

**KHẢO SÁT THÀNH PHẦN HÓA HỌC CAO CHLOROFORM
CỦA THÂN CÂY XÁO TAM PHÂN - PARAMIGNYA TRIMERA (OLIVER)
BURKILL - HỌ RUTACEAE**

Đến Tòa soạn 16 - 6 - 2015

Bùi Thị Thùy Linh, Đặng Hoàng Phú, Nguyễn Trung Nhân
Khoa Hóa, trường Đại học Khoa Học Tự Nhiên, ĐHQG - Tp. Hồ Chí Minh

SUMMARY

**INVESTIGATION ON CHEMICAL CONSTITUENTS OF THE CHLOROFORM
EXTRACT OF THE STEM OF PARAMIGNYA TRIMERA (OLIVER)
BURKILL (RUTACEAE)**

*From the chloroform extract of *Paramignya trimera* was collected in Ninh Hoa district, Khanh Hoa province, seven phenolic derivatives - methyl 4-hydroxybenzoate (1), methyl *p*-(*E*)-coumarate (2), methyl syringate (3), vanillin (4), (*E*)-methyl 3-(4'-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl) acrylate (5), methyl ferulate (6), and methyl 4-hydroxy-3-methoxybenzoate (7) were isolated. The structure of these compounds were determined by 1D NMR spectra and comparison with published data.*

1. MỞ ĐẦU

Cây Xáo tam phân (*Paramignya trimera* (Oliver) Burkill), họ Rutaceae trước đây được tìm thấy ở núi Lấp Vò, Bình Dương [1]. Tuy nhiên, từ đầu năm 2012, cây Xáo tam phân được tìm thấy và khai thác mạnh ở rừng Hòn Hèo (xã Ninh Vân, thị xã Ninh Hòa, tỉnh Khánh Hòa)

Đây là một loài cây gỗ nhỏ, dạng dây trườn, vỏ màu nâu vàng, thân dài trên 4 m, đường kính khoảng 10 cm. Thân và cành có nhiều gai nhọn, dài đến 7 - 8 cm. Lá đơn, mọc cách hay chụm ba, phiến dày, mép cong xuống dưới, có hình thuôn hẹp, dài 8 - 12

cm, rộng 1 - 3 cm. Lá mọc ở gần gốc có phiến kích thước lớn hơn so với lá ở đoạn trên thân và cành, đầu lá tù hoặc hơi lõm. Phiến lá có mặt trên xanh đậm, mặt dưới nhạt hơn, bên trong có nhiều điểm dầu. Cuống lá ngắn 4 - 6 mm. Gỗ hơi cứng có màu vàng, đối với phần rễ có màu vàng đậm hơn. Các bộ phận của cây có tinh dầu, nhiều nhất là ở rễ, mùi thơm dịu rất đặc trưng [1].

Cây Xáo tam phân được xem như là một cây thuốc ở Việt Nam và Thái Lan. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy dịch trích methanol của cây có tác dụng bảo vệ gan và

thể hiện độc tính đối với một số dòng tế bào ung thư, đặc biệt phân đoạn *n*-hexane và một hợp chất có hàm lượng rất lớn trong thân và rễ cây, ostruthin, thể hiện hoạt tính tương đối mạnh với hai dòng tế bào ung thư HeLa và Hep-G2 [2].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi trình bày việc phân lập và xác định cấu trúc của một số hợp chất từ dịch chiết cao chloroform của thân cây Xáo tam phân thu hái tại tỉnh Khánh Hòa.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Thiết bị và hóa chất

Phổ NMR ghi trên máy NMR Bruker Avance 500 [500 MHz (^1H) và 125 MHz (^{13}C)]. Sắc ký cột được thực hiện trên silica gel (230-400 mesh, India) hoặc RP-18 (40-63 μm , Merck). Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên bản silica gel 60 F₂₄₅ (Merck).

2.2. Nguyên liệu

Thân cây Xáo tam phân được thu hái tại rừng Hòn Hèo, xã Ninh Vân, thị xã Ninh Hòa, tỉnh Khánh Hòa, vào tháng 2 năm 2013 và được định danh bởi hội Y học cổ truyền tỉnh Khánh Hòa.

2.3. Chiết tách và phân lập chất

Mẫu cây sau khi lấy về được phơi khô rồi đem xay nhỏ. Trích nóng 8 kg mẫu khô với MeOH, cô quay thu hồi dung môi thu được 560 g cao methanol thô. Hòa cao methanol thô vào nước rồi chiết lỏng-lỏng lần lượt với các dung môi có độ phân cực tăng dần: petroleum ether (PE), CHCl_3 , EtOAc. Sau khi thu hồi dung môi được các cao tương ứng (cao petroleum ether: 70 g, cao chloroform: 64 g, cao ethyl acetate: 55 g và cao methanol-nước: 270 g). Tiến hành sắc ký cột hấp phụ cao chloroform (64 g) trên silica gel bằng hệ dung ly EtOAc-PE

(EtOAc 0-100%) thu được 13 phân đoạn (C1 - C13).

Sắc ký cột phân đoạn C1 (1.3 g) với hệ dung môi EtOAc-PE (0-70% EtOAc) thu được 5 phân đoạn (C1.1-C1.5). Phân đoạn C1.3 (100 mg) được tiến hành sắc ký cột với hệ dung môi EtOAc-hexane (0-30% EtOAc) thu được hợp chất **(1)** (4 mg).

Sắc ký cột phân đoạn C2 (1.5 g) với hệ dung môi CHCl_3 -hexane (0-100% CHCl_3) thu được 5 phân đoạn (C2.1-C2.5). Phân đoạn C2.2 (250 mg) được sắc ký cột với hệ dung môi CHCl_3 -hexane (0-70% CHCl_3) thu được 2 phân đoạn (C2.2.1 và C2.2.2). Tiếp tục sắc ký cột phân đoạn C2.2.1 với hệ dung môi EtOAc-hexane (30% EtOAc) thu được hợp chất **(2)** (4 mg). Sắc ký cột phân đoạn C2.4 (100 mg) với hệ dung môi CHCl_3 -hexane (0-80% CHCl_3) và sau đó tiến hành sắc ký điều chế trên bản mỏng pha thường nhiều lần với một số hệ dung môi giải ly khác nhau thu được hợp chất **(6)** (3 mg) và **(7)** (3 mg). Sắc ký cột phân đoạn C2.5 (100 mg) với hệ giải ly acetone-PE (0-10% acetone), và sắc ký cột trên RP-18 với hệ dung môi H_2O -MeOH (0-40% H_2O) thu được hợp chất **(3)** (4 mg) và **(4)** (3 mg).

Sắc ký cột phân đoạn C3 (0.9 g) với hệ dung môi CHCl_3 -hexane (0-100% CHCl_3) thu được 3 phân đoạn (C3.1-C3.3). Tiến hành sắc ký cột phân đoạn C3.2 (200 mg) với hệ dung môi CHCl_3 -hexane (0-70% CHCl_3) thu được hợp chất **(5)** (6 mg).

Hợp chất **(1)** (4 mg): Dạng tinh thể hình kim, màu trắng, tan tốt trong dung môi CHCl_3 . $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ_{H} (ppm/Hz) 10,37 (1H, *br s*, 4-OH); 7,80 (2H; *d*; $J=8,8$; H-2, H-6); 6,84 (2H; *d*; $J=8,8$; H-3, H-5); 3,77 (3H, *s*, 7-OME). $^{13}\text{C-}$

NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ_C (ppm) 120,4 (C-1); 131,5 (C-2, C-6); 115,4 (C-3, C-5); 162,0 (C-4); 166,2 (C-7); 51,7 (7-OMe).

Hợp chất (2) (4 mg): Dạng tinh thể hình kim, màu vàng nhạt, tan tốt trong dung môi CHCl_3 . $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ_H (ppm/Hz) 7,64 (1H; *d*; $J=16,0$; H-3); 7,43 (2H; *d*; $J=8,6$; H-2', H-6'); 6,84 (2H; *d*; $J=8,6$; H-3', H-5'); 6,30 (1H; *d*; $J=16,0$; H-2); 5,25 (1H, *br s*, 4'-OH); 3,80 (3H, *s*, 1-OMe). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ_C (ppm) 168,0 (C-1); 115,5 (C-2); 144,7 (C-3); 127,5 (C-1'); 130,1 (C-2', C-6'); 116,0 (C-3', C-5'); 157,7 (C-4'); 51,8 (1-OMe).

Hợp chất (3) (4 mg): Dạng tinh thể hình kim, màu trắng, tan tốt trong dung môi CHCl_3 . $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ_H (ppm/Hz) 7,33 (2H, *s*, H-2, H-6); 5,89 (1H, *br s*, 4-OH); 3,90 (3H, *s*, 7-OMe); 3,94 (6H, *s*, 3-OMe, 5-OMe). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ_C (ppm) 121,3 (C-1); 106,8 (C-2, C-6); 146,8 (C-3, C-5); 139,4 (C-4); 167,0 (C-7); 52,2 (7-OMe); 56,6 (3-OMe, 5-OMe).

Hợp chất (4) (3 mg): Dạng dầu, màu nâu nhạt, có mùi thơm dịu, tan tốt trong dung môi CHCl_3 . $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ_H (ppm/Hz) 9,83 (1H, *s*, H-7); 7,44-7,41 (2H, *m*, H-2, H-6); 7,04 (1H; *d*; $J=8,5$; H-5); 6,19 (1H, *br s*, 4-OH); 3,97 (3H, *s*, 3-OMe). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ_C (ppm) 130,1 (C-1); 108,9 (C-2); 147,3 (C-3); 151,8 (C-4); 114,5 (C-5); 127,7 (C-6); 191,0 (C-7); 56,3 (3-OMe).

Hợp chất (5) (6 mg): Dạng tinh thể hình kim, màu trắng, tan tốt trong dung môi CHCl_3 . $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ_H (ppm/Hz) 7,60 (1H; *d*; $J=15,9$, H-3); 6,30

(1H; *d*; $J=15,9$; H-2); 6,77 (2H, *s*, H-2', H-6'); 5,77 (1H, *br s*, 4'-OH); 3,80 (3H, *s*, 1-OMe); 3,92 (6H, *s*, 3'-OMe và 5'-OMe). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ_C (ppm) 167,7 (C-1); 105,2 (C-2); 145,3 (C-3); 126,0 (C-1'); 115,7 (C-2' và C-6'); 147,4 (C-3' và C-5'); 137,3 (C-4'); 51,8 (1-OMe); 56,5 (3'-OMe, 5'-OMe).

Hợp chất (6) (3 mg): Dạng bột vô định hình, màu vàng nhạt, tan tốt trong dung môi CHCl_3 . $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ_H (ppm/Hz) 7,62 (1H; *d*; $J=15,9$; H-3); 6,29 (1H; *d*; $J=15,9$; H-2); 7,07 (1H; *dd*; $J=8,2$; 1,9; H-6'); 7,03 (1H; *d*; $J=1,9$; H-2'); 6,92 (1H; *d*; $J=8,2$; H-5'); 5,86 (1H, *br s*, 4'-OH); 3,80 (3H, *s*, 1-OMe); 3,93 (3H, *s*, 3'-OMe)]. $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ_C (ppm) 167,9 (C-1); 114,9 (C-2); 145,1 (C-3); 127,2 (C-1'); 109,6 (C-2'); 146,9 (C-3'); 148,2 (C-4'); 115,4 (C-5'); 123,2 (C-6'); 51,7 (1-OMe); 56,1 (3'-OMe).

Hợp chất (7) (3 mg): Dạng bột vô định hình, màu nâu nhạt, tan tốt trong dung môi CHCl_3 . $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ_H (ppm/Hz) 7,64 (1H; *dd*; $J=8,3$; 1,9; H-6); 7,55 (1H; *d*; $J=1,9$; H-2); 6,94 (1H; *d*; $J=8,3$; H-5); 5,99 (1H, *br s*, 4-OH); 3,95 (3H, *s*, 3-OMe); 3,89 (3H, *s*, 7-OMe). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ_C (ppm) 122,5 (C-1); 111,9 (C-2); 146,3 (C-3); 150,2 (C-4); 114,2 (C-5); 124,4 (C-6); 166,8 (C-7); 56,3 (3-OMe); 52,1 (7-OMe).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) của hợp chất (1) cho các tín hiệu cộng hưởng ứng với một vòng benzene thế ở vị trí 1, 4 [δ_H 7,80 (2H; *d*; $J=8,8$; H-2, H-6) và 6,84 (2H; *d*; $J=8,8$; H-3, H-5)], một nhóm hydroxyl [δ_H 10,37 (1H, *br s*, 4-OH)] và

một nhóm methoxyl [δ_H 3,77 (3H, *s*, 7-OMe)]. Phổ ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) cho tín hiệu cộng hưởng ứng với 8 carbon gồm một carbon carbonyl ester (δ_C 166,2, C-7), một nhóm methoxyl (δ_C 51,7), và bốn tín hiệu của sáu carbon vòng benzene (δ_C 162,0; 120,4; 131,5; 115,4). Phân tích các dữ kiện trên kết hợp so sánh dữ liệu phổ với tài liệu tham khảo [3,4] kết luận hợp chất (1) là methyl 4-hydroxybenzoate.

Phổ ^1H và ^{13}C -NMR của hợp chất (2) cho các tín hiệu tương tự như phổ ^1H và ^{13}C -NMR của hợp chất (1). Ngoài ra, phổ ^1H và ^{13}C -NMR của hợp chất (2) còn có thêm tín hiệu của một nối đôi có cấu hình *trans* [δ 7,64 (1H; *d*; $J=16,0$); 144,7 và 6,30 (1H; *d*; $J=16,0$); 115,5]. Kết hợp so sánh dữ liệu phổ với tài liệu tham khảo [5,6] kết luận hợp chất (2) là methyl *p*-(*E*)-coumarate.

Phổ ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) của hợp chất (3) cho các tín hiệu cộng hưởng ứng với một vòng benzene thế ở vị trí 1, 3, 4, 5 [δ_H 7,33 (2H, *s*, H-2 và H-6)], một nhóm hydroxyl [δ_H 5,89 (1H, *br s*, 4-OH)] và ba nhóm methoxyl [δ_H 3,90 (3H, *s*, 7-OMe); 3,94 (6H, *s*, 3-OMe và 5-OMe)]. Phổ ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) cho tín hiệu cộng hưởng ứng với 10 carbon gồm một carbon carbonyl ester (δ_C 167,0, C-7), ba nhóm methoxyl [δ_C 52,2 (7-OMe), 56,6 (3-OMe và 5-OMe)] và sáu carbon vòng benzene nằm trong vùng 106-147 ppm. Phân tích các dữ kiện trên kết hợp đối chiếu với tài liệu tham khảo [7,8] kết luận hợp chất (3) là methyl syringate.

Phổ ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) của hợp chất (4) cho các tín hiệu cộng hưởng ứng với sự hiện diện của một nhóm aldehyde

[δ_H 9,83 (1H, *s*, H-7)], một vòng benzene thế ở vị trí 1, 3, 4 [δ_H 7,44 – 7,41 (2H, *m*, H-2 và H-6), 7,04 (1H; *d*; $J=8,5$; H-5)], một nhóm hydroxyl [δ_H 6,19 (1H, *br s*, 4-OH)] và một nhóm methoxyl [δ_H 3,97 (3H, *s*, 3-OMe)]. Phổ ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) cho tín hiệu cộng hưởng ứng với 8 carbon gồm một carbon carbonyl aldehyde (δ_C 191,0; C-7), một nhóm methoxyl [δ_C 56,3 (3-OMe)] và sáu carbon của vòng benzene nằm trong vùng 108-152 ppm. Hợp chất (4) được kết luận là vanillin do kết hợp so sánh các dữ liệu với tài liệu tham khảo [9].

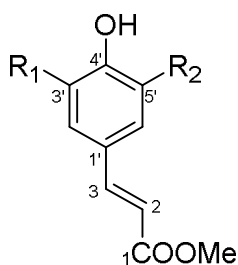
Phổ ^1H và ^{13}C -NMR của hợp chất (5) cho các tín hiệu tương tự như phổ ^1H và ^{13}C -NMR của hợp chất (3). Tuy nhiên, phổ ^1H -NMR của hợp chất (5) có thêm tín hiệu của hai proton olefin ghép *trans* [δ_H 7,60 (1H; *d*; $J=15,9$; H-3) và 6,30 (1H; *d*; $J=15,9$; H-2)]. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất (5) có thêm 2 tín hiệu carbon olefin [δ_C 145,3 (C-3) và 105,2 (C-2)]. Kết hợp so sánh dữ liệu phổ với tài liệu tham khảo [10], hợp chất (5) được kết luận là (*E*)-methyl 3-(4'-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl) acrylate.

Phổ ^1H và ^{13}C -NMR của hợp chất (6) cho các tín hiệu tương tự như phổ ^1H và ^{13}C -NMR của hợp chất (4). Tuy nhiên, phổ ^1H -NMR của hợp chất (6) có thêm một nhóm methoxyl [δ_H 3,80 (3H, *s*, 1-OMe)], hai proton olefin ghép *trans* [δ_H 7,62 (1H; *d*; $J=15,9$; H-3) và 6,29 (1H; *d*; $J=15,9$; H-2)], đồng thời thiếu đi tín hiệu của nhóm aldehyde. Phổ ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) có thêm hai carbon olefin (δ_C 145,1; C-3 và 114,9; C-2) và một nhóm methoxyl [δ_C 51,7 (1-OMe)]. Dựa vào tài liệu tham khảo [5,11,12] và các kết quả có

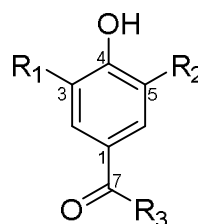
được, kết luận hợp chất (6) là methyl ferulate.

Phổ ^1H và ^{13}C -NMR của hợp chất (7) cho các tín hiệu tương tự như phổ ^1H và ^{13}C -NMR của hợp chất (4). Tuy nhiên, phổ ^1H -NMR của hợp chất (7) có thêm một nhóm methoxyl [δ_{H} 3,89 (3H, s, 7-OMe)] và không có tín hiệu của nhóm aldehyde. Phổ

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) cho tín hiệu cộng hưởng của hai nhóm methoxyl [δ_{C} 56,3 (3-OMe), 52,1 (7-OMe)] và một nhóm carbonyl ester [δ_{C} 166,8 (C-7)]. Kết hợp và so sánh các dữ kiện trên với dữ liệu phổ trong tài liệu tham khảo [4,13,14] kết luận hợp chất (7) là methyl 4-hydroxy-3-methoxybenzoate.



- 2 $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$
 5 $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{OMe}$
 6 $\text{R}_1 = \text{OMe}, \text{R}_2 = \text{H}$



- 1 $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = \text{OMe}$
 3 $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{OMe}$
 4 $\text{R}_1 = \text{OMe}, \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$
 7 $\text{R}_1 = \text{OMe}, \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = \text{OMe}$

Hình 1: Cấu trúc hóa học của các hợp chất 1-7

4. KẾT LUẬN

Bằng phương pháp sắc ký cột trên silica gel pha thường, RP-18 kết hợp sắc ký điều chế với nhiều hệ dung ly khác nhau, 7 hợp chất phenolic đã được phân lập từ cao chloroform của thân cây Xáo tam phân (*Paramignya trimera* (Oliver) Burkill), họ Rutaceae thu hái tại tỉnh Khánh Hòa. Sử dụng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân một chiều (^1H -NMR, ^{13}C -NMR) kết hợp so sánh với các tài liệu tham khảo, cấu trúc của 7 hợp chất trên được xác định là methyl 4-hydroxybenzoate (1), methyl *p*-(*E*)-coumarate (2), methyl syringate (3), vanillin (4), (*E*)-methyl 3-(4'-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl) acrylate (5), methyl ferulate (6), và methyl 4-hydroxy-3-methoxybenzoate (7). Các hợp chất trên đều

được tìm thấy lần đầu tiên trong chi *Paramignya*.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu được tài trợ bởi Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh (ĐHQG-HCM) trong khuôn khổ Đề tài mã số A2015-18-02.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Hoàng Hộ, (1999) *Cây cỏ Việt Nam*, Tập II, 435-437, NXB Trẻ.
2. V. T. Nguyen, M. C. Bowyer, Q. V. Vuong, I. A.V. Altena, C. J. (2015) Scarlett, *Phytochemicals and antioxidant capacity of Xao tam phan (Paramignya trimera) root as affected by various solvents and extraction methods*, Industrial Crops and Products, 67, 192-200.

3. Z. Chen, R. Wang and J. R. Falck, (2012) *Mild and Rapid Hydroxylation of Aryl/Heteroaryl Boronic Acids and Boronate Esters with N-Oxides*, Organic Letters, 14(13), 3494-3497.
4. V. Nair, V. Varghese, R. R. Paul, A. Jose, C.R. Sinu, R.S. Menon, (2010) *NHC catalyzed transformation of aromatic aldehydes to acids by carbon dioxide: an unexpected reaction*, Organic Letters, 12(11), 2653-2655.
5. S. Begum, S. N. Ali, S. Tauseef, S. T. Ali, S. I. Hassan, B. S. Siddiqui and A. Ahmad, (2014) *Chemical Constituents and Antioxidant Activity of Fresh Leaves of Psidium guajava Cultivated in Pakistan*, Journal of the Chemical Society of Pakistan, 36(1), 119-122.
6. A. R. Mohite, R. G. Bhat, (2013) *A practical and convenient protocol for the synthesis of (E)- α,β -unsaturated acids*, Organic Letters, 15(17), 4564-4567.
7. E. Schievano, E. Morelato, C. Facchin, S. Mammi, (2013) *Characterization of Markers of Botanical Origin and Other Compounds Extracted from Unifloral Honeys*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 61, 1747-1755.
8. Y. L. Hu, X. Y. Ma, Q. Ge, M. Lu, PEG1000-DAIL / (2010) *Toluene Temperature-dependent Biphasic System that Regulate Homogeneously Catalyzed Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids*, Acta Chimica Slovenica, 57(4), 927-930.
9. W. B. Huang, C. Y. Du, J. A. Jiang, Y. F. Ji, (2013) *Concurrent synthesis of vanillin and isovanillin*, Research on Chemical Intermediates, 39(6), 2849-2856.
10. M. Fadaeinasab, A. Hamid A. Hadi, Y. Kia, A. Basiri and V. Murugaiyah, (2013) *Cholinesterase Enzymes Inhibitors from the Leaves of Rauvolfia Reflexa and Their Molecular Docking Study*, Molecules, 18, 3779-3788.
11. Z. Zhang, J. Liu, F. Wu, L. Zhao, (2013) *Inhibitory Effects of Substituted Cinnamic Acid Esters on Mushroom*, Letters in Drug Design and Discovery, 10, 529-534.
12. S. Maki, Y. Harada, R. Matsui, M. Okawa, T. Hirano, H. Niwa, M. Koizumi, Y. Nishiki, T. Furuta, H. Inouec, C. Iwakurac, (2001) *Effect of solvent and hydrogen during selective hydrogenation*, Tetrahedron Letters, 42, 8323-8327.
13. X. Wang, T. Ju, X. Li, X. Cao, (2010) *Regioselective Alkylation of Catechols Such as 3,4-Dihydroxybenzaldehyde via Mitsunobu Reactions*, Synlett, 19; 2947-2949.
14. X. J. Yin, G. H. Xu, X. Sun, Y. Peng, X. Ji, K. Jiang, F. Li, (2010) *Synthesis of Bosutinib from 3-Methoxy-4-hydroxybenzoic Acid*, Molecules, 15, 4261-4266.