

BA ANCALOIT KHUNG INDOL TỪ CÂY TRANG NAM (*KOPSIA PITARDII* MERR.)

Đến Tòa soạn 14-4-2006

ĐỖ THỊ THU HƯƠNG¹, NGUYỄN NGỌC HẠNH², NGUYỄN QUYẾT CHIẾN¹

¹Viện Hóa học, Viện KH&CN Việt Nam, Hà Nội

²Viện Công nghệ Hóa học, Viện KH&CN Việt Nam, Thành phố HCM

SUMMARY

Three monoterpene indole alkaloids: methyl 11, 12-methylenedioxy-N₁-decarbomethoxy- $\Delta^{14,15}$ -chanofrucosinate (**1**), methyl N₁-decarbomethoxychanofrucosinate (**2**), methyl 11,12-methylenedioxychanofrucosinate (**3**) were isolated from dried leaves of the Vietnamese medicinal plant Trang-Nam (*Kopsia pitardii* Merr., Apocynaceae) with 0.12, 0.038 and 0.005% yields, respectively. Their structures were determined by MS and NMR means.

I - MỞ ĐẦU

Theo Võ Văn Chí, cây Trang Nam của Việt Nam thuộc họ Trúc đào (Apocynaceae), có các tên khoa học là *Kopsia pitardii* Merr., *K. cochinchinensis* auct. non Kuntze và *K. officinalis* Tsiang et P.T. Li, là cây gỗ cao 6-12 m, phân bố ở Vân Nam, Trung Quốc, gặp ở Đồng Nai và Bà Rịa (núi Dinh), cũng được trồng ở thảo cầm viên thành phố Hồ Chí Minh [1]. Cũng theo tư liệu này, quả, lá và vỏ thân của cây được dùng trong y học dân gian, có vị đắng, cay, tính ấm, có độc. Quả và lá có tác dụng thanh nhiệt tiêu viêm, chỉ thống; vỏ thân có tác dụng tiêu thũng. Ở Vân Nam (Trung Quốc) quả và lá dùng chữa viêm hầu họng, sưng amidan, phong thấp đau xương, tứ chi mê mỏi; vỏ cây dùng trị thủy thũng. Trên thế giới, các cây thuộc chi *Kopsia* được các nhà hóa học quan tâm nghiên cứu vì có chứa nhiều hợp chất ancaloit có cấu trúc hóa học mới và hoạt tính sinh học lý thú [2-8]. Nhờ đó hơn 100 ancaloit thuộc chi này đã được tìm thấy [3]. Ở Việt Nam các loài *Kopsia* chưa được nghiên cứu về mặt hóa học. Trong bài báo này, chúng tôi trình bày kết quả nghiên cứu bước đầu về thành phần hóa học của

cây thuốc dân tộc này.

II - THỰC NGHIỆM

Điểm nóng chảy được đo trên máy HMK của Đức; Phổ hồng ngoại ghi dưới dạng viên nén KBr trên máy FTIR Impact-410; Phổ khối EIMS ghi trên máy IIP 5989 B Serie II; Phổ NMR được ghi trên máy Bruker Avance 500 MHz với TMS làm chất chuẩn nội; Phổ khối EI-MS được đo trên máy 5989B MS (Hewlett Packard); Phổ khối ion hóa bụi electron ESI-MS được đo trên máy Agilent-LC-MSD-Trap-SL tại Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Phổ FAB-MS được đo trên máy Kratos MS 80 tại Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên, Gif-sur-Yvette (Pháp). Sắc ký bản mỏng được tiến hành trên bản silica gel Merck 60 F₂₅₄, hiện màu bằng thuốc thử Dragendorff. Sắc ký cột được tiến hành với silica gel cỡ hạt 230-400 và 70-230 mesh.

Mẫu thực vật, xử lý và chiết tách

Mẫu cây Trang Nam tại núi Dinh, Đồng Nai được nhà thực vật học Nguyễn Văn Đấu (Thảo cầm viên Thành phố HCM) thu vào tháng 6 năm

1998 và xác định tên khoa học là *Kopsia pitardii* Merr. (cũng là *K. cochinchinensis* auct. non Kuntze). Bột lá cây đã sấy khô (100 g) được kiềm hóa với NH_4OH 10%, rồi chiết với CH_2Cl_2 . Dịch chiết được cô đặc trong chân không rồi hòa tan trong ete. Dung dịch ete được chiết với dung dịch HCl 5% trong nước. Phần dung dịch axit được rửa với ete rồi kiềm hóa bằng NH_4OH và được chiết lại với CH_2Cl_2 , sau khi cô khô thu được 0,85 g tổng ancaloit. Các ancaloit **1** (120 mg), **2** (38 mg), **3** (5 mg) được phân lập từ tổng ancaloit bằng phương pháp sắc ký cột thường trên silica gel 230- 400 mesh và sắc ký cột nhanh trên silica gel 70- 230 mesh với dung môi rửa giải là các hệ n-hexan/etylaxetat hoặc CH_2Cl_2 /etylaxetat có độ phân cực tăng dần.

Metyl 11,12-metylendioxy-N₇-decarbometoxy-A^{14,15}-chanofruticosinat (**1**): bột vàng, dnc 175 - 178 °C, TLC: $R_f = 0,48$ (hexan/EtOAc 1:1), $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$, IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3340, 2931, 2888, 2852, 1728, 1713, 1609, 1458, 1241, 1157, 1001, 742; FAB-MS m/z : 451 $[\text{M}+57]^+$, 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 381, 351; EI-MS m/z (%): 394 $[\text{M}]^+$ (3,8), 335 (19,8), 294 (23,0), 293 (100), 220 (1,7), 180 (1,5), 129 (1,7), 115 (1,8), 83 (10,4), 58 (16,8), 55 (17,5).

Metyl N₇-decarbometoxychanofruticosinat (**2**): bột vàng, dnc 197 - 198°C, TLC: $R_f = 0,51$ (hexan/EtOAc 1:1), $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$, IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3347, 2931, 2888, 2852, 1726, 1714, 1610, 1459, 1240, 1163, 1000, 742; FAB-MS

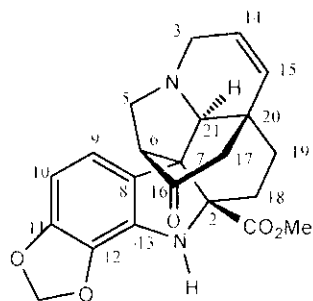
m/z : 409 $[\text{M}+57]^+$, 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$; EI-MS m/z (%): 352 $[\text{M}]^+$ (17,3), 294 (23,6), 293 (100), 223 (3,0), 179 (3,6), 115 (4,5), 83 (15,3), 58 (30,7), 55 (30,4).

Metyl 11,12-metylendioxychanofruticosinat (**3**): bột nhão vàng, TLC: $R_f = 0,49$ (hexan/EtOAc 1:1), $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$, IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3448 (tù), 3347, 2924, 2867, 1775, 1722, 1674, 1460, 1376, 1245, 1057, 985; ESI-MS m/z : 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 439, 397, 383, 353; EI-MS m/z (%): 454 $[\text{M}]^+$ (4,7), 395 ((34,8), 365 (6,3), 323 (9,5), 294 (6,2), 293 (24,7), 173 (3,4), 115 (11,1), 107 (60,3), 83 (23,4), 58 (30,7), 57 (31,3), 55 (100).

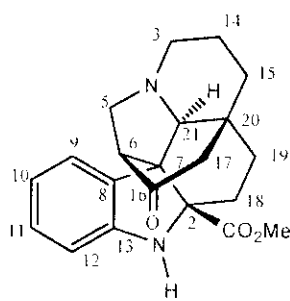
III - KẾT QUẢ

Các ancaloit **1**, **2** và **3** được phân lập với các hiệu suất tương ứng là 0,12; 0,038 và 0,005% (tính theo lá khô) từ tổng ancaloit bằng phương pháp sắc ký cột trên silica gel và các hệ dung môi rửa giải là n-hexan/etylaxetat và CH_2Cl_2 /etylaxetat có độ phân cực tăng dần.

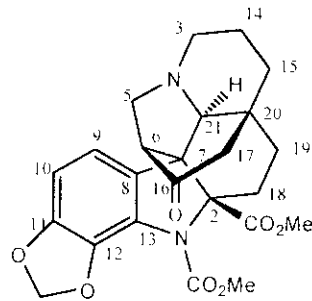
Phổ khối bắn phá bằng nguyên tử nhanh (FAB-MS) của ancaloit **1** cho pic $[\text{M}+\text{H}]^+$ ở m/z 395 tương ứng với công thức phân tử là $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$; của ancaloit **2** cho pic $[\text{M}+\text{H}]^+$ ở m/z 353 tương ứng với công thức phân tử là $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$. Phổ khối ion hóa bụi electron (ESI-MS) của ancaloit **3** cho pic $[\text{M}+\text{H}]^+$ ở m/z 455 tương ứng với công thức phân tử là $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$.



1



2



3

Bảng 1: Số liệu phổ ^1H NMR (500 MHz) và ^{13}C -NMR (125 MHz) của **1**, **2** và **3**^a

Vị trí	1 (CDCl ₃)		2 (CDCl ₃)		3 (CDCl ₃)	
	δ_{C}	δ_{H} (J = Hz)	δ_{C}	δ_{H} (J = Hz)	δ_{C}	δ_{H} (J = Hz)
2	75,0	-	73,8	-	76,1	-
3	50,3	3,38 dt (19,5; 2,6) 3,84 ddd (19,5; 2,4; 1,5)	46,6	2,80 - 3,04 m	46,5	2,96 - 3,08 m 2,96 - 3,08 m
5	59,5	2,83 dd (11,0) 4,10 d (11,0; 6,0)	52,7	2,84 - 3,04 m	52,4	2,87 d (11,2) 3,76 d (11,2)
6	54,5	3,25 d (6,0)	55,3	3,31 d (6,2)	55,5	2,96 d (6,2)
7	57,8	-	57,7	-	58,4	-
8	130,2	-	133,2	-	129,2	-
9	116,2	6,70 d (7,9)	124,0	7,09 br d (7,5)	116,9	6,74 d (8,0)
10	100,9	6,33 d (7,9)	119,8	6,78 br t (7,4)	103,4	6,52 d (8,0)
11	148,1	-	128,1	7,06 dt (0,9; 7,7)	149,1	-
12	128,1	-	110,2	6,73 br d (7,7)	124,1	-
13	131,7	-	147,8	-	133,8	-
14	126,1	5,60 dt (9,8; 2,4)	17,5	1,23 - 1,39 m 1,68 - 1,96 m	17,5	1,20 - 1,50 m 1,80 - 2,00 m
15	136,0	5,96 ddd (9,8; 2,4; 1,5)	35,0	1,23 - 1,39 m 1,68 - 1,96 m	35,2	1,20 - 1,50 m 1,20 - 1,50 m
16	207,6	-	209,3	-	208,1	-
17	46,9	2,31 d (18,2) 2,47 d (18,2)	42,6	2,04 d (18,8) 2,83 d (18,8)	42,4	2,10 d (18,3) 2,83 d (18,3)
18	27,2	1,81 m - 1,98 m 1,81 m - 1,98 m	27,5	1,68 - 1,96 m 1,68 - 1,96 m	23,5	2,23 dd (16,2; 7,7)
19	31,9	1,55 dt (10,1; 2,1) 1,78 - 1,99 m	34,7	1,23 - 1,39 m 1,52 brd (13)	34,9	1,20 - 1,50 m 1,58
20	37,1	-	36,2	-	38,0	-
21	65,7	2,61 s	68,4	2,48 s	68,5	2,48 s
NH	-	4,49 s	-	4,50 s	-	-
OCH ₂ O	100,9	5,87 d (1,5) 5,93 d (1,5)	-	-	100,7	5,95 s (2H)
C ₂ -C=O	174,6	-	175,0	-	174,7	-
N ₁ -C=O	-	-	-	-	153,1	-
OMe	52,3	3,65 s	52,2	3,60 s	52,6	3,61 s
NCO ₂ Me	-	-	-	-	53,0	3,84 s

^as: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, br: broad.

Cấu trúc phân tử của các ancaloit này được xác định trên cơ sở giải các phổ cộng hưởng từ hạt nhân một chiều (^1H , ^{13}C -NMR và DEPT) và hai chiều (COSY, HMQC, HMBC) của chúng, các số liệu gán phổ được trình bày trên bảng 1. Kết quả cho thấy chúng là các monotecpen indol ancaloit có cùng một khung cơ bản là khung kopsan và chỉ khác nhau bởi sự có mặt và không có mặt của các yếu tố cấu tạo là: a) nối đôi giữa C-14 và C-15; b) nhóm metoxycarbonyl COOMe gắn với N₁; và c) nhóm metylendioxy OCH₂O gắn với C-11 và C-12. So sánh các kết quả gán phổ với các số liệu phổ đã được công bố cho phép xác định:

- **1** là hợp chất metyl 11,12-metylendioxy-N₁-decarbomethoxy- $\Delta^{14,15}$ -chanofruticosinat (được phân lập từ cây *K. arborea* và cây *K. flavida* của Malaysia [9, 10]).

- **2** là hợp chất metyl N₁-decarbomethoxy-*chanofruticosinat* (được phân lập từ cây *K. arborea* của Malaysia [9]).

- **3** là hợp chất metyl 11,12-metylendioxy-*chanofruticosinat* (được phân lập từ cây *K. arborea* của Malaysia [10]).

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin chân thành cảm ơn nhà thực vật học Nguyễn Văn Dấu (Thảo cầm viên Thành phố HCM) đã xác định mẫu cây này. Cảm ơn Dr. Mary Pais, và Dr. Thierry Sevenet, Viện Hóa học các Hợp chất thiên nhiên

Gif-sur-Yvette (Pháp) đã do các phổ FAB-MS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Võ Văn Chi. Từ điển cây thuốc Việt Nam, Nxb. Y học, Tr. 1250 (1996).
2. C. Kan, H. P. Husson, P. Potier, Kosoffine. *J. Nat. Prod.*, 47, P. 117 - 122 (1984).
3. T. Sevenet, L. Allorge, B. David, K. Awang, A. Hamid A. Hadi, C. Kan-Fan, J.-C. Quirion, F. Remy, H. Schaller, L. E. Teo. *J. Ethnopharmacol.*, 41, P. 147 - 183 (1994).
4. T. Kam, Y. Choo. *Phytochem.*, 65, P. 2119 - 2122 (2004).
5. K. H. Lim, T. S. Kam. *Org. Lett.*, 8(8), P. 1733 - 1735 (2006).
6. T. Sevenet. *J. Ethnopharmacol.*, 32(1-3), P. 83 - 90 (1991).
7. S. L. Mok, K. Yoganathan, T. M. Lim, T. S. Kam. *J. Nat. Prod.*, 61(3), P. 328 - 332 (1998).
8. M. C. Rho, M. Toyoshima, M. Hayashi, T. Koyano, G. Subramaniam, T. S. Kam, K. Komiyama. *Planta Med.* 65(4), P. 307 - 310 (1999).
9. T. Kam, P. Tan, P. Hoong, C. Chu. *Phytochem.*, 3, P. 489 - 491 (1993).
10. K. Husain, I. Jantan, N. Kamarudin, I. M. Said, N. Aiarni, Hi. Takayama. *Phytochem.*, 57, P. 603 - 606 (2001).