

NGHIÊN CỨU CÁC THÀNH PHẦN HÓA HỌC CỦA CÀNH CÂY KHỔ SÂM BẮC BỘ (*CROTON TONKINENSIS* GAGNEP., EUPHORBIACEAE)

Phan Minh Giang*, Nguyễn Thị Hoài Thanh, Phan Tổng Sơn

Khoa Hoá học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội

Đến Tòa soạn 9-3-2012

Abstract

β -Sitosterol, *ent*-7 β -hydroxy-15-oxokaur-16-en-18-yl acetate, asperglauclide, β -sitosterol-3-*O*- β -D-glucopyranoside, acetyl aleuritic acid, stearic acid, *ent*-1 α -acetoxo-7 β ,14 α -dihydroxykaur-16-en-15-one, and glucosyringic acid were isolated from the twigs of *Croton tonkinensis* Gagnep. (Euphorbiaceae). Their structures were determined by using MS, 1D and 2D NMR techniques.

Keywords: *Croton tonkinensis*, Euphorbiaceae, *ent*-kaurane, gallic acid.

1. MỞ ĐẦU

Cây Khổ sâm Bắc Bộ (*Croton tonkinensis* Gagnep., Euphorbiaceae) là một cây thuốc mọc hoang ở nhiều nơi trên miền Bắc Việt Nam hoặc được trồng để dùng trong một đơn thuốc chữa bệnh đau dạ dày [1, 2]. Từ lá cây Khổ sâm Bắc Bộ nhóm các hợp chất diterpenoid dãy *ent*-kauran có hoạt tính kháng ký sinh trùng sốt rét, kháng vi sinh vật, kháng viêm và chống ung thư đã được phát hiện [3-8]. Tiếp tục nghiên cứu các thành phần hóa học từ các bộ phận khác của cây Khổ sâm Bắc Bộ bài báo này thông báo về việc phân lập và xác định được sáu trục 8 hợp chất 1-8 từ cành của cây thuốc này.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Phương pháp và Thiết bị

Phổ ESI-MS được đo trên thiết bị Agilent 6310 Ion Trap. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton ($^1\text{H-NMR}$, 500 MHz) và cacbon 13 ($^{13}\text{C-NMR}$, 125 MHz) được ghi trên thiết bị Bruker Avance 500 với tetramethylsilan (TMS) là chất chuẩn nội zero ($\delta = 0$). Tính bội của các tín hiệu carbon 13 được xác định bằng các kỹ thuật phổ DEPT. Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên bản mỏng trắng sẵn DC-Alufolien 60 F₂₅₄ (Merck, Darmstadt, CHLB Đức) với lớp silica gel dày 0,2 mm trên nền nhôm. Phát hiện vết chất bằng các thuốc thử vanilin/H₂SO₄ đặc 1%, FeCl₃ 5% và đèn tử ngoại ở bước sóng λ 254 nm. Sắc ký cột thường (CC), sắc ký cột nhanh (FC) và sắc ký cột tinh chế (Mini-C) được thực hiện trên

chất hấp phụ silica gel (Merck, Darmstadt, CHLB Đức) với các cỡ hạt 63-200, 63-100 và 40-63 μm . Nhựa polyme Dianion HP-20 được sử dụng để phân tách phần chiết nước.

2.2. Nguyên liệu thực vật

Nguyên liệu thực vật là cành cây Khổ sâm Bắc Bộ (*Croton tonkinensis* Gagnep., Euphorbiaceae) được thu thập tại huyện Mỹ Đức (Hà Nội) vào tháng 9 năm 2010. Mẫu thực vật được lưu tiêu bản tại Phòng thí nghiệm Hóa học các Hợp chất thiên nhiên, Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội.

2.3. Chiết và phân lập các hợp chất 1-8

Cành khô cây Khổ sâm Bắc Bộ (2 kg) được cắt thành các đoạn nhỏ 5 cm (đường kính 5 mm) và sấy ở nhiệt độ 50°C. Cành được ngâm chiết với metanol ở nhiệt độ phòng 3 lần. Sau khi lọc tách nguyên liệu rắn các dịch lọc MeOH được gộp lại và cất loại MeOH dưới áp suất giảm cho một phần chiết MeOH. Phần chiết MeOH được hòa bằng nước cất sau đó được chiết lần lượt với các dung môi có độ phân cực tăng dần, *n*-hexan, CH₂Cl₂ và EtOAc cho các dịch chiết hữu cơ tương ứng. Các dịch chiết này được cất loại kiệt dung môi dưới áp suất giảm thu được các phần chiết tương ứng *n*-hexan (25 g), CH₂Cl₂ (9,3 g) và EtOAc (1 g). Cất kiệt dịch nước còn lại dưới áp suất giảm cho phần chiết nước (12,6 g). 15 g phần chiết *n*-hexan được phân tách bằng CC trên silica gel với *n*-hexan và *n*-hexan-aceton 49:1, 29:1, 19:1, 12:1,

9:1, 3:1 và 2:1 (v/v) cho 9 nhóm phân đoạn. Nhóm phân đoạn 3 (2,6 g) được rửa bằng *n*-hexan cho chất 1 (0,41 g). Nhóm phân đoạn 5 (5,06 g) được rửa bằng *n*-hexan sau đó *n*-hexan-axeton 5:1 cho chất 2 (27 mg). Nhóm phân đoạn 6 (2,02 g) được tinh chế bằng CC trên silica gel với *n*-hexan-axeton 4:1, 3:1 và 1:1 cho chất 3 (15 mg). Nhóm phân đoạn 9 được rửa bằng MeOH cho chất 4 (73,4 mg). Phần chiết CH_2Cl_2 (9 g) được phân tách bằng CC trên silica gel với *n*-hexan và *n*-hexan-axeton 27:1, 19:1, 12:1, 9:1, 6:1 và 3:1 (v/v) cho 6 nhóm phân đoạn. Nhóm phân đoạn 1 (0,9 g) được tinh chế nhiều lần bằng CC và Mini-C trên silica gel với *n*-hexan-axeton 49:1, 19:1, 9:1, 6:1 và 3:1 cho chất 5 (7,5 mg) và chất 6 (5 mg). Nhóm phân đoạn 2 (0,86 g) được rửa bằng *n*-hexan cho chất 1. Nhóm phân đoạn 4 (0,65 g) được rửa bằng *n*-hexan và *n*-hexan-axeton sau đó được kết tinh lại trong axeton cho chất 2 (0,21 g). Nhóm phân đoạn 5 (1,5 g) được phân tách bằng CC trên silica gel với *n*-hexan-axeton và tinh chế tiếp bằng Mini-C trên silica gel với CH_2Cl_2 -axeton 19:1, 12:1, 9:1, 6:1 và 4:1 cho chất 3 (5 mg) và chất 7 (2,8 mg). Nhóm phân đoạn 6 (4,06 g) được tinh chế bằng CC trên silica gel với *n*-hexan-axeton 3:1, 2:1 và 1:1 cho chất 4 (54 mg). Phần chiết EtOAc (1 g) được phân tách bằng CC trên silica gel với CH_2Cl_2 và CH_2Cl_2 - MeOH 29:1, 19:1, 9:1, 3:1, 2:1 và 1:1 cho 4 nhóm phân đoạn. Nhóm phân đoạn 2 (0,17 g) được rửa bằng MeOH cho chất 4. Phần chiết nước (12,6 g) được phân tách bằng CC trên Dianion HP-20 với H_2O , 20%, 40%, 60% MeOH- H_2O và MeOH cho các phân đoạn tương ứng. Phân đoạn 20% MeOH- H_2O (2,5 g) được phân tách bằng CC với CH_2Cl_2 và CH_2Cl_2 - MeOH 19:1, 12:1, 9:1, 6:1 và 4:1 cho 6 nhóm phân đoạn. Nhóm phân đoạn 4 được rửa với MeOH cho chất 8 (18 mg).

β -Sitosterol (1): Tinh thể hình kim màu trắng, d.n.c. 135-136°C. $R_f = 0,44$ (TLC, silica gel, *n*-hexan-EtOAc 4:1, v/v), hiện màu tím với thuốc thử vanilin/ H_2SO_4 đặc 1%.

ent-7 β -Hydroxy-15-oxokaur-16-en-18-yl axetat (2): Bột vô định hình màu trắng. $R_f = 0,5$ (TLC, silica gel, *n*-hexan-axeton 3:1, v/v), hiện màu tím với thuốc thử vanilin/ H_2SO_4 đặc 1%, hiện màu da cam với thuốc thử Dragendorff.

Asperglaucid (3): Tinh thể hình kim màu trắng, d.n.c. 185-187°C. $R_f = 0,79$ (TLC, silica gel, CH_2Cl_2 -axeton 9:1, v/v), hiện màu xanh đen với thuốc thử Dragendorff. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,02 (3H, s, 1-OAc), 2,75 (2H, m, 2H-3), 3,06 (1H, dd, $J = 13,5$ Hz, 8,5 Hz, H-3'a), 3,21 (1H, dd, $J = 13,5$ Hz, 6,0 Hz, H-3'b), 3,81 (1H, dd, $J = 10,0$ Hz, 5,0 Hz, H-1a), 3,92 (1H, dd, $J = 10,0$ Hz, 5,0 Hz, H-1b), 4,35 (1H, m, H-2), 4,76 (1H, m, H-2'), 5,94 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, NH-1'a), 6,72 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, NH-1'a),

7,07 (2H, d, $J = 8,3$ Hz, H-5, H-9), 7,15 (3H, m, H-6, H-7, H-8), 7,26 (5H, m, H-5', H-6', H-7', H-8', H-9'), 7,43 (2H, t, $J = 8,5$ Hz, H-4", H-6"), 7,52 (1H, t, $J = 8,5$ Hz, H-5"), 7,7 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, H-3", H-7"). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 37,5 (t, C-3), 38,4 (t, C-3'), 49,5 (d, C-2), 55,0 (d, C-2'), 64,6 (t, C-1), 126,8 (d, C-7), 127,1 (2 \times d, C-3", C-7"), 127,2 (d, C-7'), 128,6 (2 \times d, C-6, C-8), 128,7 (2d, C-4", C-6"), 128,8 (2 \times d, C-6', C-8'), 129,1 (2 \times d, C-5', C-9'), 129,3 (2 \times d, C-5, C-9), 131,9 (d, C-5"), 133,7 (s, C-2"), 136,6 (s, C-4'), 136,7 (s, C-4), 167,1 (s, C-1'), 170,3 (s, C-1'), 170,7 (s)/20,8 (q) (1-OAc).

β -Sitosterol-3-O- β -D-glucopyranosid (4): Bột vô định hình màu trắng. $R_f = 0,53$ (TLC, silica gel, CH_2Cl_2 - MeOH 6:1, v/v), hiện màu tím với thuốc thử vanilin/ H_2SO_4 đặc 1%. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,66 (3H, s, 19- CH_3), 0,8 (3H, t, $J = 6,5$ Hz, 29- CH_3), 0,82 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, 27- CH_3), 0,83 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, 26- CH_3), 0,9 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, 21- CH_3), 0,96 (3H, s, 18- CH_3), 3,44 (1H, m, H-3), 4,23 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-1'), 5,32 (1H, br s, H-6). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11,5 (q, C-29), 11,6 (q, C-18), 18,5 (q, C-26), 18,8 (q, C-21), 18,9 (q, C-19), 19,5 (q, C-27), 20,5 (t, C-11), 22,5 (t, C-28), 23,7 (t, C-15), 27,6 (t, C-23), 28,7 (d, C-25), 29,2 (t, C-2, C-16), 31,2 (t, C-7), 31,3 (d, C-8), 33,3 (t, C-22), 35,3 (d, C-20), 36,1 (t, C-10), 36,7 (t, C-1), 38,2 (t, C-12), 41,7 (s, C-4), 45,1 (d, C-24), 49,5 (d, C-9), 55,4 (d, C-17), 56,1 (d, C-14), 61,0 (t, C-6'), 70,1 (d, C-4'), 73,4 (t, C-2'), 76,6 (t, C-3'). 76,7 (d, C-3), 76,9 (d, C-5'), 100,7 (d, C-1'), 121,0 (d, C-6), 140,4 (s, C-5).

Acid axetyl auriticolic (5): Tinh thể hình kim màu trắng, d.n.c. 273-275°C. $R_f = 0,49$ (TLC, silica gel, *n*-hexan-axeton 6:1, v/v), hiện màu tím với thuốc thử vanilin/ H_2SO_4 đặc 1%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,85 (3H, s, 24- CH_3), 0,88 (3H, s, 23- CH_3), 0,91 (3H, s, 30- CH_3), 0,92 (3H, s, 27- CH_3), 0,94 (3H, s, 29- CH_3), 0,95 (3H, s, 25- CH_3), 0,96 (3H, s, 26- CH_3), 2,04 (3H, s, 3-OAc), 2,28 (1H, dd, $J = 14,5$ Hz, 2,0 Hz, H-18), 2,37 (1H, dd, $J = 14,5$ Hz, 7,5 Hz, H-12), 4,46 (1H, dd, $J = 11,0$ Hz, 5,0 Hz, H-3), 5,52 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, 3,0 Hz, H-15). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 15,6 (q, C-25), 16,6 (q, C-24), 17,3 (t, C-11), 18,8 (t, C-6), 21,3 (q, 1-OAc), 22,4 (q, C-27), 23,5 (t, C-2), 26,2 (q, C-26), 27,9 (q, C-23), 28,7 (q, C-30), 29,3 (s, C-20), 30,8 (t, C-22), 31,4 (t, C-16), 31,9 (q, C-29), 33,4 (t, C-12), 33,7 (t, C-21), 35,4 (t, C-19), 37,3 (s, C-13), 37,4 (t, C-1), 37,7 (s, C-4), 37,9 (s, C-10), 39,1 (s, C-8), 40,8 (t, C-7), 41,5 (d, C-18), 49,1 (d, C-9), 51,4 (s, C-17), 55,7 (d, C-5), 80,9 (d, C-3), 116,8 (d, C-15), 160,6 (s, C-14), 170,9 (s, 1-OAc), 184,0 (s, 28-COOH).

Axit stearic (6): Tinh thể hình kim màu trắng, d.n.c. 69-71°C. $R_f = 0,49$ (TLC, silica gel, *n*-hexan-axeton 6:1, v/v). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,88 (3H, t, $J = 7,0$ Hz, H-18), 1,26 (16H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17), 2,02 (3H, s, 3-OAc), 2,28 (1H, dd, $J = 14,5$ Hz, 2,0 Hz, H-18), 2,37 (1H, dd, $J = 14,5$ Hz, 7,5 Hz, H-12), 4,46 (1H, dd, $J = 11,0$ Hz, 5,0 Hz, H-3), 5,52 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, 3,0 Hz, H-15). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 15,6 (q, C-25), 16,6 (q, C-24), 17,3 (t, C-11), 18,8 (t, C-6), 21,3 (q, 1-OAc), 22,4 (q, C-27), 23,5 (t, C-2), 26,2 (q, C-26), 27,9 (q, C-23), 28,7 (q, C-30), 29,3 (s, C-20), 30,8 (t, C-22), 31,4 (t, C-16), 31,9 (q, C-29), 33,4 (t, C-12), 33,7 (t, C-21), 35,4 (t, C-19), 37,3 (s, C-13), 37,4 (t, C-1), 37,7 (s, C-4), 37,9 (s, C-10), 39,1 (s, C-8), 40,8 (t, C-7), 41,5 (d, C-18), 49,1 (d, C-9), 51,4 (s, C-17), 55,7 (d, C-5), 80,9 (d, C-3), 116,8 (d, C-15), 160,6 (s, C-14), 170,9 (s, 1-OAc), 184,0 (s, 28-COOH).

= 7,0 Hz, 3H-17), 1,26 (28H, s br, 2H-4- >2H-16), 1,63 (2H, quintet, $J = 7,5$ Hz, 2H-3), 2,34 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, 2H-2).

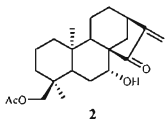
ent-1 α -Acetoxy-7 β ,14 α -dihydroxykaur-16-en-15-on (7): Bột vô định hình màu trắng. $R_f = 0,66$ (TLC, silica gel, CH_2Cl_2 -axeton 9:1, v/v), hiện màu nâu với thuốc thử vanilin/ H_2SO_4 đặc 1%, hiện màu da cam với thuốc thử Dragendorff. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,9 (3H, s, 18- CH_3), 0,98 (3H, s, 19- CH_3), 1,15 (3H, s, 20- CH_3), 1,99 (3H, s, 1-OAc), 4,38 (1H, dd, $J = 12,5$ Hz, 4,0 Hz, H-7), 4,85 (1H, s br, H-1), 4,89 (1H, s, H-14), 5,42 (1H, s, H-17a), 6,18 (1H, s, H-17b). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 16,8 (t, C-11), 18,6 (q, C-20), 21,5 (q, C-19), 22,7 (t, C-2), 27,7 (t, C-6), 30,9 (t, C-12), 32,9 (s, C-4), 33,3 (q, C-18), 34,9 (t, C-3), 42,8 (s, C-10), 45,9 (d, C-13), 46,3 (d, C-5), 47,3 (d, C-9), 61,4 (s, C-8), 72,8 (d, C-1), 74,5 (d, C-7), 74,9 (d, C-14), 118,2 (t, C-17), 147,4 (s, C-16), 170,1 (t)/21,2 (q) (1-OAc), 207,9 (s, C-15).

Axit glucosyringic (8): Tinh thể hình kim màu trắng, đ.n.c. 218 - 220°C. $R_f = 0,27$ (TLC, silica gel, EtOAc - H_2O - HCOOH 10:3:2, v/v/v), hiện màu đen với thuốc thử vanilin/ H_2SO_4 đặc 1%. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 3,04 - 3,37 (5H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'a), 3,58 (1H, d br, $J = 11,5$ Hz, H-6'b), 3,8 (6H, s, 3-O CH_3 , 5-O CH_3), 5,11 (1H, d, $J = 7,0$ Hz, H-1'), 7,22 (2H, s, H-2, H-6). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 56,3 (q, 3-O CH_3 , 5-O CH_3), 60,8 (t, C-6'), 69,9 (d, C-4'), 74,1 (d, C-2'), 76,6 (d, C-3'), 77,3 (d, C-5'), 101,9 (d, C-1'), 107,3 (d, C-2, C-6), 125,7 (s, C-1),

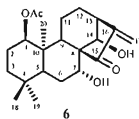
138,1 (s, C-4), 152,2 (s, C-3, C-5), 166,8 (s, C-7).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

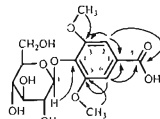
Phản chiết metanol cành cây Khô sâm Bắc Bộ được phân bố lần lượt giữa H_2O và *n*-hexan, CH_2Cl_2 và etyl axetat để cho các phân chiết tương ứng. Từ các phân chiết hữu cơ các hợp chất β -sitosterol (1), ent-7 β -hydroxy-15-oxokaur-16-en-18-yl axetat (2), asperglauca (3), β -sitosterol-3-O- β -D-glucopyranosid (4), axit acetyl aleuritic (5), axit stearic (6) và ent-1 α -acetoxy-7 β ,14 α -dihydroxykaur-16-en-15-on (7) đã được phân lập. Acid glucosyringic (8) đã được phân lập từ phân chiết nước. Hợp chất 1 đã được nhận dạng trên cơ sở so sánh TLC và co-TLC với chất chuẩn β -sitosterol. Hợp chất 2 đã được nhận dạng dựa trên cơ sở so sánh TLC, co-TLC và HPLC phân tích với chất chuẩn ent-7 β -hydroxy-15-oxokaur-16-en-18-yl axetat [9]. Hợp chất 3 đã được xác định cấu trúc dựa trên các dữ kiện phổ EI-MS, $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ trùng lặp với phổ của chất chuẩn được chúng tôi phân lập từ cây Lâu (Psychotria reevesii Wall., Rubiaceae) [10]. Hợp chất 4 đã được nhận dạng dựa trên so sánh phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ với phổ của chất chuẩn được chúng tôi phân lập từ cây Alpina maclurei Merr. (Zingiberaceae) [11]. Các hợp chất 5 và 7 đã được phân lập từ lá cây Khô sâm Bắc bộ [4, 12]; cấu trúc của chúng đã được khẳng định bằng các dữ kiện phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$.



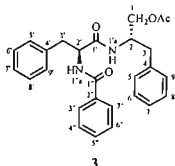
2



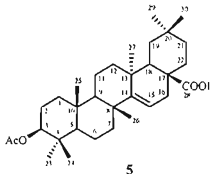
6



8



3



5

Hợp chất 8 được phân lập dưới dạng tinh thể hình kim màu trắng, đ.n.c. 218-220°C. Phổ $^1\text{H-NMR}$

của 8 cho thấy sự có mặt của tín hiệu 2 proton (2H) ở dạng singlet [δ_{H} 7,22 (s)], một tín hiệu của 2 nhóm

metoxy (6H) ở dạng singlet (δ_{11} 3,80 (s)) và các tín hiệu của một gốc đường có proton anomeric cộng hưởng ở δ_{11} 5,11 (1H, d, $J = 7,0$ Hz). Các dữ kiện phổ này cho thấy 8 có cấu trúc của một dẫn xuất glycosid của acid 3,5-dimethoxygallic. Phổ ^{13}C -NMR và DEPT của 8 cho thấy chất này có 15 nguyên tử carbon bao gồm 4 carbon thế sp^2 (4s) [δ_C : 125,7, 138,1 và 152,2 (2x5)] và 2 nhóm methin sp^3 (2xđ) (δ_C 107,3) của một vòng thơm, 2 nhóm methoxy (2xq) (δ_C 56,3), một nhóm axit cacboxylic [δ_C 166,8 (s)] và một nhóm glucopyranosyl [δ_C 101,9 (đ), 77,3 (đ), 76,6 (đ), 74,1 (đ), 69,9 (đ) và 60,8 (t)]. Vị trí liên kết của nhóm glucopyranosyl vào C-4 đã được xác định qua tương tác HMBC giữa H-1' (δ_{11} 5,11) và C-4 (δ_C 138,1). Do đó cấu trúc của hợp chất 8 đã được xác định là axit glucosyringic phù hợp với các dữ kiện phổ của chất này được phân lập từ *Saxifraga montana* [13].

4. KẾT LUẬN

Các hợp chất *ent*-7 β -hydroxy-15-oxokaur-16-en-18-yl acetat và *ent*-1 α -acetoxo-7 β ,14 α -dihydroxykaur-16-en-15-on là các thành phần *ent*-kauran chính trong cành cây Khô sâm Bắc Bộ. Asperglaucid và acid glucosyringic là các hợp chất đã được phát hiện qua nghiên cứu này trong cây Khô sâm Bắc Bộ

Lời cảm ơn. Công trình nghiên cứu này được hoàn thành với sự tài trợ của Quỹ phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia (NAFOSTED), Hà Nội, Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Võ Văn Chí. *Từ điển cây thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Thành phố Hồ Chí Minh (1997).
2. Đỗ Tất Lợi. *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội (2001).
3. Phan Tổng Sơn, Lê Huyền Trâm, Phan Minh Giang. *Đóng góp vào việc nghiên cứu thành phần hoá học và hoạt tính sinh học cây khô sâm cho lá (Croton*

tonkinensis Gagnep., Euphorbiaceae), Tạp chí Hóa học, 40(DB), 53-57 (2002).

4. M. G. Phan, H. Z. Jin, T. S. Phan, J. r. Lee, Y. S. Hong, J. J. Lee. *ent*-Kaurane diterpenoids from *Croton tonkinensis* inhibit LPS-induced NF- κ B activation and NO production, J. Nat. Prod., 66(9), 1217-1220 (2003).
5. M. G. Phan, T. S. Phan, Y. Hamada, H. Otsuka. *Cytotoxic diterpenoids from the Vietnamese medicinal plant Croton tonkinensis* Gagnep., Chem Pharm. Bull., 53(3), 296-300 (2005).
6. M. G. Phan, T. S. Phan, K. Matsunami, H. Otsuka. *Anti-staphylococcal activity of ent-kaurane-type diterpenoids from Croton tonkinensis*, J. Nat. Med., 60(1), 93-95 (2006).
7. Phan Minh Giang, Phan Tổng Sơn. *Hoạt tính gây độc tế bào của các ent-kauran diterpenoid từ cây thuốc Khô sâm Bắc Bộ (Croton tonkinensis Gagnep., Euphorbiaceae)*, Tạp chí Dược học, 51(3), 24-27 (2011).
8. T T. Dao, T V. T. Le, P. H. Nguyen, T. T. Pham, T. H. M. Pham, E. R. Woo, K. Y. Lee, W. K. Oh. *SIRT1 inhibitory diterpenoids from the Vietnamese medicinal plant Croton tonkinensis*, Planta Med., 76(10), 1011-1014 (2010).
9. T S. Phan, M. G. Phan, W. C. Taylor. *An ent-kaurane-type diterpenoid from Croton tonkinensis Gagnep.*, Austr. J. Chem., 53(12), 1003-1005 (2000).
10. Phan Minh Giang, Ha Viet Son, Phan Tong Son. *Study on the chemistry and antimicrobial activity of Psychotria reevesii Wall (Rubiaceae)*, Tạp chí Hóa học, 45(5), 628-633 (2007).
11. Trương Thị Tô Chính, Phan Minh Giang, Nguyễn Thị Quyên, Nguyễn Thị Thôi, Dương Thị Hải Yến, Phan Tổng Sơn. *Các thành phần hoá học của một số loài Alpinia của Việt Nam (Zingiberaceae)*, Tạp chí Hóa học, 48(4B), 501-505 (2010).
12. G. S. Viswanadh, P. Atchuta Ramaiah, H. Laatsch, R. Maskey. *Chemical constituents from the heartwood and bark of Homonoia riparia*, J. Trop. Med. Plants, 7, 267-273 (2006).
13. J. X. Liu, D. L. Di, Y. P. Shi. *Diversity of Chemical Constituents from Saxifraga montana H.*, J. Chinese Chemical Society, 55, 663-670 (2008).

Liên hệ: Phan Minh Giang

Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên

Đại học Quốc gia Hà Nội

19 Lê Thánh Tông, Hà Nội, Việt Nam

Email: phanminhgiang@yahoo.com.