

CÁC HỢP CHẤT DITECPENOIT PHÂN LẬP TỪ QUẢ LOÀI NA BIỂN (*ANNONA GLABRA*) (Phần 2)

Nguyễn Thị Thu Hiền^{1,2}, Đan Thị Thúy Hằng¹, Dương Thị Dung¹, Nguyễn Thị Cúc¹, Dương Thị Hải Yến¹, Hoàng Lê Tuấn Anh¹, Nguyễn Xuân Nhiệm¹, Châu Văn Minh¹, Phan Văn Kiệm^{1*}

¹Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Trường Đại học Mở - Địa chất, Đông Ngạc, Từ Liêm, Hà Nội

Đến Tòa soạn 25-4-2015; Chấp nhận đăng 26-8-2015

Abstract

Four *ent*-kaurane diterpenoids, annoglabasin E (**1**), annonaglabasin B (**2**), 19-nor-*ent*-kauran-4 α -ol-17-oic acid (**3**), and paniculoside IV (**4**) were isolated from the methanol extract of the *Annona glabra* fruits by various chromatographic experiments. Their structures were characterized by 1D- and 2D-NMR spectra and ESI-MS, as well as in comparison with those reported in the literature. Among these compounds, **4** has been isolated from the genus *Annona* for the first time.

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

1. MỞ ĐẦU

Cây na biển có tên khoa học là *Annona glabra* L., thuộc họ Na (Annonaceae). Đây là loại cây nhiệt đới phân bố chủ yếu ở châu Mỹ và Đông Nam Á và ở Việt Nam cây chủ yếu mọc rải rác ở các vùng ven biển. Theo kinh nghiệm dân gian quả na biển được sử dụng để điều trị bệnh khí hư (huyết trắng) ở phụ nữ, hạt thường dùng để điều trị tiêu chảy, kiết lỵ và thuốc sát trùng [1]. Các nghiên cứu về thành phần hóa học của cây na biển cho biết sự có mặt của các nhóm chất như acetogenin [2], *ent*-kaurane [3-6], peptide [7] và alkaloid [8]. Thêm vào đó, một số hợp chất từ loài na biển đã được phát hiện có khả năng diệt tế bào ung thư [6-10] và diệt kí sinh trùng sốt rét *Plasmodium* sp [9]. Bài báo này thông báo kết quả phân lập và xác định cấu trúc của bốn hợp chất thuộc khung kaurane, annoglabasin E (**1**), annonaglabasin B (**2**), 19-nor-*ent*-kauran-4 α -ol-17-oic acid (**3**) và paniculoside IV (**4**) từ dịch chiết metanol của quả cây na biển.

2. THỰC NGHIỆM VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Mẫu thực vật

Mẫu quả cây na biển *Annona glabra* L. 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 tráng 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 H₂SO₄ 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 hoặc Diaion HP-20. Silica gel pha thường có cỡ hạt là 0,040-0,063 mm (240-430 mesh). Silica gel pha đảo YMC (30-50 μ 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 (ESI-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 4,0 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 cặn chiết metanol. Cặn chiết này được hòa tan vào 2 lít nước cất và tiến hành chiết phân bố lần lượt với *n*-hexan, clorofoc và etyl axetat. Các dịch chiết *n*-hexan, clorofoc, etyl axetat được cất thu hồi dung môi dưới áp suất giảm thu được các phân đoạn *n*-hexan (AG1, 51,0 g), clorofoc (AG2, 190,5 g), etyl axetat (AG3, 3,5 g) và nước (AG4, 54,0 g).

Phân đoạn clorofoc AG2 (190,5 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 → 1/1, v/v) thu được 4 phân đoạn chính AG2A - AG2D. Phân đoạn AG2D tiếp tục được phân tách trên cột sắc ký silica gel pha thường với hệ dung môi rửa giải *n*-hexan/axeton (2/1, v/v) thu được 3 phân đoạn AG2D1 - AG2D3. Phân đoạn AG2D1 được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel pha đảo với hệ dung môi rửa giải bằng axeton/nước (5/1, v/v) thu được hợp chất **1** (10,0 mg). Phân tách phân đoạn AG2D2 bằng cột sắc ký silica gel pha đảo với hệ dung môi rửa giải axeton/nước (2,5/1, v/v) kết hợp với sắc ký cột silica gel pha thường hệ diclometan/axeton (10/1, v/v) thu được hợp chất **3** (9,0 mg). Hợp chất **2** thu được sau khi tinh chế phân đoạn AG2B bằng sắc ký cột silica gel pha thường *n*-hexan/etyl axetat (4/1, v/v) kết hợp với sắc ký cột silica gel pha đảo với hệ dung môi rửa giải axeton/nước (3,5/1, v/v).

Phân đoạn nước AG4 được đưa lên cột dianion HP-20P để loại đường bằng nước, sau đó rửa giải bằng metanol trong nước có nồng độ tăng dần (25, 50, 75 và 100 %, v/v) thu được 4 phân đoạn, AG4A-AG4D. Phân đoạn AG4C được phân tách bằng cột sắc ký silica gel pha thường sử dụng hệ dung môi diclometan/metanol (6/1, v/v) thu được các phân đoạn AG4C1-AG4C3. Hợp chất **4** (6,0 mg) thu được sau khi tinh chế phân đoạn AG4C2 trên cột sắc ký silica gel pha thường diclometan/etyl axetat tỉ lệ (10/1, v/v) kết hợp với sắc ký cột silica gel pha đảo hệ dung môi rửa giải methanol/nước (1/1, v/v).

Annoglabin E (1): Chất bột vô định hình, màu trắng. Công thức phân tử $C_{20}H_{32}O_3$ ($M = 320$). ESI-MS: m/z 319 $[M-H]^-$. 1H -NMR (CD_3OD) δ_H (ppm): 2,11 (1H, d, $J = 11,5$ Hz, H_a-1), 1,87 (1H, m, H_b-1), 1,68 (1H, m, H_a-2), 1,41 (1H, m, H_b-2), 1,34 (1H, t, $J = 3,5$ Hz, H_a-3), 0,93 (1H, dd, $J = 3,5$ Hz, 13,5 Hz, H_b-3), 0,99 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 12,0 Hz, H-5), 2,43 (1H, m, H_a-6), 1,62 (1H, m, H_b-6), 1,95 (1H, m, H_a-7), 1,52 (1H, m, H_b-7), 0,99 (1H, m, H-9), 1,65 (1H, m, H_a-11), 1,57 (1H, m, H_b-11), 1,62

(1H, m, H_a-12), 1,52 (1H, m, H_b-12), 2,52 (1H, br s, H-13), 1,10 (1H, dd, $J = 13,5$, 3,5 Hz, H_a-14), 0,86 (1H, dd, $J = 13,5$, 3,5 Hz, H_b-14), 1,91 (1H, m, H_a-15), 1,54 (1H, m, H_b-15), 2,92 (1H, dt, $J = 12,0$ Hz, 6,0 Hz, H-16); 0,95 (3H, s, H-18), 3,73 (1H, d, $J = 11,0$ Hz, H_a-19), 3,34 (1H, d, $J = 11,0$ Hz, H_b-19), 1,05 (3H, s, H-20); ^{13}C -NMR, xem bảng 1.

Annoglabin B (2): Chất bột vô định hình, màu trắng. Công thức phân tử $C_{22}H_{34}O_4$ ($M = 362$). ESI-MS: m/z 361 $[M-H]^-$. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ_H (ppm): 1,81 (1H, br d, $J = 13,0$, H_a-1), 0,78 (1H, dd, $J = 13,0$ Hz, 3,5 Hz, H_b-1), 1,52 (1H, m, H_a-2), 1,40 (1H, m, H_b-2), 1,68 (1H, m, H_a-3), 0,98 (1H, m, 13,5 Hz, H_b-3), 0,95 (1H, m, H-5), 1,67 (1H, m, H_a-6), 1,33 (1H, m, H_b-6), 1,50 (2H, m, H-7), 1,08 (1H, m, H-9), 1,63 (1H, m, H_a-11), 1,52 (1H, m, H_b-11), 1,66 (1H, m, H_a-12), 1,51 (1H, m, H_b-12), 2,57 (1H, m, H-13), 2,04 (1H, m, H_a-14), 1,05 (1H, m, H_b-14), 1,90 (1H, dd, $J = 13,0$, 6,5 Hz, H_a-15), 1,55 (1H, dd, $J = 13,0$, 6,5 Hz, H_b-15), 2,94 (1H, m, H-16); 0,94 (3H, s, H-18), 4,20 (1H, d, $J = 11,0$ Hz, H_a-19), 3,88 (1H, d, $J = 11,0$ Hz, H_b-19), 1,01 (3H, s, H-20), 2,04 (3H, s, H-22); ^{13}C -NMR, xem bảng 1.

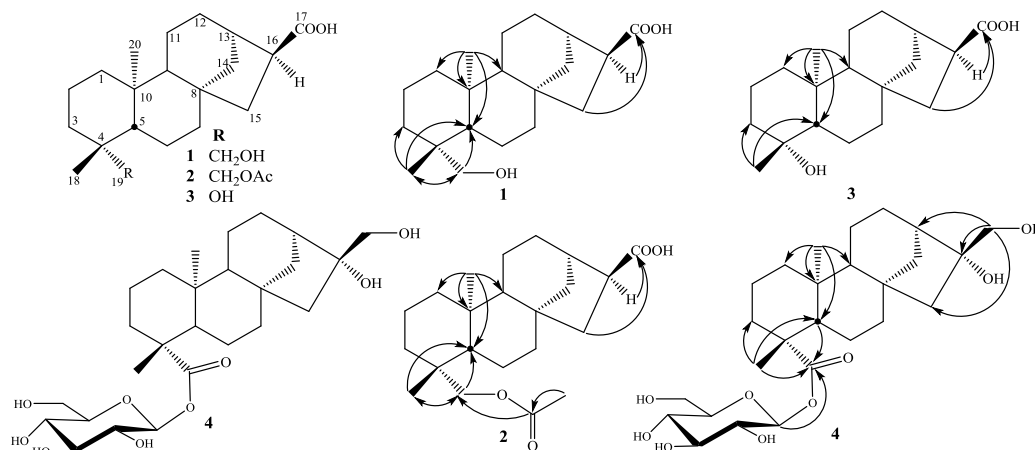
19-Nor-ent-kauran-4 α -ol-17-oic axit (3): chất bột vô định hình, màu trắng. Công thức phân tử $C_{19}H_{30}O_3$ ($M = 306$). 1H -NMR (CD_5N) δ_H (ppm): 2,28 (1H, m, H_a-1), 1,76 (1H, m, H_b-1), 2,02 (1H, m, H_a-2), 1,52 (1H, m, H_b-2), 1,93 (1H, m, H_a-3), 1,62 (1H, m, H_b-3), 1,38 (1H, m, H-5), 2,20 (1H, m, H_a-6), 1,52 (1H, m, H_b-6), 2,07 (1H, m, H_a-7), 1,12 (1H, dd, $J = 4,0$ Hz, 6,5 Hz, H_b-7), 1,18 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-9), 1,51 (1H, m, H_a-11), 1,39 (1H, m, H_b-11), 2,05 (1H, m, H_a-12), 1,53 (1H, m, H_b-12), 2,74 (1H, m, H-13), 2,27 (1H, m, H_a-14), 1,52 (1H, m, H_b-14), 1,92 (1H, m, H_a-15), 1,52 (1H, m, H_b-15) 3,15 (1H, m, H-16); 1,27 (3H, s, H-18), 0,95 (3H, s, H-20); ^{13}C -NMR, xem bảng 1.

Paniculoside IV (4): Chất bột vô định hình, màu trắng. Công thức phân tử $C_{26}H_{42}O_9$ ($M = 498$). 1H -NMR (CD_3OD) δ_H (ppm): 1,88 (1H, m, H_a-1), 0,91 (1H, m, H_b-1), 1,62 (2H, m, H-2), 2,21 (1H, m, H_a-3), 1,12 (1H, m, H_b-3), 1,1 (1H, dd, $J = 2,0$ Hz, 12,0 Hz, H-5), 2,01 (1H, m, H_a-6), 1,42 (1H, m, H_b-6), 1,68 (1H, m, H_a-7), 1,52 (1H, m, H_b-7), 1,03 (1H, m, H-9), 1,97 (1H, m, H_a-11), 1,42 (1H, m, H_b-11), 1,61 (1H, m, H_a-12), 1,50 (1H, m, H_b-12), 2,01 (1H, br s, H-13), 2,02 (1H, m, H_a-14), 1,72 (1H, m, H_b-14), 1,58 (1H, m, H_a-15), 1,42 (1H, m, H_b-15), 3,71 (1H, m, H_a-17), 3,62 (1H, m, H_b-17), 1,23 (3H, s, H-18), 0,99 (3H, s, H-20), 5,43 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-1'), 3,40 (1H, H-2'), 3,42 (1H, m, H-3'), 3,90 (1H, m, H-4'), 3,43 (1H, H-5'), 3,85 (1H, dd, $J = 11,5$ Hz, 2,5 Hz, H_a-6'), 3,71 (1H, dd, $J = 11,5$ Hz, 6,0 Hz, H_b-6'); ^{13}C -NMR, xem bảng 1.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Hợp chất **1** thu được dưới dạng chất bột vô định hình, màu trắng. Phổ khối lượng ESI-MS xuất hiện pic ion tại m/z 319 $[M-H]^-$, cùng với các phổ NMR cho phép xác định công thức phân tử của **1** là $C_{20}H_{32}O_3$, ($M = 320$). Trên phổ 1H -NMR của hợp chất **1** xuất hiện tín hiệu proton của 2 nhóm methyl bậc 3 tại δ_H 0,95 (3H, s) và 1,05 (3H, s), một nhóm oxymetilen tại δ_H 3,34 (1H, d, $J = 11,0$ Hz) và 3,73 (1H, d, $J = 11,0$ Hz). Phổ ^{13}C -NMR và DEPT xuất

hiện các tín hiệu đặc trưng của một diterpen *ent*-kaurane với 20 tín hiệu cacbon bao gồm 2 nhóm methyl bậc 3 tại δ_C 18,79 (C-20), 27,83 (C-18), 10 nhóm metilen trong đó có một nhóm oxymetilen tại δ_C 65,16 (C-19), 4 nhóm metin tại δ_C 41,08 (C-13), 46,71 (C-16), 58,25 (C-5) và 59,00 (C-9); 3 cacbon bậc 4 tại δ_C 39,78 (C-4), δ_C 40,41 (C-10), 45,54 (C-8) và một nhóm cacbonyl tại δ_C 178,42 (C-17). Các dữ kiện phổ NMR của hợp chất **1** rất tương tự với các số liệu tương ứng đã công bố đối với hợp chất annoglabasin E [4].



Hình 1: Cấu trúc hóa học và các tương tác HMBC chính của các hợp chất **1-4**

Các tương tác HMBC giữa H-20 (δ_H 1,05) và C-1 (δ_C 41,72)/C-5 (δ_C 58,25)/C-9 (δ_C 59,00)/C-10 (δ_C 40,41); giữa H-18 (δ_H 0,95) và C-3 (δ_C 36,73)/C-4 (δ_C 39,78)/C-5 (δ_C 58,25)/C-19 (δ_C 65,16) cho phép xác định hai nhóm methyl tại C-4 và C-10, nhóm hydroxymetilen tại C-4. Các tương tác HMBC giữa H-16 (δ_H 2,92)/H_a-15 (δ_H 1,91)/H_b-15 (δ_H 1,54) và C-17 (δ_C 178,42) khẳng định nhóm cacboxyl tại C-16. Từ các phân tích trên cùng với sự phù hợp hoàn toàn các dữ liệu phổ NMR với tài liệu đã công bố [4] cho phép kết luận hợp chất **1** là annoglabasin E, một hợp chất cũng đã được phân lập từ loài *A. glabra* năm 2000.

Hợp chất **2** thu được thu được dưới dạng chất bột vô định hình, màu trắng. Sự xuất hiện pic ion tại m/z 361 $[M-H]^-$ trên phổ khối lượng ESI-MS cùng với kết quả phân tích phổ NMR cho phép xác định công thức phân tử của **2** là $C_{22}H_{34}O_4$, ($M = 362$). Phổ 1H -, ^{13}C -NMR và DEPT của **2** khá giống với phổ tương ứng hợp chất **1** ngoại trừ sự khác nhau rất rõ ràng là có mặt thêm tín hiệu của nhóm axetyl tại C-19. Sự khác nhau này được khẳng định thêm bằng phổ HMBC với sự xuất hiện tương tác giữa proton của nhóm CH_3COO (δ_H 2,04) và proton H-19 (δ_H 3,88 và 4,20) với $CH_3C=O$ (δ_C 171,47). Mặt khác, các tương tác HMBC từ H-15 (δ_H 1,90 và 1,55)/H-

16 (δ_H 2,94) đến C-17 (δ_C 179,95) chứng tỏ sự có mặt của nhóm cacboxyl tại C-16. Phân tích các phổ NMR và phổ khối lượng, kết hợp so sánh với tài liệu tham khảo khẳng định hợp chất **2** là annoglabasin B [5], một hợp chất đã biết từ loài *A. glabra* [5].

Trên phổ 1H -, ^{13}C -NMR và DEPT của hợp chất **3** xuất hiện tín hiệu đặc trưng của một diterpen dạng khung *nor*-kaurane với 19 cacbon bao gồm 1 nhóm cacboxyl, 3 cacbon bậc 4, 4 metin, 9 metilen và 2 cacbon methyl [11]. Các dữ liệu phổ NMR của **3** khá tương tự với số liệu phổ đã công bố của hợp chất 16 α -hydro-19-*nor-ent*-kauran-4 α ,17-diol [11] ngoại trừ sự khác biệt về độ dịch chuyển hóa học tại C-16 và C-17, trong đó nhóm cacboxyl đã thay cho nhóm CH_2OH (hình 1). Vị trí nhóm cacboxyl tại C-16 của hợp chất **3** được khẳng định thêm bằng các tương tác HMBC giữa H-15 (δ_H 1,92 và 1,52)/H-16 (δ_H 3,15) với C-17 (δ_C 179,95). Tương tác HMBC từ H-18 (δ_H 1,27) đến C-3 (δ_C 43,68)/C-4 (δ_C 71,02)/C-5 (δ_C 58,10) khẳng định hai nhóm methyl và hydroxyl tại C-4. Từ các bằng chứng phổ trên và so sánh với hợp chất tương tự trong tài liệu tham khảo, hợp chất **3** được xác định là 19-*nor-ent*-kauran-4 α -ol-17-oic acid [11], một hợp chất đã biết từ loài *A. glabra* [12].

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

C	1		2		3		4	
	δ_C^{\dagger}	δ_C^a	δ_C^{\ddagger}	δ_C^b	δ_C^{\S}	δ_C^c	δ_C^*	δ_C^a
1	40,8	41,72	41,6	40,23	39,9	39,98	40,9	41,80
2	18,4	19,06	18,1	18,20	19,2	18,66	19,5	19,62
3	36,1	36,73	36,2	36,33	40,7	43,68	38,5	39,05
4	39,1	39,78	39,1	37,04	71,1	71,02	44,2	45,10
5	57,6	58,25	57,1	56,71	57,3	58,10	57,5	58,53
6	21,0	21,62	20,6	20,64	19,7	19,79	22,5	23,16
7	42,4	43,19	41,8	41,87	41,9	41,03	43,8	43,32
8	44,6	45,54	44,3	44,35	44,2	44,63	44,9	45,77
9	57,0	59,00	56,6	57,17	57,8	57,41	56,3	57,32
10	39,3	40,41	39,1	39,13	49,8	40,05	40,1	40,88
11	18,7	19,32	18,0	18,01	19,9	20,16	19,0	20,10
12	27,9	28,50	27,2	27,31	26,2	28,05	26,7	27,16
13	40,1	41,08	39,7	39,80	37,6	40,17	45,9	46,20
14	40,6	41,56	40,2	40,55	43,4	41,17	37,6	38,07
15	42,7	43,34	40,5	41,69	44,5	43,15	53,7	53,69
16	46,9	46,71	45,3	45,29	43,7	46,03	81,7	82,99
17	176,9	178,42	180,1	179,95	63,2	175,91	66,5	66,87
18	28,0	27,83	27,5	27,53	23,2	23,43	28,6	29,02
19	64,1	65,16	67,2	67,19	-	-	176,9	178,37
20	18,4	18,79	18,0	18,07	17,3	17,39	15,9	16,35
19-CH ₃ COO			171,5	171,47				
19-CH ₃ COO			21,0	21,02				
19-OGlc								
1'							95,8	95,60
2'							74,1	74,03
3'							79,3	78,67
4'							71,2	71,11
5'							79,3	78,67
6'							62,2	62,41

^ađo trong CD₃OD, ^bCDCl₃, ^cC₅D₅N, [†] δ_C của annoglabasin E trong CD₃OD [4], [‡] δ_C số liệu phổ của annoglabasin B trong CDCl₃ [5], [§] δ_C của 16 α -hydro-19-nor-ent-kauran-4 α ,17-diol trong CD₅N [11], ^{*} δ_C của paniculose IV CD₃OD [13].

Trên phổ ¹H-NMR của **4** xuất hiện tín hiệu của 2 nhóm methyl bậc 3 tại δ_H 0,99 (3H, s), 1,23 (3H, s), một nhóm oxymetilen tại δ_H 3,62 (1H, d, $J = 11,5$ Hz) và 3,72 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), gợi ý sự có mặt của khung kaurane; tín hiệu của proton anome tại δ_H 5,43 (1H, d, $J = 8,0$ Hz) gợi ý sự có mặt của một phân tử đường. Phổ ¹³C-NMR và DEPT của **4** xuất hiện các tín hiệu của 26 carbon, trong đó có 6 carbon tại δ_C 96,60 (C-1'), 74,03 (C-2'), 78,67 (C-3'), 71,11 (C-4'), 78,67 (C-5') và 62,41 (C-6'). Các giá trị độ dịch chuyển hóa học này cùng với tín hiệu của proton anome gợi ý sự có mặt của 1 phân tử đường glucose. Số liệu phổ NMR của **4** tương tự với số liệu phổ của hợp chất paniculose IV ở tất cả các vị trí tương ứng [13]. Các tương tác HMBC giữa H-

18 (δ_H 1,23) với C-3 (δ_C 39,05)/C-4 (δ_C 45,10)/C-5 (δ_C 58,53)/C-19 (δ_C 178,38) cho biết nhóm methyl và nhóm cacboxyl đều gắn vào C-4. Hơn nữa, tương tác HMBC từ glc H-1' (δ_H 5,43) đến C-19 (δ_C 178,38) khẳng định đường glucose gắn vào C-19 của aglycone khung kaurane. Vị trí của hai nhóm hydroxyl cũng được khẳng định dựa trên tương tác HMBC giữa H-17 (δ_H 3,62 và 3,71) và C-13 (δ_C 46,20)/C-15 (δ_C 53,69)/C-16 (δ_C 82,99). Từ các bằng chứng phổ phân tích ở trên cho phép kết luận hợp chất **4** là paniculose IV [13], một hợp chất lần đầu tiên được phân lập từ chi *Annona*.

Lời cảm ơn. Công trình được hoàn thành với sự tài trợ kinh phí của Đề tài cấp Viện Hàn lâm Khoa học

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. V. V. Chi. *Từ điển cây thuốc Việt Nam (Bộ mới)*. Nxb. Y học, **1**, 117-118 (2012).
2. X. -X. Liu, F. Q. Alali, E. Pilarinou, J. L. McLaughlin. *Two bioactive mono-tetrahydrofuran acetogenins, annoglacins A and B, from Annona glabra*, *Phytochemistry*, **50**, 815-821 (1999).
3. 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*, *Journal of Natural Products*, **50**, 979-983 (1987).
4. C. -Y. Chen, F. -R. Chang, C. -P. Cho, Y. -C. Wu. *Ent-kaurane diterpenoids from Annona glabra*, *Journal of Natural Products*, **63**, 1000-1003 (2000).
5. F. -R. Chang, P. -Y. Yang, J. -Y. Lin, K. -H. Lee, Y. -C. Wu. *Bioactive kaurane diterpenoids from Annona glabra*, *Journal of Natural Products*, **61**, 437-439 (1998).
6. C. -H. Chen, T. -J. Hsieh, T. -Z. Liu, C. -L. Chern, P. -Y. Hsieh, C. -Y. Chen. *Annoglabayin, a novel dimeric kaurane diterpenoid, and apoptosis in Hep G2 cells of annomontacin from the fruits of Annona glabra*, *Journal of Natural Products*, **67**, 1942-1946 (2004).
7. 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).
8. S. -F. Tsai, S. -S. Lee. *Characterization of acetylcholinesterase inhibitory constituents from Annona glabra assisted by HPLC microfractionation*, *Journal of Natural Products*, **73**, 1632-1635 (2010).
9. K. Likhitwitayawuid, C. Angerhofer, G. Cordell, J. Pezzuto, N. Ruangrunsi. *Cytotoxic and antimalarial bisbenzylisoquinoline alkaloids from Stephania erecta*, *Journal of Natural Products*, **56**, 30-38 (1993).
10. C. B. Cochrane, P. K. R. Nair, S. J. M. P. Resek, A. P. Resek, C. Ramachandran. *Anticancer effects of Annona glabra plant extracts in human leukemia cell lines*, *Anticancer Research*, **28**, 965-972 (2008).
11. Y. -L. Yang, F. -R. Chang, C. -C. Wu, W. -Y. Wang, Y. -C. Wu. *New ent-kaurane diterpenoids with antiplatelet aggregation activity from Annona squamosa*, *Journal of Natural Products*, **65**, 1462-1467 (2002).
12. T. -J. Hsieh, Y. -C. Wu, S. -C. Chen, C. -S. Huang, C. -Y. Chen. *Chemical constituents from Annona glabra*, *Journal of the Chinese Chemical Society*, **51**, 869-876 (2004).
13. L. Harinantenaina, R. Kasai, K. Yamasaki. *A new ent-kaurane diterpenoid glycoside from the leaves of Cussonia bojeri, a malagasy endemic plant*, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **50**, 1122-1123 (2002).

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@yahoo.com.