

TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN XUẤT ESTER CỦA PROTOCETRARIC ACID

*Huỳnh Quốc Thái, Dương Thúc Huy, Phạm Đức Dũng**

Trường Đại học Sư phạm TP Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài: 23-3-2018; ngày nhận bài sửa: 06-4-2018; ngày duyệt đăng: 19-6-2018

TÓM TẮT

Tổng hợp dẫn xuất ester của protocetraric acid với một số acid hữu cơ sử dụng xúc tác $AlCl_3$. Các sản phẩm tổng hợp được xác định cơ cấu chính xác bằng các phổ 1H -NMR, ^{13}C -NMR và HR-MS. Các sản phẩm tổng hợp được khảo sát hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase. Những dẫn xuất của protocetraric acid có hoạt tính thấp hơn chất nền protocetraric acid ban đầu, nhóm thế -OMe gắn trên nhân thơm làm giảm hoạt tính mạnh.

Từ khóa: Protocetraric acid, dẫn xuất protocetraric acid, ức chế enzyme α -glucosidase

ABSTRACT

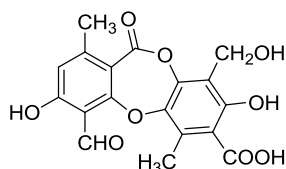
Preparation of ester derivatives of protocetraric acid

Preparation of esters of protocetraric acid with some organic acids using $AlCl_3$ as catalyst. The structure of products were determined by 1H , ^{13}C -NMR and HR-MS spectroscopies. The α -glucosidase inhibitory effect of these esters was also investigated. The protocetraric acid derivatives showed less activity than protocetraric acid, -OMe group on aromatic ring reduced activity strongly.

Keywords: Protocetraric acid, protocetraric acid derivatives, α -glucosidase inhibition.

1. Giới thiệu

Depsidone là những dẫn xuất phenol, với khung sườn gồm hai phân tử phenol được liên kết nhau qua một nối ester và một nối ether. Protocetraric acid là một depsidone tiêu biểu được tìm thấy nhiều trong nhiều loài địa y khác nhau [1-3]. Protocetraric acid, với tên khoa học 4-formyl-3,8-dihydroxy-9-hydroxymethyl-1,6-dimethyl-11-oxo-11H-dibenzo[b,e][1,4]dioxepin-7-carboxylic acid, là chất bột màu trắng đục, tan kém trong methanol, acetone, chloroform và tan nhiều hơn trong dimethyl sulfoxide.



Protocetraric acid

* Email: professordung@yahoo.com.vn

Protocetraric acid có hoạt tính sinh học đa dạng như kháng nhiều loại nấm và vi khuẩn, hoạt tính kháng nhiều loại ung thư khác nhau [4-5]. Fumarprotocetraric acid, một hợp chất được cô lập từ địa y, đồng thời cũng là dẫn xuất 9'-monofumarylprotocetraric acid, đã được kiểm tra hoạt tính sinh học trên nhiều dòng vi khuẩn và nấm khác nhau. Fumarprotocetraric acid có khả năng kháng 7 chủng vi khuẩn (*Aeromonas hydrophila*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Listeria monocytogenes*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus faecalis*) [6]. Trong khi đó, protocetraric acid không có khả năng ức chế dòng vi khuẩn *Streptococcus faecalis*. Điều này cho thấy các dẫn xuất của protocetraric acid có tiềm năng hoạt tính sinh học cao.

Một số nghiên cứu đã thực hiện điều chế dẫn xuất từ protocetraric acid như hydrogen hóa protocetraric acid [7], điều chế dẫn xuất phenylhydrazone, thiosemicarbazone, benzimidazole của protocetraric acid, ester hóa trên alcohol nhất cấp của protocetraric acid bằng propionic acid, malonic acid [8], ether hóa trên alcohol nhất cấp của protocetraric acid [8-9]. Protocetraric acid này hiện diện với số lượng nhiều trong địa y *Parmotrema tsavoense* [11] và những nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất của protocetraric acid chưa được thực hiện nhiều, đặc biệt là phản ứng ester hóa tại nhóm chức alcohol nhất cấp. Vì vậy, chúng tôi tiến hành điều chế các dẫn xuất ester của protocetraric acid dùng xúc tác AlCl_3 [10] với hi vọng tạo được nhiều dẫn xuất có hoạt tính sinh học cao.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Vật liệu và thiết bị phân tích

Protocetraric acid (**Pr**) được cô lập từ địa y *Parmotrema tsavoense* [11].

$\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, dimethyl sulfoxide (DMSO), *n*-hexane, ethyl acetate, acetic acid (Trung Quốc).

Silica gel (Merck), benzoic acid, *trans*-4-methoxycinnamic acid, *trans*- α -methylcinnamic acid, *trans*-4-methylcinnamic acid (Sigma-Aldrich).

Máy đun khuấy từ, máy bay hơi dung môi áp suất thấp.

2.2. Quy trình tổng hợp

2.2.1. Chuẩn bị xúc tác cho phản ứng

Hòa tan hoàn toàn 0,100 g muối $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ trong 100 mL ethanol. Trước khi tiến hành phản ứng, hút 2,0 mL dung dịch ethanol đã pha vào bình cầu 50 mL, tiến hành bay hơi dung môi ethanol dưới áp suất thấp đến khi bình cầu có khối lượng không đổi.

2.2.2. Quy trình tổng hợp dẫn xuất ester của protocetraric acid

Trong bình cầu chứa xúc tác AlCl_3 khan (1,10 mg, $8,28 \times 10^{-3}$ mmol) đã bay hơi ethanol (thực hiện theo quy trình chuẩn bị xúc tác), thêm vào protocetraric acid (0,0267 mmol, 0,010 g), acetic acid (2,50 mmol), benzoic acid, *trans*-4-methoxycinnamic acid, *trans*- α -methylcinnamic acid, *trans*-4-methylcinnamic acid (1,23 mmol) và 2,0 mL DMSO. Hỗn hợp được tiến hành đun khuấy từ với nhiệt độ và thời gian phản ứng trình bày trong Bảng 1. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được thêm nước và chiết kiệt với ethyl

acetate để loại DMSO. Lớp hữu cơ được tiến hành bay hơi dung môi thu được hỗn hợp sản phẩm thô. Sắc kí cột hỗn hợp sản phẩm thô này với hệ dung môi *n*-hexane:EtOAc:acetone:AcOH (10:1:0.2:0.2) thu được các sản phẩm tinh khiết. Cân sản phẩm để tính hiệu suất cô lập.

Bảng 1. Điều kiện thực hiện tổng hợp một số dẫn xuất ester của protocetraric acid

1	R-COOH	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (h)	Kí hiệu sản phẩm và Hiệu suất (%)
1	Acetic acid (2,50 mmol, 0,150 g)	80	1,0	Pr.A (50 %)
2	Benzoic acid (1,23 mmol, 0,150 g)	120	0,5	Pr.B2 (14 %)
3	<i>Trans</i> -4-methoxycinnamic acid (1,23 mmol, 0,219 g)	90	3,0	Pr.C4M1 (30 %)
4	<i>Trans</i> - α -methylcinnamic acid (1,23 mmol, 0,200 g)	80	5,0	Pr.Cα (22 %)
5	<i>Trans</i> -4-methylcinnamic acid (1,23 mmol, 0,200 g)	90	3,0	Pr.CM2 (24 %)

2.3. Định danh sản phẩm

Kết quả phân tích phổ HR-MS các sản phẩm tổng hợp được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Số liệu giá trị ion tựa phân tử của các sản phẩm tổng hợp

Sản phẩm	Công thức phân tử	<i>m/z</i> (tính toán lí thuyết)	<i>m/z</i> (thực nghiệm)
Pr.B2	C ₂₅ H ₁₈ O ₁₀	[M+Na] ⁺ 501,0797	[M+Na] ⁺ 501,0711
Pr.C4M1	C ₂₈ H ₂₂ O ₁₁	[M-H] ⁻ 533,1083	[M-H] ⁻ 533,1987
Pr.Cα	C ₂₈ H ₂₂ O ₁₀	[M+Na] ⁺ 541,1110	[M+Na] ⁺ 541,1103
Pr.CM2	C ₂₈ H ₂₂ O ₁₀	[M-H] ⁻ 517,1134	[M-H] ⁻ 517,1141

Kết quả dữ liệu phổ ¹H- và ¹³C-NMR ghi trong dung môi DMSO-*d*₆ được trình bày trong Bảng 3 và Bảng 4.

Bảng 3. Dữ liệu phổ ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) một số dẫn xuất ester của protocetraric acid

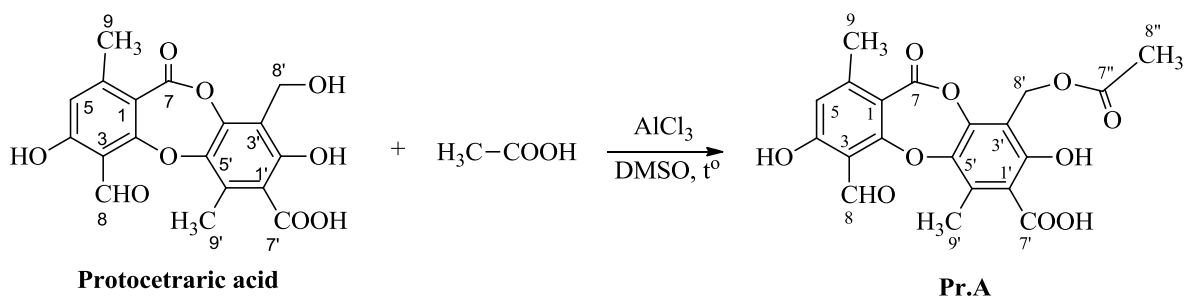
H	Pr [12]	Pr.A	Pr.B2	Pr.C4M1 (<i>J</i> in Hz)	Pr.C α (<i>J</i> in Hz)	Pr.CM2 (<i>J</i> in Hz)
9	2,35 (s, 3 H)	2,45 (s, 3 H)	2,36 (s, 3 H)	2,43 (s, 3 H)	2,43 (s, 3 H)	2,43 (s, 3 H)
9'	2,46 (s, 3 H)	2,49 (s, 3 H)	2,48 (s, 3 H)	2,45 (s, 3 H)	2,44 (s, 3 H)	2,49 (s, 3 H)
8'	4,66 (s, 2 H)	5,11 (s, 2 H)	5,39 (s, 2 H)	5,27 (s, 1 H)	5,31 (s, 2 H)	5,26 (s, 2 H)
5	6,89 (s, 1 H)	6,83 (s, 1 H)	6,81 (s, 1 H)	6,84 (s, 1 H)	6,83 (s, 1 H)	6,83 (s, 1 H)
8	10,51 (s, 1 H)	10,58 (s, 1 H)	10,58 (s, 1 H)	10,58 (s, 1 H)	10,58 (s, 1 H)	10,59 (s, 1 H)
7'	11,90 (s, 1 H)	11,93 (s, 1 H)	11,92 (s, 1 H)	11,95 (s, 1 H)	11,94 (s, 1 H)	11,94 (s, 1 H)
2''-6''	-	-	7,46-7,87 (m, 5 H)	6,95 (d, 2 H, <i>J</i> = 8,5) 7,65 (d, 2 H, <i>J</i> = 9,0)	7,35-7,42 (m, 5 H)	7,20 (d, 2 H, <i>J</i> = 8,0) 7,55 (d, 2 H, <i>J</i> = 8,0)
8''	-	1,96 (s, 3 H)	-	6,45 (d, 1.0. H, <i>J</i> = 16,0)	-	6,52 (d, 1 H, <i>J</i> = 16,0)
7''	-	-	-	7,55 (d, 1 H, <i>J</i> = 16,0)	7,54 (d, 1 H, <i>J</i> = 1,0)	7,54 (d, 1 H, <i>J</i> = 16,0)
-OCH ₃	-	-	-	3,79 (s, 3 H)	-	-
8''-CH ₃	-	-	-	-	2,00 (s, 3 H)	-
4''-CH ₃	-	-	-	-	-	2,32 (s, 3 H)

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Điều chế dẫn xuất ester với acetic acid

Khi sử dụng acetic acid để tiến hành điều chế ester của protocetraric acid chúng tôi thu được sản phẩm **Pr.A** (Hình 1).

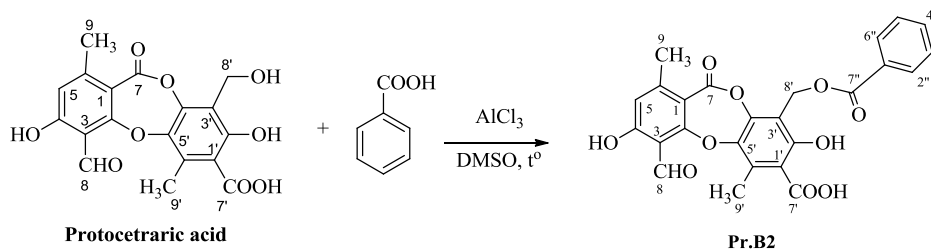
So sánh dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **Pr.A** với protocetraric acid cho thấy có sự tương đồng. Tuy nhiên **Pr.A** có sự xuất hiện của một tín hiệu nhóm methyl đơn tại C-8'' tại 1,96 ppm, ngoài ra xuất hiện sự chuyển dịch về vùng từ trường thấp của nhóm methylene H-8' (δ_{H} 5,11) của **Pr.A** so với của H-8' (δ_{H} 4,60) của protocetraric acid chứng tỏ nhóm alcohol tại C-8' đã chuyển thành nhóm acetyl. So sánh với kết quả phổ của hợp chất physodalic acid [13] và Pr.A cho thấy có sự tương đồng, vì vậy **Pr.A** được xác định là physodalic acid.



Hình 1. Sơ đồ tổng hợp ester với acetic acid

3.2. Điều chế dẫn xuất ester với benzoic acid

Khi sử dụng benzoic acid để tiến hành điều chế ester của protocetraric acid chúng tôi thu được sản phẩm **Pr.B2** (Hình 2).



Hình 2. Sơ đồ tổng hợp ester với benzoic acid

Kết quả so sánh dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **Pr.B2** với protocetraric acid cho thấy có sự tương đồng các tín hiệu. Tuy nhiên **Pr.B2** có sự xuất hiện của 5 tín hiệu proton của một đơn vị *O*-benzoyl tại C-8' trong vùng từ trường từ 7,46 – 7,87 ppm. Sự hiện diện của một đơn vị *O*-benzoyl này cũng dẫn đến sự chuyển dịch về vùng từ trường thấp của nhóm methylene H-8' (δ_{H} 5,39) trong **Pr.B2** so với H-8' (δ_{H} 4,66) của protocetraric acid. Dữ liệu phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất **Pr.B2** cho thấy xuất hiện thêm 5 tín hiệu carbon thơm (δ_{C} 129,3, 129,5, 129,9, 133,9 và 166,2 ppm) của nhóm benzoyl và sự dịch chuyển của tín

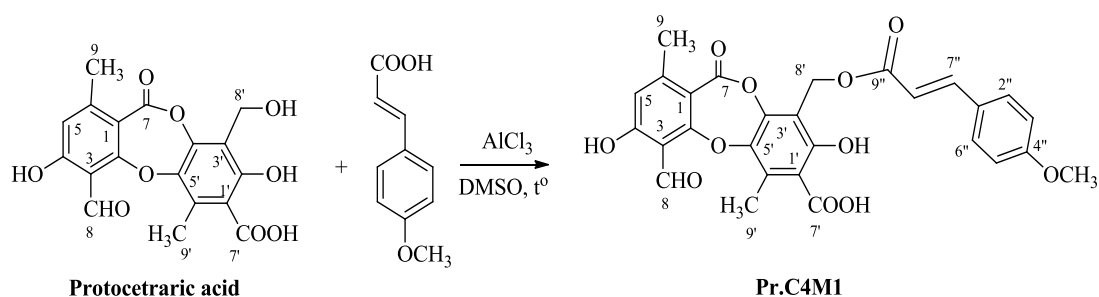
hiệu C-8' từ 52,8 ppm về vùng từ trường thấp 56,9 ppm giúp củng cố nhận định xuất hiện nhóm *O*-benzoyl trong cơ cấu của protocetraric acid. Ngoài ra, kết quả khối phổ phân giải cao HR-MS cũng giúp xác định công thức phân tử của hợp chất **Pr.B2**. Như vậy, **Pr.B2** được xác định là sản phẩm ester hóa của protocetraric acid với benzoic acid.

Bảng 4. Số liệu phổ $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) một số dẫn xuất ester của protocetraric acid

C	Pr [12]	Pr.B2	Pr.C4M1	Pr.Cα	PrCM2
1	112,4	112,3	112,7	112,1	112,5
2	164,4	164,7	164,5	163,9	164,4
3	111,1	111,2	112,4	111,9	111,9
4	163,1	164,2	164,3	163,8	163,9
5	117,9	117,5	117,6	117,1	118,1
6	152,7	152,5	152,5	152,0	152,2
7	161,8	161,7	161,7	160,9	161,3
8	191,9	192,2	192,0	191,5	191,9
9	21,8	21,5	21,7	21,1	21,2
1'	117,6	116,8	116,9	116,5	116,8
2'	154,1	157,8	156,3	155,3	158,4
3'	116,3	115,5	115,4	113,8	113,1
4'	144,3	145,7	145,9	145,6	144,1
5'	141,9	141,4	142,5	142,1	140,6
6'	129,1	129,3	132,2	129,1	129,6
7'	170,0	171,3	170,7	170,1	170,4
8'	52,8	56,9	56,1	56,3	56,0
9'	14,1	14,9	15,0	14,5	14,5
1''	-	133,9	130,6	129,6	131,3
2'',6''	-	129,5	114,9	128,5	128,4
3'',5''	-	129,9	126,9	128,6	129,6
4''	-	134,8	161,4	135,0	132,5
7''	-	166,2	145,0	138,5	144,7
8''	-	-	114,3	127,7	117,1
9''	-	-	166,9	167,6	166,4
-OCH ₃	-	-	55,8	-	-
8''-CH ₃	-	-	-	13,9	-
4''-CH ₃	-	-	-	-	21,1

3.3. Điều chế dẫn xuất ester với *trans*-4-methoxycinnamic acid

Khi sử dụng *trans*-4-methoxycinnamic acid để tiến hành điều chế ester của protocetraric acid đã thu được sản phẩm **Pr.C4M1** (Hình 3).

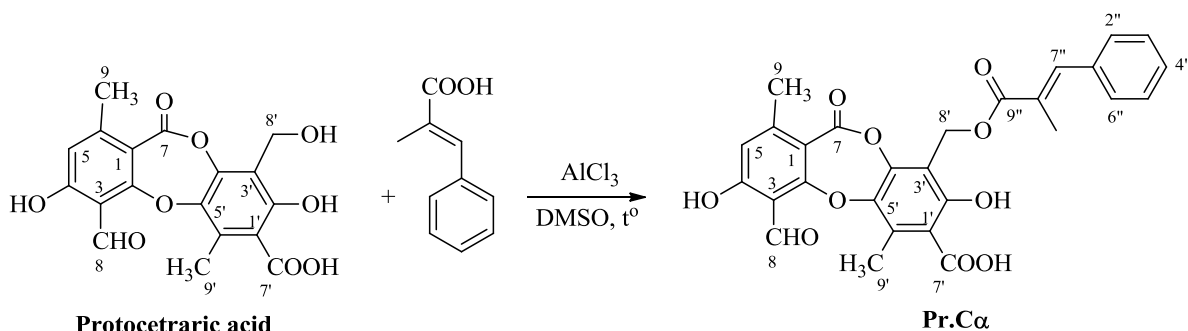


Hình 3. Sơ đồ tổng hợp ester với *trans*-4-methoxycinnamic acid

So sánh dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **Pr.C4M1** với protocetraric acid cho thấy có sự dịch chuyển về vùng từ trường thấp của proton tại vị trí C-8' (5,27 ppm), ngoài ra xuất hiện các tín hiệu của một nhân thơm mang 2 nhóm thế ở vị trí 1,4 (δ_{H} 6,95 và 7,65, d, 2H, $J = 8,5$ Hz), hai proton olefin có cấu hình *trans* tại δ_{H} 6,45 (d, 1 H, $J = 16,0$ Hz) và 7,55 (d, 1 H, $J = 16,0$ Hz) và một nhóm methoxy tại δ_{H} 3,79. Kết quả so sánh tín hiệu phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất **Pr.C4M1** với protocetraric acid cho thấy hợp chất **Pr.C4M1** có tín hiệu của carbon methylene C-8' dịch chuyển về vùng từ trường cao (δ_{C} 56,1), đồng thời xuất hiện thêm 7 tín hiệu có độ dịch chuyển hóa học trên 100 ppm (δ_{C} 114,3, 114,9, 126,9, 130,6, 145,0, 161,4, và 166,9) và 1 nhóm methoxy tại δ_{C} 55,8 của *trans*-4-methoxycinnamic acid. Ngoài ra, kết quả khối phổ HR-MS cũng giúp xác định công thức phân tử của hợp chất **Pr.C4M1**. Kết hợp số liệu phổ ^1H , $^{13}\text{C-NMR}$ và MS có thể xác định **Pr.C4M1** là ester của protocetraric acid với *trans*-4-methoxycinnamic acid.

3.4. Điều chế dẫn xuất ester với *trans*- α -methylcinnamic acid

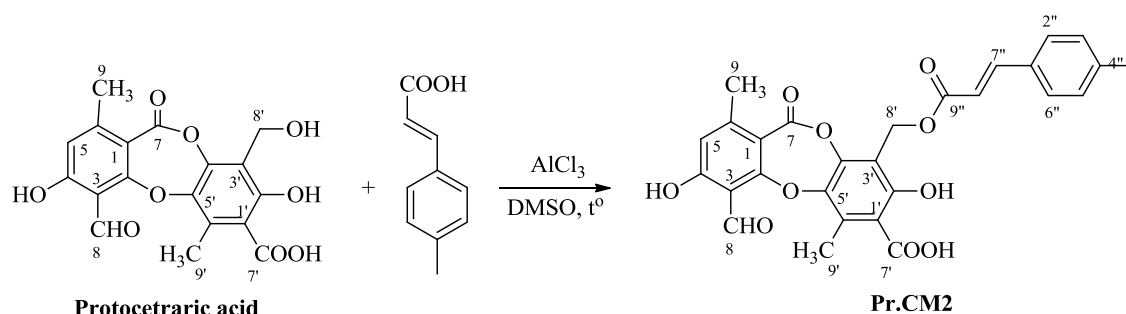
Khi sử dụng *trans*- α -methylcinnamic acid để tiến hành điều chế ester của protocetraric acid chúng tôi thu được sản phẩm **Pr.C α** (Hình 4).



Hình 4. Sơ đồ tổng hợp ester với acid *trans*- α -methylcinnamic

Kết quả so sánh dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ của **Pr.C α** và **Pr.C4M1** cho thấy sự tương đồng cũng như sự dịch chuyển về vùng từ trường thấp của nhóm oxymethylene H-8' (δ_{H} 5,31). Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **Pr.C α** cho tín hiệu một nhóm methyl (8''-CH₃) tại δ_{H} 2,00, 5 proton thơm trong vùng từ trường δ_{H} 7,35 – 7,42, 1 tín hiệu proton olefin ở δ_{H} 7,54 là các tín hiệu đặc trưng của hợp chất nền *trans*- α -methylcinnamic acid. Kết quả phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất **Pr.C α** xuất hiện thêm 8 tín hiệu (một tín hiệu tại δ_{C} 13,9 ppm của nhóm methyl, và 7 tín hiệu loại carbon thơm ở vùng từ trường thấp) của hợp chất nền *trans*- α -methylcinnamic acid. Ngoài ra, kết quả phổ HR-MS cũng giúp xác định công thức phân tử của hợp chất **Pr.C α** . Vì vậy, **Pr.C α** được xác định là sản phẩm ester hóa của *trans*- α -methylcinnamic acid và protocetraric acid.

3.5. Điều chế dẫn xuất ester với *trans*-4-methylcinnamic acid



Hình 5. Sơ đồ tổng hợp ester với *trans*-4-methylcinnamic acid

Khi sử dụng *trans*-4-methylcinnamic acid để tiến hành điều chế ester của protocetraric acid chúng tôi thu được sản phẩm **Pr.CM2** (Hình 5).

So sánh kết quả phân tích phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **Pr.CM2** với hợp chất **Pr.C α** cho thấy hoàn toàn tương đồng các tín hiệu. Nhóm methyl tại vị trí C_α của hợp chất **Pr.C α** chuyển dịch về vùng từ trường thấp hơn đối với hợp chất **Pr.CM2** (δ_{H} 2,32 do nhóm methyl gắn trên nhân thơm). Ở vùng từ trường thấp xuất hiện 2 tín hiệu của proton olefin có cấu hình *trans* tại δ_{H} 6,52 (1H, d, $J = 16,0$ Hz) và 7,54 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), các tín hiệu của nhân thơm mang 2 nhóm thế ở vị trí *para* tại δ_{H} 7,20 (2H, d, $J = 8,0$ Hz) và 7,55 (2H, d, $J = 8,0$ Hz) và sự dịch chuyển về vùng từ trường thấp của proton H-8' tại δ_{H} 5,26. Kết quả so sánh phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất **Pr.CM2** và hợp chất **Pr.C α** cũng cho thấy hoàn toàn tương tự, tuy nhiên hợp chất **Pr.CM2** tín hiệu carbon nhóm methyl ($4''\text{-CH}_3$) dịch chuyển về vùng từ trường thấp hơn (21,1 ppm) do hợp chất **Pr.CM2** có nhóm methyl gắn trên nhân thơm. Kết quả phân tích khối phổ HR-MS hợp chất **Pr.CM2** cũng giúp xác định công thức phân tử của hợp chất **Pr.CM2**. Vì vậy, **Pr.CM2** được xác định là sản phẩm ester của protocetraric acid với *trans*-4-methylcinnamic acid.

3.6. Nghiên cứu hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase của các sản phẩm điều chế

Các sản phẩm ester của protocetraric acid đã điều chế được nghiên cứu khả năng ức chế enzyme α -glucosidase. Kết quả trình bày trong Bảng 5. Giá trị IC_{50} khi khảo sát hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase cho thấy các dẫn xuất ester điều chế có hoạt tính thấp hơn so với protocetraric acid.

Bảng 5. Kết quả hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase của các sản phẩm điều chế

STT	CHẤT	IC_{50} (μM)
1	Protocetraric acid	$1,59 \pm 0,96$
2	Pr.A	$5,86 \pm 1,40$
3	Pr.B2	$2,83 \pm 1,71$
4	Pr.C4M1	>100
5	Pr.Cα	$10,70 \pm 0,96$
6	PrCM2	$26,26 \pm 0,82$

4. Kết luận

Bài báo đã tổng hợp một số dẫn xuất ester của protocetraric acid. Các dẫn xuất ester này được thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase. Kết quả khảo sát hoạt tính cho thấy các dẫn xuất ester đã tổng hợp có hoạt tính thấp hơn so với protocetraric acid ban đầu.

❖ **Tuyên bố về quyền lợi:** Các tác giả xác nhận hoàn toàn không có xung đột về quyền lợi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] N. K. Honda, F. R. Pavan, R. G. Coelho, S. R. Andrade Leite, A. C. Micheletti, T. I. B. Lopes, M. Y. Misutsu, A. Beatriz, R. L. Brum, C. Q. F. Leite, "Antimycobacterial activity of lichen substances," *Phytomedicine*, vol. 17, pp.328-332, 2010.
- [2] V. Neeraj, B. C. Behera, H. Parizadeh, B. Sharma, "Bactericidal activity of some lichen secondary compounds of *Cladonia ochrochlora*, *Parmotrema nilgherrensis* & *Parmotrema sancti-angelii*," *International Journal of Drug Development & Research*, vol. 3, pp.222-232, 2011.
- [3] C. Bezivin, S. Tomasi, I. Rouaud, J. G. Delcros, J. Boustie, "Cytotoxic activity of compounds from the lichens: *Cladonia convoluta*," *Planta Medica*, vol. 70, pp.874-877, 2004.
- [4] B. Rankovic, M. Misic, "The antimicrobial activity of the lichen substances of the lichens *Cladonia furcata*, *Ochrolechia androgyna*, *Parmelia caperata* and *Parmelia conspersa*," *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, vol. 22, pp.1013-1016, 2008.
- [5] M. Yilmaz, A. O. Türk, T. Tay, M. Kivanc, "The antimicrobial activity of extracts of the lichen *Cladonia foliacea* and its (-)-usnic acid, atranorin and fumarprotocetraric acid constituents," *Zeitschrift für Naturforschung*, vol. 59c, pp.249-254, 2004.
- [6] S. Nakazawa, N. Komatsu, I. Yamamoto, F. Fujikawa, K. Hiarai, "Antitumor activity of components of lichens. Effect of psoromic acid," *The Journal of Antibiotics*, vol. 15, pp.282-289, 1962.
- [7] Y. Ashahina, T. T. Tukamata, "Untersuchungen über Flechtenstoffe, XXXI. Mitteil: Bestandteile einiger usnea – arten unter besonderer Berücksichtigung der Verbindungen der Salazinsäure – Gruppe," *Chemische Berichte*, vol. 66B, pp.1255-1263, 1933.
- [8] J. Klosa, "Constitution of physodic acid. Some derivatives of protocetraric acid," *Archiv der Pharmazie und Berichete der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft*, vol. 285, pp.432-438, 1952.
- [9] T. Q. H. Tran, "Preparation of some ether derivatives of protocetraric acid from the lichen *Parmotrema* sp.," *Hội thảo nghiên cứu và phát triển các sản phẩm tự nhiên*, vol. 4, pp.111-118, 2004.

- [10] H. N. Roy, A. H. Al Mamun, "Regiospecific phenyl esterification to some organic acids catalyzed by combined Lewis acids," *Synth. Commun.*, vol. 36, pp.2975-2981, 2007.
- [11] T. H. Duong, C. Warinthorn, B. Joël, K. P. P. Nguyen, "New *meta*-depsidones and diphenyl ethers from the lichen *Parmotrema tsavoense* (Krog & Swinscow) Krog & Swinscow, Parmeliaceae," *Tetrahedron*, vol 71, pp.9684-9691, 2015.
- [12] K. S. Nishanth, R. S. Sreerag, I. Deepa, C. Mohandas, N. Bala, "Protocetraric acid: An excellent broad spectrum compound from the lichen *Usnea albopunctata* against medically important microbes," *Nat. Prod. Res.*, vol 29, pp.574-577, 2015.
- [13] M. Piovano, W. Quilhot, M. Chamy, P. Fiedler, J. A. Garbarino, "Studies on Chilean Lichens. XXI. Secondary metabolites from the Antarctic species *Hypogymnia lugubris*," *Ser. Cient INACH*, vol. 43, pp.81-85, 1993.