

# Alantolactone의 生物學的 性質

權 寧 命\* · 禹 源 植

서울대학교 生藥研究所

## Biological Activities of Alantolactone

Young Myung KWON\* and Won Sick Woo

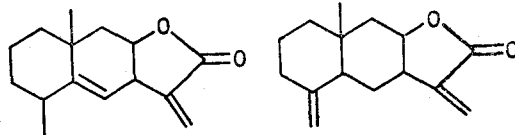
Natural Products Research Institute, Seoul National University  
 Seoul, Korea

### 緒 論

近來에 이르러 菊花科植物로 부터 여러種類의 sesquiterpene lactone이 分離되었고, 이들중 상당수가 生物學的으로 강한 活性을 갖고 있음이 밝혀졌다.<sup>1-15)</sup> 특히 이러한 락톤들에 대하여 培養中인 neoplastic cell들의 감수성이 높기 때문에 醫藥品으로서의 利用이 예견되기도 하였다. 이와 같은 연구 경향은 락톤의 構造와 活性과의 關係를 究明하게 하였으나, 현재로서는 부분적인 結果만을 얻었을 뿐이다<sup>10)</sup>.

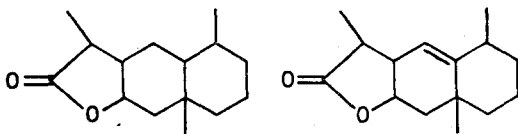
Sesquiterpene lactone의 生物學的性質은 다양한 것으로 알려져있다. 대부분의 活性型락톤들이 培養中인 포유동물의 細胞에 對하여 阻害的으로 作用하며<sup>2,4,9-11)</sup> heliangine과 pyrethrosin은 植物의 伸長生長과 callus(해바라기의)의 增殖을 억제하는 반면에 *Phaseolus mungo* seedling에서 不定根의 發生은 促進시킨다.<sup>14,16,17)</sup> 한편 eudesmanolide系의 일부락톤들은 알러지를 유발시킬수 있고,<sup>12)</sup> vernelopin은 토끼에서 분리된 phosphofructokinase의 活性을 저하시킬 수 있다<sup>5)</sup>.

本 symposium에서는 *Inula helenium* L.를 위시하여 數



Alantolactone

Isoalantolactone



Dihydroalantolactone

Tetrahydroalantolactone

種의 compositae植物<sup>18)</sup>에 存在하는 alantolactone의 生物學的 活性<sup>20-27)</sup>에 關하여 言及하러 한다.

### 生物學的 性質

1. 微生物에 미치는 영향—— Alantolactone도 다른 sesquiterpene lactone과 유사하게 毒性이 強하여 박테

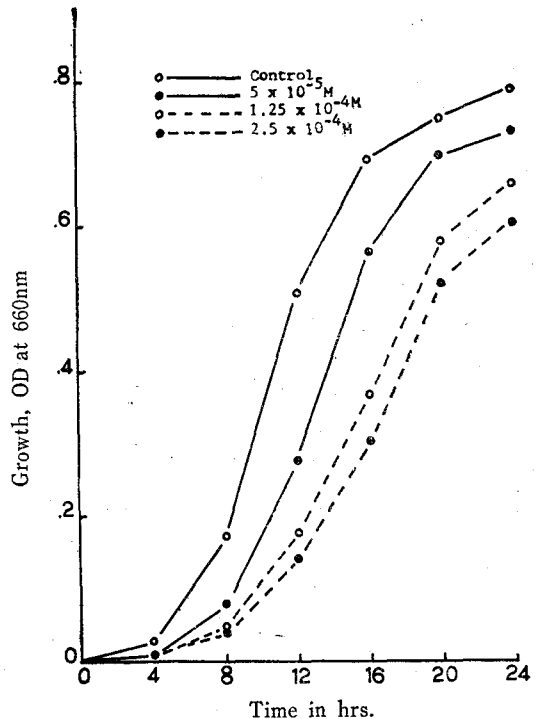


Fig. 1. Effect of alantolactone on the growth of yeast, *Torulopsis molishiana*.

Initial cell number was  $5.08 \times 10^8$ /ml. At the end of cultivation, cell numbers were; control,  $3.02 \times 10^8$ ;  $5 \times 10^{-5}$ M,  $2.83 \times 10^8$ ;  $1.25 \times 10^{-4}$ M,  $2.13 \times 10^8$ ;  $2.5 \times 10^{-4}$ M,  $1.63 \times 10^8$ /ml.

\* Present Address: Department of Botany, College of Liberal Arts and Sciences, Seoul National University.

리아<sup>21)</sup>, 곰팡이<sup>22)</sup>, 및 이스트<sup>27)</sup> 등의 增殖을 抑制한다. 그러나 *E. coli*와 *S. aureus*의 生長은 억제되지 않았는데, 이와같이 상이한 結果가 얻어진 것은 실험방법의 差異로부터 나올 수 있는것으로 생각된다. 즉 물에 대한 alantolactone의 溶解度는 극히 낮기때문에 이스트의 경우에서도 한천배지를 사용한 filter paper disc法이나 chamber法에 의하면 高濃度에서만 약간의 阻害가 관찰되지만, 액체배지를 사용하고 진탕하게 되면 낮은 농도에서도 alantolactone에 의한 抑制效果가

나타난다(Fig. 1).

2. 動物에 미치는 영향—— Alantolactone은 寄生虫인 *Fasciola hepatica*<sup>20)</sup>를 치사시킬수는 있으나, 마우스에 經口的으로 투여(1g/kg)할 경우 아무런 毒作用(acute toxicity)도 나타내지 않는다<sup>28)</sup>. 그러나 토끼와 개구리를 사용한 실험에서 alantolactone은 血壓을 저하시키고 투여양에 따라서 개구리 뒷다리의 혈관과 토끼耳殼의 혈관을 확장시키기도 하고 수축시키기도 한다<sup>29)</sup> (Table I).

Table I. Effects of alantolactone on some biological materials.

Experiments	Results	References
1) Blood vessel, frog's hind-leg, rabbit's ear	Dilation (low dose) Constiration (high dose)	(30) (30)
2) Blood pressure, rabbit	Depression	(30)
3) Anticancer activity, HeLa S <sub>3</sub>	LD <sub>50</sub> =2.5~5.0 × 10 <sup>-6</sup> M	(31)
4) Acute toxicity, rat	>1g/kg	(29)
5) Antihelmintic action ( <i>Fasciola hepatica</i> )	Positive	(21)

培養中인 HeLa의 增殖은 alantolactone에 의하여 심한 阻害를 받았으나, 細胞膜의 투과성에는 별로 현저한 피해를 입히지 않았다<sup>30)</sup>.

3. 植物에 미치는 영향—— (가) 生長에 대하여; Alantolactone은 植物에 대해서도 阻害의인 效果를 나타낸다. 즉 *Phaseolus vulgaris*에서 脇根과 接촉된 모든 組織들은 심한 손상을 받았다<sup>24)</sup>. 즉 lanolin paste와 혼합된 脇根은 줄기 표면으로부터 투입되어 분열조직인

形成層細胞들을 死滅시켜서, 維管束의 生成을 차단하며, 生長中인 모든 細胞의 伸長生長을 정지시킨다. 그리고 잎의 表皮와 葉肉組織에 대해서도 치사적으로 作用한다. 이러한 脇根의 作用效果는 接촉부위에 국한되어 나타났으나, 투여방법을 달리하면 效果는 달라진다 (Plate 1). 水耕培養에서 배양액에 첨가한 脇根은 줄기와 잎의 生長을 극도로 抑制하고, 뿌리의 발생을 완전히 정지시킨다. 그러나 gibberellin과 공존하는 조건에서

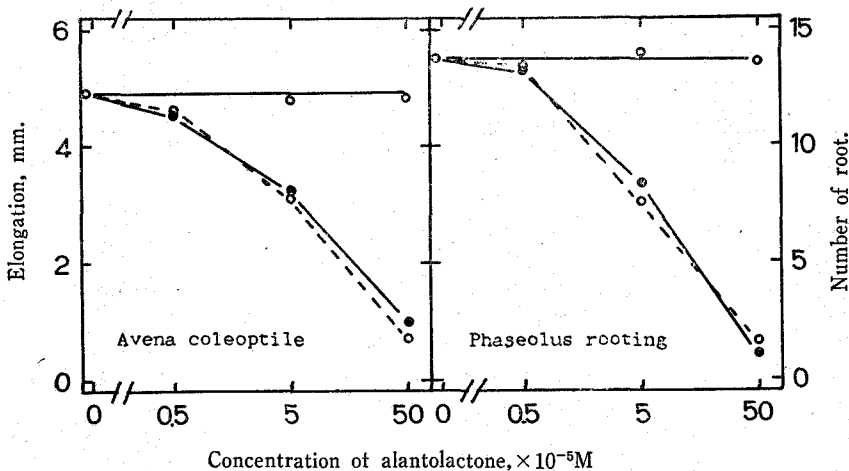


Fig. 2. Effects of alantolactone and its derivatives on the elongation of *Avena* coleoptiles and on the formation of adventitious roots in *Phaseolus*.

●—● alantolactone ○- - -○ isoalantolactone ○—○ di-, and tetrahydroalantolactones

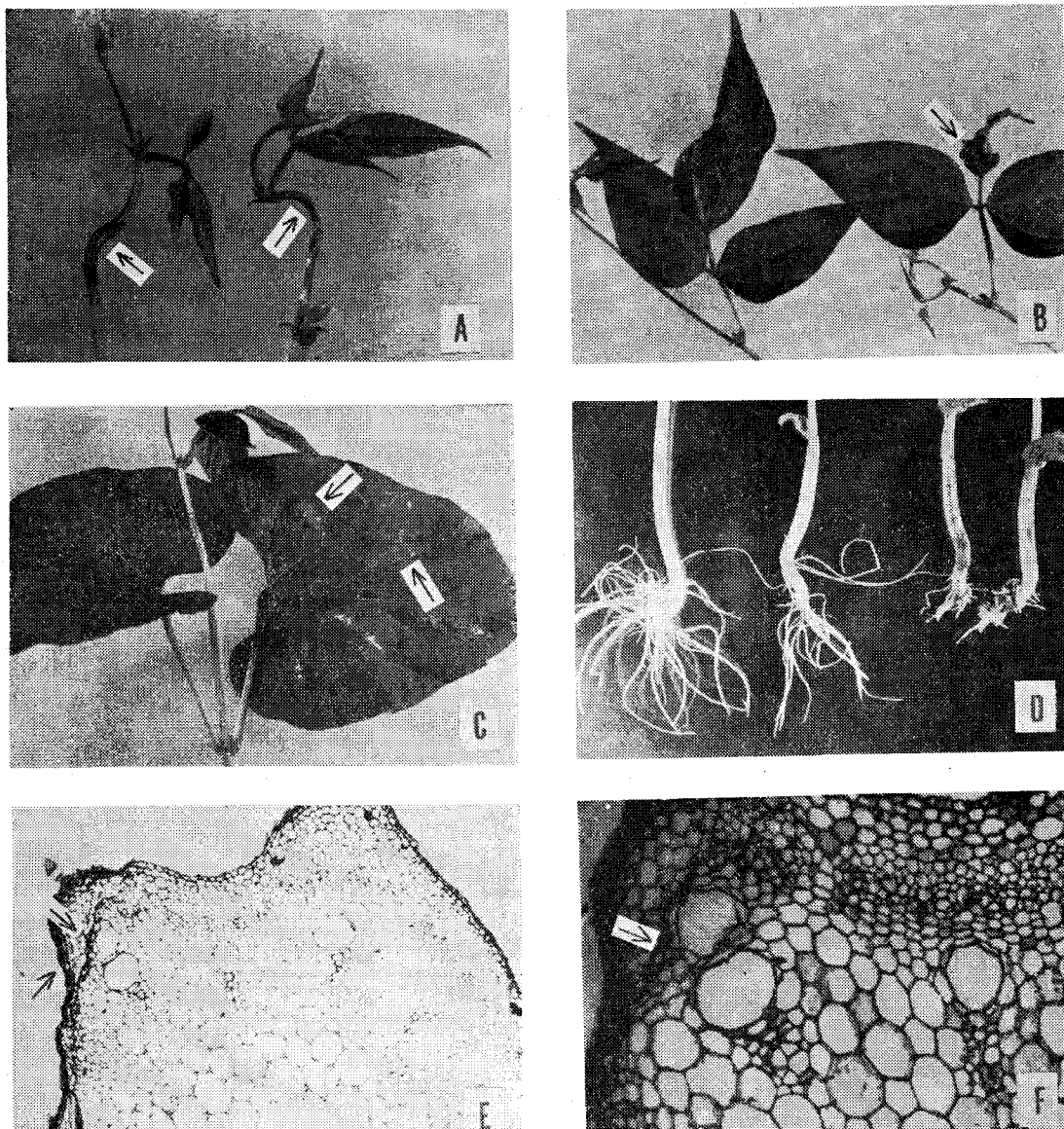


Plate 1. Inhibitory effects of allantolactone in different parts of *Phaseolus vulgaris*.

- A. The bending region was seen at the second internode treated allantolactone unilaterally.
- B. The treated young leaf was not fully grown but shrunk.
- C. Inclusions of treated area were disappeared.
- D. Comparison of growth of roots under the treatment of allantolactone in the medium of water culture. Left; normal, right; treated.
- E. and F. Cross section of treated shoot. Degeneration of cambial and phloem tissue was seen at treated parts.

All arrows were indicated the regions of treatment of allantolactone.

Table II. Effects of the alantolactone and gibberelin on the growth of *Phaseolus vulgaris*.

Addition	Conc. M.	Height of internodes, mm.			Growth of leaf
		1st	2nd	3rd	
None	—	52	14	0.5	Normal
Alantolactone	$2 \times 10^{-4}$	18	0.3	—	Repressed
Gibberellin	$1.2 \times 10^{-6}$	80	36	14	Normal
Alantolactone and gibberellin	$2 \times 10^{-4}$ $1.2 \times 10^{-6}$	41	11	0.3	Repressed

는 줄기의 生長抑制만은 일부회복된다(Table II). 不定根의 發生은 seedling의 경우도 락톤에 의하여 抑制되며<sup>25)</sup> (Fig. 2) *Phaseolus mungo*의 경우 種子의 發芽率은 25ppm인 락톤의 존재하에서 25%나 감소되며, seedling의 줄기와 뿌리의 生長도 각각 40%씩이나 저하된다.<sup>20)</sup> (Fig. 3) 한편 Indole acetic acid 에 의해서

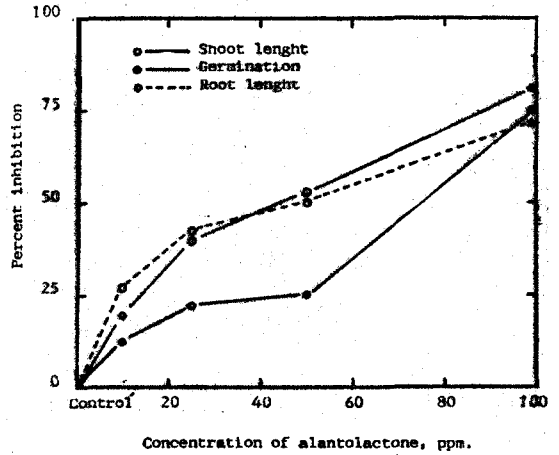


Fig. 3. Effect of alantolactone on shoot length, root length and germination of mung beans.

Table III. Effects of alantolactone on the growth of *Chlorella*.

Additions	Cell numbers, $\times 10^7$ cells/ml, conc. $\times 10^{-6}$ M			
	0.1	1.0	5.0	10.0
None	73.42			
Alantolactone	74.02	35.07	13.11	0.96
Isoalantolactone	70.54	33.25	12.42	1.43
Dihydroalantolactone	—	72.16	—	73.53
Tetrahydroalantolactone	—	74.06	—	72.86
Alantolactone and cysteine	72.51	49.87	38.34	9.44
Isoalantolactone and cysteine	71.78	51.26	36.23	10.47
Alantolactone and tryptophan	—	30.97	—	0.86
Alantolactone and histidine	—	37.45	—	1.08
Cysteine	74.28	71.88	75.22	75.80

Table IV. Effect of alantolactone on the incorporation of  $^{14}C$  from labeled glucose into  $CO_2$  and cell material in *Chlorella*.

Alantolactone $\times 5.10^{-5}$ M	Fractions, cpm			Oxygen consumption, $O_2$ $\mu$ l/mg cell protein
	$CO_2$	EtOH sol	EtOH insol	
None	10344	517	12596	40.6
5.0	13966	529	10316	42.2
10.0	15503	537	10356	46.8

유발되는 자엽조절점의 伸長生長도 락톤에 의해서 저해를 받는다<sup>25)</sup> (Fig. 2).

單細胞藻類인 클로렐라의 生長도 락톤에 의하여 저해를 받는데 (Table III), 暗所에서나, 光下 또는 無機鹽類培地나 有機物이 加해진 培地等 모든조건에서 다같이

이 生長이 억제되었다<sup>25)</sup>. 故로 락톤은 클로렐라의 生長에 대하여 비특이적으로 작용하며 그 결과 生長에 필요한 모든 대사계가 저해를 받는것으로 해석된다. 이러한 가정은 외부에서 공급한  $^{14}C$ -glucose로부터 생성되는 알콜 不溶性成分의 量이 락톤에 의하여 저하된다는

사실로 부터 <sup>26)</sup>(Table IV) 지지 받을 수 있을 것 같다.  
 (나) 呼吸에 對하여; 클로렐라의 呼吸(산소소비량)은 락톤( $5 \times 10^{-5}$  M)에 의하여 20%나 增加되지만<sup>23)</sup>(Table V) *Phaseolus mungo* seedling의 呼吸은 오히려 락톤의 농도증가에 역비례로 억제된다(Fig.3)<sup>19)</sup>. 한편 감자 切

片을 사용한 實驗에서도 通氣處理된 切片의 呼吸은 락톤에 의해서 30%나 促進되나, 신선한 切片의 呼吸은 같은농도의 락톤에 의하여 아무런 영향을 받지 않는다(Table VI)<sup>23)</sup>. 그리고 通氣處理中에 첨가하 락톤은 aging의 결과로 일어나는 切片의 呼吸增加를 크게 억제

Table V. Respiration of *Chlorella* in the presence of alantolactone.

Additions	Oxygen consumption, O <sub>2</sub> μl/mg cell protein		
	1	2	3hr
None	15.3	38.7	60.2
Alantolactone	16.0	41.5	73.4
Isoalantolactone	15.2	43.6	71.3
Dihydroalantolactone	15.8	37.2	58.3
Tetrahydroalantolactone	15.0	38.1	61.6
Alantolactone and cysteine	15.2	40.3	64.6
Isoalantolactone and cysteine	14.5	38.2	63.4
Cysteine	16.0	37.4	58.9

Table VI. Effect of alantolactone on the respiration of potato slices.

	Alantolactone μg/ml	Oxygen consumption, μl/10mg dry wt.		
		1	2	3hr
Fresh slice	None	1.4	4.0	7.0
	10	1.2	3.8	6.6
	25	1.6	4.2	7.1
	50	2.1	4.6	6.7
	100	2.1	3.4	6.2
Aged slice	None	9.4	19.0	29.5
	10	8.2	19.0	31.4
	25	5.2	14.7	34.1
	50	3.7	13.4	36.0
	100	5.7	19.8	40.1

Aged-slices were prepared by the aeration of fresh slices in  $10^{-4}$ M CaSO<sub>4</sub> solution for 15 hr.

Table VII. Effect of alantolactone on the activation of resiraporty activity during the aging process in potato tuber slices.

Alantolactone μg/ml	Oxygen consumption, μl/10mg dry wt.		
	1	2	3hr
None	6.6	14.5	21.5
10	1.6	5.3	12.3
25	1.0	4.4	9.8
50	1.4	2.9	5.8
100	0.6	1.0	2.2

Fresh slices were aerated in the presence of known amounts of the lactone for 15 hr. And oxygen consumption of the slices were measured without addition of the lactone into the vessel.

한다(Table VII).

Alantolactone에 의해서 일어나는 呼吸促進과 유사한 현상은 다른 sesquiterpene lactone에서도 관찰된다. 그렇다고하여 락톤이 植物의 호흡을 촉진시키는 것은 락톤 자체의 特性이기도 하겠으나 보다 重要的 點은 植物이 갖는 呼吸代謝系의 特性이겠라 하겠다. 왜냐하면 同一種인 감자切片의 呼吸에 있어서 락톤의 作用效果가 切片의 狀態에 따라 달리 나타나기 때문이다(Table VI)<sup>28)</sup>. 즉 대개의 저장조직들은 通氣處理(aging)를 하면 組織의 呼吸量이 증가되며<sup>32-36)</sup>, 이러한 증가된 呼吸은 새로 生成된 미토콘드리아에 의해서 支配된다. 그런

데 새로 生成된 미토콘드리아와 종래부터 세포내에 존재하는 미토콘드리아는 여러가지 觀點, 特別히 전자전달계의 差異가 있음이 분명하기 때문이다<sup>34-36)</sup>.

Alantolactone은 呼吸을 促進시키에 있어서 결코 RQ의 변동을 일으키지 않기 때문에 <sup>14</sup>C으로 표시된 基質을 사용하면 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>의 生成역시 증가한다<sup>23,27)</sup>. 이러한 결과는 呼吸代謝系에서 alantolactone에 의하여 活性化된 부위를 알 수 있게 해준다. 즉 클로렐라에서 <sup>14</sup>C-acetate를 呼吸基質로 사용하면 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>의 生成量이 alantolactone에 의해서 증가되는데, 이것으로부터 TCA cycle의 活性이 증가되었음을 알 수 있다 (Table VIII).

Table VIII. Production of labeled CO<sub>2</sub> in respiration of *Chlorella* in the presence of alantolactone.

Treatment	Addition	<sup>14</sup> C-glucose-U.L.		<sup>14</sup> C-actate-U.L.	
		O <sub>2</sub> μl/mg protein	cpm	O <sub>2</sub> μl/mg protein	cpm
None	None	34.5	3127	41.6	9428
None	Alantolactone	39.2	4263	48.6	12665
Cysteine	None	33.6	3008	42.0	9807
Cysteine	Alantolactone	36.3	3567	44.1	11078

Table IX. Utilization of labeled glucose in the respiration of *Chlorella* in the presence of alantolactone.

	Alantolactone x 5·10 <sup>-6</sup> M	Oxygen consumption O <sub>2</sub> μl/mg cell protein	Radioactivity in CO <sub>2</sub> cpm/mg cell protein
Glucose-1- <sup>14</sup> C	None	14.2	3484
	0.1	14.1	3628
	1.0	16.4	3760
	10.0	17.6	4682
Glucose-6- <sup>14</sup> C	None		3172
	0.1		3486
	1.0		4214
	10.0		4336

그리고 glucose-1-<sup>14</sup>C와 glucose-6-<sup>14</sup>C를 基質로 사용할 때에도 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>의 生成은 모두 증가되었는데 이러한 결과는 EMP나 HMP가 alantolactone에 의해서 억제되지 않은 것으로 해석된다<sup>26)</sup> (Table IX).

### Thiol과의 反應性

시스테인, 시스틴 및 글루타치온(환원형)과 같은 thiol 化合物의 존재로 alantolactone의 활성은 크게 저하된다<sup>26)</sup> (Table III and V). 이와같은 현상은 α-, β-, 불포화 락톤이나<sup>37,38)</sup>, α-메칠렌-γ-락톤의 경우<sup>8,9,11)</sup> 공통적으로 볼 수 있는 현상이다. 그런데 시스테인을 alantolactone보다 後에 生體에 가하면 락톤의 작용효과와는

별로 변하지 않으나, 시스테인을 전처리할 경우엔 후에 첨가하는 alantolactone의 效果는 극히 미미하게 나타날 뿐이다<sup>25,26)</sup> (Table X). 이와같은 현상은 alantolactone과 시스테인이 서로 反應함을 의미하며, 시스테인이 존재하지 않으면 細胞內容物이 thiol과 反應하는 것으로 해석된다.

Alantolactone과 시스테인은 비효소적으로 용이하게 반응하며 그 결과 SH基가 소실된다(Fig. 4). 한편 無細胞抽出液內에서도 alantolactone은 抽出液自體의 SH基와 結合함이 밝혀졌다<sup>26)</sup>. 한편 alantolactone은 thiol 이외의 아미노基와 같은 原子團들과 반응할 수 있지만<sup>39)</sup> 生理學的 pH에서는 thiol의 活性이 아미노基의 280<sup>3</sup>

Table X. Interactions between alantolactone and cysteine in the growth of *Chlorella*.

Additions		Growth rate, percent to the control
First	Second	
None	None	100
Alantolactone	None	11.4
None	Alantolactone	31.3
Cysteine	None	98.7
None	Cysteine	103.9
Alantolactone	Cysteine	13.6
Cysteine	Alantolactone	70.1

Ten hours later, after the first addition, the second addition was done. The period of incubation was 64 hr.

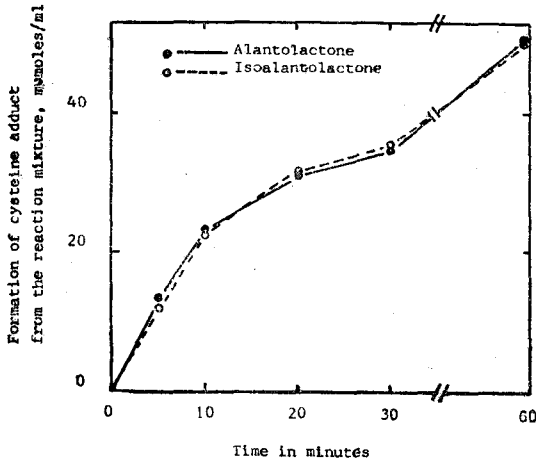


Fig. 4. Formation of cysteine addition product in the mixture of alantolactone and cysteine.

One tenth ml of  $10^{-2}M$  alantolactone in tetrahydrofuran(THF), was mixed with 4.9 ml of  $10^{-4}M$  cysteine in phosphate buffer, 0.067M, pH 7.2, and incubated for certain period. Then 5ml of pyridin disulfide ( $10^{-3}M$ , PDS) in THF, was added into the mixture. Five min after incubation, absorbance of the mixture was read at 343 nm against a blank containing no PDS. Formation of adducts corresponded to the formation of thiopyridone.

배나 되기때문에 반응에는 거의 thiol만이 참여한다<sup>9,40</sup>. 이러한 반응으로 인하여 alantolactone의 생물學的活性이 결정되는 것이라면 alantolactone과 thiol과의 결합의 安定性이 문제된다. 그러나 alantolactone 및 isoalantolactone과 시스테인의 혼합용액으로부터 락톤의 시스테인

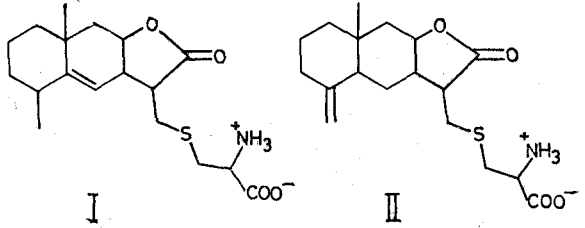


Fig. 5. Cysteine addition products of alantolactone and isoalantolactone.

I, alantolactone adduct; II, isoalantolactone adduct.

인 첨가물이 분리되었고 이것의 安定性이 높고, 生成物質의 구조도 예측한 바와 같이 락톤의 C-11=CH<sub>2</sub>와 시스테인의 SH基가 소실되었음이 증명되었다<sup>20</sup>(Fig. 5).

### 結 論

Alantolactone이 모든細胞에 대하여 沮害의으로 作用하는 것은 alantolactone特有의 性質은 아니며 sesquiterpene lactone이 갖는 공통적인 성질이라 하겠다. 그리고 클로렐라의 呼吸이 alantolactone에 의하여 促進되는 것은 EMP나 HMP의 活性化에 原因이 있는것이 아니라 TCA cycle의 活性促進에 의한 것으로 해석된다. 그러나 감자에서 미토콘드리아의 特性에 따라 alantolactone의 作用效果가 달라지는 것이라면 TCA cycle보다는 오히려 전자전달계의 活性이 alantolactone에 의해서 변화되지 않을까 하는 가정도 있었으나 지금까지의 연구결과들로서는 확인할 수 없다.

Alantolactone의 活性은 C-11의 메칠렌基를 갖인 락톤에 의하는 것이지, C-4 또는 C-5의 이중결합등은 活性과는 無關하다. 왜냐하면, 락톤의 시스테인 첨가물이 나<sup>41</sup> di-, 또는 tetrahydroalantolactone은 완전한 불활성물질이고, isoalantolactone은 시스테인과 반응할때 결코 C-4의 메칠렌을 사용하지 않기 때문이다<sup>20</sup>. 그렇지만 alantolactone은 알려지려 일으킬수 있으나 isoalantolactone은 알려지려 일으키지 못한다는 사실<sup>12</sup>은 alantolactone의 생물學的活性이 반드시 메칠렌락톤部에 의해서만 결정되는 것이라 확인할수는 없는 문제인것 같다.

### 文 獻

- 1) ASPLUND, R. O., and MCKEE, M.: *Phytochem.*, 11, 3542 (1972)
- 2) BIALECKI, M., BLOSZYK, E., DROZDZ, B., HLADON, B.

- and SWEMIN, S.: *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **25**, 95 (from C.A.) (1973)
- 3) BLACK, D.K.: *J. Chem. Soc.*, 1966, 1123 (1966)
  - 4) DICKENS, F., and JONES, H.E.H.: *Brit. J. Cancer*, **17**, 100, (1963)
  - 5) HANSEN, R. L., LARDY, H. A., and Kupchan, S.M.: *Science*, **168**, 378, (1970)
  - 6) HERZ, W., RAULAIS, D., ANDERSON, G.D.; *Phytochem.*, **12**, 1415, (1973)
  - 7) INAYAMA, S., KAWAMATA, T., and YANAGITA, M.: *Phytochem.*, **12**, 1741, (1973)
  - 8) JJERICIC, D., JOKIC, A., BEHBUD, A., and STEFANOVIĆ, M.: *Tetra. Lett.* No. **32**, 3039 (1973)
  - 9) KUPCHAN, S. M., FESSLER, D. C., EAKIN, M. A., and GIACOBBE T.J.: *Science*, **168**, 376, (1970)
  - 10) EAKIN, M.A., and THOMAS, A.M.: *J. Med. Chem.*, **14**, 1147 (1971)
  - 11) LEE, K. H., HUANG, E.S., PIANTADOSI, C. PAGANO, J.S., and GEISSMAN, T.A.: *Cancer Res.*, **31**, 1649, (1971)
  - 12) MITCHELL, J.C., FRITIG, B., SINGH, B., and TOWERS, G.H.N.: *J. Invest. Dermatol.*, **54**, 233, (1970)
  - 13) KELSEY, R.G., MORRIS, M.S., BHADANE, N.R. and SHAFIZADEH, F.: *Phytochem.*, **12**, 1345, (1973)
  - 14) YAMAKI, T., SHIBAOKA, M., SYONO, K., MORIMOTO, H., and OSHIO, H.: *Bot. Mag. Tokyo*, **79**, 339, (1966)
  - 15) YOSHIOKA, H., RENOLD, W., FISHER, N. H., HIGO, A. and MABRY, Jr. T.: *Phytochem.*, **9**, 823, (1970)
  - 16) SHIBAOKA, M., MITUHASHI, M., and SHIMOKORIYAMA, M.: *Pl. Cell Physiol.*, **8**, 161, (1967)
  - 17) SHIBAOKA, M. SHIMOKORIYAMA, M., IRIUCHIJIMA, S., and TAMURA, S.: *Pl. Cell Physiol.* **8**, 297. (1967)
  - 18) HEROUT, V., and SORM, F.: Perspectives in Phytochemistry Eds. H.ARBORNE, J.B. and SWAIN T., Academic Press, London, 139-163 (1969)
  - 19) DALVI, R. R., SINGH, B., and SALUNKHE, D.K.: *Chem.-Biol. Interactions*, **3**, 13, (1971)
  - 20) KIM, C. S., SUH, T. K., and PARK, J. Y.: *J. Tagu Med.Soc.*, **3**, 171, (1961)
  - 21) YUDOVICH, E. A.: *Tr. Tashkentsk, Farmatsvevt. Inst.* **3**, 145, (1962)
  - 22) OLECHNOWICZ STEPIEN, W., and STEPIEN, S.: *Dissertations Pharm*, **15**, 17, (1963)
  - 23) KWON, Y. M., WOO, W. S., WOO, L. K., and LEE, M. J.: *Korean J. Biochem.*, **6**, 85, (1973)
  - 24) *ibid.*: *Korean J. Botany*, **16**, 12, (1973)
  - 25) *ibid.*: **17**, in printing.
  - 26) *ibid.*: **17**, in printing.
  - 27) WOO, W. S., and KWON Y. M.: Unpublished data.
  - 28) WOO, W. S. and Shin, K. H.: Unpublished data.
  - 29) KURIBAYASHI, H., and HARA, A.: *Chosen Igaku Kaishi*, **26**, 1206, (1936)
  - 30) KWON, Y.M.: Unpublished data.
  - 31) McCARON C. B., KELSEY K. G., SHERIDAN R.P., and SHAFIZADEH, F.: *Bull. Torrey Bot. Club*, **100**, 23, (from C.A.) (1974)
  - 32) LATIES, G. G.: *Pl. Physiol.*, **37**, 679, (1962)
  - 33) LEE, S. G., and CHALSON, R.M.: *Physiol. Plan.*, **19**, 194, (1966)
  - 34) THIMANN, K. V., YOCUM C. S., and HACKETT D. P.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **53**, 239. (1954)
  - 35) ROMBERGER, J.A., and NORTON, G.: *Pl. Physiol.*, **36**, 20, (1961)
  - 36) LATIES, G. G.: *Pl. Physiol.*, **39**, 654, (1964)
  - 37) KUPCHAN, S. M., GIACOBBE, T.J., KRULL, I.S., THOMAS A.M., EAKIN, M.A., and FESSLER, D.C.: *J. Org. Chem.*, **35**, 3539, (1970)
  - 38) DICKENS, F., and JONES, H. E. H.: *Brit. J. Cancer*, **15**, 85, (1961)
  - 39) STEELE, J. W., STENLAKE, J. B., and WILLIAMS W.D.: *J. Chem. Soc.*, 1959, 2677, (1959)
  - 40) FREDMAN, M., CAVINS, J. F., and WALL, J. S.: *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3672, (1965)
  - 41) LEE, K. H., FURUKAWA H., and HUANG, E. S.: *J. Med. Chem.*, **15**, 609, (1972)