

NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HOÁ HỌC CÂY XÍCH THỢC (*PAEONIA VEITCHII* LYNCH. VAR *BERESOWSKII*)

Đến Tòa soạn 28-3-2007

PHẠM HẢI YẾN¹, PHAN VĂN KIÊM¹, LÊ NGỌC THANH²
NGUYỄN XUÂN NHIỆM¹, CHÂU VĂN MINH¹

¹Viện Hoá học các Hợp chất Thiên nhiên, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Trường Đại học Bách Khoa Hà Nội

SUMMARY

From the methanolic extract of the roots of *Paeonia veitchii* Lynch. var *beresowskii* Shiff paeoniflorin (1), benzoylpaeoniflorin (2), gallic acid (3), gallic acid methyl ester (4), salicinol (5), isosalicin (6), benzoic acid (7), tianshic acid (8) were isolated by various chromatography methods. Their chemical structures were identified by NMR spectroscopic data. This is the first report of 5, 6 and 8 from family Ranunculaceae.

Key words: *Paeonia veitchii*, salicinol, isosalicin, *Paeniaceae*.

I - MỞ ĐẦU

Cây xích thược có tên khoa học là *Paeonia veitchii* Lynch. var *beresowskii* Shiff (*Paeniaceae*) có nguồn gốc ở vùng Đông Á gồm Trung Quốc, Nhật Bản, Triều Tiên. Những năm 1970, cây được di thực trồng ở Sa Pa. Những nghiên cứu về thành phần hoá học cho thấy rễ cây chứa chủ yếu là paeoniflorin với hàm lượng khoảng 2% rễ khô, ngoài ra còn có paeonol và một monotecpen glycosid thu được bằng cách xử lý paeoniflorin với kali cacbonat trong metanol. Theo Đỗ Huy Bích và cs [1] paeoniflorin có tác dụng ức chế thần kinh, chống co thắt và chống viêm mà ít độc. Paeoniflorin có tác dụng chống viêm rõ rệt trên mô hình gây phù bàn chân chuột cống trắng. Trong y học cổ truyền, xích thược được dùng để trị các bệnh đau tức ngực, chảy máu dưới da, viêm tắc động mạch, viêm màng phổi do lao, xơ gan, viêm nha chu, mụn nhọt v.v. Trong y học cổ truyền Trung Quốc, xích thược còn được dùng làm thuốc giảm đau, cầm máu và kháng

khuẩn, và là một thành phần trong chế phẩm thuốc Trung Quốc điều trị bệnh ung thư và tim mạch [1]. Bài báo này thông báo kết quả nghiên cứu thành phần hoá học của cây thuốc quý này. Bằng các phương pháp sắc ký, 8 hợp chất đã được phân lập từ dịch chiết metanol của rễ cây là paeoniflorin (1), benzoyl paeoniflorin (2), axit galic (3), metyl galat (4), salicinol (5), isosalicinol (6), axit benzoic (7) và axit tianshic (8). Cấu trúc của chúng được xác định bằng các phương pháp phổ.

II - THỰC NGHIỆM VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Phương pháp chung

a) Phương pháp phân lập các hợp chất

Sắc ký lớp mỏng (TLC): Sắc ký lớp mỏng điều chế được thực hiện trên bản mỏng trắng sẵn DC-Alufolien 60 F₂₅₄ (Merck 1,05715), RP₁₈ F_{254s} (Merck). Phát hiện chất bằng đèn tử ngoại ở hai bước sóng 254 nm và 368 nm hoặc dùng

thuốc thử □ dung dịch H₂SO₄ 10% được phun đều lên bản mỏng, sấy khô rồi hơ nóng trên bếp điện từ từ đến khi hiện m□u.

Sắc ký cột (CC): Sắc ký cột được tiến hành với chất hấp phụ □ silica gel pha thường □ pha đảo. Silica gel pha thường có cỡ hạt □ 0,040 - 0,063 mm (240 - 430 mesh). Silica gel pha đảo ODS hoặc YMC (30-50 μm, Fujisilica Chemical Ltd.).

b) Phương pháp xác định cấu trúc hoá học của các hợp chất

- *Điểm nóng chảy (Mp)* được đo trên máy Kofler micro-hotstage

- *Độ quay cực [α]_D* được đo trên máy JASCO DIP-1000 KUY polarimeter

- *Phổ khối lượng (ESI-MS)*: Phổ khối lượng phun mù điện tử (Electrospray Ionization mass spectra) được đo trên máy AGILENT 1100 LC-MSD Trap

- *Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR)*: ¹H-NMR (500 MHz) và ¹³C-NMR (125 MHz) được đo trên máy Bruker AM500 FT-NMR Spectrometer.

2. Mẫu thực vật

Rễ cây xích thược được thu hái tại Sa Pa vào tháng 5 năm 2006 và được TS Trần Huy Thái, Viện Sinh Thái và Tài nguyên Sinh vật, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam giám định tên khoa học.

3. Phân lập các hợp chất

Rễ cây xích thược (0,5 kg) được rửa sạch, phơi khô, nghiền nhỏ thành bột và chiết với metanol thu được 15 g dịch cô metanol. Bổ sung 1 lít nước vào dịch cô này và chiết lần lượt với hexan, clorofoc, etyl axetat và *n*-butanol. Sau khi loại dung môi thu được các dịch cô hexan (1,0 g), clorofoc (2,5 g), etyl axetat (4,5 g) và *n*-butanol (5,0 g). Hợp chất **1** (850 mg) và **2** (210 mg) thu được dưới dạng chất rắn có màu trắng từ cặn *n*-butanol sau khi tiến hành phân lập trên sắc ký cột nhắc lại. Hợp chất **3** (114 mg), **4** (70 mg), **5** (21 mg), **6** (9,0 mg) và **7** (35 mg) thu được dưới dạng chất rắn không màu từ cặn chiết etyl axetat. Từ phân đoạn dịch chiết clorofoc,

sau khi phân lập bằng sắc ký cột lặp lại thu được 10,0 mg hợp chất **8** dưới dạng chất dầu không màu.

Paeoniflorin (1) (C₂₃H₂₈O₁₁); Nhiệt độ nóng chảy 153-154°C; độ quay cực: [α]_D²⁵ -31°; (MeOH, *c*: 1,0); *ESI-MS m/z*: 481,1 [M+H]⁺, 503,1 [M+Na]⁺, 479 [M-H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ_H: 2,20 (1H, d, *J* = 13,0 Hz, H_a-3), 1,82 (1H, dd, *J* = 13,0, 2,0 Hz, H_b-3), 2,60 (1H, dd, *J* = 1,5, 6,5 Hz, H-5), 1,96 (d, *J* = 10,5 Hz, H_a-6), 2,51 (dd, *J* = 10,5, 6,5 Hz, H_b-6), 4,73 (2H, s, H-8), 5,45 (1H, s, H-9), 1,38, 3H, s, H-10), 4,65 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, H-1'), 3,27 (1H, dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, H-2'), 3,41 (H-3'), 3,42 (H-4'), 3,62 (1H, ddd, *J* = 9,0, 7,0, 2,0 Hz, H-5'), 4,51 (1H, dd, *J* = 7,0, 12,0 Hz, H_a-6'), 4,65 (1H, dd, *J* = 12,0, 2,0 Hz, H_b-6'), 8,07 (2H, m, H-2'' và H-6''), 7,48 (2H, m, H-3'' và H-5''), 7,62 (1H, m, H-4''); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ_C: 89,34 (s, C-1), 87,23 (s, C-2), 44,53 (t, C-3), 106,38 (s, C-4), 43,96 (d, C-5), 23,42 (t, C-6), 72,22 (s, C-7), 61,79 (t, C-8), 102,29 (d, C-9), 19,60 (q, C-10), 100,18 (d, C-1'), 75,00 (d, C-2'), 77,92 (d, C-3'), 71,73 (d, C-4'), 78,04 (d, C-5'), 62,88 (t, C-6'), 131,19, (s, C-1''), 130,77, (d, C-2'', C-6''), 129,62, (d, C-3'', C-5''), 134,40, (d, C-4'') và 167,98, (s, C-7'').

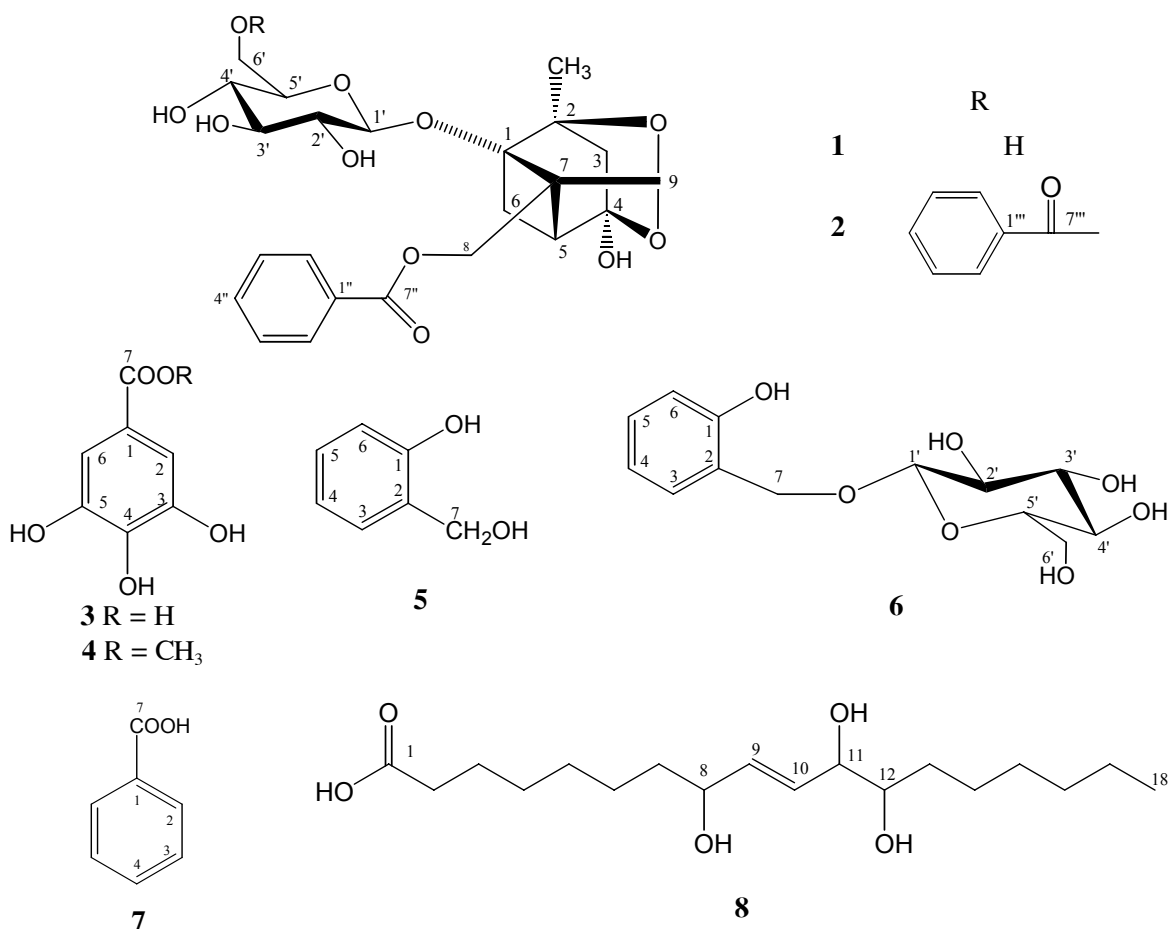
Benzoylpaeoniflorin (2) (C₃₀H₃₂O₁₂); Nhiệt độ nóng chảy: 127 - 128°C; độ quay cực: [α]_D²⁵ -12,9° (MeOH, *c*: 1,0); *ESI-MS m/z*: 585,1 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ_H: 1,86 (1H, d, *J* = 12,3 Hz, H_a-3), 1,72 (1H, dd, *J* = 12,3 Hz, H_b-3), 2,52 (1H, d, *J* = 6,9 Hz, H-5), 1,82 (1H, d, *J* = 10,5 Hz, H_a-6), 2,48 (1H, dd, *J* = 10,5, 7,0, H_b-6), 4,73 (2H, s, H-8), 5,40 (1H, s, H-9), 1,25 (3H, s, H-10), 4,58 (1H, d, *J* = 8,0, H-1'), 3,27 (1H, dd, *J* = 8,0, 8,0, H-2'), 3,40 (H-3'), 3,40 (H-4'), 3,62 (1H, ddd, *J* = 9,0, 7,0, 2,0, H-5'), 4,51 (1H, dd, *J* = 7,0, 12,0 Hz, H_a-6'), 4,65 (1H, dd, *J* = 12,0, 2,0 Hz, H_b-6'), 8,08 (4H, m, H-2'', H-6'', H-2''', H-6'''), 7,48 (4H, m, H-3'', H-5'', H-3''', H-5'''), 7,61 (2H, m, H-4'' và H-4'''). ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ_C: 89,27 (C-1), 87,04 (C-2), 44,41 (C-3), 106,19 (C-4), 43,79 (C-5), 23,00 (C-6), 72,02 (C-7), 61,59 (C-8), 102,19 (C-9), 19,53 (C-10), 100,01 (C-1'),

74,92 (C-2'), 77,83 (C-3'), 71,94 (C-4'), 75,17 (C-5'), 65,12 (C-6'), 131,67 (C-1''), 130,64 (C-2'', C-6''), 129,68 (C-3'', C-5''), 134,37 (C-4''), 167,61 (C-7''), 131,16 (C-1'''), 130,52 (C-2''', C-6'''), 129,59 (C-3''', C-5'''), 134,44, (C-4''') v □ 167,94 (C-7''').

Axit galic (3) (C₇H₆O₅); Nhiệt độ nóng chảy 235-237°C; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ_H: 7,08 (2H, s, H-2 và H-6); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ_C:

170,30 (C-7), 121,96 (C-1), 110,35 (C-2, C-6), 139,56 (C-3, C-5) và 146,30 (C-4).

Metyl galat 4 (C₈H₈O₅); Nhiệt độ nóng chảy 156-157°C; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ_H: 7,06 (2H, s, H-2 và H-6), 3,82 (3H, s, OCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ_C: 169,02 (C-7), 121,48 (C-1), 110,07 (C-2, C-6), 139,71 (C-3, C-5), 146,41 (C-4) và 52,24 (OCH₃).



Hình 1: Cấu trúc hoá học của 1 - 8

Salicininol (5) (C₇H₈O₂); nhiệt độ nóng chảy 86 - 87°C; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ_H: 7,11 và 6,82 (4H, m, H-3, H-4, H-5 và H-6) và 4,72 (2H, s, H-7); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ_C: 155,61 (C-1), 126,15 (C-2), 128,43 (C-3), 119,93 (C-4), 129,05 (C-5), 115,82 (C-6) và 62,72 (C-7).

Isosalicin (6) (C₁₃H₁₈O₇); nhiệt độ nóng chảy 66 - 67°C; độ quay cực: [α]_D²⁵ -45° (MeOH, c 1,0); ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ_H: 7,36 (1H, d, J = 8,0 Hz, H-3), 6,81 (1H, m, H-4), 6,83 (1H, m, H-6), 7,14 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz, H-5), 4,76 (1H, d, J = 11,6 Hz, H_a-7), 4,95 (1H, d, J = 11,5 Hz, H_b-7), 4,42 (1H, d, J =

7,5 Hz, H-1'), 3,31 (1H, dd, $J = 7,5, 8,0$ Hz, H-2'), 3,38 (2H, m, H-3', H-5'), 3,25 (1H, m, H-4'), 3,72 (1H, dd, $J = 2,0, 12,0$ Hz, H_a-6') và 3,92 (1H, dd, $J = 5,5, 12,0$ Hz, H_b-6). ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ_C: 156,57 (C-1), 125,17 (C-2), 131,05 (C-3), 120,55 (C-4), 130,09 (C-5), 116,34 (C-6), 67,85 (C-7), 103,51 (C-1'), 71,68 (C-2'), 78,05 (C-3'), 74,14 (C-4'), 78,07 (C-5') và 62,79 (C-6').

Axit benzoic (7) (C₉H₁₀O₃); nhiệt độ nóng chảy 52-53°C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,12 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, H-2, H-6), 7,60 (1H, dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz), 7,46 (2H, dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, H-3, H-5). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C: 172,46 (s, C-7), 133,83 (C-4), 130,24 (C-2, C-6), 129,37 (C-1) và 128,50 (C-3, C-5).

Axit tianshic (8) (C₁₈H₃₄O₅); nhiệt độ nóng chảy 102-103°C; [α]_D²⁵ -18,0° (MeOH, c 1,0); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H: 5,72 (1H, dd, $J = 15,6, 5,4$ Hz, H-10), 5,68 (1H, dd, $J = 15,6, 6,0$ Hz, H-9), 4,06 (1H, m, H-8), 3,92 (1H, t, $J = 6,0$ Hz, H-11), 3,42 (1H, m, H-12), 2,24 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, H-2), 1,48-1,60 (6H, H-3, H-6, H-7), 1,35 (14H, H-4, H-5, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17) và 0,92 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, H-18); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C: 179,94 (C-1), 36,83 (C-2), 26,45 (C-3), 30,42 (C-4), 30,45 (C-5), 26,56 (C-6), 38,34 (C-7), 73,01 (C-8), 131,08 (C-9), 136,56 (C-10), 76,51 (C-11), 75,78 (C-12), 33,60 (C-13), 26,79 (C-14), 30,57 (C-15), 33,09 (C-16), 23,67 (C-17) và 14,41 (C-18).

III - KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Hợp chất **1** nhận được dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. Phổ ¹H-NMR của **1** xuất hiện vùng tín hiệu của một vòng thơm thế mono tại δ 7,48 - 8,08 (5H), một phân tử đường được nhận biết bởi các tín hiệu tại δ 4,65 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 3,27-3,62 (4H) của 4 proton của bốn nhóm metin nối với oxi, hai proton của nhóm oximetylen tại δ 4,51 (2H, dd, $J = 7,0, 12,0$ Hz) và 4,65 (dd, $J = 12,0, 2,0$ Hz). Ngoài ra, trên phổ cũng xuất hiện tín hiệu tại δ 5,45 (1H, s), 2,60 (1H, dd, $J = 1,5, 6,5$ Hz) của hai nhóm

metin. Hai nhóm metylen được xác định bởi các cặp tín hiệu tại δ 2,20 (1H, d, $J = 13,0$ Hz)/1,82 (1H, dd, $J = 13,0, 2,0$ Hz) và δ 1,96 (d, $J = 10,5$ Hz)/ 2,51 (dd, $J = 10,5, 6,5$ Hz). Nhóm methyl duy nhất được nhận biết bởi tín hiệu singlet tại δ 1,38. Phổ ¹³C-NMR của hợp chất này xuất hiện các tín hiệu của vòng benzoyl tại δ 131,19 (C), 130,77 (CH), 129,62 (CH), 134,40 (C) và 167,98 (C=O), trong đó hai cặp tín hiệu tại δ 130,77 (CH), 129,62 (CH) có cường độ cao gấp đôi các tín hiệu CH khác. Các tín hiệu của phân tử đường tại δ 100,18, 75,00, 77,92, 71,73, 78,04 và 62,88 hoàn toàn phù hợp với các giá trị của đường glucopyranose. Trên phổ ¹³C-NMR còn có 10 tín hiệu khác tương ứng với khung monotepen cơ bản của các hợp chất thuộc chi *Paeonia* [2]. Bằng các phổ HSQC và HMBC, độ dịch chuyển hoá học của các proton và cacbon được xác định. Nhóm benzoyl được khẳng định nối với C-8 bằng liên kết este xác định bởi tương tác HMBC của H-8 với C-7". Tương tác của H-1' của phân tử đường với C-1 trên phổ HMBC chứng tỏ phân tử đường này được nối với C-1. Sự phù hợp về giá trị phổ NMR của **1** với các giá trị tương ứng của benzoylpaeoniflorin [2] (ngoại trừ tín hiệu tại C-6' của benzoylpaeoniflorin bởi nhóm benzoyl thứ hai nối với đường tại C-6'), và phù hợp hoàn toàn với các giá trị phổ của paeoniflorin [3] cùng với sự xuất hiện các pic m/z : 481,1 [M+H]⁺, 503,1 [M+Na]⁺ (positive), 479 [M-H]⁻ (negative) trên phổ khối lượng (ESI-MS) tương ứng với công thức phân tử C₂₃H₂₈O₁₁ khẳng định hợp chất **1** là paeoniflorin, một hợp chất chính đã biết đến trong rễ cây *P. veitchii* [1] và *P. suffricosa* [2].

Các phổ NMR của **2** rất tương tự như các phổ tương ứng của **1**, ngoại trừ sự xuất hiện thêm các tín hiệu của một nhóm benzoyl thứ hai. Nhóm này được khẳng định là nối với C-6' của phân tử đường thông qua liên kết este bởi sự xuất hiện tương tác HMBC của H-6' với C-7", cũng như sự dịch chuyển về phía trường thấp hơn của tín hiệu nhóm oximetylen tại C-6" (δ 65,12). Kết quả so sánh các giá trị phổ NMR của **2** với benzoylpaeoniflorin cho sự phù hợp hoàn toàn [3] và được kiểm tra chi tiết bằng các

phổ HSQC và HMBC. Hơn nữa phổ khối lượng (ESI-MS) xuất hiện pic ion m/z 585,1 $[M+H]^+$ tương ứng với công thức phân tử $C_{30}H_{32}O_{12}$ của benzoylpaeoniflorin, một hợp chất có mặt trong các loài *Paeonia* [3].

Phổ 1H -NMR của **3** đo trong CD_3OD chỉ xuất hiện một vạch singlet duy nhất của vòng thơm tại δ 7,08 (2H) chứng tỏ vòng benzen đã thế 4 vị trí và có trục đối xứng bậc hai. Phổ ^{13}C -NMR chỉ xuất hiện 4 tín hiệu của vòng benzen δ 121,96 (C-1), 110,35 (C-2, C-6), 139,56 (C-3, C-5) và 146,30 (C-4) và một tín hiệu của nhóm cacboxylic liên hợp với vòng thơm tại δ 170,30 (C-7). Dữ kiện phổ này phù hợp với cấu trúc của axit gallic, một hợp chất đã được phân lập từ cây *P. lactiflora* và có hoạt tính kháng khuẩn mạnh [4].

Phổ NMR của **4** khá tương tự như các phổ của **3**. Ngoài tín hiệu singlet δ 7,06 (2H, s, H-2 và H-6) trên phổ 1H -NMR với cường độ tích phân là 2H của hai proton của vòng thơm còn xuất hiện thêm tín hiệu của một nhóm metoxi tại δ 3,82 (3H, s, OCH_3). Trên phổ ^{13}C -NMR, ngoài 7 tín hiệu tại δ 169,02 (s, C-7), 121,48 (s, C-1), 110,07 (d, C-2, C-6), 139,71 (s, C-3, C-5) và 146,41 (s, C-4) còn có tín hiệu của nhóm metoxi tại δ 52,24 (OCH_3). Kết quả này cho thấy đây là dẫn xuất metyl este của hợp chất **3** và chính là metyl galat, một hợp chất có hoạt tính ức chế quá trình phiên mã ngược và đã được phân lập từ cây *P. lactiflora* [4].

Phổ 1H -NMR của **5** xuất hiện tín hiệu của 4 proton của một vòng benzen thế octo tại δ 7,11 (2H, m) và 6,82 (2H, m), ngoài ra còn tín hiệu đơn của nhóm metylen nối với oxi tại δ 4,72. Trên phổ ^{13}C -NMR của **5**, các tín hiệu của vòng benzen được xác định tại δ 155,61, 126,15, 128,43, 119,93, 129,05, và 115,82. Tín hiệu tại δ 62,72 được xác định là của nhóm $-CH_2-OH$. Những dữ kiện phổ nêu trên hoàn toàn phù hợp với cấu trúc của 2-hydroxybenzoyl ancon hay là salicinol, một hợp chất được biết đến với hoạt tính kháng viêm mạnh [5].

Các phổ NMR của **6** gần tương tự với các phổ tương ứng của **5** ngoại trừ sự xuất hiện thêm các tín hiệu của đường glucozơ. Điều này cho

thấy đây là một dẫn xuất glycosit của salicinol. Tín hiệu của cacbon anome tại δ 103,51, tín hiệu của nhóm oximetylen tại δ 62,79 cùng với các giá trị δ_C tại 78,05, 78,07, 74,14 và 71,68 rất đặc trưng cho đường D-glucozơ. Hằng số tương tác cao của H-1' ($J = 7,5$ Hz) cũng khẳng định proton này nằm ở vị trí *axial*. Sự dịch chuyển về phía trường thấp hơn của tín hiệu δ của C-7 của **6** (67,85) so với **5** (62,72) cho thấy liên kết glycosit được tạo thành tại C-7. Kết quả này còn được chứng minh bằng tương tác của H-1' (δ 4,42) với C-7 (δ 67,85), và tương tác của H-7 (δ 4,42/4,76) với C-1' (δ 103,51) trên phổ HMBC. Những dữ kiện phổ nêu trên hoàn toàn phù hợp với cấu trúc của isosalicin [6].

Hợp chất **7** được xác định là axit benzoic nhờ các phổ NMR. Nhóm cacboxylic được xác định tại δ_C 172,46, vòng benzen được xác định tại các tín hiệu δ_C 133,83, 130,24, 129,37 và 128,50, và trên phổ 1H -NMR chỉ xuất hiện tín hiệu của 5 proton vòng thơm trong vùng δ 7,46-8,12. Đây cũng là một chất đã biết từ cây xích thược [1]. Hợp chất **8** được xác định là axit tianshic bởi sự trùng hợp hoàn toàn giữa các giá trị phổ NMR của nó với các giá trị phổ tương ứng của axit tianshic đã được công bố [7].

Trong các hợp chất đã phân lập nêu trên, đây là lần đầu tiên các hợp chất salicinol (**5**), isosalicin (**6**) và axit tianshic (**8**) được thông báo từ họ Ranunculaceae.

Lời cảm ơn: Các tác giả xin chân thành cảm ơn TS Trần Huy Thái, Viện Sinh thái và Tài nguyên Sinh vật đã giám định tên khoa học của cây. Công trình được hoàn thành với sự hỗ trợ kinh phí của đề tài nghiên cứu bản Nhãn nước trong lĩnh vực khoa học tự nhiên (No 514206).

T I LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Huy Bích và cs. Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam, 158 - 160, Nxb. Khoa học và Kỹ thuật Hà Nội (2003).
2. H. C. Lin, H. Y. Ding, T. S. Wu, and P. L. Wu. Phytochemistry, Vol. 41, 237 - 242 (1996).

3. J. Yu, J. A. Elix, and M. N. Iskander. *Phytochemistry*, Vol. 29, 3859 - 3863 (1990).
4. K. Shima, S. Hisada, and I. Inagaki. *Phytochemistry*, Vol. 10, 893 - 894 (1971).
5. K. Kagawa, K. Tokura, K. Uchida, H. Kakushi, and T. Shike. *Chem. Pharm. Bull.*, Vol. 40, 2191 - 2192 (1992).
6. A. Syahrani, I. Widjaja, G. Indrayanto, A. L. Wilkins. *J. Asian. Nat. Prod. Res.*, Vol. 1, 111 - 117 (1998).
7. S. Sang, A. Lao, Y. Wang, C. K. Chin, R. T. Rosen, and C. T. Ho. *J. Agric. Food Chem.*, Vol. 50, 6318 - 6321 (2002).