

# NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA CÂY SONG MÔI TÀU [*MILIUSA SINENSIS* Finet et Gagnep.], HỌ NA (ANNONACEAE)

TRẦN THỊ THANH THỦY, NGUYỄN THỊ HOÀNG ANH

## 1. MỞ ĐẦU

Họ Na là một họ thực vật lớn với nhiều hợp chất có cấu trúc và hoạt tính sinh học quý báu. Ở Việt Nam, chi Mài liễu (*Miliosia*) gồm 9 loài [1] nhưng đa số các loài đó chưa được nghiên cứu nhiều. Gần đây các nhà khoa học thuộc Viện Hóa học- Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã có một số công bố lí thú về thành phần hóa học cũng như hoạt tính sinh học của cây Mài liễu (*Miliosia balansae*) [2, 3]. Ngoài ra, từ cây Song môi tàu (*Miliosia sinensis*) thu hái tại rừng Cúc Phương các nhà khoa học thuộc dự án hợp tác quốc tế về nhóm đa dạng sinh học (ICBG) đã tách được nhiều chất mới có khung miliusane với cấu trúc và hoạt tính sinh học lí thú [4]. Cây Song môi tàu là loại cây bụi cao từ 2 - 4 m, phân bố ở Việt Nam và miền Nam Trung Quốc [5]. Trong bài báo này chúng tôi thông báo về việc phân lập và xác định cấu trúc hóa học của 11 hợp chất từ cây Song môi tàu thu hái tại tỉnh Hòa Bình.

## 2. THỰC NGHIỆM

### 2.1. Phương pháp nghiên cứu

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR được ghi trên máy Bruker Avance 500MHz, phổ khối EI-MS được đo trên máy HP 5989B-MS tại Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Sắc kí bản mỏng được tiến hành trên bản silica gel Merck 60F<sub>254</sub>. Sắc kí cột sử dụng silica gel cỡ hạt 0,04 - 0,063 mm.

### 2.2. Mẫu thực vật

Mẫu được thu hái tại huyện Mai Châu, tỉnh Hòa Bình vào tháng 4 năm 2007 và được TS. Ngô Văn Trại, Viện Dược liệu, Bộ Y tế xác định tên khoa học.

### 2.3. Chiết mẫu thực vật và phân lập các chất

Mẫu thực vật (1200 g cành và lá) được sấy khô, nghiền nhỏ và ngâm chiết 3 lần trong hỗn hợp metanol : nước (95 : 5) ở nhiệt độ phòng. Sau khi cất loại dung môi dưới áp suất giảm, dịch nước còn lại được chiết lần lượt với các dung môi n-hexan, etyl axetat, n-butanol. Cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được các cặn dịch chiết tương ứng.

- *Cặn n-hexan* (18,6 g): được phân tách bằng sắc kí cột trên silica gel, dung môi rửa giải là hỗn hợp n-hexan : etyl axetat với lượng etyl axetat tăng dần (từ 0 - 100%), thu được 40 phân đoạn (F1 - F40). Tiến hành kết tinh lại các phân đoạn F8, F14, F21, F22 và F29 lần lượt thu được các chất sạch là **1** (80 mg), **2** (98 mg), **3** (202 mg), **4** (55 mg) và **6** (15 mg) tương ứng. Phân đoạn F26 được tinh chế trên cột silica gel, dung môi rửa giải là hỗn hợp n-hexan : etyl axetat

(90 : 10) thu được chất **7** (33 mg). Phân đoạn 39 cũng được tách trên cột silica gel với hệ dung môi là n-hexan : etyl axetat (85 : 15) thu được chất **8** (20 mg).

Chất **1**: tinh thể dạng phiến, không màu,  $C_{16}H_{14}O_4$ ; mp. 91 – 92°C; EI-MS ( $m/z$ ): 270 ( $M^+$ ), 193, 166, 138, 95, 77; hàm lượng 0,0067 % so với mẫu khô.

Chất **2**: tinh thể hình kim, không màu,  $C_{17}H_{16}O_5$ , mp. 118°C; EI-MS ( $m/z$ ): 300 ( $M^+$ ), 285, 223, 196, 181, 168, 153, 125; hàm lượng 0,0082%.

Chất **3**: tinh thể hình kim, không màu  $C_{17}H_{16}O_5$ ; mp. 97°C; EI-MS ( $m/z$ ): 300 ( $M^+$ ), 285, 223, 196, 181, 168, 153, 125; hàm lượng 0,01683%.

Chất **4**: tinh thể màu vàng nhạt,  $C_{17}H_{16}O_5$ ; mp. 159 – 160°C; EI-MS ( $m/z$ ): 300 ( $M^+$ ), 285, 223, 196, 181, 168, 153, 125; hàm lượng 0,0046%.

Chất **6**: tinh thể màu đỏ, mp. 147 – 149°C; EI-MS ( $m/z$ ): 300 ( $M^+$ ), 285, 223, 196, 181, 153; hàm lượng 0,00125%.

Chất **7**: tinh thể không màu, mp. 130 -132°C; EI-MS ( $m/z$ ): 302 ( $M^+$ ), 287, 269, 197, 91; hàm lượng 0,00275%.

Chất **8**: tinh thể màu trắng, mp. 167 - 168°C; EI-MS ( $m/z$ ): 456 ( $M^+$ ), 438, 423, 395, 316, 248, 203; hàm lượng 0,00167%.

*Cặn etyl axetat* (13,4 g) được phân tách bằng sắc kí cột trên silica gel, dung môi rửa giải là hỗn hợp  $CH_2Cl_2$  : MeOH với lượng metanol tăng dần từ 0 đến 100%, thu được 6 phân đoạn chính (FE1 - FE6).

Phân đoạn FE2 được phân tách trên sắc kí cột silicagel với hệ dung môi rửa giải là n-hexan : EtOAc (85 : 15) thu được chất **5** (3.5 mg), tinh thể hình kim màu vàng,  $R_f = 0,3$  (n-hexan : EtOAc = 50 : 50), mp. 189 - 191°C ( $CHCl_3$ ), hàm lượng 0,00025%.

Chất **9** (31 mg), tinh thể màu vàng,  $R_f = 0,5$  ( $CH_2Cl_2$  : MeOH = 100 : 6), mp. 275°C, hàm lượng 0,00258%, thu được từ phân đoạn FE3 khi cho qua cột silica gel với dung môi rửa giải là hỗn hợp  $CH_2Cl_2$  : MeOH (97 : 3).

Chất **10** được phân lập từ phân đoạn FE4 dưới dạng tinh thể hình kim màu trắng, điểm nóng chảy 136 - 137°C. Chất **10** được nhận dạng là stigmasterol dựa vào so sánh  $R_f$  và điểm nóng chảy với stigmasterol đã biết. Tương tự, chất **11** là  $\beta$ -sitosterol glucosit được phân lập từ phân đoạn cuối FE6 dưới dạng bột màu trắng và được so sánh với chuẩn.

### 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Phổ  $^1H$  và  $^{13}C$ -NMR của các chất **1 - 4** [6] cho thấy chúng có các tín hiệu rất đặc trưng của khung flavanon, bao gồm tín hiệu đặc trưng cho nhóm OH có liên kết cầu hidro nội phân tử ở C-5 ( $\delta_H$  12,01); cụm 3 tín hiệu duplet kép  $\delta_H$  5,39 (H-2,  $J = 13$  và 2Hz); 2,80 (H-3A,  $J = 17$  và 2Hz) và 3,06 (H-3B,  $J = 17$  và 13Hz) (chất **1**) được xem là “vân tay” nhận dạng của nhóm hợp chất khung flavanon. Phổ  $^{13}C$ -NMR cho một tín hiệu của nhóm carbonyl liên hợp ở  $\delta_C$  195,7, một nhóm methylen ở  $\delta_C$  43,3 và một nhóm metin gắn với oxy ở  $\delta_C$  79,2 (chất **1**). Cấu trúc của các chất **1 - 4** chỉ khác nhau ở số nhóm thế và vị trí nhóm thế ở vòng A và B trong phân tử. Chất **1** cho pic ion phân tử  $M^+ = 270$  amu trong phổ khối EI-MS, tương ứng với công thức phân tử  $C_{16}H_{14}O_4$ . Phổ NMR cho tín hiệu của nhóm methoxy  $\delta_H$  3,79;  $\delta_C$  55,6. Vị trí của nhóm methoxy được xác định là gắn với C-7 ở vòng A dựa vào dạng tín hiệu cũng như hằng số tương tác của 7 proton thơm, trong đó có tín hiệu của 5 proton thơm của vòng B không bị thế ở độ dịch chuyển  $\delta_H$  7,36 – 7,45 và hai tín hiệu duplet ở  $\delta_H$  6,06 ( $J = 2$ Hz) và 6,02 ( $J = 2$ Hz) của 2 proton thơm trong vòng A. Từ việc phân tích phổ cộng hưởng từ hạt nhân kết hợp so sánh tài liệu [7] cho

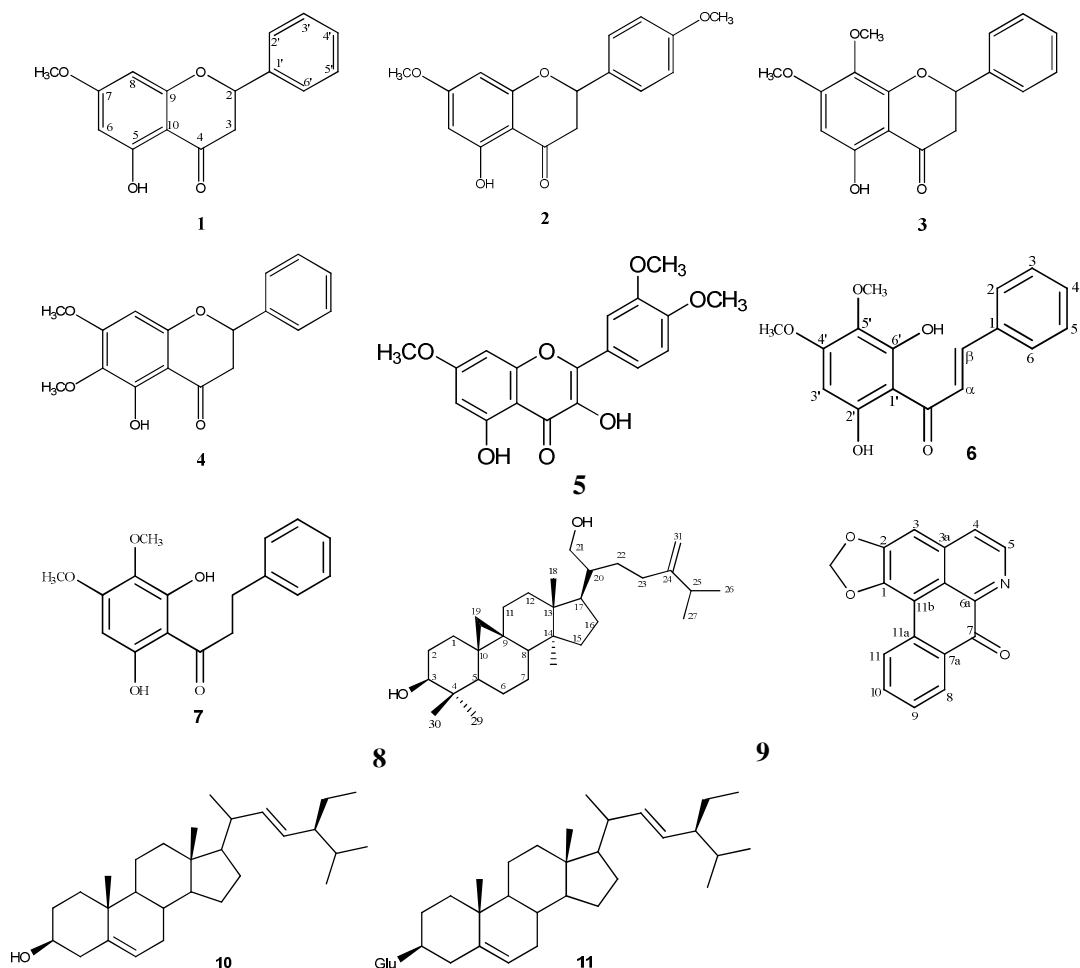
phép xác định chất **1** là 5-hydroxy-7-methoxyflavanon hay còn gọi pinostrobin. Gần đây, pinostrobin được biết đến là một trong những hợp chất lí tưởng chống ung thư vú [8].

Chất **2** có pic ion phân tử trên phổ EI-MS ở  $m/z = 300$  tương ứng với công thức phân tử  $C_{17}H_{16}O_5$ . Phổ NMR cho thấy chất **2** chứa hai nhóm thế hydroxy và methoxy ở vị trí C-5 và C-7 như chất **1**, nhưng lại có khối lượng phân tử lớn hơn chất **1** là 30 đơn vị khối, điều này gợi ý phân tử có gắn thêm 1 nhóm methoxy. Giả thiết này được khẳng định thêm qua việc xuất hiện tín hiệu của nhóm methoxy ở  $\delta_C$  55,7 và  $\delta_H$  3,83 trên phổ  $^{13}C$ - và  $^1H$ -NMR, tương ứng. Nhóm methoxy này được thế vào vị trí 4' trên vòng B thể hiện qua sự dịch chuyển của C4' về phía trường thấp ( $\delta_C$  160,1). Tín hiệu của 4 proton nhân thơm thuộc vòng B của chất **2** chia thành 2 duplet ở  $\delta_H$  7,38 ( $J = 8,5$ ) và  $\delta_H$  6,95 ( $J = 8,5$ ) trên phổ  $^1H$  NMR một lần nữa khẳng định giả thiết trên. Các dữ liệu phổ phù hợp với chất đã công bố là: 5-hydroxy-7,4'-dimethoxy-flavanon [7]. Hợp chất này có hoạt tính kháng nấm với hàm lượng tối thiểu để ức chế sự phát triển nấm trên sắc lí lớp mỏng là 25  $\mu g$  [9].

Chất **3** và **4** cũng có giá trị  $m/z$  của ion phân tử là 300 ứng với công thức phân tử  $C_{17}H_{16}O_5$ . Hai chất này có phổ  $^1H$  và  $^{13}C$  NMR hoàn toàn tương tự nhau. Cả hai chất đều có cấu trúc cơ bản giống chất **1** và có thêm 1 nhóm methoxy thế vào vị trí 6 hoặc 8 trên vòng A của khung flavanon. Khi có thêm nhóm methoxy ở vị trí 6 hoặc 8 thì độ dịch chuyển của C-5 và C-9 đều chuyển dời về phía trường cao. Nếu nhóm thế ở vị trí 6 thì ảnh hưởng lên C-5 sẽ mạnh hơn C-9 và ngược lại nếu nhóm thế ở vị trí C-8 thì ảnh hưởng lên C-9 sẽ mạnh hơn C-5. Qua việc phân tích phổ kết hợp tham khảo các tài liệu đã công bố [10], cấu trúc của chất **3** được xác định là 5-hydroxy-7,8-dimethoxyflavanon và chất **4** là 5-hydroxy-6,7-dimethoxyflavanon.

Hợp chất **5** cho pic ion phân tử trên phổ EI-MS ở  $m/z$  344 ứng với công thức  $C_{18}H_{16}O_7$ . Dữ liệu phổ  $^1H$  và  $^{13}C$  NMR gợi ý rằng chất này có cấu trúc khung flavonol. Phổ  $^{13}C$  NMR xuất hiện 18 tín hiệu, gồm 10 cacbon bậc 4 trong đó có 1 tín hiệu của nhóm carbonyl liên hợp (175,2 ppm), 5 nhóm CH nhân thơm (92,3 – 123,5 ppm), 3 tín hiệu của nhóm methoxy (56,1, 56,0, 55,9 ppm). Độ dịch chuyển hóa học của C-4 ở 175,2 ppm cho thấy C-3 có nhóm thế hydroxy. Phổ  $^1H$  NMR chỉ ra tín hiệu của 5 proton thơm ở độ dịch chuyển  $\delta_H$  7,84 – 6,38. Hai tín hiệu duplet ở  $\delta_H$  6,50 ( $J = 2$  Hz) và 6,38 ( $J = 2$  Hz) gợi ý rằng vòng A đã bị thế ở hai vị trí C-5 và C-7. Tín hiệu của nhóm OH ở  $\delta_H$  11,71 đặc trưng cho OH có liên kết cầu hidro nội phân tử ở vị trí C-5. Ba tín hiệu proton còn lại thuộc về vòng B có độ dịch chuyển  $\delta_H$  7,83 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz); 7,79 (d,  $J = 2,0$  Hz); 7,01 (d,  $J = 8,0$  Hz) được gán cho H-6', H-2', H-5'. Ba tín hiệu đơn ở  $\delta_H$  3,99, 3,97 và 3,90 thuộc về 3 nhóm methoxy. Tóm lại, các dữ liệu phổ của **5** phù hợp với chất đã công bố là 3,5-dihydroxy-7,3',4'-trimethoxyflavon [11]. Hợp chất này được tổng hợp lần đầu vào năm 1962 [12] và được phân lập lần đầu vào năm 1972 từ cây *Lurreea cuneifolia* Cav. [11].

Chất **6** được phân lập dưới dạng tinh thể màu đỏ, chỉ ra sự có mặt của nhóm carbonyl liên hợp ( $1632\text{ cm}^{-1}$ ) và hydroxy ( $3300\text{ cm}^{-1}$ ) trong phổ hồng ngoại (FT-IR). Công thức phân tử của **6** được xác định là  $C_{17}H_{16}O_5$  dựa vào dữ liệu phổ NMR và EI-MS [13]. Các dữ liệu này cho thấy nó có cấu trúc đặc trưng của một chalcon. Phổ  $^{13}C$  NMR xuất hiện 17 tín hiệu gồm 7 carbon bậc 4 trong đó có 1 tín hiệu của nhóm carbonyl liên hợp (192,4 ppm), 6 nhóm CH nhân thơm (92,8 – 128,9 ppm), 1 liên kết đôi (126,7 và 143,4 ppm) và 2 nhóm methoxy (55,6 và 61,4 ppm). Hai tín hiệu duplet ở  $\delta_H$  7,86 ( $J = 15,5$  Hz) và 8,14 ( $J = 15,5$  Hz) trên phổ  $^1H$  NMR đặc trưng cho hai proton ở vị trí  $\alpha$  và  $\beta$  của khung chalcon. Tín hiệu singlet ở 13,88 ppm là của nhóm hydroxy tạo liên kết cầu hidro với nhóm carbonyl, cho phép xác định nhóm OH này ở vị trí 2'. Cụm 5 tín hiệu ở độ dịch chuyển 7,38 – 7,64 ppm chỉ ra rằng vòng B không bị thế. Vị trí của các nhóm thế trên vòng A được khẳng định lại qua phân tích phổ HMBC, từ đó cho phép kết luận chất **6** là: 2', 6'-dihydroxy-4',5'-dimethoxy chalcon hay còn gọi là pashanon. Chất này đã được phân lập từ cây *Didymocarpus pedicellata*, họ Na (Annonacea) và cây *Onychium auratum* [14].

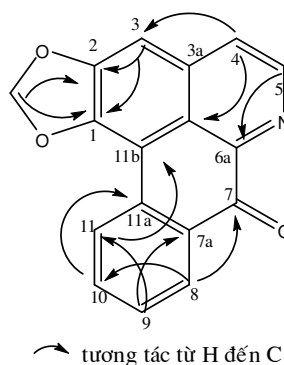


Chất **7** có khối lượng phân tử  $m/z = 302$ , phù hợp với công thức  $C_{17}H_{18}O_5$ . Phổ  $^1H$  NMR cho thấy tín hiệu của nhóm  $-CH_2-CH_2-$  ở  $\delta_H$  3,03 và 3,42 (t,  $J = 8$  Hz), hai nhóm methoxy ở  $\delta_H$  3,83 và 3,88, tín hiệu singlet của một proton nhân thơm ở  $\delta_H$  6,06, tín hiệu của vòng phenyl tại  $\delta_H$  7,21 – 7,31. Giống như chất **6**, trên phổ  $^1H$  NMR của chất **7** cũng xuất hiện tín hiệu của nhóm hydroxy tại  $\delta_H$  13,41. Các số liệu trên gợi ý rằng đây là một hợp chất 2'-hydroxy-dihydrochalcon với hai nhóm thế hydroxy, hai nhóm thế methoxy trên vòng A. Phổ  $^{13}C$  NMR của chất **7** có rất nhiều điểm chung với **6**, ngoại trừ sự khác nhau về độ dịch chuyển hóa học ở C $\alpha$  và C $\beta$  cùng với sự dịch chuyển về phía trường thấp của nhóm carbonyl (204 ppm). Từ việc phân tích các số liệu phổ [13], kết hợp với tài liệu tham khảo, công thức của chất **7** được xác định là 2',6'-dihydroxy-4',5'-dimethoxy-dihydrochalcon, hay còn gọi là dihydropashanon. Chất này được phân lập lần đầu tiên từ cây *Lindera erythrocarpa*, họ Long não (Lauraceae) [15].

Hợp chất **8** cho pic ion phân tử tại  $m/z$  456 trong phổ EI-MS, tương ứng với công thức  $C_{31}H_{52}O_2$ . Phổ hồng ngoại cho thấy sự có mặt của nhóm hydroxy ( $3350\text{ cm}^{-1}$ ) và liên kết đôi ( $1650\text{ cm}^{-1}$ ). Phân tích phổ  $^1H$ - và  $^{13}C$  NMR [13] thấy rằng đây là một hợp chất thuộc khung cycloartan, thể hiện rõ ở tín hiệu cộng hưởng của 2 proton H-19 của vòng cyclopropan  $\delta_H$  0.31

và 0.54 (2H, d,  $J = 4.5$  Hz). Các tín hiệu này được xem như dấu hiệu nhận biết của hợp chất cycloartan có nhóm thế hydroxy ở vị trí C-3 [16]. Cấu hình của nhóm hydroxy này được xác định là  $\beta$  dựa vào tín hiệu của H-3 tại  $\delta_H$  3,26 (m). Hai tín hiệu proton tại  $\delta_H$  3,71 (1H, d,  $J = 5,5$  Hz) và 3,60 (1H, dd,  $J = 10$  và 4 Hz) chỉ ra một nhóm methylhydroxy ở  $\delta_C$  62,5. Hai carbon  $sp^2$  cộng hưởng tại  $\delta_C$  156,6 và 106,3 ( $CH_2$ ) tương ứng với một liên kết đôi  $>C = CH_2$  (các tín hiệu proton ở  $\delta_H$  4,72 và 4,67). Kết quả phân tích phổ cho thấy các số liệu phổ của chất **8** phù hợp với số liệu của 24-metylenecycloartan-3 $\beta$ ,21-diol. Chất này đã được phân lập từ cây *Lithocarpus polystacha*, họ Sồi (Fagaceae) [17].

Hợp chất **9** thu được dưới dạng tinh thể hình kim màu vàng, kết tinh trong hỗn hợp  $CH_2Cl_2/MeOH$ . Phổ EI-MS cho pic ion phân tử tại  $m/z = 275 [M]^+$ . Số liệu phổ khối cho phép dự đoán trong phân tử hợp chất này chứa số lẻ nguyên tử nitơ. Công thức phân tử của **9** là  $C_{17}H_{19}NO_3$  nhờ kết hợp dữ liệu phổ khối với phổ  $^1H$  và  $^{13}C$  NMR [18]. Phổ  $^1H$  NMR cho thấy các tín hiệu của proton thơm từ 7,15 đến 8,85 ppm và một tín hiệu singlet của 2 proton ở  $\delta_H$  6.36, tín hiệu này đặc trưng cho proton của nhóm dioxymetylen của khung oxoaporphin ancaloit. Điều này thể hiện rõ hơn trên phổ  $^{13}C$  NMR với sự có mặt của tín hiệu carbon tương ứng ở  $\delta_C = 102,5$  và đặc biệt là tín hiệu của nhóm xeton tại C-7 ( $\delta_C = 182,3$ ). Do cấu trúc đồng phẳng của khung oxoaporphin so với khung aporphin mà hai proton của nhóm dioxymetylen xem như tương đương và do đó tín hiệu của chúng không còn tách vạch như ở trường hợp aporphin. Việc chỉ xuất hiện các tín hiệu proton thơm trên phổ proton cho thấy các vị trí trên khung là chưa thế. Cặp tín hiệu ở độ dịch chuyển 8,79 và 7,76 với tương tác  $J = 5$  Hz rất đặc trưng cho H-5 và H-4. Bốn proton còn lại với hằng số  $J = 8$  Hz là các proton của vòng D trong khung. Việc phân tích phổ được chi tiết hóa dựa vào phổ HSQC và HMBC. Từ việc phân tích các số liệu phổ kết hợp với so sánh tài liệu, cấu trúc của **9** được xác định là liriodenin. Liriodenin là hợp chất oxoaporphin phổ biến, có trong rất nhiều loài thực vật. Đây là hợp chất có nhiều hoạt tính sinh học thú vị hoạt động như một chất đối kháng thụ thể muscarin (muscarinic receptor antagonist) [19] và có hiệu lực chống loạn nhịp tim và co thắt tim dương [20].



Hình 1. Các tương tác chính trên phổ HMBC

Dịch chiết EtOAc và chất **5** và **9** đã được thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định và gây độc tế bào tại phòng thử hoạt tính sinh học – Viện Hóa học bằng phương pháp pha loãng nồng độ trên 7 chủng vi sinh vật kiểm định gồm 2 chủng gram (-): *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), *E. Coli* (Ec); 4 chủng gram (+): *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* (Bs), *Lactobacillus fermentum*, *Enterococcus faecium* và 1 chủng nấm: *Candida albicans* (Ca.).

Kết quả cho thấy dịch chiết etyl axetat của cây *Milium sinense* có hoạt tính đối với chủng gram (+): *Staphylococcus aureus* (bảng 1). Đáng chú ý là chất **9** (liriodenin) thể hiện hoạt tính ức chế đối với cả 4 chủng gram (+) và chủng nấm men *C. albicans*. Trong đó, hoạt tính ức chế mạnh với 2 chủng *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* với giá trị IC<sub>50</sub> tương ứng là 0,59 và 0,68 µg/ml. Hoạt tính gây độc tế bào của dịch chiết và một số hợp chất tách được từ các cây *Milium sinense* cũng đã được thử tại Phòng thử hoạt tính sinh học, Viện Hóa học trên 4 dòng tế bào ung thư người là: KB (*Human epidermic carcinoma*), ung thư biểu mô – là dòng luôn được sử dụng trong các phép thử độ độc tế bào; Hep G2 (*Hepatocellular carcinoma*) – ung thư gan; LU (*Human lung carcinoma*) – ung thư phổi; MCF – 7 (*Human breast carcinoma*) – ung thư vú (bảng 5). Dịch chiết EtOAc và hợp chất **9**, liriodenin cũng thể hiện hoạt tính đối với cả 4 dòng tế bào ung thư; chất **9** có hoạt tính tốt với hai dòng ung thư biểu mô (KB) và ung thư vú MCF – 7 với IC<sub>50</sub> là 2,30 và 2,89 µg/ml.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Hoàng Hộ - Cây cỏ Việt Nam, Quyển I, Nhà xuất bản Trẻ, 1999, 271 tr.
2. Do Thu Huong, Dang Vu Luong, Tran Thi Phuong Thao, Tran Van Sung - A new flavone and cytotoxicity of flavonoid constituents isolated from *Milium balansae* (Annonaceae), *Pharmazie* **60** (2005) 627-629.
3. Do Thu Huong, Nguyen Thi Hong Van, Christine Kamperdick, Nguyen Thi Hoang Anh, Tran Van Sung - Two new Bis-styryl compounds from *Milium balansae*, *Z. Naturforsch*, **63b** (2008) 335-338.
4. Zhang Hong-Jie, Cuiying ma, Nguyen Van Hung, Nguyen Manh Cuong, Ghee Teng Tan, Santarsiero Bernard D., Mesecar Andrew D. . Miliumanes, a class of cytotoxic agents from *Milium sinense*. *Journal of medicinal chemistry* **49** (2) (2006) 693-708.
5. Nguyễn Tiến Bản - Thực vật chí Việt Nam, 1-Họ Na- Annonaceae Juss- NXB Khoa học và Kỹ thuật, 2000, tr. 307-308.
6. Trần Thị Thanh Thủy, Trần Đức Quân, Nguyễn Thị Hoàng Anh, Trần Văn Sung - Nghiên cứu thành phần hóa học cây Song môi tàu [*Milium sinense* Finet et Gagnep.], họ Na (Annonaceae), Phần I. Các hợp chất Flavonoid, *Tạp chí Hóa học* **47** (2009).
7. Nguyen Manh Cuong, Christine Kamperdick, Tran Van Sung, Gueter Adam - Flavonoid from *Carya tonkinensis*, *Pharmazie* **51** (1996) 128.
8. Jean-Christophe Le Bail, Lucie Aubourg, Gerard Harbrioux - Effects of pinostrobin on estrogen metabolism and estrogen receptor transactivation, *Cancer Letter* **156** (2000) 37-44.
9. Joao Henrique G. Iago, Maria Claudia M. Young, Juliana B. Reigada - Antifungal derivatives from *Piper mollicomum* and *Piper lhotzkyanum* (Piperaceae), *Química Nova*, **30** (5) (2007) 1222-1224.
10. Christine Kamperdick, Nguyen Hong Van, Tran Van Sung - Constituents from *Milium balansae* (Annonaceae), *Phytochemistry* **61** (2002) 991-994.
11. Gwo-Jyh Chang, Mei-Hwan Wu, Yang-Chang Wu, Ming-Jai Su - Electrophysiological mechanisms for antiarrhythmic efficacy and positive inotropy of liriodenin, a natural aporphine alkaloid from *Fissistigma glaucescens*, *Br. J. Pharmacol.* **118** (1996) 1571-1583.
12. Amalia G. Valesi, E. Rodriguez, G. Vander Velde, T. J. Mabry - Methylated flavonols in *Larrea cuneifolia*, *Phytochemistry* **11** (1972) 2821-2826.

13. Trần Thị Thanh Thủy, Trần Đức Quân, Nguyễn Thị Hoàng Anh, Trần Văn Sung - Nghiên cứu thành phần hóa học cây Song môi tàu [*Milium sinensis* Finet et Gagnep.], họ Na (Annonaceae), Phần II, Các hợp chất chalcon và cycloartan, Tạp chí Hóa học **47** (2009).
14. G. Ramakrishnan, A. Banerji and M. Chadha - Chalcones from *Onychium auratum*, Phytochemistry **13** (1974) 2317-2318.
15. Kazuhiko Ichino, Hitoshi Tanaka, Kazuo Ito, Toshihiro Tanaka, Mizuo Mizuno - Two new dihydrochalcones from *Lindera erythrocarpa*, Journal of natural products **51** (5) (1988) 915-917.
16. Maysa Furlan, Nidia Franca Roque, Wilson Wolter Filho - Cycloartane derivatives from *Guarea trichiliodes*, Phytochemistry **32** (6) (1993) 1519-1522.
17. Henry R. Athur, Phyllis D. S. Ko, Hee Tai Cheung - Triterpenes of *Lithocarpus* species, Phytochemistry **13** (1974) 2551-2557.
18. Trần Thị Thanh Thủy, Trần Đức Quân, Nguyễn Thị Hoàng Anh, Trần Văn Sung - Nghiên cứu thành phần hóa học cây Song môi tàu [*Milium sinensis* Finet et Gagnep.], họ Na (Annonaceae), Phần III, Oxoaporphin alkaloid, flavonoid và hoạt tính sinh học của chúng, Tạp chí Hóa học **47** (2009).
19. Zhizhen Zhang, Hala N. ElSohly, Melissa R. Jacob, David S. Pasco, Larry A. Walker, Alice M. Clark - New Sesquiterpenoids from the Root of *Guatteria multivenia*, J. Nat. Prod. **5** (2002) 856-859.
20. Chien-Huang Lin, Chuen-Mao Yang, Feng-Nien Ko, Yang-Chang Wu, Che-Ming Teng - Antimuscarinic action of liriodenine, isolated from *Fissistigma glaucescens*, in canine tracheal smooth muscle, Br. J. Pharmacol. **113** (1994) 1664-1670.

## SUMMARY

### STUDY ON CHEMICAL CONSTITUENTS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF *MILIUSA SINENSIS* Finet et Gagnep., (ANNONACEAE)

Eleven compounds were isolated from the n-hexane and the ethyl acetate extracts of *Milium sinensis* collected in Hoa Binh province. Their structures were elucidated by analysis of MS, NMR spectra and comparison with the published data. They are methoxy flavanones and methylated flavone: pinostrobin (**1**), 5-hydroxy-7,4'-dimethoxy flavanone (**2**), 5-hydroxy-6,7-dimethoxy flavanone (**3**), 5-hydroxy-7,8-dimethoxy flavanone (**4**), 3,5-dihydroxy-7,3',4'-trimethoxyflavone (**5**); two chalconoids: pashanone (**6**), dihydropashanone (**7**); one triterpene: 24-methylenecycloartane-3 $\beta$ ,21-diol (**8**); an oxoaporphine alkaloid: liriodenine (**9**), and stigmasterol (**10**),  $\beta$ -sitosterol glucoside (**11**). The bioactivities of the ethyl acetate extract as well as compounds **5** and **9** were reported.

Địa chỉ:

Nhận bài ngày 9 tháng 3 năm 2010

Viện Hóa học,

Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.