

Nghiên cứu thành phần hóa học và tác dụng ức chế cyclooxygenase - 1 và 2 của phân đoạn n-butanol từ cây chổi xuể (*Baeckea frutescens* L.)

Đỗ Thị Thúy Hòa^{1*}, Phạm Thị Anh², Nguyễn Việt Thân¹

¹Trường Đại học Dược Hà Nội

²Trường Đại học Y – Dược Hải Phòng

Summary

Phytochemical studies on the ethanol extract of the aerial parts of *Baeckea frutescens* L. led to the isolation of four flavonoids. The structures of these compounds were elucidated as quercetin 3-O- α -L-rhamnopyranoside (1), myricetin (2), kaempferol (3), taxifolin (4) by means of NMR spectroscopic analysis and comparison with spectroscopic data reported in the literature. Compound 4 was isolated from this plant for the first time. The anti-inflammatory activities of all the isolated compounds (1–4) were evaluated for their inhibitory effects against cyclooxygenases-1 and -2 in vitro. Compounds 1–4 showed potent COX-1 and COX-2 inhibiting activities in vitro with IC₅₀ values ranging from 3.82 to 6.72 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ and ranging from 1.92 to 3.43 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ respectively.

Keywords: *Baeckea frutescens* L., chemical constituents, anti-inflammatory activities.

Đặt vấn đề

Baeckea frutescens L. là loài duy nhất thuộc chi Chổi xuể (*Baeckea* L.), họ Sim (Myrtaceae), có tên thường gọi là chổi xuể, chổi sể, chổi trên, thanh hao, hanh hao, được phân bố rộng rãi ở ven biển ở vùng trung du Bắc và Trung Bộ. Cây chổi xuể được dùng làm thuốc chữa phong thấp đau xương, rối loạn tiêu hóa, kinh nguyệt không đều, các bệnh viêm nhiễm phụ khoa, chữa cảm cúm, nhức đầu bằng cách đốt xông khói hoặc nấu nước xông, dùng ngoài để sát trùng các vết thương, mụn nhọt, chàm da [1 - 4]. Gần đây nhiều thành phần hóa học như flavonoid, terpen, polyphenol đã được báo cáo phân lập từ cây chổi xuể với nhiều hoạt tính sinh học như chống viêm, kháng khuẩn, chống ung thư... Trong bài báo này chúng tôi công bố về việc phân lập và xác định cấu trúc hóa học của 4 hợp chất từ cây chổi xuể thu hái tại tỉnh Bắc Giang, đồng thời sơ bộ đánh giá tác dụng chống viêm của các chất phân lập được trên *in vitro*.

Chịu trách nhiệm: Đỗ Thị Thúy Hòa

Email: thuyhoa1107@gmail.com

Ngày nhận: 28/11/2020

Ngày phản biện: 21/12/2020

Ngày duyệt bài: 19/02/2021

Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu nghiên cứu

Toàn cây chổi xuể được thu hái tại tỉnh Bắc Giang vào tháng 10/2017 và được GS.TS. Phan Kế Lộc và Ths. Nguyễn Anh Đức – Bảo tàng Thực vật (HNU), Khoa Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên giám định tên khoa học. Tiêu bản được lưu tại Bảo tàng Thực vật thuộc Khoa Sinh học – Trường Đại học Khoa học Tự nhiên với số hiệu là HNU 023994.

Phương pháp chiết xuất

Phần trên mặt đất của cây chổi xuể (6 kg) được sấy khô và xay thô, sau đó chiết với ethanol 90° ở nhiệt độ 25-30° 3 lần (22 l/lần x 7 ngày). Cát thu hồi dung môi thu được cần chiết. Hòa cần chiết vào nước, sau đó lắ phân đoạn với các dung môi có độ phân cực tăng dần (n-hexan, ethyl acetat, n-butanol), cát thu hồi dung môi các phân đoạn thu được cần n-hexan, ethyl acetat, n-butanol, cần nước. Phân đoạn n-butanol (83 g) được lựa chọn để tiến hành phân lập các hợp chất hóa học.

Phương pháp phân lập

Sử dụng phương pháp sắc ký cột với nguyên liệu silica gel pha thường (Hãng Merck), pha đảo RP-18, Sephadex LH-20. Sắc ký lớp mỏng

được thực hiện trên bản mỏng tráng sẵn GF₂₅₄ (Hãng Merck), RP- 18 (Hãng Merck) để theo dõi quá trình phân tách các vết chất của các phân đoạn. Bản mỏng được quan sát dưới bước sóng 254 nm hoặc 365 nm, dùng thuốc thử hiện màu là acid sulfuric 10%/ ethanol.

Phương pháp xác định cấu trúc các hợp chất

Sử dụng các phương pháp đo phổ khối lượng, phổ cộng hưởng từ hạt nhân (¹H, ¹³C), đặc tính lý hóa của chất phân lập được, kết hợp so sánh dữ liệu với các công trình khoa học đã công bố trước đây.

Đánh giá tác dụng chống viêm trên *in vitro*

Chất phân lập được đánh giá tác dụng chống viêm trên *in vitro* bằng phương pháp đánh giá khả năng ức chế enzyme COX-1 và COX-2 sử dụng bộ xét nghiệm sàng lọc ức chế COX (Cayman, Ann. Arbor, MI, USA), tiến hành theo hướng dẫn được đề nghị bởi nhà cung cấp^[5]. Các chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO ở nồng độ 1 × 10⁻² mol·L⁻¹ dưới dạng dung dịch gốc, sau đó pha loãng thành các dung dịch có nồng độ thích hợp (100, 25, 6,25, 1,56, 0,39, 0,10, và 0,02 mol·L⁻¹). SC-560 và DuP-697 (Cayman Chemical, Michigan, USA) được sử dụng làm chất đối chứng cho thí nghiệm sàng lọc các chất ức chế COX-1 và COX-2. Kết quả được biểu thị bằng giá trị trung bình ± SD và n = 3.

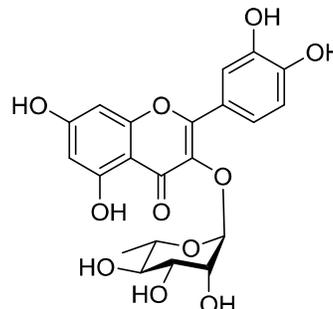
Kết quả nghiên cứu và bàn luận

Các hợp chất phân lập được

Phân đoạn n-butanol được chạy qua cột sắc ký pha tĩnh là silica gel, rửa giải bằng hệ dung môi CH₂Cl₂ - MeOH = 25:1 - 0:1 (v/v) thu được 5 phân đoạn (EB1 - EB5). Phân đoạn EB3 được tiếp tục phân tách bằng sắc ký cột pha thường dùng CH₂Cl₂ - MeOH = 10:1 (v/v) thu được 6 phân đoạn (EB3-1 – EB3-6). Phân đoạn EB3-2 được chạy qua cột sắc ký pha thường với hạt silica gel, rửa giải bằng hệ dung môi CH₂Cl₂ - MeOH = 6:1 (v/v) thu được hợp chất **2** (8,5 mg). Phân đoạn EB3-3 được tiếp tục phân tách bằng cột sephadex LH-20 rửa giải bằng dung môi 100% MeOH, sau đó làm sạch bằng cột pha đảo RP-C18 rửa giải bằng hệ dung môi MeOH - H₂O = 55:45 (v/v) thu hợp chất **1** (6,5 mg) và hợp chất **3** (26,5 mg). Hợp chất **4** (7,3 mg) được phân lập từ phân đoạn EB3-4 với sắc ký

cột pha thường, hệ dung môi rửa giải là CH₂Cl₂ - MeOH = 12:1 (v/v), sau đó làm sạch bằng cột sephadex LH-20 với dung môi rửa giải là 100% MeOH.

Hợp chất 1



Hợp chất **1** thu được dưới dạng bột màu vàng, tan trong methanol, nhiệt độ nóng chảy 182 - 188 °C. Phổ khối lượng (**ESI-MS**) cho pic [M-H]⁻: 447 m/z, kết hợp với kết quả thu được của phổ ¹H, ¹³C-NMR xác định được hợp chất **1** tương ứng với công thức phân tử C₂₁H₂₀O₁₁.

Phổ ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) của hợp chất **1** cho thấy bốn tín hiệu của nhóm phenyl hydroxyl [δ_H 12,68 (1H, br s, 5-OH), 10,90 (1H, br s, 7-OH), 9,70 (1H, br s, 4'-OH), 9,34 (1H, br s, 3'-OH)]; tín hiệu của 5 proton vòng thơm trong đó hai proton được xác định ở vị trí metha với nhau của vòng A [δ_H 6,21 (1H, d, J = 2,0 Hz, H-6), 6,38 (1H, d, J = 2,0 Hz, H-8)], tương ứng với tín hiệu proton ở vị trí thứ 6 và thứ 8 của vòng flavonoid thay thế 5,7-dioxo. Ba tín hiệu proton thơm còn lại [δ_H 7,31 (1H, d, J = 2,1 Hz, H-2'), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz, H-5'), 7,24 (1H, dd, J = 2,1, 8,4 Hz, H-6')] được xác định thuộc một vòng thơm có hệ tương tác ABX, là các tín hiệu proton ở vị trí 2', 5' và 6' của vòng B. Ngoài ra, trên phổ ¹H-NMR hiển thị tín hiệu của một proton anomer xuất hiện tại [δ_H 5,3 (1H, d, J = 1,8 Hz, H-1'')], và các tín hiệu của nhóm methin gắn với nhóm hydroxyl xuất hiện ở 4,94 (1H, d, J = 4,2 Hz, H-5''), 3,98 (1H, br s, H-2''), 3,51 (1H, m, H-3''), 3,22 (1H, m, H-4''), và một nhóm methyl gắn với gốc đường tại δ_H 0,81 (3H, d, J = 5,7 Hz, H-6'') gợi ý cho sự có mặt của một phân tử đường rhamnose trong công thức phân tử của hợp chất **1**.

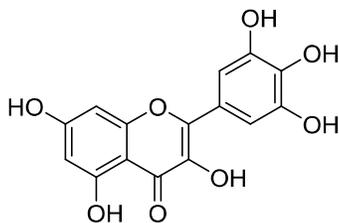
Phổ ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) của **1** cho thấy 21 tín hiệu carbon trong đó bao gồm

15 tín hiệu carbon đặc trưng cho flavonoid aglycon δ_C 93,6 ~ 177,8, 6 tín hiệu carbon δ_C 101,9 (C-1''), 70,5 (C-2''), 70,6 (C-3''), 71,3 (C-4''), 70,5 (C-5''), 17,6 (C-6''), kết hợp với hằng số tương tác J (1,8 Hz), cho thấy L-rhamnose có cấu hình alpha. Dựa trên các thông tin về điểm nóng chảy, dữ liệu phổ **MS**, **NMR** và so với tài liệu đã công bố [6], hợp chất **1** được xác định là quercetin 3-O- α -L-rhamnopyranosid.

Bảng 1. Bảng dữ liệu phổ ^1H và $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 1

Vị trí	Hợp chất 1 (DMSO- d_6)		
	δ_H (ppm), (J, Hz)	δ_C (ppm)	
2	C	156,6	
3	C	134,5	
4	C=O	177,8	
5	C	161,5	
6	=CH-	6,21 (1H, d, $J = 2,1$ Hz)	98,8
7	C	164,2	
8	=CH-	6,38 (1H, d, $J = 2,1$ Hz)	93,6
9	C	157,3	
10	C	104,1	
1'	C	21,3	
2'	=CH-	7,31 (1H, d, $J = 2,1$ Hz)	115,8
3'	C	145,4	
4'	C	148,5	
5'	=CH-	6,86 (1H, d, $J = 8,4$ Hz)	115,9
6'	=CH-	7,24 (1H, dd, $J = 2,1, 8,4$ Hz)	120,9
1''	>CH-O-	5,24 (1H, d, $J = 1,8$ Hz)	101,9
2''	>CH-OH	3,98 (1H, br s)	70,5
3''	>CH-OH	3,51 (1H, m)	70,6
4''	>CH-OH	3,22 (1H, m)	71,3
5''	>CH-OH	4,94 (1H, d, $J = 4,2$ Hz)	70,5
6''	-CH ₃ -	0,81 (3H, d, $J = 5,7$ Hz)	17,6

Hợp chất 2



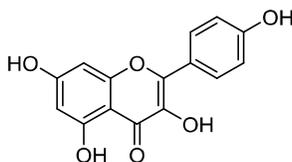
Hợp chất **2** phân lập được dưới dạng bột rắn màu vàng, tan trong methanol. Nhiệt độ nóng chảy mp: 324 ~ 328°C. Trên phổ khối lượng **ESI-MS** của **2** xuất hiện pic m/z : 317 $[\text{M-H}]^-$, kết hợp với kết quả của dữ liệu phổ ^1H , $^{13}\text{C-NMR}$ xác định rằng hợp chất **2** có công thức $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_8$. Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) của hợp chất **2** cho thấy 6 tín hiệu dạng singlet của nhóm phenyl hydroxyl [δ_H 12,49 (1H, br s, 5-OH), 10,77 (1H, br s, 7-OH), 9,32 (1H, br s, 3-OH), 9,21 (2H, br s, 3', 5'-OH), 8,80 (1H, br s, 4'-OH)]; tín hiệu của proton liên hợp [δ_H 6,19 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, H-6), 6,38 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, H-8)] đặc trưng của khung flavonoid vòng A. Tín hiệu proton thơm tại các vị trí cộng hưởng [δ_H 7,26 (2H, s, H-2', 6')] của khung flavonoid vòng B.

Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) xuất hiện 15 tín hiệu carbon, trong đó vùng trường thấp cho thấy tín hiệu carbon δ_C 175,8 (C-4), 2 tín hiệu olefinic δ_C 147,1 (C-2), 135,9 (C-3), 6 tín hiệu carbon của vòng A, trong đó δ_C 160,9 (C-5), 164,0 (C-7) chỉ ra vòng A bị thế 2 vị trí 5, 7, δ_C 156,3 (C-9) chỉ ra rằng C-9 được kết nối với oxy. Ngoài ra trên phổ $^{13}\text{C-NMR}$ xuất hiện 3 tín hiệu carbon có độ dịch chuyển hóa học về phía trường tương đối thấp là δ_C 98,4 (C-6), 93,4 (C-8), 103,2 (C-10), ba tín hiệu carbon ở trường cao hơn δ_C 121,0 (C-1'), 107,4 (C-2', 6') và ba tín hiệu carbon của vòng B là δ_C 146,1 (C-3', 5'), 136,2 (C-4'). Dựa trên các thông tin trên, so với tài liệu [7], hợp chất **2** được xác định là myricetin.

Bảng 2. Bảng dữ liệu phổ ^1H và $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 2

Vị trí	Hợp chất 2 (DMSO- d_6)		
	δ_H (ppm), (J, Hz)	δ_C (ppm)	
2	C	147,1	
3	C	135,9	
4	C=O	176,0	
5	C	160,9	
6	=CH-	6,19 (1H, d, $J = 2,1$ Hz)	98,4
7	C	164,0	
8	=CH-	6,38 (1H, d, $J = 2,1$ Hz)	93,4
9	C	156,3	
10	C	103,2	
1'	C	121,0	
2'	=CH-	7,26 (2H, s)	107,4
3'	C	146,1	
4'	C	136,2	
5'	C	146,1	
6'	=CH-	7,26 (2H, s)	107,4

Hợp chất 3



Hợp chất **3** thu được dưới dạng bột màu vàng nhạt, tan trong methanol. Công thức phân tử của hợp chất **3** được xác định là $C_{15}H_{10}O_6$ ($M = 286$) dựa trên dữ liệu thu được từ phổ khối **MS** có pic ion ở m/z : 285 $[M-H]^-$ kết hợp với dữ liệu phổ 1H , và ^{13}C -**NMR**.

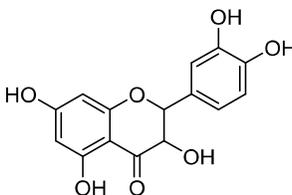
Phổ 1H -**NMR** (300 MHz, $DMSO-d_6$) của **3** cho 6 tín hiệu của proton vòng thơm tại các vị trí cộng hưởng δ_H : 6,23 (1H, d, $J = 1,0$ Hz, H-6),

6,48 (1H, d, $J = 1,1$ Hz, H-8), 6,96 (2H, d, $J = 6$ Hz, H-3', H-5'), 8,06 (2H, d, $J = 6$ Hz, H-2', H-6') và sự xuất hiện của tín hiệu dạng singlet của các nhóm phenyl hydroxyl δ_H [9,35 (1H, s, 3-OH), 10,0 (1H, s, 7-OH), 10,7 (1H, s, 4'-OH)], gợi ý về một khung flavonoid dạng kaempferol. Điều này được khẳng định qua phân tích phổ ^{13}C -**NMR**. Trên phổ ^{13}C -**NMR** (75 MHz, $DMSO-d_6$, ppm) xuất hiện 15 tín hiệu nguyên tử carbon thuộc vào khung flavonol: 94,1 (C-8), 98,8 (C-6), 103,5 (C-10), 116,1 (C-3', C-5'), 122,2 (C-1'), 130,0 (C-2', C-6'), 136,3 (C-3), 147,4 (C-2), 156,6 (C-9), 160,2 (C-4'), 162,2 (C-5), 165,0 (C-7), 177,0 (C-4), so sánh các dữ liệu phổ **NMR** của **3** với hợp chất kaempferol thấy gần như hoàn toàn phù hợp^[8], cho phép kết luận **3** là kaempferol.

Bảng 3. Bảng dữ liệu phổ 1H và ^{13}C -**NMR** của hợp chất **3**

Vị trí	Hợp chất 3 ($DMSO-d_6$)		
	δ_H (ppm), (J, Hz)	δ_C (ppm)	
2	C	147,4	
3	C	136,3	
4	C=O	177,0	
5	C	162,2	
6	=CH-	6,23 (1H, d, $J = 1,0$ Hz)	98,8
7	C		165,0
8	=CH-	6,48 (1H, d, $J = 1,1$ Hz)	94,1
9	C		156,6
10	C		103,5
1'	C		122,2
2'	=CH-	8,06 (2H, d, $J = 6$ Hz)	130,0
3'	=CH-	6,96 (2H, d, $J = 6$ Hz)	116,1
4'	C		160,2
5'	=CH-	6,96 (2H, d, $J = 6$ Hz)	116,1
6'	=CH-	8,06 (2H, d, $J = 6$ Hz)	130,0

Hợp chất 4



Hợp chất **4** thu được dưới dạng bột màu vàng nhạt. Phổ **ESI-MS** cho tín hiệu mảnh ion m/z 303 $[M-H]^-$, kết hợp với phổ **NMR** cho phép xác định công thức phân tử của hợp chất **4** là $C_{15}H_{12}O_7$ ($M = 304$). Dữ liệu phổ 1H -**NMR** (300 MHz, $DMSO-d_6$) của hợp chất **4** cho tín

hiệu dạng singlet tại vùng trường thấp của nhóm phenyl hydroxyl [δ_H 12,32 (1H, br s, 5-OH), 10,65 (1H, br s, 7-OH), 9,76 (1H, br s, 4'-OH), 9,54 (1H, br s, 3'-OH)], tín hiệu proton của vòng thơm tại vị trí [δ_H 5,72 (1H, d, $J = 3,6$ Hz, H-6), 5,89 (1H, dd, $J = 1,2, 14,1$ Hz, H-8), 6,89 (1H, br, $J = 1,2$ Hz, H-2'), 6,76 (2H, m, H-,5', 6')] đã gợi ý hợp chất **4** là một flavonoid dạng quercetin. Ngoài ra, trên phổ 1H -**NMR** còn xuất hiện tín hiệu proton tại 6,18 (1H, d, $J = 5,7$ Hz, 3-OH) là tín hiệu của proton hydroxyl ở vị trí 3 của dihydroflavonoid. Vùng trường cao cũng cho thấy hai tín hiệu proton 4,97 (1H, d,

$J = 12,5$ Hz, H-2), 4,48 (1H, dd, $J = 3,5, 12,5$ Hz, H-3), tương ứng là các tín hiệu proton tại vị trí 2, 3.

Trong phổ $^{13}\text{C-NMR}$ xuất hiện 15 tín hiệu carbon, kết hợp với phổ $^1\text{H-NMR}$ và so sánh với

dữ liệu phổ của taxifolin theo các tài liệu đã công bố trước đây, nhận thấy rằng các giá trị NMR gần như hoàn toàn phù hợp [9], dẫn đến kết luận hợp chất **4** là taxifolin.

Bảng 4. Bảng dữ liệu phổ ^1H và $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất **4**

Vị trí	Hợp chất 4 (DMSO- d_6)	
	δ_{H} (ppm), (J, Hz)	δ_{C} (ppm)
2	-CH- 4,98 (1H, d, $J = 12,5$ Hz)	83,6
3	-CH- 4,47 (1H, dd, $J = 3,5; 12,5$ Hz)	72,3
4	C=O	198,6
5	C	167,4
6	=CH- 5,73 (1H, d, $J = 3,6$ Hz)	96,7
7	C	163,9
8	=CH- 5,89 (1H, dd, $J = 1,2; 14,2$ Hz)	95,5
9	C	163,3
10	C	101,8
1'	C	128,7
2'	=CH- 6,89 (1H, br, $J = 1,2$ Hz)	115,2
3'	C	145,5
4'	C	146,6
5'	=CH- 6,76 (1H, m)	115,7
6'	=CH- 6,76 (1H, m)	119,9

Tác dụng chống viêm *in vitro*

Các chất phân lập được đánh giá tác dụng chống viêm dựa vào hoạt tính ức chế COX-1 và 2 trên mô hình *in vitro* với SC-560 và DuP-697 được sử dụng làm chất đối chứng cho thí nghiệm. Kết quả được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5. Tác dụng chống viêm trên *in vitro* của các hợp chất phân lập được

Chất	IC_{50} ($\mu\text{M}, \text{L}^{-1}$)	
	COX-1	COX-2
1	6,49 \pm 1,09	2,61 \pm 0,14
2	5,04 \pm 0,51	2,54 \pm 0,69
3	6,72 \pm 1,17	3,43 \pm 0,78
4	3,82 \pm 0,62	1,92 \pm 0,55
SC-560 ^a	0,01094 \pm 0,00129	-
DuP-697 ^a	-	0,0689 \pm 0,0162

^a SC-560 và DuP-697 là chứng dương

Kết luận

Từ phân đoạn n-butanol của dịch chiết ethanol của cây chổi xuể đã phân lập được 4 hợp chất flavonoid là quercetin 3-O- α -L-rhamnopyranosid, myricetin, kaempferol và taxifolin. Cấu trúc hóa học của các hợp chất được xác định bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), phương pháp vật lý, kết hợp so sánh với tài liệu tham khảo. Trong đó, hợp chất **4** (taxifolin) được công bố phân lập lần đầu tiên từ cây chổi xuể.

Tất cả các hợp chất **1-4** được sơ bộ đánh giá tác dụng chống viêm trên *in vitro* thông qua đánh giá khả năng ức chế enzyme cyclooxygenase. Kết quả thu được cho thấy các hợp chất đều thể hiện tác dụng ức chế rõ rệt enzyme COX-1 với các giá trị IC_{50} nằm trong khoảng 3,82 - 6,72 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ và enzyme COX-2 với các giá trị IC_{50} nằm trong khoảng 1,92 - 3,43 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Những phát hiện này đã cho thấy tác dụng chống viêm của cây chổi xuể có thể do sự có mặt của các flavonoid này trong cây.

Tài liệu tham khảo

1. Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương, Nguyễn Thượng Dong, Đỗ Trung Đàm, Phạm Văn Hiến, Vũ Ngọc Lộ, Phạm Duy Mai, Phạm Kim Mẫn, Đoàn Thị Nhu, Nguyễn Tập, Trần Toàn (2004), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, tập 1, NXB Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, tr. 441-443.
2. Võ Văn Chi (2012), *Từ điển cây thuốc Việt Nam*, tập 1, NXB Y học, tr. 447.
3. Phạm Hoàng Hộ (2002), *Cây cỏ Việt Nam*, tập 2, NXB Trẻ, tr. 41-67.
4. Đỗ Tất Lợi (1999), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB Y học, tr. 643-644.
5. Zhou Jun-Neng, Yan Ming, Gao Peng, Hou Ji-Qin, Pham Thi-Anh, Wang Hao (2018), "New flavonoids and methylchromone isolated from the aerial parts of *Baeckea frutescens* and their inhibitory activities against cyclooxygenases-1 and -2", *Chinese Journal of Natural Medicines*, 16 (8), pp. 615-620.
6. Lu Wen-jie, Ya Qi-kang, Chen Jia-yuan, Liu Bu-ming (2008), "A new flavonol glycoside from *Baeckea frutescens* L.", *Acta Pharmaceutica Sinica*, 10, pp. 1032-1035.
7. Zi-Ming Hou Yong, Li Bo-Wen, Zhang Guang-Jie, Li Min, Miao Xiao-Yao, Cui Hui-Min, Xia Zi-ming, Tian Ying, Liu Shi-jun, Chen Li, Li Bin, Dong Jun-xing (2018), "Isolation and identification of chemical constituents of *populus tomentosa* male inflorescence II", *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 24, pp. 77-81.
8. Aneela Wahab, Tahira, Sabira Begum, Iffat Mahmood, Talat Mahmood, Aqeel Ahmad, Nida Fayyaz (2014), "Luteolin and kaempferol from *Cassia alata*, antimicrobial and antioxidant activity of its methanolic extracts", *Fuuast J. Biology*, 4 (1), pp. 1-5.
9. Xiang Ying, Yang Sheng Ping, Yue Jian Min (2004), "Terpenoids and phenols from *Taiwania flousiana*", *Acta Botanica Sinica*, 46 (8), pp. 1002-1008.