

오수유로부터 Flavonoid성분의 분리

강삼식,* 엄병현, 김주선, 안병태

서울대학교 천연물과학연구소

Isolation of Flavonoids from Evodiae Fructus

Sam Sik Kang,* Byung Hun Um, Ju Sun Kim and Byung Tae Ahn

Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, Korea

Abstract - From the Evodiae Fructus, four flavonoids were isolated and identified as cacticin, limocitrin 3-O- β -D-galactoside, hyperin and diosmin by means of chemical and spectroscopic methods.

Key words - *Evodia rutaecarpa*: Rutaceae: flavonoids: cacticin: limocitrin 3-O- β -D-galactoside: hyperin: diosmin.

오수유(吳茱萸)는 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. (Rutaceae) 또는 *E. officinalis*의 미숙과실을 말하며 건위, 구풍, 해독, 이노제 등으로 사용되고 있는 중요한 약전수재 생약이다.¹¹ 이 생약으로부터 수십종의 alkaloid²⁻¹⁰⁾와 limonoid^{7,11)}들이 분리 보고된 바 있으며, 앞으로 부터도 alkaloid인 dehydroevodiamine¹²⁾과 수종의 flavonoid¹³⁾ 성분들이 분리 보고된 바 있다. 또한 이들 성분들에 대한 생물활성 및 약리작용에 관한 연구도 활발하게 이루어졌다.

즉, evodiamine의 V-79, KB 및 P₃₈₈에 대한 세포독성작용,¹⁴⁾ 체온유지작용,¹⁵⁾ 강심작용,¹⁶⁾ 항무산소증작용¹⁷⁾과, rutaecarpine의 항무산소증작용,¹⁷⁾ 자궁수축작용,⁶⁾ atanine의 구충작용,¹⁰⁾ dehydroevodiamine의 자궁수축작용,⁶⁾ 대뇌혈류 증강작용,¹⁸⁾ 약한 혈압강하작용 및 심장박동율의 감소작용^{19,21)} 등이 보고된 바 있으며, 또한 dehydroevodiamine이 서맥(徐脈)을 유도하나 변시성 및 수축촉진에 Ca 길항제로 작용하지는 않는것 같다는 보고²⁰⁾와 evodiamine, rutaecarpine 및 dehydroevodiamine이 혈관확장작용²²⁾이 있음이 최근에

발표되었다. 이상과 같이 화학적 및 활성/약리작용에 관하여 많은 연구가 수행되었으나, 오수유의 극성물질/분획에 대하여서는 연구가 되어 있지 않았음을 알고 우선 극성분획인 BuOH 분획중에 함유되어 있는 flavonoid성분에 대한 연구 결과를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

실험재료 - 시중 건재약방에서 구입하였으며, 감정 후 사용하였다.

추출 및 분획 - 오수유 10 kg을 80% MeOH로 수욕상에서 추출한 후 감압농축하여 MeOH엑스를 얻었다. 이 엑스를 증류수에 현탁시키고 CH₂Cl₂를 가하여 진탕 분획하여 CH₂Cl₂분획 240 g을 얻었다. 계속하여 *n*-BuOH로 분획하여 *n*-BuOH분획 148 g을 얻었다.

Column chromatography - CH₂Cl₂분획 120 g을 silica gel(Merck, 70~230 mesh, 3 kg)에 걸쳐 CHCl₃, CHCl₃-acetone 혼합용매(30:1, 20:1, 10:1) 및 CHCl₃-MeOH 혼합용매(10:1, 1:1)로 용출시켜 얻은 소분획들을 TLC를 실시하여 20개의 소분획들을 얻었다. 소분획 6과 9을 MeOH로 재결정

*교신저자 : Fax 02-743-3323

을 반복하여 각각 미황색결정인 화합물 1(0.96 g)과 2(0.95 g)을 얻었다. 소분획 11을 다시 column chromatography(Merck, Kieselgel 60)에 걸고 hexane-EtOAc(5:8)로 용출시켜 MeOH로 재결정을 반복하여 무색투명한 결정인 화합물 3(25 mg)을 얻었다. 소분획 16을 MeOH로 재결정을 반복하여 화합물 4(0.24 g)를 얻었다. 소분획 17 및 20을 MeOH로 재결정을 반복하여 미황색결정인 화합물 5(0.63 g)를 얻었다.

n-BuOH분획(74 g)을 silica gel column(Merck, 70~230 mesh)에 걸고 CHCl₃-MeOH-H₂O(7:2:0.5)로 용출시켜 30개의 소분획을 얻었다. 소분획 10과 11를 실온에 방치하여 생성된 황색침전을 Sephadex LH-20 column에 걸고 MeOH로 용출시켜 얻은 소분획을 각각 MeOH로 재결정을 반복하여 화합물 6과 7을 얻었다. 소분획 14를 Sephadex LH-20 column에 걸고 MeOH로 용출시켜 5개의 소분획을 얻었다. 이중 소분획 4와 5를 각각 MeOH로 재결정을 반복하여 화합물 8과 9를 얻었다.

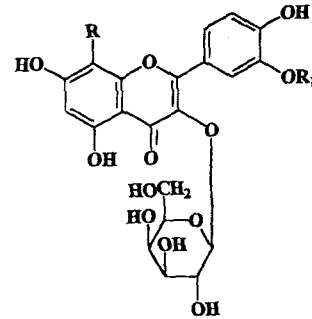
화합물 1~5의 확인-CH₂Cl₂ 분획에서 분리한 화합물 1~5는 각각 rutaecarpine(1), evodiamine(2), evodol(3), daucosterol(4) 및 dehydroevodiamine-HCl(5) 임을 분광학적 방법(NMR, mass, IR, UV)으로 확인한 후 이들을 문헌치^{7,13,14}와 비교하여 확정하였다.

화합물 6-MeOH로 재결정을 반복하여 미황색 침상결정을 얻었다.

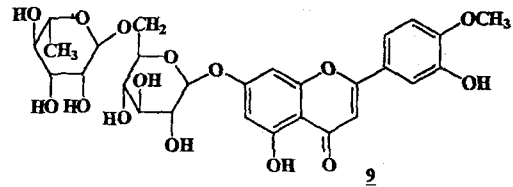
mp 223~224°, IR ν_{\max}^{KBr} 3425, 1655, 1610, 1502, 1358, 1309, 1207, 1170, 1059, 833, 603 cm⁻¹; UV, λ_{\max} (MeOH) 253 nm(log ϵ 4.14), 298 nm(sh, log ϵ 3.67), 354 nm(log ϵ 3.92); λ_{\max} (MeONa) 270 nm(log ϵ 4.16), 327 nm(log ϵ 3.65), 415 nm(log ϵ 4.13); λ_{\max} (NaOAc) 257 nm(sh, log ϵ 4.06), 273 nm(log ϵ 4.10), 322 nm(log ϵ 3.75), 368 nm(log ϵ 3.84); λ_{\max} (NaOAc+H₃BO₃) 254 nm(log ϵ 4.14), 304 nm(log ϵ 3.69), 356 nm(log ϵ 3.93); λ_{\max} (AlCl₃) 267 nm(log ϵ 4.13), 300 nm(sh, log ϵ 3.58), 368 nm(log ϵ 3.73), 404 nm(log ϵ 3.88); λ_{\max} (AlCl₃+HCl) 267 nm(log ϵ 4.10), 300 nm(sh, log ϵ 3.58), 365 nm(log ϵ 3.73), 404 nm(log ϵ

3.83); ¹H- 및 ¹³C-NMR: Table I 및 II 참조.

화합물 7-MeOH로 재결정을 반복하여 미황색 침상결정을 얻었다.



- 6 R = H, R₁ = CH₃
 7 R = OCH₃, R₁ = CH₃
 8 R = R₁ = H



mp 270~272°, IR ν_{\max}^{KBr} 3460, 1651, 1558, 1506, 1456, 1373, 1300, 1211, 1076 cm⁻¹; UV, λ_{\max} (MeOH) 257 nm(log ϵ 4.21), 273 nm(log ϵ 4.20), 359 nm(log ϵ 4.11); λ_{\max} (MeONa) 281 nm(log ϵ 4.29), 341 nm(sh, log ϵ 3.91), 424 nm(log ϵ 4.29); λ_{\max} (NaOAc) 282 nm(log ϵ 4.29), 326 nm(log ϵ 4.02), 378 nm(log ϵ 3.98); λ_{\max} (NaOAc+H₃BO₃) 259 nm(log ϵ 4.17), 274 nm(log ϵ 4.20), 361 nm(log ϵ 4.08); λ_{\max} (AlCl₃) 276 nm(log ϵ 4.20), 307 nm(log ϵ 3.83), 369 nm(log ϵ 4.03), 418 nm(log ϵ 4.01); λ_{\max} (AlCl₃+HCl) 281 nm(log ϵ 4.17), 305 nm(log ϵ 3.84), 365 nm(log ϵ 4.03), 420 nm(log ϵ 3.96); ¹H- 및 ¹³C-NMR: Table I 및 II 참조.

화합물 8-MeOH로 재결정을 반복하여 황색 분말을 얻었다.

mp 234~236°, ν_{\max}^{KBr} 3460, 1651, 1558, 1506, 1456, 1373, 1300, 1211, 1076 cm⁻¹; UV, λ_{\max} (MeOH) 257 nm(log ϵ 4.31), 301 nm(log ϵ 3.92), 362 nm(log ϵ 4.17); λ_{\max} (MeONa) 272 nm(log ϵ 4.37), 329 nm(sh, log ϵ 3.99), 410

Table I. ¹H-NMR chemical shifts for compounds 6~9 in DMSO-d₆

Proton No.	6 ^a	7 ^b	8 ^a	9 ^b
H-3	-	-	-	6.81(s)
H-6	6.22(d, 2.1)	6.39(s)	6.21(d, 1.9)	6.47(brs)
H-8	6.46(d, 2.1)	-	6.45(d, 1.9)	6.76(brs)
H-2	8.04(d, 2.1)	8.05(d, 2.0)	7.54(d, 2.1)	7.45(brs)
H-5	6.92(d, 8.4)	6.95(d, 8.4)	6.83(d, 8.4)	7.14(d, 8.8)
H-6'	7.51(dd, 2.1, 8.4)	7.56(dd, 2.0, 8.4)	7.67(dd, 2.1, 8.4)	7.59(brd, 8.8)
Anomeric	5.53(d, 7.5)	5.52(d, 7.7)	5.37(d, 7.7)	5.08(d, 7.1)
				4.56(s)
Others	3.86(3H, s, OCH ₃)	3.85(3H, s, OCH ₃)	12.62(1H, s, 5-OH)	3.88(3H, s, OCH ₃)
	12.64(1H, s, 5-OH)	3.86(3H, s, OCH ₃)	10.83(1H, brs, OH)	12.92(1H, s, 5-OH)
	10.90(1H, brs, OH)	12.29(1H, s, 5-OH)	9.68(1H, brs, OH)	
	9.79(1H, s, OH)	9.78(1H, s, OH)	9.11(1H, brs, OH)	

^a300 MHz; ^b500 MHz.

nm(log ε 4.28); λ_{max} (NaOAc) 269 nm(log ε 4.31), 328 nm(sh, log ε 4.01), 378 nm(log ε 4.13); λ_{max} (NaOAc+H₃BO₃) 262 nm(log ε 4.36), 300 nm(sh, log ε 3.70), 380 nm(log ε 4.22); λ_{max} (AlCl₃) 275 nm(log ε 4.35), 300 nm(sh, log ε 3.60), 337 nm(log ε 3.70), 436 nm(log ε 4.29); λ_{max} (AlCl₃+HCl) 269 nm(log ε 4.29), 300 nm(sh, log ε 3.50), 366 nm(sh, log ε 4.04), 405 nm(log ε 4.13); ¹H- 및 ¹³C-NMR: Table I 및 II 참조.

화합물 9 - MeOH로 재결정을 반복하여 황색 분말을 얻었다. mp 291~293°. IR ν_{max}^{KBr} 3425, 1657, 1611, 1501, 1319, 1262, 1206, 1070, 854 cm⁻¹; UV, λ_{max} (MeOH) 253 nm(log ε 4.35), 268 nm(log ε 4.33), 343 nm(log ε 4.38); λ_{max} (MeONa) 267 nm(log ε 4.46), 300 nm(sh, log ε 3.90), 380 nm(log ε 4.29); λ_{max} (NaOAc) 256 nm(log ε 4.35), 267 nm(log ε 4.35), 346 nm(log ε 4.32), 400 nm(sh, log ε 3.55); λ_{max} (NaOAc+H₃BO₃) 253 nm(log ε 4.36), 268 nm(log ε 4.33), 418 nm(log ε 3.21); λ_{max} (AlCl₃) 272 nm(log ε 4.35), 297 nm(log ε 4.15), 360 nm(sh, log ε 4.20), 391 nm(log ε 4.37); λ_{max} (AlCl₃+HCl) 276 nm(log ε 4.33), 296 nm(log ε 4.18), 355 nm(log ε 4.29), 388 nm(log ε 4.30); ¹H- 및 ¹³C-NMR: Table I 및 II 참조.

화합물들의 TLC plate를 이용한 산기수분해²³⁾ - 화합물 6~9를 HPTLC(Merck, Kieselgel 60)에 spot한 후 이 plate을 실온에서 c-HCl이 포화된

Table II. ¹³C-NMR chemical shifts for compounds 6~9 in DMSO-d₆ (75.5 MHz)

Carbon No.	6	7 ^a	8	9
C-2	156.42*	155.87*	156.22*	164.19
C-3	133.21	133.14	133.47	103.84
C-4	177.63	177.58	177.48	181.95
C-5	161.40	156.00*	161.22	161.20
C-6	98.77	98.93	98.65	99.56
C-7	164.34	156.92	164.11	162.94
C-8	93.74	127.43	93.49	94.79
C-9	156.52*	148.55	156.29*	156.95
C-10	104.08	103.82	103.91	105.44
C-1'	121.15	121.18	121.09	122.89
C-2'	113.58	113.34	115.17	113.14
C-3'	149.55	149.48	144.81	146.77
C-4'	147.13	115.27	148.45	151.31
C-5'	115.23	147.03	115.92	112.25
C-6'	121.96	121.73	122.00	118.95
OCH ₃	55.96	55.86		55.80
		60.97		
C-1''	101.63	101.65	101.77	99.89
C-2''	71.25	71.24	71.19	73.09
C-3''	73.09	73.06	73.17	76.26
C-4''	67.95	67.93	67.91	70.72
C-5''	76.95	75.94	75.84	75.59
C-6''	60.31	60.31	60.13	66.04
C-1'''				100.53
C-2'''				70.31
C-3'''				69.56
C-4'''				72.04
C-5'''				68.33
C-6'''				17.55

^a125.8 MHz. *May be interchangeable.

chamber에서 한시간동안 방치한 후 꺼내어 열풍으로 건조한 후 당의 표품을 spot하고 CHCl₃-

MeOH-H₂O(26:14:5)를 전개용매로 하여 전개시킨 후 20% H₂SO₄ 용액으로 발색시켜 화합물 6~8로부터는 galactose(Rf=0.22)를, 화합물 9로부터는 glucose(Rf=0.25)와 rhamnose(Rf=0.61)를 각각 확인하였다.

결과 및 고찰

오수유의 *n*-BuOH분획에서 분리한 4종의 화합물들은 모두 황색내지 미황색으로 Shinoda test에 각각 양성을 나타내는 것으로 보아 flavonoid계 화합물들로 추정되었다. 이들 화합물들의 IR 및 UV spectra를 보면 화합물 6~8은 flavonol glycoside들로, 화합물 9는 flavone glycoside로 각각 추정되었으므로 이들 화합물들을 산 가수분해 시켜 당을 확인한 결과 화합물 6~8로부터는 모두 galactose를 확인할 수 있었으며, 화합물 6로부터는 glucose 및 rhamnose를 각각 확인할 수 있었다. Shift reagent들을 사용하여 화합물 6의 UV spectrum의 변화를 보면 이 화합물은 5,7,4' 위치에 OH기가 존재하고 있음을 추정할 수 있었다. 이와같은 추정은 이 화합물의 NMR spectrum으로 증명할 수 있었다. 즉 89.79, 10.90, 12.64 ppm에서 3개의 OH의 signal들이 각각 나타나고 있으며, 하나의 OCH₃ signal이 83.86에서 singlet로 나타나고 있음을 알았다. B ring의 proton signal들이 ABX type의 splitting pattern을 나타내는 것으로 이 OCH₃기는 3'위치에 있음을 확인할 수 있었다. 따라서 이 화합물의 aglycone은 isorhamnetin임을 알 수 있었으며, galactose의 anomeric proton이 85.53 ppm에서 J=7.5 Hz의 doublet으로 나타나므로 galactose는 3위치에 β결합되어 있음을 알았다. 이상의 결과를 종합하여 화합물 6의 구조는 cacticin²⁴⁾ (isorhamnetin 3-O-β-D-galactopyranoside)임을 알았다. 이 화합물은 Wagner 등²⁴⁾이 *Cereus grandiflorus*에서 분리 및 합성된 바 있다.

화합물 7의 shift reagent에 대한 UV spectrum의 변화는 화합물 6과 매우 유사하므로 5,7,4' 위치에 OH기가 존재하고 있음을 추정할 수 있었으며, B-ring proton들의 chemical shift치 및 splitting pattern은 화합물 6과 거의 일치하므로

83.85 및 3.86에서 나타나는 2개의 OCH₃기중 하나는 3'위치에 결합되어 있으며, 또 하나는 A-ring에 결합되어 있음을 알았다. A-ring에 기인하는 ¹³C-NMR signal중 893 ppm 부근에서 나타나는 전형적인 C-8의 chemical shift값이 나타나지 않고 δ 127.43 ppm에서 4급탄소에 기인되는 signal이 나타나므로 A-ring에 결합되어 있는 OCH₃기는 C-8위치에 결합되어 있음을 알았다. 따라서 이 화합물의 aglycone의 구조는 3,5,7,4'-tetrahydroxy-8,3'-dimethoxyflavone 즉 limocitrin으로 결정할 수 있었다. 또한 galactose의 anomeric proton signal이 85.52에서 J=7.7 Hz의 doublet로 나타나므로 화합물 7의 구조는 limocitrin 3-O-β-D-galactopyranoside임을 알았다. 이 화합물은 1986년 *Prosopidastrum globosum* (Leguminosae)에서 처음 분리되어 보고²⁵⁾된 바 있으나 이 화합물의 ¹³C-NMR data는 처음으로 제시하였다.

화합물 8은 이미 이 식물의 잎으로 부터 분리 보고¹³⁾된 바 있는 hyperin(quercetin 3-O-β-D-galactopyranoside)임을 표품과²⁶⁾ 직접 대조하여 이를 확정하였다.

화합물 9는 위에서 언급한 바와같이 flavone glycoside이며 shift reagent에 대한 spectrum의 변화를 검토한 결과 5,4' 위치에 OH기가 존재함을 추정할 수 있었다. ¹H-NMR data를 종합해 보면 A-ring은 5,7 위치가 치환되어 있으며, B-ring은 3',4' 위치가 치환되어 있음을 알았다. 또 83.88에서 나타나는 하나의 OCH₃기는 화합물 6, 7과는 달리 H-2'의 chemical shift치(87.45)가 H-6'(87.59)보다 고자장에서 나타나므로 4' 위치에 있음을 알았다.²⁷⁾ 따라서 이 화합물의 aglycone의 화학구조는 5,7,3'-trihydroxy-4'-methoxyflavone 즉 diosmetin²⁸⁾으로 결정하였다.

또한 glucose의 anomeric proton이 85.08에서 J=7.1 Hz의 doublet로 나타나고 rhamnose의 anomeric proton은 84.56에서 singlet로 각각 나타나고 있으므로 glucose가 직접 diosmetin의 7-OH에 결합되어 있음을 알 수 있었다.²⁸⁾ ¹³C-NMR에서 glucose의 C-6 methylene 탄소의 chemical shift값이 866.04에서 저자장이동되어 나타나고 있으므로 terminal sugar인 rhamnose는 glucose의 C-6에 결합되어 있는 rutinose

합을 알았다. 따라서 화합물 9는 diosmin(5,7,3'-trihydroxy-4'-methoxyflavone 7-O-rutinoside)으로 결정하였다. 이 화합물은 항산화작용,^{29,30)} 항염증작용,³¹⁾ 혈관운동 활성³²⁾ 및 항혈액응고작용³³⁾ 같은 매우 다양한 활성/약리작용이 보고된 화합물이다.

이상 4종의 flavonoid glycoside는 모두 이 식물의 미숙과실로부터 처음으로 분리 확인된 물질들이며 flavonoid monoglycoside는 모두 자연에서 드물게 나타나는 galactoside임은 흥미있는 사실이다.

사 사

이 연구의 일부는 선도기술개발사업과제(G7: 4-4-10)의 연구비로 수행되었으므로 이에 감사드립니다.

인용문헌

- 지형준, 이상인 (1988) 대한약전의 한약(생약) 규격집 주해서, 575-576. 한국메디칼인덱스사, 서울.
- Yamazaki, M. and Kawana, T. (1967) Isolation of hydroxyevodiamine (Rhetsinine) from the fruits of *Evodia rutaecarpa* Hook fil. et Thomson. *Yakugaku Zasshi* 87: 608-610.
- Kamikado, T., Chang, C.-F., Murakoshi, S., Sakurai, A. and Tamura, S. (1976) Isolation and structure elucidation of three quinolone alkaloids from *Evodia rutaecarpa*. *Agric. Biol. Chem.* 40: 605-609.
- Danieli, B., Lesma, G. and Palmisano, G. (1979) A new tryptophan derived alkaloid from *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. et Hook. *Experientia* 35: 156.
- Kamikado, T., Murakoshi, S. and Tamura, S. (1978) Structure elucidation and synthesis of alkaloids isolated from fruits of *Evodia rutaecarpa*. *Agric. Biol. Chem.* 42: 1515-1519.
- King, C. L., Kong, Y. C., Wong, N. S., Yeung, H. W., Fong, H.H.S. and Sankawa, U. (1980) Uterotonic effect of *Evodia rutaecarpa* alkaloids. *J. Nat. Prod.* 43: 577-582.
- Sugimoto, T., Miyase, T., Kuroyanagi, M. and Ueno, A. (1988) Limonoids and quinolone alkaloids from *Evodia rutaecarpa* Benth. *Chem. Pharm. Bull.* 36: 4453-4461.
- Shoji, N., Umeyama, A., Iuchi, A., Saito, N. and Takemoto, T. (1988) Isolation of a new alkaloid from *Evodia rutaecarpa*. *J. Nat. Prod.* 51: 791-792.
- Perrett, S. and Whitfield, P. J. (1995) Atanine (3-dimethylallyl-4-methoxy-2-quinolone), an alkaloid with anthelmintic activity from the Chinese medicinal plant. *Evodia rutaecarpa*. *Planta Med.* 61: 276-280.
- Tang, Y. Q., Feng, X. Z. and Huang, L. (1996) Studies on the chemical constituents of *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. *Acta Pharm. Sinica* 31: 151-155.
- Sugimoto, T., Ueno, A., Kadota, S., Cui, C. and Kikuchi, T. (1988) New 5-H limonoids from *Evodia rutaecarpa* Benth. *Chem. Pharm. Bull.* 36: 1237-1240.
- Nakasato, T., Asada, S. and Marui, K. (1962) Dehydroevodiamine, main alkaloid from the leaves of *Evodia rutaecarpa* Hooker fil. et Thomson. *Yakugaku Zasshi* 82: 6119-6126.
- Arisawa, M., Horiuchi, T., Hayashi, T., Tezuka, Y., Kikuchi, T. and Morita, N. (1993) Studies on the constituents of *Evodia rutaecarpa* (Rutaceae). I. Constituents of the leaves. *Chem. Pharm. Bull.* 41: 1472-1474.
- Itokawa, H., Inamatsu, M. and Takeya, K. (1990) A cytotoxic principle from *Evodia rutaecarpa*. *Shoyakugaku Zasshi* 44: 135-137.
- Kano, Y., Zong, Q. and Komatsu, K.-I. (1991) Pharmacological properties of galenical preparation. XIV. Body temperature retaining effect of the Chinese traditional medicine. Goshuyu-to (吳茱萸湯) and component crude drugs. *Chem. Pharm. Bull.* 39: 690-692.
- Shoji, N., Umeyama, A., Takemoto, T., Kajiwara, A. and Ohizumi, Y. (1986) Isolation of evodiamine, a powerful cardiotoxic principle from *Evodia rutaecarpa* Benth. (Rutaceae). *J. Pharm. Sci.* 75: 612-613.
- Yamahara, J., Yamada, T., Kitani, T., Naitoh, Y. and Fujimura, H. (1989) Antianoxic action and active constituents of *Evodiae Fructus*. *Chem. Pharm. Bull.* 37: 1820-1822.
- Haji, A., Momose, Y., Takeda, R., Nakanishi, S., Horiuchi, T. and Arisawa, M. (1994) Increased feline cerebral blood flow induced by dehydroevodiamine hydrochloride from *Evodia rutaecarpa*. *J. Nat. Prod.* 57: 387-389.
- Yang, May C. M., Wu, S.-L., Kuo, J.-S. and

- Chen, C.-F. (1990) The hypotensive and negative chronotropic effects of dehydroevodiamine. *Eur. J. Pharmacol.* 182: 537-542.
20. Wong, K.-K. (1996) Lack of Calcium-antagonizing activity of dehydroevodiamine on the chronotropic and inotropic activities of mouse isolated atria. *Planta Med.* 62: 246-249.
21. Xu, S. B., Huang, Y. M., Lau, Christine N. B., Wat, Carcia, K. H. and Kong, Y. C. (1982) Hypotensive effect of dehydroevodiamine from *Eevodiae fructus*. *Am. J. Chin. Med.* 10: 75-85.
22. Chiou, W.-F., Liao, J.-F. and Chen, C.-F. (1996) Comparative study on the vasodilatory effects of three quinazoline alkaloids isolated from *Evodia rutaecarpa*. *J. Nat. Prod.* 59: 374-378.
23. Amoros, M. and Girre, R. L. (1987) Structure of two antiviral triterpene saponins from *Antagallis arbensis*. *Phytochemistry* 26: 787-790.
24. Horhammer, L., Wagner, H., Arndt, H.G. and Kraemer, H. (1966) Synthese Natürlich Vorkommender Polyhydroxy-Flavonol-Glykoside. *Tetrahedron Lett.* 567-571.
25. Agnese, A. M., Chiale, C. A., Cabrera, J. L. and Juliani, H. R. (1986) Two new flavonoids from *Prosopidastrum globosum*. *J. Nat. Prod.* 49: 528-529.
26. Kim, J. S., Kang, S. S., Lee, M. W. and Kim, O. K. (1995) Isolation of flavonoids from the leaves of *Aralia continentalis*. *Kor. J. Pharmacogn.* 26: 239-243.
27. Mabry, T. J., Markham, K. R. and Thomas, M. B. (1970) The systematic identification of flavonoids. Springer-Verlag, New York.
28. 손건호, 김주선, 강삼식, 김현표, 장현욱 (1994) 인동으로부터 flavonoid 성분의 분리. *생약학회지* 25: 24-27.
29. Cypriani, B., Limasser, B., Carrie, M. L., Le Doucen, C., Martine, R., Crastes de Paulet, A. and Damon, M. (1993) Antioxidant activity of micronized diosmin on oxygen species from stimulated human neutrophils. *Biochem. Pharmacol.* 45: 1531-1535.
30. Dumon, M. F., Freneix-Clerc, M., Carbonneau, M. A., Thomas, M. J., Perromat, A. and Clerc, M. (1994) *In vitro* demonstration of 3',5,7-trihydroxy-4'-methoxyflavone rutinoside antilipoperoxidant activity. *Ann. Biol. Clin.* 52: 265-270.
31. Damon, M., Flandre, O., Michel, F., Perdrix, L., Labrid, C. and Crastes de Paulet, A. (1987) Effect of chronic treatment with a purified flavonoid fraction on inflammatory granuloma in the rat. Study on the prostaglandin E₂ and F_{2α} and thromboxane B₂ release and histological changes. *Arzneim.-Forsch.* 37: 1149-1153.
32. Savineau, J. P. and Marthan, R. (1994) Diosmin-reduced increase in sensitivity to Ca²⁺ of the smooth muscle contractile apparatus in the rat isolated femoral vein. *Br. J. Pharmacol.* 111: 978-980.
33. Ivashev, M. N., Andreeva, O. A., Bandyukova, V. A. and Dragaleva, T. D. (1995) Isolation of diosmin from *Vicia* and *Hyssopus* medicinal plants and its effect on blood coagulation. *Khim.-Farm. Zh.* 29: 39-41.

(1997년 1월 5일 접수)