생 약 학 회 지
Kor. J. Pharmacog.
10(1): 1~8 (1979)

天然쿠마린의 生理活性

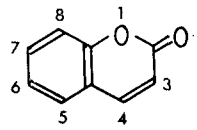
申 國 鉉·池 亨 浚
서울大學校 生藥硏究所

Biological Activity of Natural Coumarins

Kuk Hyun Shin and Hyung Joon Chi
Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110, Korea.

The naturally occurring coumarins are likely to be a large and important group of plant products which are not only metabolic products of the living cells but possess varied physiological and pharmacological actions. Investigations concerning various biological activities of natural coumarins have been undertaken by many investigators in continuing effort. The authors describe on experimental results of biological activities of coumarin derivatives with particular emphasis on 10 different activities that are considered to be of importance in view of the development of new drugs from natural resources.

天然 coumarin은 禾本科(Poae), 蘭科(Orchidaceae), 荳科(Leguminosae) 및 繖形科(Umbelliferae) 植物의 뿌리, 꽃 및 씨 등에 광범위하게 含有된 重要成分의 하나로서 소위 coumarin核을 基本骨格으로한 多樣한 誘導體가 存在한다는 것



Coumarin

이 化學構造에 對한 硏究에 의하여 밝혀졌다. 따라서 coumarin誘導體의 生理活性 또한 多樣할 것이 예상되며 이를 究明코저 많은 硏究者들이 노력을 경주하여 그 生理活性이 밝혀져가고 있다.

Bose[1]가 天然 coumarin誘導體들의 生化學的 性質에 關하여 綜合的으로 考察한 이래 1964년 Soine[2]는 그의 綜說을 通하여 天然 coumarin의 種類, 化學構造 및 그 生理活性에 關하여 자세히 음미하였다. 그의 綜說을 中心으로 天然 coumarin誘導體의 生理活性 硏究의 範疇를 綜合要約하면 Table I과 같다.

勿論 天然 coumarin보다도 合成誘導體에 對한 作用의 檢討가 더많은 比重을 차지하고 있으나 Table I에서 알 수 있는바와 같이 많은 硏究者들이 여러가지 角度에서 coumarin誘導體들의 生理活性을 檢討하였으며 이는 coumarin誘導體의 生理作用 및 藥理作用의 範圍가 넓다는 것을 指示하고 있는 것이다. 이와같은 作用에 대하여 全部를 음미한다는 것은 어려운 일이므로 이 綜說에서는 우선 天然 coumarin에서 유래하는 誘導體들의 生理活性中 比較的 많이 硏究되고, 重要한 作用에 對하여 자세히 檢討하고 아울러 最近의 硏究結果에 關하여 記述하고저 한다.

1. 抗凝固作用

Coumarin誘導體에 抗凝固作用이 있다는 것은

Table I. Some Pharmacological and Physiological Properties of Coumarins.

1. Inhibition of germination and root growth (plants)
2. Cytogenetic and cytological properties
3. Curare-like action
4. Spasmolytic action
5. Narcotic effect
6. Sedative and hypnotic effects
7. CNS-paralysis
8. CNS-stimulation
9. Respiratory stimulation
10. Uricosuric action
11. Vitamin-P like action on capillary fragility
12. Anticoagulant action
13. Antiinflammatory action
14. Hemostatic effect
15. Bacteriostatic, tuberculostatic and antifungal action
16. Anthelmintic action
17. Piscicidal action
18. Antileucodermic action
19. Dermal photosensitization
20. Bacterial photosensitization
21. Antiveratrinic action
22. Anti-retinal pigment degeneration effect
23. Analgesic action
24. Hypercholesteremic effect
25. Hypocholesteremic effect
26. Antidigitoxin activity
27. Hypothermal action
28. Estrogenic action
29. Molluscacidal action
30. Vasodilatory action
31. Human chorionic gonadotrophin inhibitory action
32. Choleretic action
33. Drug metabolizing enzyme inductive effect.
34. Diuretic action
35. Hepatotoxic effect
36. Respiratory stimulant effect.

Wisconsin大學의 Link[3] 等이 부패한 토끼풀(sweet clover)을 攝取한 家畜(집소)들이 致命的인 出血病에 依하여 死亡한다는 事實로부터 發見하고 出血死의 原因이 되는 物質인 3,3′-methylenebis-(4-hydroxycoumarin)을 얻어 이를 Dicoumarol이라고 命名하였다.

그후 Link를 위시하여 많은 學者들이 한층 더 신속히 그리고 보다 强力한 毒作用을 發揮하는 coumarin誘導體를 얻기 위하여 活性과 構造와의 關係를 檢討하였다. 즉 Link는 低 prothrombin 血作用을 나타내는 物質은 coumarin核의 4位에 水酸基, 3位에 置換基가 있으며 bis體가 가장 强한 作用을 나타낸다고 結論지었다. 그러나 Mentzer[4] 등은 이러한 構造的 特徵이 必要하기는 하지만 絶對的인 條件은 아님을 主張하였다. 이와같은 實驗結果들을 根據로하여 많은 coumarin誘導體들의 合成이 試圖되었고 이 合成 coumarin들에 對한 活性의 檢索을 通하여 强力한 抗凝固作用이 있는 物質들이 出現하였는데 그中 重要한 것은 ethyl biscoumacetate(pelentan, tromexan ethylacetate) marcumar, liquamar, warfarin(coumadin), coumachlor (tomorin), acenocoumarol (sintrom) fumarin, cyclocoumarol (cumopyran) 등이다.

이 coumarin誘導體들은 單一體로서는 毒性이 別로 없으며 過多한 投與가 없는 限 몇年이고 長期投與가 可能하다. Warfarin은 이中에서 活性이 가장 强하며 dicoumarol에 比하여 20~30倍의 抗凝固作用을 나타낸다. 따라서 사람에 적용하기 前까지는 우수한 殺鼠劑로서 利用되었으며 0.025%(w/w) 溶液을 5~6日 連續投與하면 100%의 死亡率을 나타내었다.

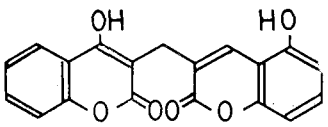
또한 coumarin誘導體는 vitamin K의 antagonist로서 vitamin K 依存性 凝固因子인 II, VII, IX, 및 X의 合成을 抑制한다는 事實이 報告되었다[5]. Bell[6] 등은 warfarin의 抗凝固作用機轉으로서 vitamin K의 inhibitor인 phylloquinine oxide가 肝에 蓄積되기 때문이라는 說을 提示하였고, 肝에 있어서의 phylloquinine oxide의 比率을 增加시켰더니 warfarin에 의한 prothrombin 生成의 抑制가 일어난다는 實驗的 結

果는 이 說을 뒷받침하고 있다[7]. 두가지의 4-hydroxycoumarin들을 흰쥐와 家兎에 投與하였더니 3-(1-(p-chlorethyl phenyl) butyl) 4-hydroxycoumarin이 抗 Vitamin K誘導體와 類似한 持續的이고 强力한 抗凝固作用을 나타내었다[8].

Daton[9] 등과 Weiner[10] 등은 barbiturate를 미리 投與하면 coumarin誘導體에 의한 prothrombin time이 減少되는데 이는 아마도 barbiturate가 coumarin의 代謝를 促進시키기 때문이 아닌가 推定하였다. 이 結果는 barbiturate가 酵素誘導物質이라는 點에서 당연하다고 할 것이다. 한편 Axelrod[11]는 morphine type의 化合物들이 coumarin들의 反應을 증강시키며 肝에서 coumarin 誘導體를 代謝시키는 酵素를 抑制함을 立證하였다. Weiner[10]는 chlorpromazine이나 reserpine과 같은 tranquilizer를 미리 投與하면 過多한 prothrombin time의 增加가 일어나지만 antidepressant인 desipramine과 같은 藥物에는 이러한 作用이 없었다고 報告하였다. 사람에 있어서 dicoumarol의 代謝를 보면 이상하게도 血中濃度가 指數函數的으로 減少하고 그 生物學的 半減期는 投與量이 增加함에 따라 增加함이 立證되었다[12]. Allopurinol은 血漿內의 dicoumarol의 半減期를 增加시켜주며 clofibrate는 warfarin의 抗凝固作用을 增加시켜준다[13]. Dicoumarol이 血漿 albumin과 結合한다는 것과, 肝에서 大部分이 代謝, 排泄된다는 實驗結果가 報告되었다[14]. 또한 最近에는 coumarin誘導體의 生體內吸收, 排泄에 關한 動力學的硏究 例를 Levy[15], Wingard[16] 및 Macleod[17] 등의 報告에서 찾아볼 수 있다.

2. 血管擴張作用

cis-Khellactone의 diester들이 動脈血管擴張作用이 있다는 事實이 確認되고[18,19] 나서 이와 構造的으로 類似한 coumarin誘導體들에 對한 硏究가 促進되었다. Visnadine이 그 代表的인 物質로서 그 藥理作用과 毒性에 대한 硏究結果가 報告되었다[20]. Visnadine은 특히 冠狀動脈의 擴張作用이 强하며 여러가지 spasmogen에 의하여 일어나는 平滑筋의 强直을 抑制한다는 것이 證明되었다. 또한 動物實驗에서 digitoxin中毒이나 腦下垂體後葉 또는 isopropylnoradrenalin抽出物의 投與로 起因되는 心臟系의 循環障碍에 對한



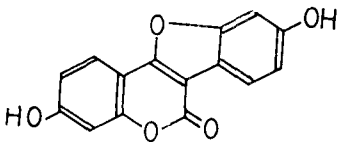
Dicoumarol

保護效果를 나타내었다. Visnadine은 mouse, rat, rabbit들에 慢性的으로 投與하여도 毒性發見이 없었으며, 따라서 사람에서 慢性心筋障碍나 Parkinson症候가 있는 患者에 成功的으로 使用되었다.

3. 發情作用

Coumarin誘導體의 發情作用에 對한 關心은 歷史的으로 볼 때 isoflavone과 같은 phenolic compound나 miroestrol과 같은 發情物質들을 植物로부터 分離한 뒤에 갖게 되었다.

1957年 Bickoff[21,22] 등은 토끼풀(ladino clover; *Trifolium repense*)로부터 發情作用이 있는 一種의 coumarin誘導體를 分離하였으며 이를 coumestrol이라고 命名하였다. 그後 이를 合成하는



Coumestrol

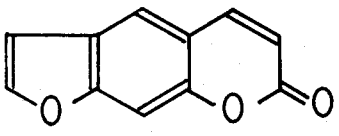
데 成功하였으며 이 物質이 strawberry clover (*Trifolium fragiferum*) 및 alfalfa(*Medicago sativa*)에도 存在함을 알았다.

Coumestrol의 發情力價는 gentistein의 約 30倍나 强하지만 diethylstilbestrol의 力價에는 미치지 못함을 알았다. Bickoff[23]등은 coumestrol과 構造的으로 類似한 30種의 化合物에 對한 構造, 活性을 檢討하였다. Shemesh[24]등은 coumestrol과 gentistein을 對象物質로 하고 estrogen

receptor와의 關係를 檢討한 結果 이 物質들은 姙娠 6日째의 子宮(흰쥐) cytosol에서 競合하며 그 結合力은 그들의 發情力價와 關聯이 있음을 推定하였다. Coumestrol이 estrogen receptor와 作用하는 것은 7位 및 12位에 水酸基가 存在하기 때문이라고 推定하였다. Coumarin 誘導體中 4-methyl-7-hydroxy-6,8-substituted coumarin이 흰쥐에 있어서 diethylstilbestrol의 uterotropic activity에 拮抗한다는 報告도 있다[25].

4. 皮膚感光作用

파세리, 세로리, 無花果 및 파르스니프 등의 쥬스를 皮膚에 塗布하고 日光에 露出시키면 그 部位에 紅斑, 異狀色素, 또는 小胞形成 등이 일어나는데 이들 植物에 含有된 furocoumarin類 때문임이 推定되었고 이를 처음으로 Jois[24] 等이 證明하였으며 *Psoralea corylifolia*의 種子로부터 furocoumarin類의 하나인 psoralen을 分離하였다.



Psorralen

그後 *Ammi majus*로부터 有效成分인 xanthotoxin, imperatorin, bergapten 等이 分離되었다. 이들 furocoumarin들이 血斑症에 有效하다는 事實이 1948年에 에짚트의 皮膚病學者인 Elmofty에 의하여 알려진 이래로 構造, 活性과의 關係를 追求하거나 白斑症治療에 있어서 furocoumarin의 作用機轉을 밝히려는 硏究가 盛行하였다. Musajo 및 Rodighiero[27]가 天然 coumarin과 合成 coumarin들의 皮膚感光作用을 比較檢討하였다. 이들의 實驗結果를 보면 가장 作用이 强한 物質은 역시 母核인 psoralen이며 그 誘導體들은 이보다 力價가 떨어진다는 事實이 밝혀졌다. 그 後 Caporale[28]는 13個의 methyl-psoralene誘導體의 皮膚感光作用을 比較한 結果 8-methyl psoralen이 가장 强한 作用을 나타내며 그 力價는 psoralen의 5倍나 된다는 事實을 立證하였다.

그 後 furocoumarin을 皮膚色素인 melanin形成에 利用하려는 硏究 例를 볼 수 있다[29~32].

5. 抗菌作用

Coumarin은 弱하지만 抗菌作用이 있으며 그 誘導體들도 서로 다른 抗菌作用을 나타낸다. Dicoumarol은 *Bacillus anthracis, Staphylococcus aureus, S. albus, Streptococcus pyogenes, Pasteurella avicida*와 같은 菌에 對하여 强한 作用을 나타낸다. Dadak[33,34] 등은 20種 以上의 coumarin誘導體들이 細菌과 酵母의 生長過程이나 energy代謝에 미치는 影響에 관하여 檢討하였던 바 活性을 나타낸 모든 gram陽性 菌에 選擇的으로 作用하며 가장 强한 作用을 나타내는 物質은 osthruthin과 ammoresinol임을 밝혔다. Umbelliferone에는 抗菌作用이 없는 것으로 보아 osthruthin의 isoprenic side chain이 活性에 關與하는 것이 아닌가 推定하고 있다. Osthruthin에 存在하는 遊離水酸基가 活性과 關係가 없다는 것은 그 methyl ether置換體에서 活性의 變動이 나타나지 않는다는 事實로서 알 수 있다. methoxyl基와 isopentenyl 側鎖를 갖는 osthol에서도 抗菌作用이 確認되었다.

Osthruthin의 경우와는 달리 ammoresinol에 있어서는 遊離水酸基가 活性을 나타내는데 필요하였다. 이는 ammoresinol을 acetylation하면 活性의 低下가 현저히 나타나며 methylation하면 活性이 전혀 없어진다는 事實로부터 推定되었다.

Jurd[35] 등은 daphnetin, aesculetin, scopoletin, 6-hydroxycoumarin, 8-hydroxycoumarin, 그리고 21個의 alkyl 및 acyl誘導體에 對한 細菌 및 곰팡이의 成長에 미치는 影響을 檢討하였다. Daphnetin, aesculetin 및 6,7-diacetoxycoumarin에는 bacteriostatic activity가 있으나 곰팡이의 成長에는 無效이며 6,7-diacetoxycoumarin만은 fungistatic activity가 있다. 6-methoxycoumarin은 bacteriostatic activity가 있다.

Dietrich[36] 등은 pythium이나 다른 fungi의 成長에 미치는 coumarin誘導體의 效果를 比較

한 結果 coumarin에 比하여 dihydroxycoumarin 6-methylcoumarin, umbelliferone, 4-methylumbelliferone scopoletin, 7,8-aiapin(7,8-dioxymethylenecoumarin), 4-methylaiapin 및 hydrangenol 등이 2~10倍의 抑制効果를 나타내며 置換體의 數와 位置 및 化學的性質에 따라 그 活性이 變動됨을 관찰하였다. 또한 coumarin의 作用은 indole-3-acetic acid(IAA), gibberellic acid 및 6-benzyladenine과 같은 植物成長促進因子에 依하여 영향을 받지 않음을 立證하였다. 이외에도 Vichkonova[37] 등은 33種의 天然 coumarin에 對한 抗菌作用 및 抗바이러스作用을 檢索한 結果를 報告하였다. Monohydroxycoumarin, dihydroxycoumarin 및 isopropyl-dihydrofurocoumarin 등은 *E. Coli*와 *Bacilus subtilis*에 對한 抗菌作用이 있음이 報告되었다[38].

6. 驅蟲作用

天然 γ-butyrolactone體인 santonin 等이 驅蟲作用을 나타냄은 잘 알려진 事實이며 그러한 作用이 coumarin의 lactone體에도 있다는 事實이 Baldwin[39]에 依하여 確認되었다. Ito[40,41] 等은 coumarin, 2-thiocoumarin 및 4-methylcoumarin은 弱한 驅蟲作用을 나타낸다고 보고하였으나 Nakabayashi[42] 등은 methyl, hydroxy 및 methoxyl 誘導體에서 作用이 있고 7位와 3位에 methyl基가 置換된 경우에 특히 강해짐을 實驗的으로 證明하였다.

Ishifuku 등은 數種의 umbelliferone과 esculetin 合成誘導體의 豚蛔蟲에 對한 驅蟲效果를 比較하였는데 umbelliferone의 isopropylether에서 强한 活性이 나타난 反面 esculetin誘導體에서는 微弱한 作用만이 認定되었다. Coumarin誘導體들중 4-methyl-hexahydro-α-naphthocoumarin에서 强한 活性이 나타남이 報告되었다[43].

7. 鎭靜 및 催眠作用

Kreitmaic[44]는 coumarin이 鎭靜 및 催眠作用이 있으나 毒性이 크고 安全度가 낮아서 臨床用으로는 不適合하다고 報告하였다. Ito[45] 등은 또한 數種의 合成 coumarin誘導體에 對한 鎭痛, 催眠效果를 檢討한 바 3~4位의 置換基가 없는 二重結合이 必要하며 그 强度는 coumarin核의 α-pyrone環이 naphthalene과 縮合된것, benzene과 縮合된것, 6位에 縮合된 것의 順으로 높아진다는 事實을 알았다. 그들은 또한 α와 γ-pyrone環系 사이에는 活性에 差가 없고 coumarin-3-carboxylic acid diethylamide에서 活性을 認定하였다. Kitagawa[46]는 3位에 alkyl基가 있으면 催眠作用이 있고(炭素數가 奇數인 境遇), methyl基가 8-, 3-, 4-位의 順으로 活性이 低下함을 觀察하였다. 이 硏究者들의 實驗結果들을 보면 coumarin誘導體의 催眠 및 鎭靜作用은 比較的 毒性을 發現하는 投與量에서 나타나는 것으로 認定된다.

8. 植物生長 및 發芽에 미치는 影響

Coumarin誘導體中에는 植物의 成長 및 發芽를 抑制하는 作用을 갖는것이 있다. Coumarin은 그 10~50ppm으로 前處理하면 種子의 發芽가 抑制되나 發芽促進劑인 ethrel은 이를 拮抗한다[47]. 이와는 달리 Bagni[48] 등은 8種의 coumarin誘導體中 coumarin 및 6-chlorocoumarin이 치코리根(chicory, *Cichorium intybus*)의 成長促進作用이 있음을 報告하였다.

Svensson[49]은 콩과 밀 뿌리의 isolated elongation zone에 對하여 coumarin의 영향을 檢討한 結果 그 成長이 coumarin에 依하여 抑制되나 IAA, p-chlorophenoxy isobutyric acid, CO_2, kinetin, gibberellic acid, cycocal 등과 같은 成長促進劑에 의하여 拮抗을 받지 않는다고 보고하였다. 그는 또한 옥수수 및 밀 뿌리가 coumarin處理로 elongation zones의 細胞길이의 減少가 일어나며 細胞表面이나 細胞當 蛋白質含量 등이 增加됨을 관찰하였다[50]. 이때 hydroxyurea와 같은 DNA inhibitor나 actinomycin D와 같은 mRNA inhibitor puromycin과 같은 蛋白質合成 阻害劑에 依하여 細胞의 形態가 變化하지 않는다는 事實로부터 coumarin은 旣存의 酵素의

構造에만 영향을 끼치는 것이 아닌가 推定하였다.

天然 coumarin이 보리의 α-amylase合成을 抑制 한다는 Khan[51] 및 Goren[52] 등에 의한 實驗結果를 土臺로하여 最近 Angelica屬 植物로부터 分離한 天然 coumarin인 decursin 및 decursinol이 *Avena sativa*(oat)의 成長 및 發芽에 미치는 效果를 檢討한바 10, 50, 100ppm에서 抑制效果를 나타낸다는 것이 관찰되었으며[53] 또한 이 coumarin誘導體들은 IAA-oxidase活性을 높여준다는 것을 알게 되었다. Coumarin誘導體의 植物成長調節作用에 관한 Gross[54]의 最近의 綜說이 있다.

9. 抗炎症作用

1970年代에 들어와서 coumarin誘導體들의 抗炎症效果를 檢討한 例가 두드러지게 나타나고 있다.

Foldi-Borcsok[55,56] 등은 coumarin의 抗炎症效果를 檢討하였는바 kaolin-induced arthritis, thermaly induced edema, lymphostatic edema, carrageenin 및 ovalbumin induced edema에 對하여 抑制效果를 나타내며 그 效果는 flufenamic acid에 필적함을 觀察하였다. 그는 또한 thermal edema에 對한 coumarin의 作用機轉을 檢討한바 coumarin은 炎症組織의 蛋白合成을 抑制한다는 事實을 觀察했다[57]. Piller[58]는 이와 類似한 結果를 얻었는바 coumarin이 thermal edema가 發生하였을때 血管損傷部位의 細胞들의 貪食作用을 促進시키며, 蛋白質과 같은 異物質을 損傷部位에서 除去한다는 事實을 알게되었다.

이외에 合成 coumarin誘導體를 對象으로 하였으나 抗알러지活性에 對한 構造, 活性과의 關係를 檢討한 例도 있다[59,60].

10. 肝臟의 酵素誘導作用

Coumarin들이 肝의 microsome에 存在하는 mixed-function oxidase에 依하여 代謝됨은 自明한 事實이며 따라서 coumarin誘導體와 coumarin을 代謝시키는 酵素의 活性을 增加 또는 抑制시키는 여러가지 藥物과의 相互作用에 對한 硏究가 盛行하였으며 그 結果의 하나로서 barbiturate가 coumarin을 代謝시키는 肝의 代謝酵素를 誘導시킨다는 實驗結果를 얻었다. 그러나 coumarin誘導體 그自體는 酵素誘導物質이 아니라는 主張이 있었으나 最近의 硏究結果를 살펴보면 coumarin誘導體에 酵素誘導作用이 있을 것이라는 實驗的證據가 속속 들어나고 있다.

Khadzhai[61]는 furocoumarin인 angecin, peucenidin, coumarin誘導體인 fraxinol 등을 흰쥐 및 토끼에 미리 投與하면 barbiturate의 睡眠時間이 增加한다는 事實을 報告하였으며 warfarin이 cytochrome P-420, aniline hydroxylation aminopyrine demethylation에 關與하는 酵素活性에 미치는 效果를 檢討한 結果도 報告되었다[62].

最近 Ritschel[63] 등은 天然 coumarin은 아니지만 合成 coumarin유도체인 coumarin, 4-hydroxycoumarin, 7-hydroxycoumarin, acenocoumarol bishydroxycoumarin, phenprocoumon 및 warfarin 등을 mouse에 連續投與하고 pentobarbital睡眠時間을 測定한 結果 bisdihydroxycoumarin投與群을 除外한 모든 coumarin誘導體 投與群에서 睡眠時間 短縮을 나타냄을 관찰하였으며 이는 coumarin誘導體中에는 酵素誘導作用을 나타내는 物質이 存在함을 시사한다.

著者 등[64]은 韓國產 藥用植物의 alcohol抽出物이 藥物代謝酵素에 미치는 效果를 檢索한 結果 Angelica屬 植物中 代表的 生藥들인 羌活, 當歸, 白芷 등에서 强力한 hexobarbital睡眠抑制 및 增加作用을 나타낸다는 事實을 立證한바 있으며, 이 生藥들의 主成分이 coumarin誘導體라는 點에서 그 有效成分을 追跡中에 있다.

以上과 같이 天然 coumarin誘導體는 構造도 多樣할 뿐 아니라 그 生理活性 또한 多樣하여 同一物質이라도 여러가지 生理活性을 나타낸다는 것을 알 수 있다.

Coumarin誘導體들의 多樣한 藥理作用의 機轉은 간단히 說明될수는 없으며 coumarin誘導體들의 肝의 酵素에 대한 抑制 또는 誘導作用과의

상관성을 좀더 구체적으로 檢討한다면 coumarin 誘導體의 藥理, 生體內代謝, 毒性 등이 좀더 明確히 究明될 것이며 나아가서 醫藥品으로서의 價値도 評價될 수 있을 것이다. 現在까지의 硏究의 對象은 合成 coumarin들이 큰 比重을 차지하고 있으며 앞으로 天然 coumarin誘導體에 關한 生理活性硏究가 크게 期待된다.

〈1979. 1.20 接受〉

문 헌

1. Bose, P.K.: *J. Indian Chem. Soc.*, **35**, 367 (1958).
2. Soine, T.O.: *J. Pharm. Sci.*, **53**(3), 231 (1964).
3. Stahmann, M.A., Huebner, C.F. and Link, K.P.: *J. Biol. Chem.*, **138**, 513 (1941).
4. Mentzer, C., Meumier, P., Lacocqi, J., Billet, D. and Xuong, D.: *Bull. Soc. Chim. France*, **12**, 430 (1645).
5. Koch-Weser, J. and Sellers, E.M.: *New Engl. J. Med.*, **285**, 487 (1971).
6. Bell, R.G. and Matschiner, J.T.: *Nature*, **237** (5349), 32 (1972).
7. Bell, R.G., Sadowski, J.A., Matschiner, J.T.: *Biochemistry*, **11**(10), 1959 (1972).
8. Thonnart, N., Bourgain, R., Reuse, J.J.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **197**(2), 408 (1972).
9. Daton, P.G., Tarcan, Y., Chenkin, T. and Weiner, M.: *J. Clin. Invest.*, **40**, 1797 (1961).
10. Weiner, M.: *Nature*, **212**, 1599 (1966).
11. Axelrod, J.: *Science*, **124**, 263 (1956).
12. Weiner, M., Shapiro, S., Axelrod, J., Cooper, J.R. and Brodie, B.B.: *J. Pharm. Exp. Ther.*, **99**, 409 (1950).
13. Pond, S.M., Graham, G.G., Wade, D.N., Sudlow, G.: *Aust. N.E.J. Med.*, 5(4), 324 (1975).
14. Nagashima, R., Levey, G. and Sarcione, E.J.: *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1881 (1968).
15. Levy, G.: *J. Pharm. Sci.*, **67**(3), 337 (1978).
16. Wingard, C.B. Jr., Levy, G.: *J. Pharm. Exp. Ther.*, **184**(1), 253 (1973).
17. Macleod, S.M. and Sellers, E.M.: *Drugs*, **11**(6), 461 (1976).
18. Smith, E., Hosansky, N., Bywater, W.G. and Tamelen, E.E.: *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3534 (1957).
19. Willette, R.E. and Soine, T.O.: *J. Pharm. Sci.*, **51**, 149 (1962).
20. Erbring, V.H., Uebel, H. and Vogel, G.: *Arzneim. Forsch.*, **17**, 283 (1967).
21. Bickoff, E.M., Booth, A.N., Lyman, R.L., Livingston, A.L., Thompson, C.R. and Deeds, F.: *Science*, **126**, 969 (1957).
22. Bickoff, E.M., Lyman, R.L., Livingston, A.L. and Booth, A.N.: *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3969 (1958).
23. Bickoff, E.M., Livingston, A.L. and Booth, A.N.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **88**, 262 (1960).
24. Shemesh, M., Linder, H.R., Ayalon, N.: *J. Reprod. Fert.*, **29**(1), 1.
25. Agrawal, A.K., Barthwal, J.P., Parmar, S.S. and Stenberg, V.I.: *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **11**(4), 651 (1975).
26. Jois, H.S., Manjunath, B.L. and Rao, S.V.: *J. Indian Chem. Soc.*, **10**, 41 (1933).
27. Musajo, L. and Rodighiero, G.: *Experientia*, **18**, 153 (1962).
28. Caporale, G., Musajo, L., Rodighiero, G. and Baccichetti, F.: *Experientia*, **23**, 985 (1967).
29. Beyrich, T.: *Pharmazie*, **21**, 282 (1966).
30. Ali, R. and Agarwala, S.C.: *Experientia*, **25**, 24 (1969).
31. Dall'Aqua, F., Marciani, S. and Rodighiero, G.: *Z. Naturforsch*, **24b**, 667 (1969).
32. Bordin, F., Musajo, L. and Bevilacqua, R., *Z. Naturforsch.*, **24b**, 691 (1969).
33. Dadák, V.: *Pharmazie*, **22**, 47, 216 (1967).
34. Dadák, V. and Hodak, K., *Experientia*, **22**, 38 (1966).
35) Jurd, L., Corse, J., King, A.D. Jr., Bayne, H. and Mihara, K.: *West Reg. Res. Lab.*, **10**(12), 2971 (1971).
36. Dietrich, S.M.C. and Valio, I.R.M.: *Trans. Brit. Mycol. Soc.*, **61**(3), 461 (1973).
37. Vichkonova, S.A., Rubinchik, M.A., Adzina, V.V., Ixosimova, S.B., Makarova, L.V., Shipulina, L.D. and Goryunova, L.V.: *Rast. Resur.*, **9**(3), 370 (1973).

38. Fischer, F.C., VanDoorne, H., Lim, M.I. and Svendsen, A.B.: *Phytochem.* **15**(6), 1078 (1976).
39. Baldwin, E., *Brit. J. Pharmacol.*, **3**, 91 (1948).
40. Ito, Y., Kitagawa, H., Tamaoki, B. and Tsurufuji, S.: *J. Pharm. Soc. Jap.*, **70**, 730 (1950).
41. Ito, Y., Kitagawa, H., Suzaki, Y. and Yamagata, M.: *Ibid.*, **71**, 596 (1951).
42. Nakabayashi, T., Miyazaki, H. and Tokorayama, T.: *ibid.*, **73**, 565 (1953).
43. Nakabayashi, T.: *Ibid.*, **74**, 898 (1954).
44. Kreitmair, H.: *Pharmazie*, **4**, 140 (1949).
45. Ito, Y., Kitagawa, H., Hiramori, T., Suzuki, Y. and Yamagata, M.: *J. Pharm. Soc.Jap.*, **71**, 686 (1951).
46. Kitagawa, H., Iwaki, R., Yanagi, B. and Sato, T.: *Ibid.*, **76**, 186 (1956).
47. Chatterji, U.N., Harsh, G.D., Sankhla, D. and Sankhla, N.: *Biochem. Physiol. Pflanz.*, **162**(6), 572 (1971).
48. Bagni, N. and Serafini, F.: *Experientia*, **27**(10), 1239 (1971).
49. Svensson, S.B.: *Physiol. Plant.*, **26**(1), 115 (1972).
50. Svensson, S.B.: *Physiol. Plant.*, **27**(1), 13 (1972).
51. Khan, A.A.: *Physiol. Plant.*, **22**, 94 (1969).
52. Goren, R. and Tomer, E.: *Ibid.*, **47**, 312 (1971).
53. Lee, C.B., Lee, M.J., Chi, H.J. and Kwon, Y.M.: *Sikmul Hakhoe Chi*, **19**(1), 7 (1976).
54. Gross, D.: *Phytochem.*, **14**(10), 2105 (1975).
55. Foldi-Borcsok, E., Bedall, F.K., Rahlfs, V.W., Hoerner, I., Woelke, L. and Krueger, R.: *Arznemn-Forsch.*, **21**(12), 2025 (1971).
56. Foldi-Borcsok, E.: *Brit. J. Pharmacol.*, **46**(2), 254 (1972).
57. Casley-Smith, J.R., Foldi-Borcsok, E., Fold, M.: *Brit. J. Exp. Pathol.*, **54**, 1 (1973).
58. Piller, N.B.: *Brit. J. Exp. Pathol.*, **56**(1), 83 (1975).
59. Buckle, D.R., Cattello, B.C.C., Smith, H. and Spicer, B.A.: *J. Med. Chem.*, **18**(4), 391 (1975).
60. Roesch, A. and Roesch, E.: *Brit. J. Pharmacol.*, **57**(3), 4389 (1976).
61. Khadzhai, Y.I.: *Farmakol. Toksikol.*, **7**, 46 (1972).
62. Deckert, F.W. and Remmer, H.K.: *Chem. Biol. Interactions*, **5**(4), 255 (1972).
63. Ritschel, W.A. and Lee, Li-Hwa: *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **3**(5), 401 (1977).
64. Shin, K.H., Woo, W.S., Kim, I.C. and Lee, C.K.: *Arch. Pharm. Res.*, **1**(1), 15(1978)