

## CÁC HỢP CHẤT DIBENZOCYCLOOCTADIENE LIGNAN TỪ RỄ CÂY NA RỪNG (*KADSURA COCCINEA*)

Đến Tòa soạn 24-4-2009

PHAN VĂN KIÊM<sup>1\*</sup>, BÙI VĂN THANH<sup>1</sup>, NINH KHẮC BẢN<sup>2</sup>, HOÀNG THANH HƯƠNG<sup>2</sup>,  
NGUYỄN XUÂN CUÔNG<sup>1</sup>, NGUYỄN HOÀI NAM<sup>1</sup>, CHÂU VĂN MINH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Viện Hóa học các Hợp chất Thiên nhiên, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam

<sup>2</sup>Viện Sinh thái và Tài nguyên sinh vật, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam

### ABSTRACT

*Phytochemical investigation of the methanolic extract of the roots of *Kadsura coccinea* (Lem.) A. C. Smith led to the isolation of two dibenzocyclooctadiene lignans Binankadsurin A (1) and Kadsuralignan J (2). Their structures were identified by spectroscopic methods including ESI-MS, 1D- and 2D-NMR in comparison with the literature.*

### I - MỞ ĐẦU

Cây na rừng (*Kadsura coccinea* (Lem.) A. C. Smith) thuộc Chi Nấm cơm (*Kadsura* Juss), họ Ngũ vị (Schisandraceae Blume). Trên thế giới hiện đã biết khoảng 16 loài, hầu hết chúng là dạng dây leo quấn hay dạng bụi trườn, phân bố chủ yếu ở vùng nhiệt đới Nam Á và Đông Nam Á. Theo y học cổ truyền, người Trung Quốc đã dùng thân, rễ các loài trong chi *Kadsura* chữa phong thấp tê đau, viêm loét dạ dày, tá tràng, đau bụng kinh, đau bụng sau sinh. Quả chữa thận hư, viêm họng, ho, viêm phế quản, thần kinh suy nhược. Ở Việt Nam, thống kê của Nguyễn Tiến Bản và các cộng sự [1] cho thấy trong hệ thực vật Việt Nam, chi Nấm cơm (*Kadsura* Juss) có 5 loài và 1 dưới loài. Các loài đó là Nấm cơm lá hẹp (*K. angustifolia*), Na rừng (*K. coccinea*), Xun xe tạt (*K. heteroclita*), Ngũ vị nam (*K. longipedunculata*) và Nấm cơm lá thuôn (*K. oblongifolia*). Trong dân gian, vỏ thân và rễ cây được dùng làm thuốc bổ, kích thích tiêu hóa, giảm đau, hoạt huyết, tán ứ. Đặc biệt, người Nùng và Dao ở Lạng Sơn sử dụng rễ cây na rừng để làm thuốc hạ huyết áp [2 - 4]. Cho

đến nay, các nhà khoa học trên thế giới đã tìm được 26 hợp chất từ *K. coccinea*, mà thành phần chủ yếu là các dibenzocyclooctadiene lignans, aryl-naphthalene lignans, và triterpenes có dạng lanostan có tác dụng ức chế quá trình sản sinh NO, kháng HIV và bảo vệ gan [5 - 10]. Bài báo này thông báo kết quả nghiên cứu bước đầu về thành phần các hoạt chất trong rễ cây na rừng. Hai hợp chất dibenzocyclooctadiene lignan là binankadsurin A (1) và kadsuralignan J (2) đã được phân lập và xác định cấu trúc hóa học.

### II - THỰC NGHIỆM VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 1. Phương pháp tách chiết

- Sắc ký lớp mỏng (TLC) được thực hiện trên bản mỏng trắng sẵn DC-Alufolien 60 F<sub>254</sub> và RP<sub>18</sub> F<sub>254</sub> (Merck-Đức). Các vết chất được phát hiện bằng đèn tử ngoại ở hai bước sóng 254 và 368 nm hoặc dùng thuốc thử là dung dịch H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10% phun đều lên bản mỏng rồi sấy ở nhiệt độ cao cho đến khi hiện màu.

- Sắc ký cột (CC) được tiến hành với chất hấp phụ pha thường (Silica gel 240-430 mesh,

Merck) hoặc pha đảo (ODS-60-14/63, Fujisilisa-Nhật Bản).

## 2. Các phương pháp phổ

- Phổ khối lượng phun mù điện tử (ESI-MS) được đo trên máy AGILENT 1200 LC-MSD Trap của Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

- Phổ cộng hưởng từ nhân (NMR) được đo trên máy Bruker AM500 FT-NMR Spectrometer, Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

## 3. Mẫu thực vật

Mẫu rễ na rừng được thu hái vào tháng 8 năm 2008 tại Trảng Định, Lạng Sơn và được TS Ninh Khắc Bản, Viện Sinh thái và Tài nguyên sinh vật giám định. Mẫu tiêu bản được lưu giữ tại Viện sinh thái và Tài nguyên sinh vật.

## 4. Phân lập các chất

Rễ cây na rừng (*K. coccinea*) được cắt nhỏ, phơi khô và nghiền nhỏ thành bột (2 kg) sau đó chiết với metanol thu được 40 g dịch chiết sau khi loại bỏ dung môi. Dịch chiết này được hòa tan vào nước và lần lượt chiết với clorofom và etyl axetat thu được các phân đoạn tương ứng là KC1 (20 g), KC2 (8 g) và dịch nước (KC3, 12 g) sau khi loại bỏ dung môi. Phân đoạn clorofom KC1 (20 g) được phân lập bằng sắc ký cột nhồi silica gel column sử dụng hệ dung môi *n*-hexan/axeton (100/1 → 10/100, v/v), thu được 5 phân đoạn nhỏ hơn là KC1A - KC1E. Phân đoạn KC1 (6 g) được phân lập trên sắc ký cột nhồi YMC RP-18 với hệ dung môi rửa giải là axeton/nước (2/1, v/v) thu được 7 phân đoạn nhỏ hơn ký hiệu là KC1B1 - KC1B7. Hợp chất **1** (chất kết tinh màu trắng, 30 mg) thu được từ phân đoạn KC1B5 (500 mg) sau khi tiến hành sắc ký cột lặp lại với chất hấp phụ là YMC RP-18 và hệ dung môi axeton/nước (4/1, v/v). Phân đoạn KC1D (1,5 g) được phân lập trên sắc ký cột nhồi silica gel với hệ dung môi *n*-hexan/axeton (5/1, v/v) thu được 4 phân đoạn nhỏ hơn ký hiệu là KC1D1 - KC1D4. Phân đoạn KC1D3 (200 mg) được làm sạch trên sắc ký cột silica gel với hệ dung môi chloroform/*n*-hexan/metanol (4/1/0,02, v/v/v) thu được hợp chất **2** (chất kết tinh màu trắng, 15 mg).

**Binankadsurin A (1):** Chất kết tinh màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 153 - 155°C.

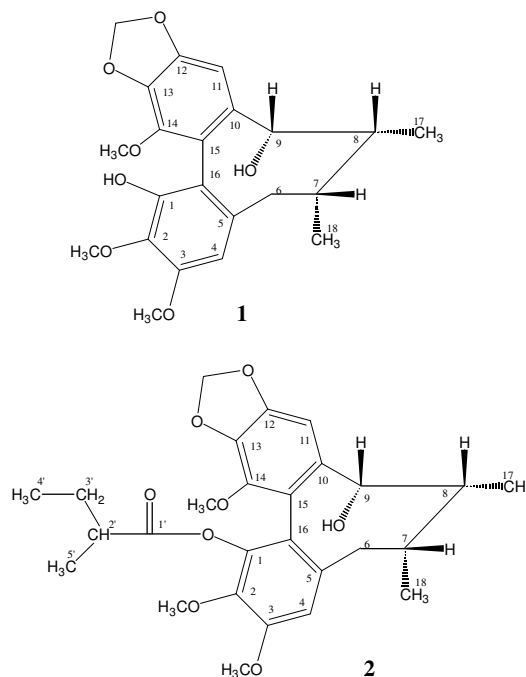
ESI-MS  $m/z$  401,0 [M-H]<sup>-</sup>, 384,8 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub> (M = 402).

Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) và Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), xem bảng 1.

**Kadsuralignan J (2):** Chất kết tinh màu trắng, độ quay cực [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -55° (c 0,25, MeOH). Nhiệt độ nóng chảy 153 - 155°C.

ESI-MS  $m/z$  508,9 [M+Na]<sup>+</sup>, 468,9 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>, 384,8 [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>COOH-H<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup> C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub> (M = 486).

Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) và Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD), xem bảng 2.



Hình 1: Cấu trúc hoá học của **1** và **2**

## III - KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Hợp chất **1** được phân lập dưới dạng chất kết tinh màu trắng, điểm chảy 155 - 156°C, độ quay cực [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -25° (c 0,25, MeOH). Phổ <sup>1</sup>H-NMR của **1** đặc trưng cho một hợp chất dibenzocyclooctadien lignan, một lớp chất rất

đặc trưng của chi *Schizandra* và *Kadsura*. Trong đó, sự có mặt của 2 nhóm methyl, 3 nhóm metoxy được khẳng định lần lượt bởi các tín hiệu cộng hưởng tại  $\delta$  1,16 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz, H-17), 0,93 (3H, d,  $J = 7,5$  Hz, H-18), 3,91 (3H, s, 2-OCH<sub>3</sub>), 3,88 (3H, s, 3-OCH<sub>3</sub>) và 3,86 (3H, s, 14-OCH<sub>3</sub>). Ngoài ra, các tín hiệu cộng hưởng tại  $\delta$  6,40 (1H, s, H-4), 6,36 (1H, s, H-11) và 5,95 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz, O-CH<sub>2</sub>-O)/5,97 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz, O-CH<sub>2</sub>-O) đặc trưng cho sự có mặt của 2 proton vòng thơm và một nhóm metilendioxy.

Trên phổ <sup>13</sup>C-NMR và các phổ DEPT của **1**

xuất hiện các tín hiệu của 22 cacbon trong đó 3 nhóm metoxy, 2 nhóm methyl và một nhóm metilendioxy được khẳng định lần lượt bởi các tín hiệu cộng hưởng tại  $\delta$  61,10 (2-OCH<sub>3</sub>), 55,75 (3-OCH<sub>3</sub>), 59,84 (14-OCH<sub>3</sub>), 19,69 (CH<sub>3</sub>, C-17), 15,39 (CH<sub>3</sub>, C-18) và 101,20 (O-CH<sub>2</sub>-O). Ngoài ra, tín hiệu cộng hưởng tại  $\delta$  83,65 (CH, C-9) đặc trưng cho sự có mặt của một nhóm oximetin. Như vậy có thể sơ bộ xác định **1** là một hợp chất dibenzocyclooctadien lignan có chứa 3 nhóm metoxi, một nhóm oximetin và một nhóm metilendioxi.

Bảng 1: Kết quả phổ NMR của **1**

C	$\delta_c^{\#}$	$\delta_c^{a,b}$	DEPT	$\delta_H^{a,c}$ (J Hz)	HMBC (H → C)
1	147,1	147,31	C	-	
2	133,9	133,79	C	-	
3	151,3	151,28	C	-	
4	107,5	107,44	CH	6,40	2, 3, 5, 16
5	133,9	133,84	C	-	
6	38,8	38,79	CH <sub>2</sub>	2,62 dd(13,5, 6,5, H $\alpha$ ) 2,64 dd (13,5, 3,5, H $\beta$ )	5, 7, 8, 15 5, 7, 8, 15
7	34,9	34,86	CH <sub>2</sub>	2,07 m	
8	43,1	43,02	CH	1,91 m	7, 17
9	83,7	83,65	CH	4,62 d (1,0)	7, 8
10	138,9	138,81	C	-	
11	102,8	102,78	CH	6,36 s	12, 13, 15
12	148,9	148,94	C	-	
13	135,7	135,66	C	-	
14	141,3	141,27	C	-	
15	118,3	118,26	C	-	
16	115,3	115,13	C	-	
17	19,7	19,69	CH <sub>3</sub>	1,16 d (7,0)	7, 8, 9
18	15,4	15,39	CH <sub>3</sub>	0,93 d (7,5)	6, 7, 8
2-OCH <sub>3</sub>	61,1	61,10	CH <sub>3</sub>	3,91 s	2
3-OCH <sub>3</sub>	55,8	55,75	CH <sub>3</sub>	3,88 s	3
14-OCH <sub>3</sub>	59,8	59,84	CH <sub>3</sub>	3,86 s	14
O-CH <sub>2</sub> -O	101,2	101,20	CH <sub>2</sub>	5,95 d (1,5) 5,97 d (1,5)	12, 13 12, 13
1-OH				5,83 s	1, 2, 16

<sup>#</sup> $\delta_c$  của binankadsurin A [11], <sup>a</sup>Đo trong CDCl<sub>3</sub>, <sup>b</sup>125 MHz, <sup>c</sup>500 MHz.

Từ các phân tích nêu trên, các số liệu phổ NMR của **1** được so sánh với các số liệu đã được công bố của hợp chất binankadsurin A [11]. Sự phù hợp hoàn toàn về số liệu phổ NMR tại các vị trí tương ứng giữa hai hợp chất cùng với kết quả phổ HMBC (hình 2) và phổ khối lượng với sự xuất hiện các pic ion  $m/z$  401,0

$[M-H]^-$ , 384,8  $[M-H_2O+H]^+$  tương ứng với công thức phân tử  $C_{22}H_{26}O_7$  ( $M = 402$ ) cho phép xác định chính xác cấu trúc hóa học của **1** là binankadsurin A. Hợp chất này đã được phân lập từ một số loài *Kadsura*. Tuy nhiên, đây là lần đầu tiên nó được phân lập từ cây *Kadsura coccinea*.

Bảng 2: Kết quả phổ NMR của **2**

C	$\delta_C^{\#}$	$\delta_C^{a,b}$	DEPT	$\delta_H^{a,c}$ (J Hz)	HMBC (H→C)
1	141,7	142,93	C	-	
2	138,8	139,99	C	-	
3	151,5	152,97	C	-	
4	113,0	114,47	CH	6,85 s	2, 3, 16
5	134,8	136,23	C	-	
6	38,8	39,68	CH <sub>2</sub>	2,60 dd (13,5, 7,0) 2,72 dd (13,5, 2,0)	4, 5, 7, 8, 16
7	35,1	36,60	CH	2,04 m	5, 6, 8, 9
8	43,0	44,38	CH	1,82 m	7, 10
9	82,7	84,11	CH	4,71 s	10, 11, 15
10	140,0	140,01	C	-	
11	102,5	103,53	CH	6,48 s	9, 12, 13, 15
12	148,8	150,68	C	-	
13	135,0	136,90	C	-	
14	140,8	142,17	C	-	
15	118,3	119,56	C	-	
16	122,8	124,15	C	-	
17	15,3	15,54	CH <sub>3</sub>	1,02 d (7,0)	6, 7, 8
18	20,1	20,47	CH <sub>3</sub>	1,17 d (7,0)	7, 8, 9
2-OCH <sub>3</sub>	61,1	56,59	CH <sub>3</sub>	3,78 s	2
3-OCH <sub>3</sub>	55,9	61,45	CH <sub>3</sub>	3,91 s	3
14-OCH <sub>3</sub>	59,7	60,02	CH <sub>3</sub>	3,82 s	14
O-CH <sub>2</sub> -O	101,0	102,60	CH <sub>2</sub>	5,96 d (1,0) 5,94 d (1,0)	12, 13
1'	176,4	178,09	C	-	
2'	41,4	42,75	CH	2,42 m	1', 3', 5'
3'	26,7	27,91	CH <sub>2</sub>	1,45 m, 1,56 m	1', 2', 4'
4'	11,5	11,86	CH <sub>3</sub>	0,82 t (7,5)	2', 3'
5'	16,7	17,19	CH <sub>3</sub>	0,96 d (7,0)	1', 2', 3'

<sup>#</sup> $\delta_C$  của kadsuralignan J [7], <sup>a</sup>Đo trong CD<sub>3</sub>OD, <sup>b</sup>125 MHz, <sup>c</sup>500 MHz.

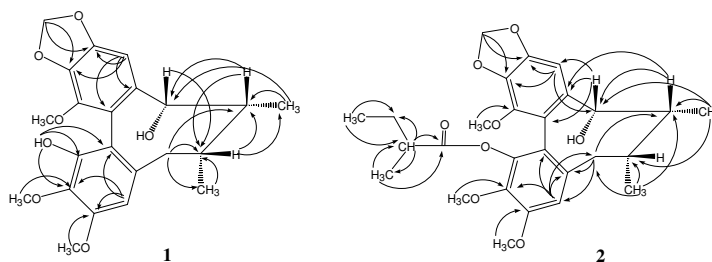
Chất **2** được phân lập dưới dạng chất kết tinh màu trắng; độ quay cực  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-55^\circ$  ( $c$  0,25, MeOH). Phổ <sup>1</sup>H và <sup>13</sup>C-NMR của **2** khá tương tự như các phổ tương ứng của **1**. Điểm khác biệt có thể nhận thấy là, so với các phổ NMR của **1** thì

trên các phổ NMR của **2** xuất hiện thêm các tín hiệu tại  $\delta_H$  2,42 (m, H-2'), 1,45 và 1,56 (m, H-3'), 0,82 (t,  $J = 7,5$  Hz, H-4'), 0,96 (d,  $J = 7,0$  Hz, H-5');  $\delta_C$  178,09 (C-1'), 42,75 (C-2'), 27,91 (C-3'), 11,86 (C-4'), 17,19 (C-5') đặc trưng cho

sự xuất hiện của một nhánh isovaleroyl [7]. Sự khác biệt này cho thấy hợp chất **2** là dẫn xuất isovaleroyl của **1** và có công thức phân tử là  $C_{27}H_{34}O_8$ . Kết quả phổ khối lượng (ESI-MS) cũng khẳng định điều đó với sự xuất hiện các píc ion tại  $m/z$  508,9  $[M+Na]^+$ , 468,9  $[M-H_2O+H]^+$ , 384,8  $[M-C_4H_9COOH-H_2O+H]^+$  tương ứng với công thức phân tử  $C_{27}H_{34}O_8$ .

Từ các phân tích nêu trên, số liệu phổ NMR của **2** được so sánh với các giá trị tương ứng đã được công bố của hợp chất kadsuralignan J [7] (bảng 2). Sự phù hợp về số liệu phổ NMR tại các vị trí tương ứng cho phép xác định chính xác

vị trí nối của nhóm isovaleroyl ở nhóm OH của cacbon C-1. Điều này một lần nữa được khẳng định bởi các tương tác xa nhận được trên phổ HMBC của **2** (hình 2). Thêm vào đó, cấu hình không gian tại các tâm bất đối của **2** được khẳng định bằng các tương tác giữa H-8 và H-9, H-7 và H-8, cũng như giữa các proton 7-CH<sub>3</sub> với 8-CH<sub>3</sub> trên phổ NOESY. Từ những kết quả phổ và phân tích nêu trên, kết hợp với việc so sánh với các dữ liệu đã công bố, chất **2** được xác định là kadsuralignan J. Chất này cũng đã được phân lập từ *Kadsura coccinea* và có hoạt tính ức chế quá trình sản sinh NO [7].



Hình 2: Các tương tác HMBC chính của **1** và **2**

#### T I LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Tiến Bàn (chủ biên). Danh lục các loài thực vật Việt Nam, tập 2, Nxb. Nông nghiệp, Hà Nội (2003).
2. Võ Văn Chí. Từ điển cây thuốc Việt Nam, Nxb. Y học, Hà Nội (1999).
3. Phạm Hoàng Hộ. Cây cỏ Việt Nam, tập 1, Nxb. Trẻ, Hồ Chí Minh (1999).
4. Đỗ Tất Lợi. Cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, Nxb. Y học, Hà Nội (2000).
5. H. Li, L. Wang, S. Miyata, S. Kitanaka. J. Nat. Prod., Vol. 71, 739 - 741 (2008).
6. Wang N, Li Z, Song D, Li W, Fu H, Koike K et al. J. Nat. Prod., Vol. 71, 990 - 994 (2008).
7. H. Li, L. Wang, Z. Yang, S. Kitanaka. J. Nat. Prod., Vol. 70, 1999 - 2002 (2007).
8. Li HR, Feng YL, Yang ZG, Wang J, Daikonya A, Kitanaka S et al. Chem. Pharm. Bull., Vol. 54, 1022 - 1025 (2006).
9. H. Li, Y. Feng, Z. Yang, Z. Zhou, L. Xu, A. Daikonya et al. Heterocycles, Vol. 68, 1259 - 1265 (2006).
10. A. Jing, YS. Li. Chemistry & Bioengineering (Huaxue Yu Shengwu Gongcheng), Vol. 22, 7 - 9 (2005).
11. Noriyuki Ookawa, Yukinobu Ikeya, Ko Sugama, Heihachi Taguchi and Masao Maruno. Phytochemistry, Vol. 39, 1187 - 1191 (1995).

Liên hệ: **Phan Văn Kiệm**

Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam  
18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội  
Email: phankiem@yahoo.com.

