

Các hợp chất flavonoid glycoside từ lá cây Tra làm chiếu Flavonoid Glycoside Constituents from the Leaves of *Hibiscus Tiliaceus*

Lê Huyền Trâm*, Trần Thu Hương Nguyễn Văn Thông, Nguyễn Hoàng Minh

Trường Đại học Bách khoa Hà Nội, Hà Nội, Việt Nam

*Email: tram.lehuyen@hust.edu.vn

Tóm tắt

Hibiscus tiliaceus L. là loài cây đặc trưng của khí hậu nhiệt đới và được tìm thấy ở các vùng rừng ngập mặn ở Việt Nam. Mặc dù tất cả các bộ phận của loài cây này đều được sử dụng trong y học cổ truyền nhưng các nghiên cứu về thành phần hóa học của nó rất ít. Bằng việc sử dụng kết hợp các phương pháp sắc ký, bốn hợp chất flavonoid đã được phân lập từ cặn chiết methanol của lá cây Tra làm chiếu (*Hibiscus tiliaceus*) thuộc họ Bông (Malvaceae). Cấu trúc của chúng được xác định là astragalin (1), isoquercitrin (2), rutin (3) và trans-tiliroside (4) bằng các phương pháp phổ (phổ cộng hưởng từ hạt nhân một chiều và hai chiều) kết hợp so sánh với tài liệu tham khảo.

Từ khóa: *Hibiscus tiliaceus*, Malvaceae, flavonoid.

Abstract

Hibiscus tiliaceus L. is a typical plant of tropical climate and found in the regions of mangroves in Vietnam. Although all part of this plant are used in folk medicine, there are little studies of its chemical constituents. Four flavonoids (1–4) were isolated from a methanolic extract of *H. tiliaceus* leaves (Malvaceae) using various chromatographic separations. Their structures were elucidated to be astragalin (1), isoquercitrin (2), rutin (3), and trans-tiliroside (4) by detailed analysis via spectroscopic techniques (1D and 2D NMR) as well as comparison with those reported.

Keywords: *Hibiscus tiliaceus*, Malvaceae, flavonoid.

1. Giới thiệu chung

Theo thống kê đến nay đã xác định chi *Hibiscus* bao gồm khoảng 275 loài phân bố ở vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới [1]. Những loài thuộc chi *Hibiscus* được trồng phổ biến như làm cây cảnh trang trí, thực phẩm và một số được sử dụng như cây thuốc [1]. Tra làm chiếu có tên khoa học là *Hibiscus tiliaceus* L., thuộc chi Dâm bụt (*Hibiscus*), họ Bông (Malvaceae). Cây còn có tên khoa học đồng nghĩa là *Talipariti tiliaceum* (L.) Fryxell. Ở nước ta, loài này ngoài tác dụng chống sưng tê thấp, đau lưng và giải độc cơ thể còn được sử dụng hạ sốt, bệnh lao phổi, đau dạ dày và một số bệnh liên quan đến đường tiêu hóa [2]. Tra làm chiếu phân bố rộng rãi ở các vùng nước lợ, gần nước mặn, vùng ven biển, các khu vực rừng bán ngập mặn ở bãi bồi ven sông nước ta như Quảng Ninh, Hải Phòng, các tỉnh đồng bằng sông Cửu Long và một số tỉnh miền Đông Nam Bộ (Đồng Nai, Bà Rịa, Vũng Tàu và Thành phố Hồ Chí Minh). Các nghiên cứu về hóa học đã công bố cho thấy thành phần hóa học chính được phân lập từ rễ và phần trên mặt đất của loài *H. tiliaceus* là các dẫn xuất của benzaldehyde [3], flavonoid [4], sesquiterpenoid quinone [5,6] và triterpenoid [7-10]. Các nghiên cứu về tác dụng sinh học chỉ ra rằng loài *H. tiliaceus* có hoạt tính phong phú như hoạt tính kháng khuẩn, kháng vi sinh vật

kiềm định [10-13], gây độc tế bào [7,11,13,14] và tác dụng giảm đau [13].

Nội dung bài báo này đề cập đến việc phân lập và xác định cấu trúc chi tiết của bốn hợp chất flavonoid (1–4, Hình 1) từ lá của cây Tra làm chiếu.

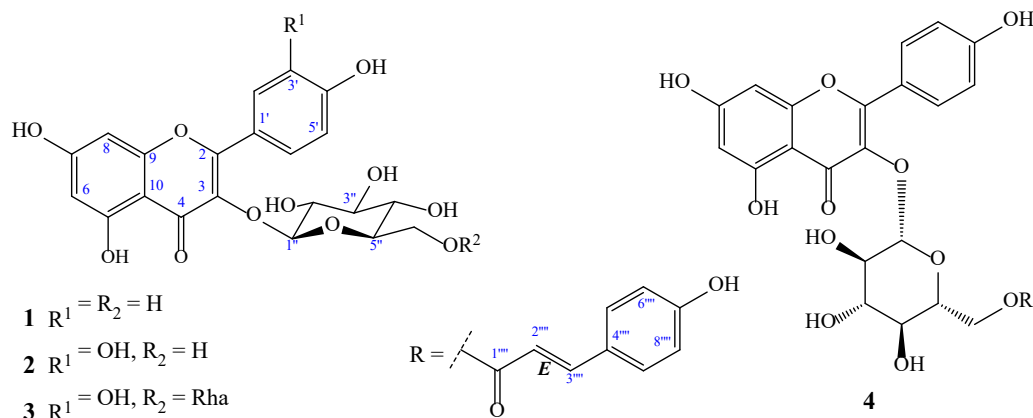
2. Phương pháp nghiên cứu và thực nghiệm

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Lá của cây Tra làm chiếu (*Hibiscus tiliaceus* L.) được thu hái vào tại Cẩm Phả, Quảng Ninh vào tháng 6 năm 2018 và được giám định tên khoa học tại Viện Sinh thái và Tài nguyên sinh vật. Mẫu tiêu bản KHCB-BKA 02 được lưu trữ tại Viện Kỹ thuật Hoá học, Trường Đại học Bách khoa Hà Nội.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Sắc ký lớp mỏng (TLC) được thực hiện trên bản mỏng tráng sẵn silica gel 60 F₂₅₄ (Merck 1,05875), phát hiện vết chất bằng đèn tử ngoại hai bước sóng 254 nm và 365 nm, phun thuốc thử là dung dịch H₂SO₄ 10%. 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*GEL (ODS-A, 12 nm S-150 µm, YMC Co., Ltd., Japan). Nhựa trao đổi ion Diaion HP-20 (Mitsubishi Chem. Ind. Co., Ltd.).



Hình 1. Cấu trúc các hợp chất 1-4

Các dung môi sử dụng cho TLC và CC là các dung môi thông thường, có độ phân cực khác nhau. Dung môi được chung cất lại và bảo quản trong chai kín trước khi sử dụng. Tốc độ rửa giải dung môi trong phương pháp sắc ký cột khoảng 1 - 1,5 ml/phút.

Độ quay cực được đo trên máy JASCO P-2000 Polarimeter của Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Phổ NMR đo trên máy Bruker Avance 600 MHz Spectrometers của Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Chất nội chuẩn là TMS (Tetramethyl Silan). Dung môi đo phổ là CD_3OD . Độ chuyển dịch hóa học δ được biểu thị bằng ppm.

2.3. Chiết xuất và phân lập các hợp chất

Lá cây Tra làm chiếu (*H. tiliaceus*) sau khi thu hái được xử lý, phơi khô ở nhiệt độ phòng, rồi xay nhỏ thu được 2 kg bột khô. Bột khô này tiến hành ngâm chiết với MeOH (3 lần \times 5L) ở 40 °C bằng thiết bị chiết siêu âm có tần số 50 Hz và công suất 200 W. Dịch chiết MeOH được cất loại kiệt dung môi dưới áp suất giảm ở 40 - 50 °C thu được cặn chiết MeOH (200 g). Cặn chiết này tiếp tục được bổ sung nước cất và phân bố trong các dung môi hữu cơ tương ứng là CH_2Cl_2 (3 lần \times 2 L), EtOAc (3 lần \times 2 L). Sau khi loại bỏ các dung môi hữu cơ thu được các cặn chiết phân đoạn CH_2Cl_2 (D, 15 g), EtOAc (E, 25 g) và lớp nước (W).

Lớp nước được phân tán trên cột Diaion HP-20 với hệ dung môi rửa giải gradient MeOH- H_2O (0 - 100% MeOH, v/v) thu được 3 phân đoạn tương ứng (W-1-W-3). Phân đoạn W-3 tiến hành giải hấp phụ trên cột sắc ký silica gel pha thường sử dụng với hệ dung môi gradient CH_2Cl_2 -MeOH (20 : 1, 2 : 1, v/v) thu được 5 phân đoạn nhỏ hơn (W - 3.1 đến W - 3.5). Phân đoạn W - 3.2 được đưa lên cột pha đảo YMC*GEL giải hấp với hệ dung môi MeOH- H_2O (1 : 2, 2 : 1, v/v) thu được lần lượt ba phân đoạn nhỏ hơn là W - 3.2a - W - 3.2c. Bằng phương pháp tương tự, tinh chế bằng cột sắc ký silica gel pha thường với hệ dung môi rửa giải CH_2Cl_2 -MeOH (8 : 1, v/v) thu được các hợp chất 1 (12 mg) và 2 (8 mg) từ phân

đoạn W-3.2b. Cuối cùng, hợp chất 3 (20 mg) được phân lập từ phân đoạn W-3.2c sử dụng cột sắc ký YMC*GEL pha đảo, với hệ dung môi rửa giải là MeOH- H_2O (1 : 4, 1 : 1, v/v) và tinh chế lại trên cột sephadex LH-20 sử dụng hệ dung môi MeOH- H_2O (3 : 1, v/v).

Phân đoạn EtOAc (E) được phân tách bằng sắc ký lỏng trung áp (VLC) sử dụng hệ dung môi gradient rửa giải MeOH- $CHCl_3$ (từ 0 đến 100%) thu được 4 phân đoạn tương ứng từ E-1 đến E-4. Phân đoạn E-3 (2 g) được đưa lên cột sắc ký YMC*GEL pha đảo và sephadex LH-20 sử dụng kết hợp hệ dung môi acetone- H_2O (0,5 : 1, v/v), sau đó tinh chế bằng cột sắc ký silica gel pha thường với hệ hỗn hợp dung môi rửa giải thích hợp $CHCl_3$ -MeOH (7 : 1, v/v) thu được hợp chất 4 (8 mg).

Astragalín (1): Chất bột màu vàng; điểm nóng chảy (mp.) 187-189°C; IR (KBr) ν_{max} : 3432, 1654, 1605, 1499, 1266, 1180, 1017 và 795 cm^{-1} ; phổ khối lượng ESI-MS m/z 449 $[M+H]^+$. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân 1H (600 MHz, CD_3OD) và ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) xem Bảng 1.

Isoquercitrin (2): Chất bột màu vàng; độ quay cực $[\alpha]_D^{20}$ -10,2 (c 0,25, MeOH); điểm nóng chảy (mp.) 230 - 230°C; IR ν_{max} : 3388, 1655, 1604, 1504, 1359, 1301, 1197, 1061, 1011, 934 và 798 cm^{-1} ; UV λ_{max} (MeOH) 256 (log ϵ 4,41), 263 (4,41), 296 (4,03), 357 (4,35) nm; phổ khối lượng ESI-MS m/z 487 $[M+Na]^+$, 465 $[M+H]^+$ và 303 $[(M+H) - 162]^+$. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân 1H (600 MHz, CD_3OD) và ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) xem Bảng 1.

Rutin (3): Chất bột màu vàng; độ quay cực $[\alpha]_D^{20}$ +18 (c 0,25, MeOH); điểm nóng chảy (mp.) 242 - 242,5°C; IR ν_{max} 3364, 1655, 1602, 1505, 1456, 1362, 1296, 1204, 1065, 1015 và 808 cm^{-1} ; UV λ_{max} (MeOH) 256 (log ϵ 4,33), 267 (4,26), 297 (3,96), 358 (4,23) nm; phổ khối lượng ESI-MS m/z 633 $[M+Na]^+$, 611 $[M+H]^+$, 465 $[(M+H) - 146]^+$, 303 $[(M+H) - 146 - 162]^+$. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân 1H (600 MHz, CD_3OD) và ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) xem Bảng 2.

Bảng 1. Số liệu phổ NMR của hợp chất **1** và **2**

Vị trí	1		2	
	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,b}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,c}}$ (mult., $J = \text{Hz}$)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,b}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,c}}$ (mult., $J = \text{Hz}$)
2	156,3	-	158,4	-
3	133,2	-	135,6	-
4	177,6	-	179,5	-
5	161,4	-	163,0	-
6	98,8	5,95 (br s)	99,9	6,08 (br s)
7	164,5	-	166,0	-
8	93,7	6,18 (br s)	94,7	6,26 (br s)
9	156,5	-	159,0	-
10	103,9	-	105,6	-
1'	120,9	-	123,0	-
2'	130,9	7,80 (dd, 9,0)	116,0	7,63 (br s)
3'	115,2	6,63 (dd, 9,0)	145,9	-
4'	160,1	-	149,9	-
5'	115,2	6,63 (dd, 9,0)	117,6	6,76 (d, 9,0)
6'	130,9	7,80 (dd, 9,0)	123,2	7,47 (br d, 9,0)
1''	100,9	5,20 (d, 7,5)	104,4	5,17 (d, 7,5)
2''	74,2	3,57 (dd, 7,5, 8,0)	75,7	3,44 (dd, 7,5, 8,0)
3''	77,5	3,18 (dd, 8,0, 8,5)	78,0	3,23 (dd, 8,0, 8,5)
4''	69,9	3,24 (tín hiệu chập peak)	71,1	3,27 (tín hiệu chập peak)
5''	76,4	3,15 (m)	78,3	3,22 (m)
6''	60,9	3,45 (dd, 5,0, 11,5) 3,71 (dd, br d, 11,5)	62,5	3,52 (dd, 5,0, 11,5) 3,66 (dd, 2,5, 11,5)

^a Đo trong CD₃OD, ^b 150 MHz, ^c 600 MHz.

Trans-tiliroside (4): Chất bột màu trắng; độ quay cực $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -68 (*c* 0,3, MeOH); IR ν_{max} : 3433, 1682, 1609, 1197, 1061, 1011, 934 và 791 cm^{-1} ; phổ khối lượng ESI-MS m/z 595 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H (600 MHz, CD₃OD) và ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) xem Bảng 2.

3. Kết quả và thảo luận

Hợp chất **1** thu được dưới dạng bột, màu vàng, được xác định là một flavonoid điển hình. Trên phổ ¹H NMR của **1** xuất hiện tín hiệu doublet của một vòng thơm tương tác spin-spin hệ AA'BB' tại δ_{H} 7,80 (d, $J = 9,0$ Hz) và 6,63 (d, $J = 9,0$ Hz) với độ tích phân mỗi peak là hai proton, tương ứng với các vị trí H-2'/H-6' và H-3'/H-5' thuộc vòng B. Ngoài ra, phổ này còn tín hiệu của một cặp proton doublet thuộc vòng thơm tương tác spin-spin hệ AB khác tại δ_{H} 5,95 (1H, br s) và 6,18 (1H, br s) tương ứng với các vị trí H-6 và H-8 trên vòng thơm A và tín hiệu của 1 proton anome tại δ_{H} 5,20 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-1''), gọi ý đây là một dẫn xuất flavonoid glycoside. Phân tích phổ ¹³C NMR của **1** xuất hiện tín hiệu cộng hưởng của 21 carbon, trong đó 15 carbon thuộc phần khung aglycone [δ_{C} 156,7 (C-2), 133,6 (C-3), 177,9 (C-4), 161,5 (C-5), 99,1 (C-6), 164,7 (C-7), 94,1 (C-8), 156,8 (C-9), 104,4 (C-10), 121,3 (C-1'), 131,3 (C-2'/C-6'), 160,4 (C-4') và 115,5 (C-3'/C-5')], đặc trưng của hợp chất flavone và 6 carbon thuộc

phần đường [δ_{C} 100,9 (C-1''), 74,2 (C-2''), 77,5 (C-3''), 69,9 (C-4''), 76,4 (C-5'') và 60,9 (C-6'')] (Bảng 1).

Số liệu phổ NMR cho phép dự đoán **1** là một flavonoid glycoside. Hằng số tương tác lớn của H-1'' và H-2'' ($J_{\text{H-1''/H-2''}} = 7,5$ Hz) và độ chuyển dịch hóa học ¹³C NMR của phần đường [δ_{C} 100,9 (C-1''), 74,2 (C-2''), 77,5 (C-3''), 69,9 (C-4''), 76,4 (C-5'') và 60,9 (C-6'')] gợi ý phần đường của **1** là O- β -D-glucopyranose. Từ những phân tích trên, hợp chất **1** được xác định là astragalin hay kaempferol 3-O-glucoside. Số liệu phổ ¹³C NMR của **1** (Bảng 1) hoàn toàn phù hợp với tài liệu đã công bố cho astragalin [15]. Hợp chất astragalin (**1**) trước đây đã được phân lập ở nhiều loài thực vật khác nhau và thể hiện hoạt tính oxy hóa, kháng viêm tiềm năng [16].

Hợp chất **4** thu được dưới dạng bột, màu trắng. Trên phổ ¹H NMR cho thấy đây là một hợp chất flavonoid glycoside, bao gồm các tín hiệu cộng hưởng của một gốc coumaroyl tương tác spin-spin hệ AA'BB' [δ_{H} 7,31 (2H, $J = 8,6$ Hz, H-5'''/H-9''') và 6,75 (2H, $J = 8,6$ Hz, H-6'''/H-8''') và 1 nối đôi dạng *trans* [δ_{H} 6,08 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-2''') và 7,40 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-3''')]. Ngoài ra, phổ ¹H NMR còn xuất hiện hệ tương tác spin-spin AA'BB' khác [δ_{H} 7,96 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, H-2'/H-6') và 6,77 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, H-3'/H-5')], một vòng

thơm bị thế 4 vị trí [δ_H 6,03 (1H, br s, H-6) và 6,10 (1H, br s, H-8)] và tín hiệu của 1 proton anome [δ_H 5,08 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-1'')]. Trên phổ ^{13}C NMR của **4** xuất hiện tín hiệu cộng hưởng của 30 carbon, trong đó có 15 carbon đặc trưng cho khung flavonoid, 6 tín hiệu cho phân đường glucose và 9 tín hiệu cho phần *trans*-coumaroyl (Bảng 2).

Những phân tích trên NMR của **4** cho thấy có cấu trúc tương tự hợp chất **1**, ngoại trừ tín hiệu cộng hưởng liên quan đến phần *trans*-coumaroyl [δ_C 168,9 (C-1'''), 115,8 (C-2''')/ δ_H 6,08 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-2'''), 146,7 (C-3''')/ δ_H 7,40 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-3'''), 126,9 (C-4'''), 129,0 (C-5''')/C-9''')/ δ_H 7,31 (2H, $J = 8,6$ Hz, H-5''')/H-9'''),

117,0 (C-6''')/C-8''')/ δ_H 6,75 (2H, $J = 8,6$ Hz, H-6''')/H-8''') và 162,5 (C-7''').

So sánh số liệu phổ NMR của **4** với hợp chất đã được công bố trước đó cho thấy số liệu trùng khớp nhau [17]. Điều này cho phép khẳng định hợp chất **4** là *trans*-tiliroside. *Trans*-tiliroside (**4**) trước đó đã được phân lập và xác định từ loài *Potentilla chinensis*, thể hiện đáng kể tác dụng hạ đường huyết, có khả năng chống tăng lipid máu và chống oxy hóa khá tốt [18].

Tương tự, phân tích chi tiết các tín hiệu trên phổ NMR và kết hợp với so sánh các số liệu đã được công bố, hai hợp chất còn lại được xác định là isoquercitrin (**2**) [19] và rutin (**3**) [20].

Bảng 2. Số liệu phổ NMR của hợp chất **3** và **4**

Vị trí	3		4	
	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (mult., $J =$ Hz)	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (mult., $J =$ Hz)
2	159,2	-	161,6	-
3	135,6	-	135,1	-
4	179,2	-	178,5	-
5	162,7	-	162,5	-
6	100,5	6,07 (br s)	102,3	6,03 (br s)
7	167,8	-	168,9	-
8	95,3	6,25 (br s)	96,5	6,10 (br s)
9	158,7	-	159,0	-
10	105,1	-	104,9	-
1'	123,1	-	122,8	-
2'	117,6	7,58 (d, 2,0)	132,1	7,96 (d, 8,8)
3'	145,9	-	116,0	6,77 (d, 8,8)
4'	150,0	-	162,5	-
5'	116,1	6,78 (d, 8,0)	116,0	6,77 (d, 8,8)
6'	123,6	7,54 (dd, 2,0, 8,0)	132,1	7,96 (d, 8,8)
1''	105,0	4,98 (d, 7,5)	103,6	-
2''	75,7	3,45 (dd, 7,5, 8,0)	78,1	5,08 (d, 7,5)
3''	78,2	3,26 (tín hiệu chập pic)	75,8	3,47 (dd, 7,5, 8,0)
4''	71,3	3,32 (tín hiệu chập pic)	71,6	3,28 (tín hiệu chập pic)
5''	77,1	3,19 (m)	75,7	3,45 (m)
6''	68,5	3,40 (dd, 5,0, 11,5) 3,73 (br d, 11,5)	64,4	4,13 (dd, 5,0, 11,5) 4,29 (dd, 2,0, 11,5)
1'''	102,4	4,43 (br s)		
2'''	72,2	3,56 (tín hiệu chập pic)		
3'''	72,1	3,45 (tín hiệu chập pic)		
4'''	73,9	3,27 (tín hiệu chập pic)		
5'''	69,7	3,39 (m)		
6'''	17,8	1,03 (d, 6,0)		
1''''			168,9	-
2''''			115,8	6,08 (d, 16,0)
3''''			146,7	7,40 (d, 16,0)
4''''			126,9	-
5''', 9''''			129,0	7,31 (d, 8,6)
6''', 8''''			117,0	6,75 (d, 8,6)
7''''			162,5	-

^a Đo trong CD₃OD, ^b 150 MHz, ^c 600 MHz.

4. Kết luận

Từ cặn chiết methanol của lá loài Tra làm chiếu (*H. tiliaceus*), bốn flavonoid glycoside là astragalin (1), isoquercitrin (2), rutin (3) và *trans*-tiliroside (4), đã được phân lập bằng các phương pháp sắc ký cột kết hợp với chất hấp phụ là silica gel pha thường và pha đảo. Cấu trúc hóa học của các hợp chất đã được xác định bằng các phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân một chiều (1D NMR) và hai chiều (2D NMR) kết hợp so sánh với tài liệu tham khảo.

Lời cảm ơn

Công trình được hoàn thành với sự hỗ trợ kinh phí từ Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Bộ Giáo dục và Đào tạo, mã số B2019-BKA-562-19.

Tài liệu tham khảo

- [1] U.A. Dasuki. Hibiscus. In: van Valkenburg JLCH, Bunyapraphatsara N, eds. Plant Resources of South-East Asia Medicinal and Poisonous Plants 2 12 (2001) 297-303.
- [2] Võ Văn Chí, Từ điển cây thuốc Việt Nam, quyển 1, tr. 781-782, Nhà xuất bản Y học, 2012.
- [3] D.L. Li, X.M. Li, T.G. Li, H.Y. Dang, P. Proksch, B.G. Wang. Benzaldehyde derivatives from *Eurotium rubrum*, an endophytic fungus derived from the mangrove plant *Hibiscus tiliaceus*. Chem. Pharm. Bull. 56 (2008) 1282-1285. <https://doi.org/10.1248/cpb.56.1282>
- [4] S. Sankara, N.A.G. Ramachandran. Chemical constituents of the fruits of *Hibiscus tiliaceus*. Current Sci. 42 (1973) 770-771.
- [5] S. Ali, P. Singh, R.H. Thornson. Naturally occurring quinones. Part 28. Sesquiterpenoid quinones and related compounds from *Hibiscus tiliaceus*. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry 1 (1980) 257-259. <https://doi.org/10.1039/p19800000257>
- [6] T. Matsumoto, D. Imahori, K. Achiwa, Y. Saito, T. Ohta, T. Yoshida, N. Kojima, M. Yamashita, Y. Nakayama, T. Watanabe. Chemical structures and cytotoxic activities of the constituents isolated from *Hibiscus tiliaceus*. Fitoterapia 142 (2020) 104524. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104524>
- [7] L. Li, X. Huang, I. Sattler, H. Fu, S. Grabley, W. Lin. Structure elucidation of a new friedelane triterpene from the mangrove plant *Hibiscus tiliaceus*. Magn. Reson. Chem. 44 (2006) 624-628. <https://doi.org/10.1002/mrc.1802>
- [8] J.J. Chen, S.Y. Huang, C.Y. Duh, I.S. Chen, T.C. Wang, H.Y. Fang. A new cytotoxic amide from the stem wood of *Hibiscus tiliaceus*. Planta Med. 72 (2006) 935-938. <https://doi.org/10.1055/s-2006-931604>
- [9] L. Li, I. Sattler, Z. Deng, I. Groth, G. Walther, K.D. Menzel, G. Peschel, S. Grabley, W. Lin. A-seco-oleane-type triterpenes from *Phomopsis* sp. (strain HKI0458) isolated from the mangrove plant *Hibiscus tiliaceus*. Phytochemistry 69 (2008) 511-517. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.08.010>
- [10] C. Feng, X.M. Li, N.Y. Ji, B.G. Wan. Triterpenoids from the mangrove plant *Hibiscus tiliaceus*. Helv. Chim. Acta 91 (2008) 850-855. <https://doi.org/10.1002/hlca.200890088>
- [11] H.J. Yana, X.M. Li, C.S. Li, B.G. Wang. Alkaloid and anthraquinone derivatives produced by the marine-derived endophytic fungus *Eurotium rubrum*. Helv. Chim. Acta 95 (2012) 163-168. <https://doi.org/10.1002/hlca.201100255>
- [12] H. Wang, Z. Lu, H.J. Qu, P. Liu, C. Miao, T. Zhu, J. Li, K. Hong, W. Zhu. Antimicrobial aflatoxins from the marine-derived fungus *Aspergillus flavus* 092008. Arch. Pharm. Res. 35 (2012) 1387-1392. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0808-1>
- [13] S.M. AbdulAwal, S. Nazmir, S. Nasrin, T.R. Nurunnabi, S.J. Uddin. Evaluation of pharmacological activity of *Hibiscus tiliaceus*. SpringerPlus 5 (2016) 1209. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2891-0>
- [14] C.L. Cheng, Z.Z. Wang, P.L. Li, X.W. Zhang, R.C. Wu, H.Y. Zhu, X.L. Tang, G.Q. Li. Tetracyclic triterpenoids isolated from semi-mangrove plant *Hibiscus tiliaceus*. Chinese Chem. Lett. 24 (2013) 1080-1082. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2013.07.011>
- [15] S. Chae, S. Lee, S.S. Kang, H.J. Lee. Flavone glucosides from the leaves of *Helianthus tuberosus*. Nat. Prod. Sci. 8 (2002) 141-143.
- [16] M. Singh, M. Kaur, O. Silakari. Flavones: An important scaffold for medicinal chemistry. European J. Med. Chem. 84 (2014) 206-239. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.013>
- [17] S. Tsukamoto, K. Tomise, M. Aburatani, H. Onuki, H. Hirorta, E. Ishiharajima, T. Ohta. Isolation of cytochrome P450 inhibitors from strawberry fruit, *Fragaria ananassa*. J. Nat. Prod. 67 (2004) 1839-1841. <https://doi.org/10.1021/np0400104>
- [18] W. Qiao, C. Zhao, N. Qin, H.Y. Zhai, H.Q. Duan. Identification of *trans*-tiliroside as active principle with anti-hyperglycemic, anti-hyperlipidemic and antioxidant effects from *Potentilla chinensis*. J. Ethnopharmacol. 135 (2011) 515-521. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.03.062>
- [19] S.Y. Park, J.S. Kim, S.Y. Lee, K. Bae, S.S. Kang. Chemical constituents of *Lathyrus davidii*. Nat. Prod. Sci. 14 (2008) 281-288.
- [20] K. Kazuma, N. Noda, M. Suzuki. Malonylated flavonol glycosides from the petals of *Clitoria ternatea*. Phytochemistry 62 (2003) 229-237. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(02\)00486-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(02)00486-7)