

항염증 활성을 갖는 탱자 추출물 합성

김덕술 · 노연주^{†*}

동명대학교 의용공학과

*창원대학교 화공시스템공학과

(2011년 4월 22일 접수 ; 2011년 6월 20일 채택)

Synthesis of Trifoliate Orange Extract Having Anti inflammation Activities

Duck-Sool Kim · Eon-Joo Roh^{†*}

Department of biomedical Engineering, Tongmyong University, Busan 608-711, Korea

**Department of Chemical Engineering, Changwon National University, Changwon 641-773, Korea*

(Received April 22, 2011 ; Accepted June 20, 2011)

Abstract : Coumarin derivatives were shown to possess valuable pharmacological properties such as anticancer/anti carcinogenic, anti-inflammatory, anti helicobacter, anti genotoxic, neuroprotective and dietary effect. In this study, novel coumarin derivatives structurally related to 7-geranyloxy coumarin were effectively synthesised in good yields by Cs_2CO_3 /acetonitrile in mild condition. The synthesis of geranyloxy coumarin derivatives in weak base (Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 etc)/ CH_3CN at room temperature obtained in good yield. On the other hand, the reaction of geranyloxy coumarin formation in strong base (NaOH , KOH , CsOH etc)/ CH_3CN at reflux condition obtained in low yield.

Keywords : Geranyloxy coumarin, Anti-inflammatory, Dietary.

1. 서론

향료식물과 같은 유용한 식물자원들은 직접적인 항균 활성 기능뿐만 아니라 수많은 생리활성 물질과 비타민, 칼슘, 철분 등의 다양한 영양소를 가지고 있어 질병예방 및 치료에 적용되어져 왔

다. 다양한 식물자원 중 향료 식물은 일반적으로 향기가 있는 다년생 식물로서 식용, 향료, 의약 등으로 사용되어져 왔다[1]. 특히 마늘, 겨자, oregano[2] 등은 일반 식품으로 널리 사용하여 왔고, 인삼, 탱자 등의 향료식물들은 생리활성 기능이 우수하여 널리 이용되어져 오고 있다[3-8]. 많은 천연물중 쿠마린 구조를 가지는 대부분의 성분들은 우수한 생리활성을 나타내고 있다.

[†]주저자 (E-mail : jennyoon@naver.com)

특히 탱자에는 여러 종류의 모노테르펜, 리모노이드, 플라보노이드와 같은 쿠마린등의 구성성분으로 이루어져 있다[9]. 최근에 많은 쿠마린 유도체 중에서 알콕시쿠마린유도체들에 대한 약리적인 활성, 즉 항암[10]/항종양[11], 항염증[12], 항헬리코박터[13], 항유전독성[14]과 신경보호[15]효과들을 나타낸다고 알려져 있다. 또한 Koji Nagao등[16]은 7-제라닐옥시쿠마린성분이 HepG2 세포표면에서 지질이상을 정상화시키는 효과가 있다고 보고하고 있다. 특히 본 연구에서는 이와 같이 알려진 많은 성분들 중에서 제라닐옥시쿠마린 유도체를 효과적으로 합성하는 방법을 제시하고자 한다.

2. 실험

2.1 시약 및 기기

다양한 3-히드록시쿠마린, 4-히드록시쿠마린, 6-히드록시쿠마린, 7-히드록시쿠마린, 7-히드록시-4-메틸쿠마린, 7-히드록시-4-트리플루오르메틸쿠마린과 7-메르캅토-4-메틸쿠마린등은 96-98% 정도의 순도를 갖는 알드리치, 플루카등의 회사제품을 사용하였고, 알케닐사슬에 해당하는 출발물질은 95%의 브롬화제라닐(Aldrich)을 사용하였다. 반응에 사용된 염기(base)로서는 NaOH, K₂CO₃, 트리에탄올아민(TEA), CsOH, Cs₂CO₃등을 사용하였다. 분석기기로는 핵자기공명 분광분석기(FT-NMR spectrometer ; Bruker-AC 300MHz, Swiss)로 분석하였고, 이때에 사용되는 용매는 내부 표준물질인 테트라메틸실란(TMS)과 CDCl₃, CD₃OD로 분석하였다. 화합물의 작용기에 대한 적외선 분광분석은 Nicolt Megna FT-IR, 550 시리즈 II, 스펙트로메터(Thermo Nicolet, USA)를 사용하였고, KBr 펠렛을 이용하였다. 컬럼 크로마토그래피는 머크(Merck, 70-230 mesh) 실리카겔을 사용하였다. 반응의 진행정도를 확인하기 위한 TLC판은 E. Merck사의 제품으로 형광물질이 함유된 실리카겔 F₂₅₄(20cm x 20 cm)를 1.5cm x 5.0cm 사이즈로 잘라서 사용하였다. 그리고 녹는 점 측정에는 파라핀 오일용기 하에 온도계를 장착하고 열린 유리모세관 방법으로 온도를 보정하지

않고 측정하였다. 그 외 용매인 아세토니트릴, 에틸아세테이트, n-헥산, 아세톤, 에탄올 등은 상업적으로 이용 가능한 제품을 사용하였고, 더 이상 정제 없이 사용하였다.

2.2. 쿠마린 유도체들의 가스크로마토그래피-질량분석기(GC-MS) 분석

합성된 화합물들의 분자량 분석은 가스크로마토그래피-질량분석기(HP6890GC + HP 5973 MSD ; USA)로 Table 1과 같은 조건으로 시행하였다.

Table 1. Coumarin derivatives of GC-MS analysis condition

컬럼	울트라 2(Ultra 2 ; 5% 페닐메틸실록산, 50m*0.2 mm, 막두께 0.33 μ m)
캐리어 가스	헬륨, 53.2ml/분
온도 프로그래밍 및 가열된 영역 조건	초기 온도 ; 50 $^{\circ}$ C
	초기 시간 ; 5분
	속도 ; 7 $^{\circ}$ C/분
주입 온도	최종 온도 ; 300 $^{\circ}$ C
	최종 시간 ; 5분
이온화 전압	70eV

각 화합물의 동정은 각 피크에 나타난 성분들로 윌리 8판 화학구조 라이브러리(미국, 에질런트사)와 비교하여, 동일한 상태의 스펙트럼으로 비교하여 확인하였다. 분리된 각 화합물의 정량은 각 피크의 면적을 내부 표준물질[4-데칸올(4-decanol)]의 피크면적과 비교하였다.

2.3 실험방법

히드록시쿠마린을 10mL의 아세토니트릴 용매에 넣고 5분간 교반하여 녹인 후, 탄산세슘과 브롬화제라닐을 쿠마린이 용해된 반응물에 넣고, 상온에서 5분간 교반한 다음 1시간 10분간 환류하였다. 출발물질이 박막크로마토그래피상에서 사라짐을 확인한 다음, 반응물을 실온으로 냉각시키

고, 회전식 감압증류기로 용매를 제거하고, 50mL의 디클로로메탄을 가하여, 5분간 교반한 다음, 유리필터로 여과하고 세척하여 얻어진 여과액을 농축하여 잔여물을 얻었다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 용리액인 헥산/디클로로메탄(1:1, v/v) 혼합용매를 가하여, 여러 가지의 제라닐 옥시쿠마린들을 수득하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1 치환된 쿠마린 유도체들의 분석

합성된 여러 종류의 쿠마린 유도체들을 분석결과 다음과 같다.

1. 쿠마린유도체를 핵자기공명 분광분석기로 (E)-4-(3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)-2H-chromen-2-one(3)로 분석한 결과 다음과 같다.

액체, IR(KBr, cm^{-1}): ν 1722(>C=O); $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.63(s, 3H, CH_3), 1.70(s, 3H, CH_3), 1.78(s, 3H, CH_3), 2.11-2.19(m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4.72(d, $J = 6.80\text{Hz}$, 2H, $-\text{CH}_2-$), 5.09-5.12(m, 1H), 5.50-5.54(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.25-7.33(m, 2H), 7.52-7.57(m, 1H), 7.83-7.86(m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): ppm 16.82, 17.74, 25.68, 26.21, 39.51, 66.27, 90.67, 115.94, 116.73, 117.10, 123.18, 123.47, 123.80, 132.10, 132.27, 143.71, 153.38, 163.02, 165.56 ; MS $m/z = 298$ (M+); CHN analysis($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$) 이론치 ; C, 76.48; H, 7.43. 실험치 ; C, 76.37; H, 7.41.

2. 쿠마린유도체를 핵자기 공명 분광분석기로(E)-3-((Z)-3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)-3-(2-((E)-3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)phenyl) acrylic acid(4)를 분석한 결과 다음과 같다.

액체, IR(KBr, cm^{-1}): ν 1634(>C=O); $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.63(s, 3H, CH_3), 1.70(s, 3H, CH_3), 1.78(s, 3H, CH_3), 2.11-2.19(m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4.72(d, $J = 6.80\text{Hz}$, 2H,

$-\text{CH}_2-$), 5.09-5.12(m, 1H), 5.50-5.54(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.25-7.33(m, 2H), 7.52-7.57(m, 1H), 7.83-7.86(m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): ppm 16.82, 17.74, 25.68, 26.21, 39.51, 66.27, 90.67, 115.94, 116.73, 117.10, 123.18, 123.47, 123.80, 132.10, 132.27, 143.71, 153.38, 163.02, 165.56; MS $m/z = 298$ (M+); CHN analysis($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$) 이론치 C, 76.48; H, 7.43. 실험치 ; C, 76.37; H, 7.41.

3. 쿠마린유도체를 핵자기 공명 분광분석기로 (E)-7-(3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)-2H-chromen-2-one(5)를 분석한 결과 다음과 같다.

고체, IR(KBr, cm^{-1}): ν 1726 (>C=O), 1122 (C-O); $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.60(s, 3H, CH_3), 1.66(s, 3H, CH_3), 1.70(s, 3H, CH_3), 2.16(m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4.60(d, $J = 6.53\text{Hz}$, 2H, $-\text{CH}_2-$), 5.06-5.09(m, 1H), 5.46(t, $J = 6.50\text{Hz}$, 1H), 6.22(dd, $J = 2.91, 9.47\text{Hz}$, 1H), 6.80-6.86(m, 2H), 7.34(d, $J = 8.47\text{Hz}$, 1H), 7.34(d, $J = 9.47\text{Hz}$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): ppm 16.72, 17.66, 25.60, 26.24, 39.49, 65.50, 101.63, 112.43, 112.94, 113.18, 118.50, 123.62, 128.65, 131.88, 142.24, 143.36, 155.88, 161.16, 162.16 ; MS $m/z = 298$ (M+); CHN analysis($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$) 이론치 ; C, 76.48; H, 7.43. 실험치 ; C, 76.37; H, 7.41.

4. 쿠마린유도체를 핵자기 공명 분광분석기로 (E)-7-(3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)-4-methyl-2H-chromen-2-one (6)를 분석한 결과 다음과 같다.

고체, IR(KBr, cm^{-1}): ν 1724(>C=O), 1121 (C-O); $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.60(s, 3H, CH_3), 1.67(s, 3H, CH_3), 1.76(s, 3H, CH_3), 2.07-2.16(m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.39(d, $J = 0.82\text{Hz}$, 3H, CH_3), 4.60(d, $J = 6.52\text{Hz}$, 2H, $-\text{CH}_2-$), 5.06-5.09(m, 1H), 5.47(t, $J = 6.51\text{Hz}$, 1H), 6.12(d, $J = 0.63\text{Hz}$, 1H), 6.81-6.88(m, 2H), 7.48(d, $J = 8.74\text{Hz}$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): ppm 16.73, 17.66, 18.58, 25.60, 26.25,

39.50, 65.46, 101.66, 111.66, 112.89, 113.47, 118.54, 123.63, 125.40, 131.89, 142.21, 152.46, 155.29, 161.27, 161.98 ; MS m/z = 312 (M+); CHN analysis($C_{19}H_{22}O_3$) 이론치 C, 76.89; H, 7.74. 실험치 ; C, 76.87; H, 7.72.

5. 쿠마린유도체를 핵자기공명 분광분석기로 (E)-7-(3,7-dimethylocta-2,6-dienylthio)-2H-chromen-2-one(7)를 분석한 결과 다음과 같다.

고체, IR(KBr, cm^{-1}): ν 1718 ($>C=O$); 1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 1.58(s, 3H, CH_3), 1.65 (s, 3H, CH_3), 1.72 (s, 3H, CH_3), 2.01-2.12 (m, 4H, $-CH_2CH_2-$), 2.39(d, J = 1.03Hz, CH_3), 5.02-5.05(m, 1H), 5.31 (t, J = 7.48Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.02Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.30Hz, 1H); ^{13}C -NMR(75MHz, $CDCl_3$): ppm 16.32, 17.66, 18.49, 25.59, 26.36, 30.70, 39.50, 113.83, 114.53, 117.09, 117.99, 123.27, 123.68, 124.34, 131.78, 141.20, 143.81, 152.08, 153.84, 160.59 ; MS m/z = 328 (M+); CHN analysis($C_{19}H_{22}O_2S$) 이론치 ; C, 73.13; H, 7.36. 실험치 ; C, 73.12; H, 7.31.

6. 쿠마린유도체를 핵자기공명 분광분석기로 (E)-7-(3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)-4-(tri fluoromethyl)-2H-chromen-2-one(8)를 분석한 결과 다음과 같다.

고체, IR(KBr, cm^{-1}): ν 1732($>C=O$); 1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 1.60(s, 3H, CH_3), 1.66(s, 3H, CH_3), 1.77 (s, 3H, CH_3), 2.08-2.16(m, 4H, $-CH_2CH_2-$), 4.63(d, J = 6.53Hz, 2H, $-CH_2-$), 5.05-5.09(m, 1H), 5.44-5.48(m, 1H), 6.60(s, 1H), 6.87-6.94 (m, 2H), 7.59(m, 1H); ^{13}C -NMR(75MHz, $CDCl_3$): ppm 16.75, 17.66, 25.59, 26.22, 39.48, 65.69, 102.18, 106.91, 112.03, 113.96, 118.14, 123.54, 126.21, 131.97, 142.71, 156.35, 159.41, 162.89 ; MS m/z = 366 (M+); CHN analysis($C_{20}H_{21}F_3O_3$) 이론치 ; C, 65.57; H, 5.78. 실험치 ; C, 65.56; H, 5.75.

7. 쿠마린유도체를 핵자기공명 분광분석기로

(E)-6-(3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)-2H-chromen-2-one(9)를 분석한 결과 다음과 같다.

고체, IR(KBr, cm^{-1}): ν 1728($>C=O$), 1120 (C-O); 1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 1.60(s, 3H, CH_3), 1.67(s, 3H, CH_3), 1.75(s, 3H, CH_3), 2.07-2.16(m, 4H, $-CH_2CH_2-$), 4.56(d, J = 6.47Hz, 2H, $-CH_2-$), 5.07-5.11(m, 1H), 5.48(t, J = 6.10Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 9.52Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.77Hz, 1H), 7.09-7.13(m, 1H), 7.23 (d, J = 9.02Hz, 1H), 7.63(d, J = 9.54Hz, 1H) ; ^{13}C -NMR(75MHz, $CDCl_3$): ppm 16.68, 17.66, 25.62, 26.27, 39.50, 65.61, 111.19, 116.98, 117.75, 118.99, 119.14, 120.12, 123.66, 131.84, 141.80, 143.18, 155.36, 160.91 ; MS m/z = 298 (M+); CHN analysis($C_{19}H_{22}O_3$) 이론치 ; C, 76.48; H, 7.43. 실험치 ; C, 76.36; H, 7.42.

8. 쿠마린유도체를 핵자기공명 분광분석기로 (E)-3-(3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)-2H-chromen-2-one(10)를 분석한 결과 다음과 같다.

고체, IR(KBr, cm^{-1}): ν 1728($>C=O$), 1118 (C-O); 1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 1.59(s, 3H, CH_3), 1.64 (s, 3H, CH_3), 1.76(s, 3H, CH_3), 2.06-2.16(m, 4H, $-CH_2CH_2-$), 4.62(d, J = 6.53Hz, 2H, $-CH_2-$), 5.03-5.08(m, 1H), 5.50(t, J = 6.49Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 7.21-7.29(m, 2H), 7.34-7.39(m, 2H); ^{13}C -NMR(75MHz, $CDCl_3$): ppm 16.76, 17.66, 25.59, 26.18, 39.48, 66.26, 113.81, 116.23, 118.04, 119.82, 123.59, 124.58, 126.35, 128.28, 131.92, 142.45, 143.70, 149.58, 157.66. MS m/z = 312 (M+); CHN analysis($C_{19}H_{22}O_3$) 이론치 ; C, 76.48; H, 7.43. 실험치 ; C, 76.47; H, 7.42.

3.2 치환된 쿠마린유도체들의 합성반응

Massimo Curini 등[12]은 7-히드록시쿠마린, 브롬화제라닐을 아세톤 용매하에서 DBU를 넣고 상온에서 3시간 동안 반응하여 75%의 7-제라닐옥시쿠마린 유도체를 합성하였다. 본 연구에서는 다양한 치환된 제라닐옥시쿠마린 유도체를 합성과

히드록시쿠마린에 대한 할로알칸의 반응성을 살펴보고자 하였다.

Fig 1은 먼저, 4-제라닐옥시쿠마린을 합성하기 위하여 4-히드록시쿠마린과 브롬화제라닐을 다양하게 염기(NaOH, K₂CO₃, 트리에틸아민, CsOH, Cs₂CO₃)와 아세토니트릴 용매하에서 다양한 반응한 조건하에서 반응하였다. 그 결과, Cs₂CO₃/CH₃CN 조건하에서 2시간동안 상온에서 반응하여 화합물 3이 가장 높은 수율(91%)로 주어졌다.

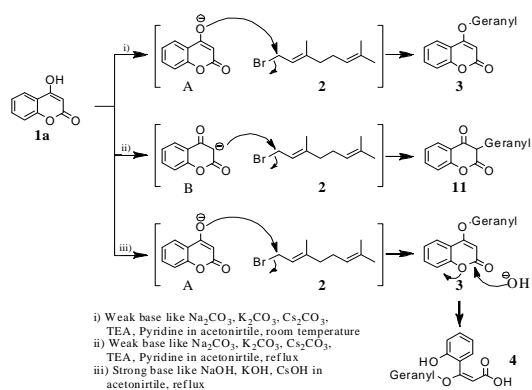


Fig. 1. To 4-hydroxycoumarin located selective reaction

그러나 3- 또는 4-히드록시쿠마린의 구조는 케토-엔올의 토오토머 때문에, 즉 4-히드록시쿠마린 1이 상온조건하에서의 약염기와 반응하여 음이온(A type)이 안정화되어 알킬화된 화합물 3이 지배적으로 형성하지만, 환류조건하에서는 쿠마린 고리가 디케토형(B type)으로 주어져 C-알킬화된 화합물 11이 얻어졌다. 금속성 약염기(Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ 등)를 넣고 환류 조건하에서는 53%정도의 화합물 3과 흔적량(1%<)정도의 C-알킬화반응에 의한 화합물 11(Detected by GC-MS)이 얻어졌다. 이와는 반대로 NaOH, KOH, CsOH등의 강염기와 반응을 할 경우에는 4-히드록시쿠마린의 에스터결합이 열린 화합물 4가 얻어졌다.

Fig. 2는 4-히드록시쿠마린 1a과는 달리 히드

록시기(OH기)가 쿠마린구조의 5,6,7,8번 위치에 존재할 경우, 화합물(1b-h)은 탄산세슘/아세토니트릴 조건하에서 알킬화된 화합물(5 - 10)을 좋은 수율(90%)로 얻을 수 있었다.

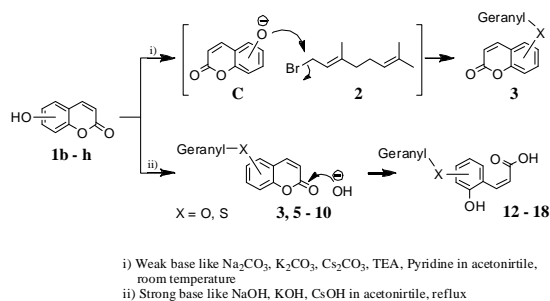


Fig 2. Reaction of hydroxycoumarin 1b-h in 5,6,7,8 locations and geranyl bromide 2 liver

그리고 강염기 조건하에서의 쿠마린의 에스터 결합의 고리 열린 제라닐 아크릴산 12 - 18이 얻었다.

앞서 논한 주어진 조건으로 합성된 제라닐옥시쿠마린 유도체는 Fig 3과 같다.

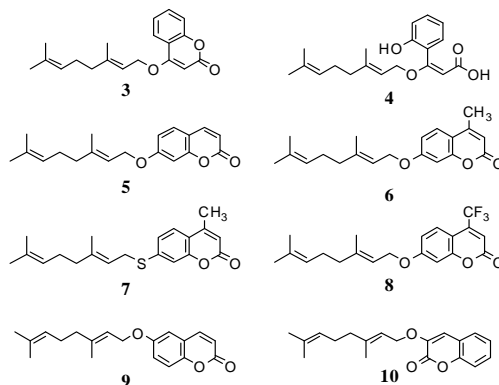


Fig. 3. Synthesized geranyloxy coumarin derivatives.

4. 결론

탕자에는 여러 종류의 모노테르펜, 리모노이드, 플라보노이드와 같은 쿠마린등의 구성성분으로 이루어져 있고, 그 속에 알려진 많은 성분들 중에서 제라닐옥시쿠마린 유도체를 효과적으로 합성하였다. 그래서 본 연구는 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 4-히드록시쿠마린과 브롬화제라닐을 다양한 염기(NaOH, K₂CO₃, 트리에틸아민, CsOH, Cs₂CO₃)와 아세토니트릴 용매하에서 반응 결과 4-제라닐옥시쿠마린 합성되었다.
2. 다양한 O-알킬화된 제라닐옥시쿠마린 유도체 합성은 Cs₂CO₃//아세토니트릴, 환류 조건 하에서 높은 수율(90%)로 얻었다.
3. 강염기/아세토니트릴 환류조건에서는 쿠마린의 고리가 열린 화합물들이 형성되었다.

감사의 글

본 논문은 2011학년도 동명대학교 연구년 지원에 의하여 연구되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. N.A. Beitawi, E.L. Ghoussein, S. Safaa, , and H. Abdullah, Replacing Bacitracin Methylene Disalicylate by Crushed Nigella Sativa seeds in Broiler Rations and its Effects on Growth, Blood Constituents and Immunity, *Livestock Sci.*, **125**, 304-307 (2009).
2. G. Clayton, Herbs and Plant Extracts as Growth Enhancers, *Feed international.*, 20-23 (1999).
3. J.D. Lim, C.Y. Yu, M.J. Kim, S.J. Yun, S.J. Lee, N.Y. Kim, and I.M. Chung, Comparison of Sod Activity and Phenolic Compound cContents in Various Korean Medicinal plants, *Korean J. Med. CropSci.*, **12**, 191-202 (2004).
4. S.S. Lim, and J.H. Lee, Biological Activity of the Soluble Extractfrom Artemiisia Princeps var Orientalis Acted on Cardiovascula System, *J. Korean Nutr. Soc.*, **30**, 634-638 (1997a).
5. S.S. Lim, and J.H. Lee, Effect of Artemisia Prinecepts var. Oriental and Circium Japonicum var. Vssuriense on Cardiovascular System of Hyper lipidemic Rat, *J. Korean Nutr. Soc.*, **30**, 797-802 (1997b).
6. B.K. Kim, and C.J. Jung, Effects of Feeding Dietary Mugwort Powder on the Fattening Performance and Carcass Characteristics in The Fattening Hanwoo, *Korean J. Food Sci. Anim. Resour.*, **27**, 277-283 (2007a).
7. B.K. Kim, and C.J. Jung, Effects of Feeding Dietary Mugwort on the Beef Quality in Fattening Hanwoo, *Korean J. Food Sci. Anim. Resour.*, **27**, 244-249 (2007b).
8. B.K. Kim, and Y.J. Kim, Effects of Dietary Mugwort and Crab Shell Powder on Physico-Chemical Properties of Korean Native Pork, *Korean J. Food Sci. Anim. Resour.*, **43**, 535-544 (2001).
9. T. Nabekura, T. Yamaki, and S. Kitagawa, Effects of Chemopreventive Citrus Phytochemicals on Human P-glycoprotein and Multidrug Resistance protein 1, *Eur. J. Pharmacol.*, **600**, 45-49 (2008).
10. Toshifumi Hirata, Misato Fujii, Kazuhiro Akita, Noriyuki Yanaka, Kaori Ogawa, Masanori Kuroyanagi, and Daiki Hongo, Identification and Physiological Evaluation of the Components from Citrus Fruits as Potential Drugs for anti-orpulence and Anticancer , *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **17**, 25-28 (2009).
11. Byung Zun Ahn, Shin Il Kim, Sung Ho

- Ryu, Kyu Sang Kang, and You Hui Lee, Antineoplastic Natural Products and the Analogues, *The Korean Society of Pharmacognosy*, Vol.17 No.2, 168-177 (1986).
12. Massimo Curini, Francesco Epifano, Federica Maltese, Maria C. Marcotullio, Aurelia Tubaro, Gianmario Altinier, Sylvia Prieto Gonzalesc, and Juan C. Rodriguezc, ChemInform Abstract: Novel Chiral Schiff Base Ligands from Amino Acid Amides and Salicylaldehyde, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14**, 2241-2243 (2004).
 13. K. Takeda, H. Utsunomiya, S. Kakiuchi, Y. Okuno, K. Oda, K. Inada, Y. Tsutsumi, T. Tanaka, and K. Kakudo, Citrus Auraptene Reduces Helicobacter Pylori Colonization of Glandular Stomach Lesions in Mongolian Gerbils. *J. Oleo Sci.*, **56**, 253-260 (2007).
 14. F. Soltani, F. Mosaffa, M. Iranshahi, G. Karimi, M. Malekaneh, F. Haghighi, and J. Behravan, Auraptene from *Ferula Szowitsiana* Protects Human Peripheral Lymphocytes against Oxidative Stress. *Phytother. Res.*, **24**, 85-89 (2010).
 15. F. Epifano, G. Molinaro, S. Genovese, R. T. Ngomba, F. Nicoletti, and M. Curini, Neuroprotective Effect of Phenylxycoumarins from Edible Vegetables. *Neurosci. Lett.*, **443**, 57-60 (2008).
 16. Koji Nagao, Naoml Yamano, Bungo Shirouchi, Nao Inoue, Shigeru Murakami, Takao Sasaki, and Teruyoshi Yangita, Effects of Citrus Auraptene (7-Geranyloxycoumarin) on Hepatic Lipid Metabolism in Vitro and in Vivo, *J. Agric. Food Chem.*, **58**, 9028-9032 (2010).