nm. Điểm nóng chảy được đo trên máy Stuart SMP3 của Anh. Phổ hồng ngoại (IR) được đo trên máy phổ FTIR Magna 760 (NICOLET, Mỹ) bằng phương pháp đo phân xạ trên mẫu bột KBr. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được ghi trên máy Bruker AM 500 FT-NMR trong dung môi DMSO-*d*<sub>6</sub> sử dụng TMS làm chất nội chuẩn. Phổ khối sắc ký lỏng ghép nối khối phổ LC-ESI MS được ghi trên máy Agilent 1100 LC/MSD.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Tham khảo các tài liệu đã công bố chúng tôi dự kiến tổng hợp troxerutin theo sơ đồ sau (hình 2). Theo sơ đồ, rutin được hòa tan trong dung dịch NaOH 1%, sau đó tiếp tục thêm vào hỗn hợp phản ứng 2-bromoethanol, phản ứng được gia nhiệt lên đến 55 - 60°C trong thời gian là 18 giờ. Kết thúc phản ứng hỗn hợp được đưa về nhiệt độ phòng, thêm vào hỗn hợp HCl 1% cho đến khi pH = 4 thu được troxerutin thô. Kết tinh lại sản phẩm thô bằng hệ dung môi MeOH:H<sub>2</sub>O thu được troxerutin.



**Hình 2. Sơ đồ tổng hợp troxerutin (1) từ rutin và 2-bromoethanol**

### 3. THỰC NGHIỆM, KẾT QUẢ

#### 3.1. Tổng hợp troxerutin (1) từ rutin và 2-bromoethanol

Rutin (0,5 g, 0,8 mmol, 1 equiv.) được cho vào bình cầu đáy tròn 2 cổ có que khuấy từ, thêm vào đó NaOH (20 ml, 1%), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng 25°C trong thời gian 5 phút, tiếp tục thêm vào đó 2-bromoethanol (0,35 ml; 4,9 mmol, 6,0 equiv.). Phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 55 - 60°C, theo dõi phản ứng bằng SKLM pha đảo với hệ dung môi  $\text{H}_2\text{O} : \text{MeOH} = 1:1$  (v/v). Sau thời gian 18 giờ, phản ứng được đưa về nhiệt độ phòng, tiếp tục thêm vào đó HCl 1% cho đến khi hỗn hợp đạt đến pH = 4 thu được kết tủa, kết tủa được lọc và rửa với MeOH lạnh thu được sản phẩm thô troxerutin. Tiếp tục kết tinh lại sản phẩm thô trong hệ dung môi MeOH:H<sub>2</sub>O thu được troxerutin (1) tinh khiết, hiệu suất 75%.

#### 3.2. Troxerutin (1)

Là chất bột màu vàng.  $T_{nc}$ : 174-175 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3450 (OH-rutinosid), 2924 (CH<sub>2</sub>), 1654 (C = O), 1598, 1496 (C = C benzen), 1213, 1062 (C-OH). LC-MS

MS:  $m/z$  743,1 [M + H]<sup>+</sup>,  $m/z$  777,1 [M + Cl]<sup>-</sup> (CTPT (C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>O<sub>19</sub>, M = 742,2). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 12,51 (1H, s, 5-OH), 7,84 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz, H-2'), 7,70 (1H, dd,  $J = 1,9$ ; 8,6 Hz, H-6'), 7,12 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz, H-5'), 6,73 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz, H-6), 6,37 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz, H-8), 5,42 (1H, d,  $J = 7,4$  Hz, H-1''), 4,44 (1H, s, H-1'''), 4,14 (4H, t,  $J = 4,6$  Hz, 7-OCH<sub>2</sub>, 4'-OCH<sub>2</sub>), 4,06 (2H, t,  $J = 5,8$  Hz, 5'-OCH<sub>2</sub>), 3,77-3,74 (6H, m, 5'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, 7-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, 4'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3,71 (1H, m, H-6'a), 3,35 (1H, m, H-6'b), 3,33 (1H, m, H-5''), 3,29 (2H, m, H-4'', H-3'''), 3,23 (3H, m, H-5''', H-2''', H-2''), 3,05 (2H, m, H-3'', H-4'''), 0,96 (3H, d,  $J = 6,2$  Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 177,5 (C-4), 164,7 (C-7), 160,9 (C-2), 156,7 (C-5), 156,5 (C-9), 150,9 (C-4'), 147,6 (C-5'), 133,7 (C-3), 122,6 (C-2'), 122,4 (C-1'), 114,4 (C-6'), 112,8 (C-3'), 105,1 (C-10), 101,3 (C-1'''), 101,0 (C-1''), 98,5 (C-8), 92,9 (C-6), 76,4 (C-5''), 76,0 (C-4''), 74,2 (C-2''), 71,8 (C-4'''), 70,6 (5'-OCH<sub>2</sub>), 70,5 (C-3''', C-2'''), 70,4 (4'-OCH<sub>2</sub>, 7-OCH<sub>2</sub>), 70,2 (C-3''), 68,3 (C-5'''), 67,2 (C-6''), 59,6 (5'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 59,5 (4'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 59,4 (7-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 17,8 (CH<sub>3</sub>).

#### 4. BÀN LUẬN

Theo sơ đồ tổng hợp (hình 2) rutin được hòa tan trong dung dịch NaOH 1% khuấy cho hỗn hợp đồng nhất, tiếp tục thêm vào đó tác nhân ethyl hóa là 2-bromoethanol, và nâng nhiệt độ của phản ứng lên đến 55 - 60°C trong thời gian 18 giờ, việc thực hiện ở môi trường kiềm có tác dụng chuyển hóa các nhóm hydroxy trong khung quercetin được chuyển sang dạng muối natri phenolat làm tăng tính nucleophilin của nguyên tử oxy ở các vị trí OH, thêm vào đó tác nhân 2-bromoethanol được tiến hành chia làm lượng nhỏ cho vào để chủ yếu phản ứng sinh ra sản phẩm thế là tri(hydroxyethyl)rutinosid tại ba vị trí 7-OH, 4'-OH và 5'-OH của khung quercetin, nhằm hạn chế việc sinh ra sản phẩm là tetra(hydroxyethyl)rutinosid hoặc việc chỉ sinh ra sản phẩm là thế một hoặc thế hai nhóm ethyl vào ba vị trí của nhóm OH trong phenol. Quá trình thực hiện việc môi trường kiềm quá cao sẽ có thể làm cho liên kết hydro ở vị trí 5-OH và C=O của khung quercetin xảy ra phản ứng thế ethyl, do đó ở đây chúng tôi đã tiến hành thực hiện phản ứng ethyl hóa ở điều kiện pH 7-8. Kết thúc phản ứng, sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp đưa về pH 4 bằng cách thêm vào đó HCl 1%, sản phẩm thu được sau khi được làm lạnh qua đêm và lọc và rửa với MeOH lạnh. Tiếp tục kết tinh lại sản phẩm bằng hỗn hợp dung môi MeOH:H<sub>2</sub>O thu được sản phẩm troxerutin tinh khiết với hiệu suất 75%.

Cấu trúc của sản phẩm sau khi tinh chế được tiến hành xác định cấu trúc bằng các phương pháp phổ như là phổ IR, <sup>1</sup>H và <sup>13</sup>C NMR kết hợp với phổ hai chiều HSQC, HMBC, COSY và MS đã xác định chính xác vị trí của các. Trên phổ IR ta thấy xuất hiện các băng sóng hấp thụ đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm OH trong alcol và đường ở  $\nu = 3450 \text{ cm}^{-1}$ , băng sóng hấp thụ đặc trưng cho các nhóm methylen xuất hiện ở  $\nu = 2924 \text{ cm}^{-1}$ , ngoài ra sự xuất hiện của băng sóng hấp thụ đặc trưng cho liên kết C=O ở  $\nu = 1654 \text{ cm}^{-1}$ , băng sóng hấp thụ đặc trưng cho liên kết C=C trong vòng

benzen ở  $\nu = 1598, 1496 \text{ cm}^{-1}$ , sự xuất hiện băng sóng hấp thụ đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm C-OH tại  $\nu = 1213, 1062 \text{ cm}^{-1}$ .

Trên phổ <sup>1</sup>H NMR của hợp chất 1 ta thấy xuất hiện proton trong nhóm hydroxy tại vị trí 5-OH của khung quercetin tại  $\delta_{\text{H}} 12,51 \text{ ppm}$  (1H, s) chứng tỏ nhóm ethyl không thế vào vị trí số OH-5 mà chỉ có thể xảy ra ở các vị trí nhóm OH còn lại trong khung điều này chứng tỏ tại vị trí OH-5 không bị thế bởi nhóm hydroxyethyl. Các proton đặc trưng cho hệ tương tác ABX của vòng B thuộc khung quercetin tại  $\delta_{\text{H}} 7,84$  (1H, d,  $J = 1,8 \text{ Hz}$ , H-2'), 7,70 (1H, dd,  $J = 1,9, 8,6 \text{ Hz}$ , H-6') và 7,12 (1H, d,  $J = 8,7 \text{ Hz}$ , H-5'). Ngoài ra trên phổ còn xuất hiện hai proton H-6 và H-8 của vòng A tại  $\delta_{\text{H}} 6,73$  (1H, d,  $J = 2,0 \text{ Hz}$ , H-6) và 6,37 (1H, d,  $J = 2,0 \text{ Hz}$ , H-8). Hơn nữa, các tín hiệu tại hai vị trí  $\delta_{\text{H}} 5,42$  (1H, d,  $J = 7,4 \text{ Hz}$ , H-1'') và 4,44 (1H, s, H-1''') đặc trưng cho hai proton anomeric của hai đường trong rutinosid và các proton nằm trong khoảng  $\delta_{\text{H}} 3,35 - 3,05 \text{ ppm}$  đặc trưng cho các proton còn lại của hai vòng đường. Ngoài ra, một tín hiệu proton doublet đặc trưng cho nhóm methyl của đường rhamnose tại  $\delta_{\text{H}} 0,96$  (3H, d,  $J = 6,2 \text{ Hz}$ , CH<sub>3</sub>). Thêm vào đó, dựa vào phổ HSQC, COSY và HMBC xác định rõ ràng vị trí nhóm thế gắn vào khung quercetin. Trên phổ <sup>1</sup>H NMR cho thấy sự xuất hiện các nhóm methylen đặc trưng trong nhóm ethyl ở  $\delta_{\text{H}} 4,14$  (4H, t,  $J = 4,6 \text{ Hz}$ , 7-OCH<sub>2</sub>, 4'-OCH<sub>2</sub>), 4,06 (2H, t,  $J = 5,8 \text{ Hz}$ , 5'-OCH<sub>2</sub>), các nhóm proton còn lại được quan sát trên phổ <sup>1</sup>H NMR ở  $\delta_{\text{H}} 3,77 - 3,74 \text{ ppm}$ . Bên cạnh đó kết hợp phổ HMBC xác định chính xác các vị trí liên kết của các nhóm thế ethyl trên khung quercetin, để chứng minh cho việc thực hiện phản ứng thế hydroxyethyl vào ba vị trí 3', 4' và 7 của khung quercetin, theo đó tương tác giữa proton của nhóm 4'-OCH<sub>2</sub> ( $\delta_{\text{H}} 4,14$ ) với C-4' ( $\delta_{\text{C}} 150,9 \text{ ppm}$ ), proton 7-OCH<sub>2</sub> ( $\delta_{\text{H}} 4,14 \text{ ppm}$ ) với C-7 ( $\delta_{\text{C}} 164,7 \text{ ppm}$ ) và proton trong nhóm 5'-OCH<sub>2</sub> ( $\delta_{\text{H}} 4,06 \text{ ppm}$ ) với C-5' ( $\delta_{\text{C}} 147,6 \text{ ppm}$ ). Thêm vào đó tương tác giữa proton anomeric tại  $\delta_{\text{H}} 5,42$  (1H, d,  $J = 7,4 \text{ Hz}$ , H-1'') với C-3 ( $\delta_{\text{C}} 133,7 \text{ ppm}$ ) và proton tại  $\delta_{\text{H}} 4,44$  (1H, s, H-1''') với  $\delta_{\text{C}} 67,2$  (C-6''),

chứng tỏ các vị trí liên kết giữa các vòng đường và aglycon, các vị trí các nhóm thế trên troxerutin. Trên phổ LC-MS của troxerutin cho ta thấy xuất hiện pic ion giả phân tử  $[M + H]^+$   $m/z$  743,1 và  $[M + Cl]^-$   $m/z$  777,1 phù hợp với công thức phân tử của troxerutin là  $C_{33}H_{40}O_{19}$  ( $M = 742,2$  g/mol).

Như vậy, từ nguyên liệu đầu rutin, chúng tôi đã tổng hợp thành công troxerutin ở quy mô 0,5 g/mẻ troxerutin, với hiệu suất đạt 75% tính từ nguyên liệu đầu là rutin. Từ kết quả khảo sát này, chúng tôi đã tiến hành thực hiện phản ứng ở quy mô 10 g/mẻ troxerutin, kết quả cho thấy hiệu suất của phản ứng thay đổi đáng kể tăng từ 75% lên đến 78%, độ tinh khiết của sản phẩm thu được đạt 95,4% (tính theo diện tích pic trên HPLC). Vì vậy, với kết quả khả quan như trên, cần được nghiên cứu và cải tiến để áp dụng quy trình sản xuất ở quy mô lớn.

## 5. KẾT LUẬN

Như vậy, từ nguyên liệu đầu là rutin, chúng tôi đã tổng hợp thành công troxerutin ở quy mô 0,5 g/mẻ. Hiệu suất phản ứng đạt 75%, quy trình đơn giản có sử dụng nguyên liệu có giá thành rẻ, mặt khác hiện nay rutin là nguồn nguyên liệu khá phổ biến ở nước ta, tác nhân 2-cloroethanol hoặc 2-bromoethanol khá rẻ. Ngoài ra, có thể được điều chế bằng các phản ứng este hóa giữa ethylen glycol và acid tương ứng. Từ kết quả nghiên cứu ở quy mô 10 g/mẻ troxerutin, hiệu suất phản ứng đã tăng lên đến 78% so với nguyên liệu đầu là rutin. Với kết quả khả quan trên, có thể tiếp tục nghiên cứu tổng hợp ở quy mô lớn hơn, tiếp tục tối ưu hóa các điều kiện phản ứng, để có thể đưa vào sản xuất ở quy mô lớn, nhằm phục vụ cho nguồn nguyên liệu hóa dược trong tương lai.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Hoàng Anh, Nguyễn Đình Luyện (2013), "Nghiên cứu bán tổng hợp troxerutin từ rutin ở quy mô phòng thí nghiệm", *Tạp chí Dược học*, 53 (9).
2. Đỗ Tất Lợi (1999), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học;
3. Alison N. W., Diana. F. (1992), "Hydroxyethylrutosides. A review of its pharmacology, and therapeutic efficacy in venous insufficiency and related disorders", *Drugs*, 44 (6), pp.1013 - 1032.
4. Favre. J. (1961), Process of preparation of a tri-(hydroxyethyl)ether of rutin, US2975168A.
5. Jian-Dong X., Li-Wei. Z., Yu-Fa. L. (2013), "Synthesis and antioxidant activities of flavonoids derivatives, troxerutin and 3',4',7'-triacetoxyethoxyquercetin", *Chinese Chemical Letters*, 24 (3), pp.223 - 226.
6. Li. L., Cheng. X., Liu. M. (2003), "Preparation and improvement on production technology of troxerutin", *Journal Shanxi Medical University*, 34 (4), pp.316 - 319.
7. Li. Y. (2014), Phase transfer catalysis method for preparing troxerutin, CN103601774A.
8. Pan. X. (2016), Preparing method of 3',4',7'-troxerutin, CN106589017A.
9. Robert W. F. (2000), "Three treatments for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutoside, and Daflon", *Angiology*, 51 (3), pp.197 - 205.
10. Xin X., Mengmeng Z., Xiaofeng L., Furoo L., Guanglei Z. (2018), "Biocatalytic synthesis of acylated derivatives of troxerutin: their bioavailability and antioxidant properties *in vitro*", *Microbial cell factories*, 17 (1), pp. 1 – 11;