

## CÁC HỢP CHẤT ĐITECPENOIT PHÂN LẬP TỪ QUẢ CÂY NA BIỂN (*ANNONA GLABRA*) (Phần 1)

Nguyễn Thị Thu Hiền<sup>1,2</sup>, Phạm Hải Yến<sup>1</sup>, Dương Thị Dung<sup>1</sup>, Đan Thị Thúy Hằng<sup>1</sup>,  
Nguyễn Xuân Nhiệm<sup>1</sup>, Trần Minh Đức<sup>3</sup>, Ninh Khắc Bản<sup>1</sup>, Hoàng Lê Tuấn Anh<sup>1</sup>,  
Châu Văn Minh<sup>1</sup>, Phan Văn Kiệm<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

<sup>2</sup>Trường Đại học Mở - Địa chất

<sup>3</sup>Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam

Đền Tòa soạn 25-4-2015; Chấp nhận đăng 20-6-2015

### Abstract

Four kaurane diterpenoids, 16 $\beta$ ,17-dihydroxy-ent-kaurane (1), 16 $\beta$ ,17-dihydroxy-ent-kauran-19-al (2), 16 $\beta$ ,17-dihydroxy-ent-kauran-19-oic acid (3) and 16 $\alpha$ ,17-dihydroxy-ent-kaurane (4) were isolated from the methanol extract of the *Annona glabra* fruits by various chromatographic experiments. Their structures were characterized and revised by 1D-, 2D-NMR spectra, and ESI-MS, as well as in comparison with the reported values.

**Keywords.** *Annona glabra*, Annonaceae, kaurane diterpenoid.

### 1. MỞ ĐẦU

Cây na biển có tên khoa học là *Annona glabra* (Linn), thuộc họ Na (Annonaceae), chủ yếu mọc rải rác ở các vùng ven biển như Quảng Ninh, Hải Phòng đến Quảng Nam... và các tỉnh Miền Nam. Từ lâu dân gian đã dùng lá loài na biển để chữa tiêu chảy, kiết lỵ, trừ chấy. Thành phần hóa học của cây na biển được các nhà khoa học trên thế giới quan tâm nghiên cứu và xác định có chứa các ditecpenoit [1], axetogenin [2], ankaloit [3], phenyl propanoit vòng [4] và peptit vòng [5, 6]. Tuy nhiên, hiện nay có rất ít các công trình nghiên cứu trong nước về thành phần hóa học cũng như hoạt tính sinh học loài *A. glabra*. Bài báo này thông báo kết quả phân lập và xác định cấu trúc của bốn hợp chất thuộc khung kaurane từ dịch chiết metanol của quả cây na biển *A. glabra*. Cấu trúc hóa học của các hợp chất được xác định là 16 $\beta$ ,17-dihydroxy-ent-kauran (1), 16 $\beta$ ,17-dihydroxy-ent-kauran-19-al (2), 16 $\beta$ ,17-dihydroxy-ent-kauran-19-oic axit (3) và 16 $\alpha$ ,17-dihydroxy-ent-kauran (4) bằng các phương pháp phổ khối lượng ESI-MS và phổ cộng hưởng từ hạt nhân 1D và 2D-NMR.

### 2. THỰC NGHIỆM VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Mẫu thực vật

Mẫu quả cây na biển *Annona glabra* được thu hái vào tháng 5 năm 2013 tại thành phố Hồ Chí Minh. Tên khoa học được TS. Bùi Văn Thanh, Viện Sinh thái và Tài nguyên sinh vật giám định. Mẫu tiêu bản (AG1605) được lưu trữ tại Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

#### 2.2. Hóa chất, thiết bị

**Sắc ký lớp mỏng (TLC):** Thực hiện trên bản mỏng trắng sẵn DC-Alufolien 60 F254 (Merck 1,05715), RP18 F254s (Merck); phát hiện chất bằng đèn tử ngoại ở hai bước sóng 254 nm và 365 nm hoặc dùng thuốc thử là dung dịch H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10 % được phun đều lên bản mỏng, sấy khô rồi hơi nóng từ từ đến khi hiện màu.

**Sắc ký cột (CC):** Được tiến hành với chất hấp phụ là Silica gel pha thường và pha đảo. Silica gel pha thường có cỡ hạt là 0,040-0,063 mm (240-430 mesh). Silica gel pha đảo YMC (30-50  $\mu$ m, Fuji Silysia Chemical Ltd.).

**Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR):** Đo trên máy Bruker AM500 của Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

**Phổ khối lượng (LC-MS):** Đo trên máy Agilent 1100 của Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

### 2.3. Phân lập các hợp chất

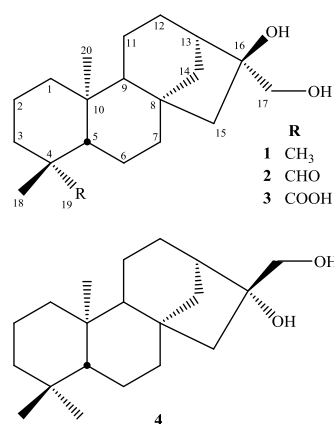
Quả loài na biển *A. glabra* được thái nhỏ, phơi khô, nghiền mịn thu được 4 kg bột khô. Bột này được ngâm chiết với metanol (3 lần x 5 lít) bằng thiết bị chiết siêu âm (ở 50 °C, mỗi lần 1 giờ). Các dịch chiết được gom lại, lọc qua giấy lọc và cất thu hồi dung môi dưới áp suất giảm thu được 300 g căn chiết metanol. Căn chiết này được hòa tan vào 2 lít nước cất và tiến hành chiết phân bố lần lượt với *n*-hexan và clorofoc. Các dịch chiết *n*-hexan, clorofoc được cất thu hồi dung môi dưới áp suất giảm thu được các phân đoạn *n*-hexan (AGH, 31,0 g), clorofoc (AGC, 150,0 g) và nước (AGW, 119,0 g).

Phân đoạn clorofoc AGC (150,0 g) được hòa tan bằng clorofoc, tẩm với silica gel (1/2,5, m/m), cất loại dung môi đến khô, nghiền mịn đưa lên cột sắc ký silica gel pha thường với hệ dung môi rửa giải gradient *n*-hexan/etyl axetat (100/1 → 1/100, v/v) thu được 5 phân đoạn AGC1, AGC2, AGC3, AGC4 và AGC5. Phân đoạn AGC2 tiếp tục được phân tách trên cột sắc ký silica gel pha thường với hệ dung môi rửa giải *n*-hexan/etyl axetat (4/1, v/v) kết hợp với với sắc ký cột silica gel pha đảo với hệ dung môi rửa giải bằng axeton/nước (3,5/1,0, v/v) thu được hợp chất **1** (321,0 mg) và **4** (51,0 mg). Phân đoạn AGC4 (19 g) tiếp tục được phân tách thành 4 phân đoạn AGC4A, AGC4B và AGC4C bằng sắc ký cột silica gel pha đảo với hệ dung môi rửa giải axeton/nước (5/1, v/v). Hợp chất **2** (7,0 mg) thu được sau khi tinh chế phân đoạn AGC4A (5 g) bằng cột sắc ký silica gel pha thường sử dụng hệ dung môi rửa giải diclorometan/axeton (5/1, v/v). Hợp chất **3** (10,0 mg) thu được sau khi tinh chế phân đoạn AGC4C (6 g) bằng cột sắc ký silica gel pha thường sử dụng hệ dung môi rửa giải diclorometan /metanol tỉ lệ (15/1, v/v).

**16β,17-Dihydroxy-ent-kaurane (1):** Tinh thể hình kim, không màu. Công thức phân tử C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub> (M = 306). <sup>1</sup>H-NMR δ<sub>H</sub>: 0,76 (1H, m, H<sub>a</sub>-1), 1,82 (1H, d, *J* = 12,0 Hz, H<sub>b</sub>-1), 1,41 (1H, m, H<sub>a</sub>-2), 1,63 (1H, m, H<sub>b</sub>-2), 1,12 (1H, m, H<sub>a</sub>-3), 1,46 (1H, m, H<sub>b</sub>-3), 0,77 (1H, m, H-5), 1,25 (1H, m, H<sub>a</sub>-6), 1,51 (1H, m, H<sub>b</sub>-6), 1,37 (2H, m, H-7), 1,12 (1H, m, H-9), 1,63 (1H, m, H<sub>a</sub>-11), 1,87 (1H, m, H<sub>b</sub>-11), 1,55 (1H, m, H<sub>a</sub>-12), 1,75 (1H, m, H<sub>b</sub>-12), 2,07 (1H, m, H-13), 0,99/1,99 (2H, br d, *J* = 12,0 Hz, H-14), 1,41 (2H, H-15), 3,38/3,46 (2H, d, *J* = 11,0 Hz, H-17); 0,84 (3H, s, H-18), 0,79 (3H, s, H-19), 1,02 (3H, s, H-20); <sup>13</sup>C-

NMR, xem bảng 1.

**16β,17-Dihydroxy-ent-kauran-19-al (2):** Tinh thể hình kim, không màu. Công thức phân tử C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>, (M = 320). <sup>1</sup>H-NMR δ<sub>H</sub>: 0,88 (1H, m, H<sub>a</sub>-1), 1,90 (1H, m, H<sub>b</sub>-1), 1,44 (1H, m, H<sub>a</sub>-2), 2,07 (1H, m, H<sub>b</sub>-2), 1,06 (1H, m, H<sub>a</sub>-3), 2,12 (1H, m, H<sub>b</sub>-3), 1,23 (1H, dd, *J* = 2,5 Hz; 12,5 Hz, H-5), 1,59 (H, m, H<sub>a</sub>-6), 1,63 (1H, m, H<sub>b</sub>-6), 1,52 (2H, m, H-7), 1,16 (1H, br s, H-9), 1,72 (1H, m, H<sub>a</sub>-11), 1,89 (1H, m, H<sub>b</sub>-11), 1,49 (1H, m, H<sub>a</sub>-12), 1,84 (1H, m, H<sub>b</sub>-12), 2,08 (1H, H-13), 1,13 (1H, m, H<sub>a</sub>-14), 2,00 (1H, dd, *J* = 2,0 Hz; 12,0 Hz, H<sub>b</sub>-14), 1,45 (2H, s, H-15), 3,32/3,43 (2H, d, *J* = 11,5 Hz, H-17), 1,00 (3H, s, H-18), 9,75 (1H, d, *J* = 1,5 Hz, H-19), 0,93 (3H, s, H-20); <sup>13</sup>C-NMR, xem bảng 1.



Hình 1: Cấu trúc hoá học của 1-4

**16β,17-Dihydroxy-ent-kauran-19-oic axit (3):** Tinh thể hình kim, không màu. Công thức phân tử C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (M = 336). <sup>1</sup>H-NMR δ<sub>H</sub>: 1,21 (3H, s, H-20), 1,34 (3H, s, H-18), 3,77/3,84 (2H, d, *J* = 10,5 Hz, H-17); <sup>13</sup>C-NMR, xem bảng 1.

**16α,17-Dihydroxy-ent-kauran (4):** Tinh thể hình kim, không màu. Công thức phân tử C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>, (M = 306). <sup>1</sup>H-NMR δ<sub>H</sub>: 0,80 (3H, s, H-19), 0,84 (3H, s, H-18), 1,01 (3H, s, H-20), 3,65/3,77 (2H, d, *J* = 11,0 Hz, H-17); <sup>13</sup>C-NMR, xem bảng 1.

### 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Phổ <sup>1</sup>H-NMR của **1** xuất hiện tín hiệu của 3 nhóm methyl tại δ<sub>H</sub> 0,79 (3H, s), 0,84 (3H, s), 1,02 (3H, s) và tín hiệu của proton oxymetylen tại δ<sub>H</sub> 3,38 (1H, d, *J* = 11,0 Hz) và 3,46 (1H, d, *J* = 11,0 Hz). Trên phổ <sup>13</sup>C-NMR và DEPT của hợp chất **1** xuất hiện tín hiệu của 20 cacbon, bao gồm 3 nhóm methyl bậc 4 [δ<sub>C</sub> 17,57 (C-20), δ<sub>C</sub> 21,60 (C-19) và δ<sub>C</sub> 33,60 (C-18)], 1 nhóm oxymetylen tại δ<sub>C</sub> 69,90 (C-17), 1 cacbon bậc ba nối với nguyên tử oxi tại δ<sub>C</sub> 79,82. Các dữ liệu phổ trên gọi ý đây là một diterpenoid khung

kaurane có 2 nhóm hydroxyl. Tra cứu và so sánh các dữ liệu đã công bố cho thấy số liệu phổ của hợp chất này phù hợp với số liệu phổ của 16 $\beta$ ,17-dihydroxy-*ent*-kaurane [7].

Các proton liên kết trực tiếp với cacbon thông qua các tương tác trên phổ HSQC. Các tương tác HMBC giữa H-18 ( $\delta_H$  0,84) và H-19 ( $\delta_H$  0,79) với các tín hiệu cacbon  $\delta_C$  42,10 (C-3), 33,27 (C-4), 56,21 (C-5) khẳng định vị trí của 2 nhóm methyl này

tại C-4; các tương tác HMBC giữa H-20 ( $\delta_H$  1,02) với các tín hiệu cacbon  $\delta_C$  40,45 (C-1), 56,21 (C-5), 57,06 (C-9), 39,43 (C-10) gợi ý vị trí của nhóm methyl này tại C-10. Vị trí 2 nhóm hydroxyl tại C-16 và C-17 được khẳng định lại nhờ tương tác HMBC giữa proton tại  $\delta_H$  3,38 và 3,46 (H-17) với các tín hiệu cacbon tại  $\delta_C$  79,82 (C-16), 40,89 (C-13) và 52,84 (C-15).

Bảng 1: Dữ kiện phổ NMR của **1-4** và các hợp chất tham khảo

C	<b>1</b>		<b>2</b>		<b>3</b>		<b>4</b>	
	$\delta_C^{\dagger}$	$\delta_C^a$	$\delta_C^{\ddagger}$	$\delta_C^b$	$\delta_C^{\S}$	$\delta_C^c$	$\delta_C^*$	$\delta_C^a$
1	41,4	40,45	41,8	41,02	41,2	41,16	42,0	42,02
2	18,7	18,82	18,8	19,47	19,9	19,85	18,2	18,28
3	42,0	42,10	34,2	35,28	38,8	38,73	42,0	42,06
4	33,2	33,27	48,4	49,84	44,0	43,91	33,4	33,26
5	56,1	56,21	56,5	57,90	57,1	57,07	56,1	56,17
6	20,0	20,05	19,6	20,71	22,5	22,48	20,5	20,45
7	<b>38,2</b>	<b>41,93</b>	39,4	43,08	42,6	42,50	37,2	37,31
8	43,5	43,58	43,3	44,69	43,9	43,96	44,6	44,75
9	56,9	57,06	55,4	57,19	56,8	56,72	56,7	56,72
10	39,3	39,43	39,7	40,65	40,1	40,07	39,4	39,38
11	18,6	18,64	18,3	19,82	19,5	19,43	18,3	18,59
12	26,7	26,76	26,5	27,77	27,6	27,57	26,3	26,32
13	<b>52,6</b>	<b>40,89</b>	40,6	42,20	41,7	41,67	45,5	45,51
14	<b>40,4</b>	<b>38,32</b>	38,3	39,41	38,6	38,58	40,4	40,33
15	<b>56,1</b>	<b>52,84</b>	52,3	53,09	53,5	53,38	53,4	53,39
16	79,7	79,82	79,8	80,74	79,8	79,81	81,6	81,89
17	69,7	69,90	69,7	70,61	70,5	70,49	66,2	66,38
18	33,6	33,60	24,2	24,57	29,4	29,37	33,4	33,56
19	21,5	21,60	206,0	207,87	180,2	180,18	21,5	21,55
20	17,6	17,57	16,3	16,85	16,0	15,96	17,7	17,72

<sup>a</sup>đo trong CDCl<sub>3</sub>, <sup>b</sup>CD<sub>3</sub>OD, <sup>c</sup>C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, <sup>†</sup> $\delta_C$  của 16 $\beta$ ,17-dihydroxy-*ent*-kaurane trong CDCl<sub>3</sub> [7], <sup>‡</sup> $\delta_C$  số liệu phổ của 16 $\beta$ ,17-dihydroxy-*ent*-kauran-19-al trong CD<sub>3</sub>OD [8], <sup>§</sup> $\delta_C$  của 16 $\beta$ ,17-dihydroxy-*ent*-kauran-19-oic acid trong CDCl<sub>3</sub> [8], <sup>\*</sup> $\delta_C$  của 16 $\alpha$ ,17-dihydroxy-*ent*-kaurane trong CDCl<sub>3</sub> [7].

Cấu hình  $\beta$  của nhóm hydroxyl tại C-16 được xác định bằng cách so sánh giá trị độ chuyển dịch hóa học cacbon của hợp chất **1** tại C-16, C-17 với các số liệu tương ứng của hợp chất 16 $\beta$ ,17-dihydroxy-*ent*-kaurane. Các vị trí của cacbon trong phân tử được xác định chi tiết bởi kết hợp phổ 1D và 2D-NMR. Độ chuyển dịch hóa học <sup>13</sup>C-NMR của **1** có sự sai khác với số liệu công bố trong tài liệu tham khảo [7] của hợp chất 16 $\beta$ ,17-dihydroxy-*ent*-kaurane ở các vị trí C-7, C-13, C-14 và C-15. Giá trị  $\delta_C$  của C-7 và C-14 trong tài liệu tham khảo cần đổi chỗ cho nhau dựa trên tương tác HSQC H-14 ( $\delta_H$  0,99 và 1,99)/C-14 ( $\delta_C$  38,32), H-14 lại có

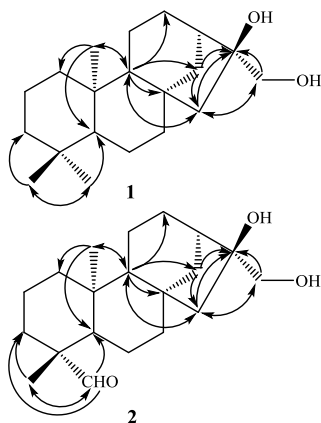
tương tác HMBC với C-16 ( $\delta_C$  79,82). Độ chuyển dịch hóa học tại C-13, C-15 được xác định bởi tương tác HMBC giữa H-17 ( $\delta_H$  3,38 và 3,46) với C-13 ( $\delta_C$  40,89) và C-15 ( $\delta_C$  52,84). Từ tất cả các phân tích nêu trên, hợp chất **1** được xác định là 16 $\beta$ ,17-dihydroxy-*ent*-kaurane [7].

Phổ khối lượng ESI-MS của hợp chất **2** xuất hiện pic ion phân tử tại  $m/z$  343,2 [M+Na]<sup>+</sup>, cùng với các dữ kiện thu được trên phổ NMR cho phép xác định công thức phân tử của **2** là C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>, (M = 320). Phổ <sup>1</sup>H-NMR của **2** xuất hiện tín hiệu của 2 nhóm methyl bậc 4 tại  $\delta_H$  0,93 (3H, s), 1,00 (3H, s) và tín hiệu của 1 proton anđehit tại  $\delta_H$  9,75 (1H, d,  $J$  = 1,5 Hz). Phân

tích phổ  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  và DEPT của **2** cũng tương tự như **1** cho thấy đây cũng là một hợp chất dạng diterpenoit khung kaurane.

Phân tích phổ HSQC cho phép gán độ chuyển dịch hóa học của các proton với cacbon tương ứng. Các tương tác HMBC giữa H-18 ( $\delta_{\text{H}}$  1,00)/H-19 ( $\delta_{\text{H}}$  9,75) với C-3 ( $\delta_{\text{C}}$  35,28), C-4 ( $\delta_{\text{C}}$  49,84), C-5 ( $\delta_{\text{C}}$  57,90) cho phép xác định nhóm methyl và andehit tại C-4; tương tác giữa H-20 ( $\delta_{\text{H}}$  0,93) với các cacbon  $\delta_{\text{C}}$  41,02 (C-1),  $\delta_{\text{C}}$  57,90 (C-5),  $\delta_{\text{C}}$  57,19 (C-9) và 40,65 (C-10) gợi ý sự có mặt nhóm methyl tại C-10. Như vậy **2** có cấu trúc tương tự **1** nhưng nhóm methyl C-19 được thay thế bằng nhóm andehit. Sự phù hợp về dữ kiện phổ của **2** với tài liệu đã công bố cùng với các phân tích nêu trên khẳng định hợp chất **2** là 16 $\beta$ ,17-dihydroxy-*ent*-kauran-19-al [8].

Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  và phổ DEPT của **3** gần tương tự như các phổ tương ứng của **2** ngoại trừ việc xuất hiện tín hiệu cacbon bậc bốn ở vùng trường thấp ( $\delta_{\text{C}}$  180,18) đặc trưng cho sự có mặt của nhóm axit cacboxylic thay cho các tín hiệu của nhóm andehit của **2** ( $\delta_{\text{C}}$  207,87/ $\delta_{\text{H}}$  9,75) đã bị mất.



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

Từ các kết quả phân tích phổ NMR thu được và so sánh với tài liệu tham khảo, hợp chất **3** được xác định là 16 $\beta$ ,17-dihydroxy-*ent*-kauran-19-oic axit [8].

Phổ  $^1\text{H-}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  và DEPT của **4** tương tự như của **1** với xuất hiện tín hiệu của 3 nhóm methyl bậc 4 [ $\delta_{\text{C}}$  17,72 (C-20)/ $\delta_{\text{H}}$  1,01 (H-20);  $\delta_{\text{C}}$  21,55 (C-19)/ $\delta_{\text{H}}$  0,80 (H-19) và  $\delta_{\text{C}}$  33,56 (C-18)/ $\delta_{\text{H}}$  0,84 (H-

18)]; 1 nhóm oxymetylen tại  $\delta_{\text{C}}$  66,38 (C-17)/ $\delta_{\text{H}}$  3,65 (H-17a), 3,77 (H-17b) và 1 tín hiệu cacbon bậc bốn tại 81,89. Dễ dàng nhận thấy sự khác nhau về độ chuyển dịch hóa học của C-13 ( $\delta_{\text{C}}$  45,51), C-16 ( $\delta_{\text{C}}$  81,89) và C-17 ( $\delta_{\text{C}}$  66,38) ở **4** so với ở **1**: C-13 ( $\delta_{\text{C}}$  40,89), C-16 ( $\delta_{\text{C}}$  79,82) và C-17 ( $\delta_{\text{C}}$  69,90) đã gợi ý sự khác nhau về cấu hình tại C-16. Sự phù hợp về số liệu phổ NMR của **4** với tài liệu đã công bố [7] cùng với các phân tích phổ nêu trên khẳng định hợp chất **4** là 16 $\alpha$ ,17-dihydroxy-*ent*-kaurane [7], một đồng phân của **1**.

**Lời cảm ơn.** Công trình được hoàn thành với sự tài trợ kinh phí của Đề tài cấp Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (VAST 04.04.13-14).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. C. -Y. Chen, F. -R. Chang, C. -P. Cho, Y. -C. Wu. Ent-Kaurane Diterpenoids from *Annona glabra*, J. Nat. Prod., **63**, 1000-1003 (2000).
2. T. Gallardo, R. Aragón, J. Tormo, M. A. Blázquez, M. C. Zafra-Polo, D. Cortes. Acetogenins from *Annona glabra* seeds, Phytochemistry, **47**, 811-816 (1998).
3. S. -F. Tsai, S. -S. Lee. Characterization of Acetylcholinesterase Inhibitory Constituents from *Annona glabra* Assisted by HPLC microfractionation, J. Nat. Prod., **73**, 1632-1635 (2010).
4. X. -X. Liu, E. Pilarinou, J. L. McLaughlin. Pondaplin: A novel cyclic prenylated phenylpropanoid from *Annona glabra*, Tetrahedron Lett., **40**, 399-402 (1999).
5. C. -M. Li, N. -H. Tan, Q. Mu, H. -L. Zheng, X. -J. Hao, H.-L. Liang, J. Zhou. Cyclopeptides from the seeds of *Annona glabra*, Phytochemistry, **47**, 1293-1296 (1998).
6. C. -M. Li, N. -H. Tan, H. -L. Zheng, Q. Mu, X. -J. Hao, Y. -N. He, J. Zhou. Cyclopeptides from the seeds of *Annona glabra*, Phytochemistry, **50**, 1047-1052 (1999).
7. T. E. Joseph, I. G. Alexander, G. W. Peter. Chemistry in the annonaceae, XXIV. Kaurane and kaur-16-ene diterpenes from the stem bark of *Annona reticulata*, J. Nat. Prod., **50**, 5 (1987).
8. Y. -C. Wu, Y. -C. Hung, F. -R. Chang, M. Cosentino, H. -K. Wang, K. -H. Lee. Identification of *ent*-16 $\beta$ ,17-Dihydroxykauran-19-oic Acid as an Anti-HIV Principle and Isolation of the New Diterpenoids Annosquamosins A and B from *Annona squamosa*, J. Nat. Prod., **59**, 635-637 (1996).

Liên hệ: Phan Văn Kiệm

Viện Hóa sinh biển

Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Số 18, Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội

E-mail: phankiem@vast.ac.vn.