



Note: Bioactive Materials

Flavonoids from the flower of *Chrysanthemum morifolium*

Hyoung-Geun Kim¹ · Jung-Hwan Ko¹ · Yeong-Geun Lee¹ · Ha-Seung Pak² ·
Dong-Chan Kim² · Kuk-Seong Son² · Yun-Su Baek³ · Oh-Keun Kwon³ ·
Hak-Ki Shin³ · Nam-In Baek¹

국화(*Chrysanthemum morifolium*)꽃으로부터 Flavonoid의 분리 및 동정

김형근¹ · 고정환¹ · 이영근¹ · 박하승² · 김동찬² · 손국성² · 백윤수³ ·
권오근³ · 신학기³ · 백남인¹

Received: 5 September 2016 / Accepted: 7 September 2016 / Published Online: 31 December 2016
© The Korean Society for Applied Biological Chemistry 2016

Abstract *Chrysanthemum morifolium* flowers were extracted with 80 % aqueous MeOH, and the concentrated extract was partitioned into EtOAc, *n*-butyl alcohol (*n*-BuOH), and water fractions. The repeated silica gel and octadecyl silica gel column chromatographies for the EtOAc and *n*-BuOH fractions led to isolation of four flavonoids. The chemical structures of the compounds were determined as acacetin (1), apigenin (2), apigenin-7-*O*- β -D-glucopyranoside (3), acacetin-7-*O*- β -D-glucopyranoside (4) based on spectroscopic data analyses including nuclear magnetic resonance, mass spectrometry, and infrared spectrometry.

Keywords Acacetin · Acacetin-7-*O*- β -D-glucopyranoside · Apigenin · Apigenin-7-*O*- β -D-glucopyranoside · *Chrysanthemum morifolium* · Flavonoid · Flower

Nam-In Baek (✉)
E-mail: nibaek@khu.ac.kr

¹Graduate School of Biotechnology and Department of Oriental Medicine Biotechnology, Kyung Hee University, Yongin 17104, Republic of Korea

²Flower Research Institute, Chungcheongnam-do ARES, Yesan 32425, Republic of Korea

³Floriculture Research Division, National Institute of Horticultural and Herbal Science, RDA, Wanju 55365, Republic of Korea

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

국화는 국화과(Compositae), 국화속(*Chrysanthemum*)에 속하는 다년생 초본식물로, 아시아에 주로 서식하며, 길가나 산, 들판에서 자란다. 주요한 용도는 관상용이나, 동아시아 문화권에서는 차나 방향제 등으로도 사용된다. 식물학적 특징으로는 0.3~0.9 m까지 자라며, 꽃은 가을에 개화하고, 청색, 녹색, 오렌지색, 흰색 등 여러가지 색이 있다. 국화는 스탠다드형 국화, 스프레이형 국화, 화분국화 등으로 분류할 수 있는데, 현재 국내에서만도 700종 이상의 품종이 육종개발되어 있다. 스탠다드형이 전체의 80 % 이상으로 생산량이 가장 많다(Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs 2014). 국화꽃의 밝혀진 활성으로서는 항산화(Yuan 등, 2015), 혈관형성 저해(Zheng 등, 2015), 항 HIV바이러스(Lee 등, 2003), 항돌연변이(Miyazawa 와 Hisama 2003), 세포독성(Xie 등, 2009), 간독성 저해, 유전자독성 저해(Lee 등, 2011)활성 등이 보고되어 있다. 국화의 이러한 다양한 활성에 주목하며 국화품종 중 가장 생산량이 많은 스탠다드형 국화품종인 ‘백선’을 가지고 생리활성물질을 분리하고, 성분 분석을 통해 활용방안을 모색하고자 본 연구를 시작하였다.

재료 및 방법

실험 재료

본 실험에서 사용한 국화 ‘백선’(*C. morifolium*)은 스탠다드형 국화로 2015년 9월에 양재꽃시장(서울, 대한민국)에서 흰색 꽃을 구입하였으며, 충청남도농업기술원 화훼연구소(충청남도 예산군 오가면 역택리) 박하승 박사가 동정하였다. 표본시료(KHU-NPCL-20150930)는 경희대학교 천연물화학실에 보관되어 있다.

시약 및 기기

시약 및 기기는 이전 실험과 동일하게 사용하였다(Lee 등, 2016).

추출 및 분리

국화 ‘백선’의 건조한 꽃 485.0 g을 80% MeOH 수용액(50 L)으로 24시간씩 3번 실온에서 추출하였다. 얻어진 여액을 감압 농축하여 MeOH 추출물(246.4 g)을 얻었다. 얻어진 MeOH 추출물은 물(1 L)과 ethyl acetate (EtOAc, 1 L×3)로 분배 추출하였고, 다시 물층을 *n*-butyl alcohol (*n*-BuOH, 800 mL×3)로 분배 추출하였다. 각층을 감압농축하여 EtOAc 분획(CBE, 8.5 g), *n*-BuOH 분획(CBB, 27.7 g) 및 물 분획(CBW, 188 g)을 얻었다. EtOAc 분획(CBE, 8.5 g)에 대하여 silica gel (SiO₂) column chromatography (c.c., ϕ4.4×15.0 cm, CHCl₃-MeOH=10:1→5:1, 각 2.0 L)를 실시하여 11개의 분획(CBE-1~CBE-11)을 얻었다. 그 중에서 CBE-2 분획(423.6 mg, elution volume/total volume (Ve/Vt) 0.032-086)에 대하여 SiO₂ c.c. (ϕ3.0×16.0 cm, CHCl₃-MeOH-water=50:3:1→24:3:1, 각 470 mL)를 실시하여 화합물 2 (CBE-2-6, 6.9 mg, Ve/Vt 0.207, SiO₂ TLC R_f 0.61, CHCl₃-MeOH-water=50:3:1)를 분리하였다. CBE-9 분획(284.5 mg, Ve/Vt 0.535-649)을 SiO₂ c.c. (ϕ3.0×15.0 cm, CHCl₃-MeOH-water=30:3:1→27:3:1, 각 3.5 L)를 실시하여 총 13개의 분획(CBE-9-1~CBE-9-13)을 얻었다. 그 중 CBE-9-9 분획(61.9 mg, Ve/Vt 0.533-632)에 대하여 octadecyl silica gel (ODS) c.c. (ϕ2.0×5.0 cm, MeOH-water=1:2, 1.3 L)를 실시하여 화합물 3 (CBE-9-9-5, 7.4 mg, Ve/Vt 0.322-410, SiO₂ TLC R_f 0.49 CHCl₃-MeOH-water=9:3:1)을 분리하였다. *n*-BuOH 분획(CBB, 27.7 g)에 대하여 SiO₂ c.c. (ϕ7.0×10.0 cm, CHCl₃-MeOH=7:1→5:1→3:1 CHCl₃-MeOH-water=12:3:1→10:3:1→7:3:1→65:35:10, 각 1 L)를 실시하여 13개의 분획(CBB-1~CBB-13)을 얻었다. 그 중에서 CBB-7 분획(797.6 mg, Ve/Vt 0.255-318)에 대하여 SiO₂ c.c. (ϕ4.5×15.0 cm, CHCl₃-MeOH=4:1, 2.1 L)를 실시하여 화합물 4 (CBB-7-4, 28.3 mg, Ve/Vt 0.192-205, SiO₂ TLC R_f 0.27 CHCl₃-MeOH=3:1)를 분리하였다. CBB-10 분획(1.02 g, Ve/Vt 0.563-899)에 대하여 SiO₂ c.c. (ϕ4.0×16.0 cm, CHCl₃-MeOH-water=10:3:1→8:3:1→7:3:1, 각 2 L)를 실시하여 총 9개의 분획(CBB-10-1~CBB-10-9)을 얻었으며, 화합물 3 (CBB-10-5, 253.9 mg, Ve/Vt 0.182-482, SiO₂ TLC R_f 0.60 CHCl₃-MeOH-water=65:35:10)을 분리하였다. CBB-10-4 분획(19.5 mg, Ve/Vt 0.150-179)에 대하여 SiO₂ c.c. (ϕ1.5×16.0 cm, CHCl₃-MeOH-water=50:3:1, 1.6 L)를 실시하여 화합물 1 (CBB-10-4-1, 13.0 mg, Ve/Vt 0.007-296, SiO₂ TLC R_f 0.42 CHCl₃-MeOH-water=18:3:1)을 분리하였다. CBB-10-6 분획(405.2 mg, Ve/Vt 0.146-216)에 대하여 SiO₂ c.c. (ϕ2.5×16.0 cm, CHCl₃-MeOH-water=18:3:1→12:3:1, 각 2.5 L)를 실시하여 화합물 4 (CBB-10-6-4, 13.8 mg, Ve/Vt 0.139-372, SiO₂ TLC R_f 0.52 CHCl₃-MeOH-water=9:3:1)를 분리하였다.

화합물 1 (apigenin): 무정형 황색 분말(pyridine); negative FAB-mass spectrometry (MS) *m/z* 269 [M-H]⁻; infrared spectrometry (IR) (KBr, ν) 3427, 1629, 1580 cm⁻¹; ¹H nuclear magnetic resonance (NMR) (400 MHz, pyridine-*d*₅, δ_H) 7.85 (2H, d, *J*=8.0 Hz, H-2,6), 7.17 (2H, d, *J*=8.0 Hz, H-3,5),

6.82 (1H, s, H-3), 6.80 (1H, s, H-8), 6.70 (1H, s, H-6). ¹³C NMR (100 MHz, pyridine-*d*₅, δ_C) 182.5 (C-4), 166.4 (C-7), 164.3 (C-2), 162.9 (C-5), 162.5 (C-4), 158.3 (C-9), 128.7 (C-2, 6), 122.0 (C-1), 116.7 (C-10), 104.8 (C-3, 5), 103.6 (C-3), 98.7 (C-6), 94.7 (C-8).

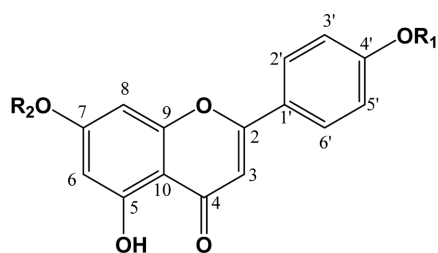
화합물 2 (acacetin): 무정형 황색 분말(pyridine); positive FAB-MS *m/z* 307 [M+Na]⁺; IR (KBr, ν) 3259, 1653, 1590 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, pyridine-*d*₅, δ_H) 7.85 (2H, d, *J*=8.0 Hz, H-2,6), 7.17 (2H, d, *J*=8.0 Hz, H-3,5), 6.82 (1H, s, H-3), 6.80 (1H, s, H-8), 6.70 (1H, s, H-6), 3.59 (3H, s, OCH₃-7). ¹³C NMR (100 MHz, pyridine-*d*₅, δ_C) 182.5 (C-4), 166.4 (C-7), 164.3 (C-2), 162.9 (C-5), 162.5 (C-4), 158.3 (C-9), 128.7 (C-2, 6), 122.0 (C-1), 116.7 (C-10), 104.8 (C-3, 5), 103.6 (C-3), 98.7 (C-6), 94.7 (C-8), 55.6 (OCH₃-7)

화합물 3 (apigenin-7-*O*-β-D-glucopyranoside, cosmetin): 무정형 황색 분말(pyridine); negative FAB-MS *m/z* 431 [M-H]⁻; IR (KBr, ν) 3345, 1635, 1605, 1512, 1485 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, pyridine-*d*₅, δ_H) 7.85 (2H, d, *J*=8.0 Hz, H-2,6), 7.17 (2H, d, *J*=8.0 Hz, H-3,5), 6.82 (1H, s, H-3), 6.80 (1H, s, H-8), 6.70 (1H, s, H-6), 5.82 (1H, d, *J*=7.2 Hz, H-1), 3.97 (1H, overlapped, H-3), 3.94 (1H, dd, *J*=12.0, 1.6 Hz, H-6a), 3.74 (1H, dd, *J*=12.0, 5.2 Hz, H-6b), 3.48 (1H, overlapped, H-5), 3.47 (1H, overlapped, H-4), 3.15 (1H, overlapped, H-2). ¹³C NMR (100 MHz, pyridine-*d*₅, δ_C) 182.5 (C-4), 166.4 (C-7), 164.3 (C-2), 162.9 (C-5), 162.5 (C-4), 158.3 (C-9), 128.7 (C-2, 6), 122.0 (C-1), 116.7 (C-10), 104.8 (C-3, 5), 103.6 (C-3), 101.6 (C-1), 98.7 (C-6), 94.7 (C-8), 78.4 (C-3), 77.8 (C-5), 74.8 (C-2), 71.3 (C-4), 62.3 (C-6).

화합물 4 (acacetin-7-*O*-β-D-glucopyranoside, tilianin): 무정형 백색 분말(pyridine); positive FAB-MS *m/z* 469 [M+Na]⁺; IR (KBr, ν) 3394, 3072, 1656 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, pyridine-*d*₅, δ_H) 7.85 (2H, d, *J*=8.0 Hz, H-2,6), 7.17 (2H, d, *J*=8.0 Hz, H-3,5), 6.82 (1H, s, H-3), 6.80 (1H, s, H-8), 6.70 (1H, s, H-6), 5.82 (1H, d, *J*=7.2 Hz, H-1), 3.97 (1H, overlapped, H-3), 3.94 (1H, dd, *J*=12.0, 1.6 Hz, H-6a), 3.74 (1H, dd, *J*=12.0, 5.2 Hz, H-6b), 3.59 (3H, s, OCH₃-7), 3.48 (1H, overlapped, H-5), 3.47 (1H, overlapped, H-4), 3.15 (1H, overlapped, H-2). ¹³C NMR (100 MHz, pyridine-*d*₅, δ_C) 182.5 (C-4), 166.4 (C-7), 164.3 (C-2), 162.9 (C-5), 162.5 (C-4), 158.3 (C-9), 128.7 (C-2, 6), 122.0 (C-1), 116.7 (C-10), 104.8 (C-3, 5), 103.6 (C-3), 101.6 (C-1), 98.7 (C-6), 94.7 (C-8), 78.4 (C-3), 77.8 (C-5), 74.8 (C-2), 71.3 (C-4), 62.3 (C-6), 55.6 (OCH₃-7)

결과 및 고찰

화합물 1은 negative FAB-MS 에서 *m/z* 269 [M-H]⁻의 분자이온 peak가 관측되어 분자량을 270으로 결정하였다. IR 스펙트럼으로부터 공역화된 카보닐기(1629 cm⁻¹), 수산기(3427 cm⁻¹)와



	R ₁	R ₂
1	-H	-H
2	-CH ₃	-H
3	-H	-Glc
4	-CH ₃	-Glc

Fig. 1 Chemical structures of flavonoids **1-4** from the flower of *Chrysanthemum morifolium*. Glc: β-D-glucopyranosyl

이중결합(1580 cm⁻¹)이 있는 것으로 확인되었다. ¹H NMR (400 MHz, pyridine-*d*₅, δ_H) 스펙트럼에서 적분값이 2인 2개의 olefin methine proton signal (δ_H 7.85, 2H, d, *J*=8.0 Hz; 7.17, 2H, d, *J*=8.0 Hz)로부터 para-이치환 벤젠 구조가 존재함을 확인하였다. 또한 2개의 olefin methine proton signal (δ_H 6.80, 1H, s; 6.70, 1H, s)으로부터 1,2,3,5-사치환 벤젠 구조가 존재함을 확인하였다. 또한 1개의 olefin methine proton signal (δ_H 6.82, 1H, s)을 관측하였으며, 이를 통해 이 화합물이 flavone 화합물임을 예상하였다. ¹³C NMR (100 MHz, pyridine-*d*₅, δ_C) 스펙트럼에서 탄소수가 15개임을 확인하였으며, 이를 통해 flavone 화합물임을 확인하였다. 1개의 conjugated ketone carbon signal (δ_C 182.54), 5개의 oxygenated olefin quaternary carbon signal (δ_C 166.4; 164.3; 162.9; 162.5; 158.3)을 확인하였고, 2개의 olefin quaternary carbon signal (δ_C 122.0; 116.7)을 확인하였으며, 7개의 olefin methine carbon signal [δ_C 128.7 (×2); 104.8 (×2); 103.6; 98.7; 94.7]을 확인하였다. 위의 data를 문헌값(Wang 등, 2015)과 비교하여 화합물 **1**을 5,7,4-trihydroxyflavone, apigenin으로 구조 동정 하였다.

화합물 **2**는 positive FAB-MS에서 *m/z* 307 [M+Na]⁺의 분자이온 peak가 관측되어 분자량을 284로 결정하였다. 화합물 **1**과 분자량이 14 amu 차이가 나는 것으로부터 methyl기가 한 개 더 존재함을 예상할 수 있었다. IR 스펙트럼으로부터 공역화된 카보닐기(1653 cm⁻¹), 수산기(3259 cm⁻¹)와 이중결합(1590 cm⁻¹)이 있는 것으로 확인되었다. ¹H NMR (400 MHz, pyridine-*d*₅, δ_H)과 ¹³C NMR (100 MHz, pyridine-*d*₅, δ_C) spectrum을 통하여 화합물 **1**과 같은 구조에 하나의 수산기 대신 methoxy (δ_H 3H, s; δ_C 55.6)기가 결합했음을 알 수 있었다. Methoxy기의 결합위치를 확인하기 위해 gHMBC를 측정하였다. 그 결과 methoxyl의 proton signal (δ_H 3.59)이 C-4의 oxygenated olefin quaternary carbon signal (δ_C 162.5)과 cross peak를 보여 C-4에 methoxy기가 결합해 있음을 확인하였다. 위의 data를 문헌값(Malmir 등, 2015)과 비교하여 화합물 **2**를 5,7-dihydroxy-4-methoxyflavone, acacetin으로 구조 동정 하였다.

화합물 **3**은 negative FAB-MS 에서 *m/z* 431 [M-H]⁻의 분

자이온 peak가 관측되어 분자량을 432로 결정하였다. 화합물 **1**과 분자량이 162 amu 차이가 나는 것으로부터 육탄당이 한 개 더 존재함을 예상할 수 있었다. IR 스펙트럼으로부터 공역화된 카보닐기(1635 cm⁻¹), 수산기(3345 cm⁻¹), 방향족 고리(1605, 1512, 1485 cm⁻¹)가 존재하는 것으로 확인되었다. ¹H NMR (400 MHz, pyridine-*d*₅, δ_H)과 ¹³C NMR (100 MHz, pyridine-*d*₅, δ_C) spectrum을 통하여 화합물 **1**과 매우 비슷한 구조에 당이 하나 더 결합했음을 알 수 있었다. 당에서 유래한 1개의 hemiacetal signal (δ_C 101.6; δ_H 5.82, 1H, d, *J*=7.2 Hz), 4개의 oxygenated methine signal (δ_C 78.4; 77.8; 74.8; 71.3; δ_H 3.97; 3.48; 3.47; 3.15), 1개의 oxygenated methylene signal (δ_C 62.3; δ_H 3.94, 1H, dd, *J*=12.0, 1.6 Hz; δ_H 3.74, 1H, dd, *J*=12.0, 5.2 Hz)의 chemical shift 및 anomer proton signal의 결합정수(*J*=7.2 Hz)로부터 당의 구조가 β-glucopyranose임을 확인하였다. 당의 결합위치를 확인하기 위하여 gHMBC를 측정하였다. 그 결과 anomer proton signal (δ_H 5.82, H-1)이 C-7의 oxygenated olefin quaternary carbon signal (δ_C 166.4)과 cross peak를 보여 glucose가 7번에 결합하고 있음을 알 수 있었다. 위의 data를 문헌값(Lee 등, 2013)과 비교하여 화합물 **3**을 cosmetin으로 구조 동정 하였다.

화합물 **4**는 positive FAB-MS에서 *m/z* 469 [M+Na]⁺의 분자이온 peak가 관측되어 분자량을 446으로 결정하였다. 화합물 **2**와 분자량이 162 amu 차이가 나는 것으로부터 육탄당이 한 개 더 존재함을 예상할 수 있었다. IR 스펙트럼으로부터 공역화된 카보닐기(1656 cm⁻¹), 수산기(3394 cm⁻¹), 방향족 고리(3072 cm⁻¹)가 존재하는 것으로 확인되었다. ¹H NMR (400 MHz, pyridine *d*₅, δ_H)과 ¹³C NMR (100 MHz, pyridine *d*₅, δ_C) spectrum을 통하여 화합물 **2**와 매우 비슷한 구조에 당이 하나 더 결합했음을 알 수 있었다. 당에서 유래한 1개의 hemiacetal signal (δ_C 101.6; δ_H 5.82, 1H, d, *J*=7.2 Hz), 4개의 oxygenated methine signal (δ_C 78.4; 77.8; 74.8; 71.3; δ_H 3.97; 3.48; 3.47; 3.15), 1개의 oxygenated methylene signal (δ_C 62.3; δ_H 3.94, 1H, dd, *J*=12.0, 1.6 Hz; δ_H 3.74, 1H, dd, *J*=12.0, 5.2 Hz)의 chemical shift 및 anomer proton signal의 결합정수(*J*=7.2 Hz)로부터 당의 구조가 β-glucopyranose임을 확인하였다. 당의 결합위치를 확인하기 위하여 gHMBC를 측정하였다. 그 결과 anomer proton signal (δ_H 5.82, H-1)이 C-7의 oxygenated olefin quaternary carbon signal (δ_C 166.4)과 cross peak를 보여 glucose가 7번에 결합하고 있음을 알 수 있었다. 위의 data를 문헌값(Xiang 등, 2013)과 비교하여 화합물 **4**를 tilianin으로 구조 동정 하였다.

Apigenin (**1**)은 항산화 활성(Agar 등, 2015), 항염 활성(Tavares 등, 2014), 미백 활성(Karim 등, 2014), 주름개선 활성(Yu 등, 2015), 간세포보호 활성(Wang 등, 2016), 항암 활성(Coombs 등, 2016)등이 보고되어 있다. Acacetin (**2**)은 항산화 활성(Yadav와 Yadava 2013), 항균 활성(Komape 등, 2014), 미백 활성, 주름개선 활성(Karim 등, 2014) 등이 보고되어 있다. Cosmetin (**3**)은 항산화 활성(Aprotosoai 등, 2016), 항박테리아 활성(Karlickova 등, 2016), 미백 활성(Bouzaiane 등, 2016)등이 보고되어 있다. Tilianin (**4**)은 항산화 활성(Kang 등, 1999), 항암 활성(Mohamed 2010), 항알레르기 활성(Xie 등, 2012), 항염 활성(Semwal 과 Semwal 2012), 미백 활성(Thanigaimalai 등,

2010) 등이 보고되어 있다. 이와 같은 결과를 통해 위의 flavonoid 화합물들이 국화꽃 추출물의 주요한 활성 본체인 것을 확인 하였다. 또한 공통적으로 미백 활성, 항산화 활성, 항염 활성, 주름 개선 활성, 항균 활성, 항알레르기 활성 등의 기능성 화장품과 관련된 다양한 활성을 나타내는 것으로 보아 국화꽃의 기능성 화장품 소재로서의 가능성을 확인하였다.

초 록

국화(*C. morifolium*)의 꽃을 80% MeOH 수용액으로 추출한 뒤, 감압농축한 추출물을 EtOAc, *n*-butyl alcohol 및 물분획으로 나누었다. EtOAc 분획과 *n*-butyl alcohol 분획에 대하여 SiO₂ 및 ODS column chromatography를 반복 실시하여 4종의 flavonoid를 분리, 정제하였다. Nuclear magnetic resonance, infrared spectrometry 및 FAB-MS data를 해석하여, 화합물 1-4를 각각 apigenin, acacetin, cosmetin (apigenin-7-O-β-D-glucopyranoside), acacetin-7-O-β-D-glucoside으로 구조 동정 하였다.

Keywords 국화 · 꽃 · Acacetin · Acacetin-7-O-β-D-glucoside · Apigenin · Cosmetin · Flavonoid · Flower

감사의 글 본 논문은 농촌진흥청 연구사업(세부과제번호: PJ01141501)의 지원에 의해 이루어진 것입니다. 지원에 감사드립니다.

References

- Agar OT, Dikmen M, Ozturk N, Yilmaz MA, Temel H, Turkmenoglu FP (2015) Comparative studies on phenolic composition, antioxidant, wound healing and cytotoxic activities of selected *Achillea* L. species growing in Turkey. *Molecules* 20: 17976–18000
- Aprotosoaie AC, Mihai CT, Vochita G, Rotinberg P, Trifan A, Luca SV, Petreus T, Gille E, Miron A (2016) Antigenotoxic and antioxidant activities of a polyphenolic extract from European *Dracocephalum moldavica* L. *Ind Crop Prod* 79: 248–257
- Bouzaiane NN, Chaabane F, Sassi A, Chekir-Ghedira L, Ghedira K (2016) Effect of apigenin-7-glucoside, genkwanin and naringenin on tyrosinase activity and melanin synthesis in B16F10 melanoma cells. *Life Sci* 144: 80–85
- Coombs MRP, Harrison ME, Hoskin DW (2016) Apigenin inhibits the inducible expression of programmed death ligand 1 by human and mouse mammary carcinoma cells. *Cancer Lett* 380: 424–433
- Kang GH, Chang EJ, Choi SW (1999) Antioxidative activity of phenolic compounds in roasted safflower (*Carthamus tinctorius* L.) seeds. *J Food Sci Nutr* 4: 221–225
- Karim AA, Azlan A, Ismail A, Hashim P, Gani SSA, Zainudin BH, Abdullah NA (2014) Phenolic composition, antioxidant, anti-wrinkles and tyrosinase inhibitory activities of cocoa pod extract. *BMC Complement Altern Med* 14: 381
- Karlickova J, Riha M, Filipisky T, Macakova K, Hrdina R, Mladenka P (2016) Antiplatelet effects of flavonoids mediated by inhibition of arachidonic acid based pathway. *Planta Med* 82: 76–83
- Komape NPM, Aderogba M, Bagla VP, Masoko P, Eloff JN (2014) Antibacterial and anti-oxidant activities of leaf extracts of *Combretum vendae* (combretaceae) and the isolation of an anti-bacterial compound. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 11: 73–77
- Lee HJ, Hwang YI, Park E, Choi SU (2011) Antihepatotoxic and antigenotoxic effects of herb tea composed of *Chrysanthemum morifolium* Ramat. *J Food Sci Nutr* 40: 78–83
- Lee JH, Park KH, Lee MH, Kim HT, Seo WD, Kim JY, Baek IY, Jang DS, Ha TJ (2013) Identification, characterisation, and quantification of phenolic compounds in the antioxidant activity-containing fraction from the seeds of Korean perilla (*Perilla frutescens*) cultivars. *Food Chem* 136: 843–852
- Lee JS, Kim HJ, Lee YS (2003) A new anti-HIV flavonoid glucuronide from *Chrysanthemum morifolium*. *Planta Med* 69: 859–861
- Lee YG, Seo KH, Hong EK, Kim DM, Kim YE, Baek NI (2016) Diels-Alder type adducts from the fruits of *Morus alba* L. *J Appl Biol Chem* 59: 91–94
- Malmir M, Gohari AR, Saeidnia S, Silva O (2015) A new bioactive monoterpene-flavonoid from *Satureja khuzistanica*. *Fitoterapia* 105: 107–112
- Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs (2014) 2013 Flower Cultivation Status. Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs: 11-1543000-000108-10
- Miyazawa M, Hisama M (2003) Antimutagenic activity of flavonoids from *Chrysanthemum morifolium*. *Biosci Biotechnol Biochem* 67: 2091–2099
- Mohamed NH (2010) Anticancer activity of *Marrubium alysson* L. and its phenolic constituents. *Recent Progress in Medicinal Plants* 27: 185–193
- Semwal RB, Semwal DK (2012) Analgesic and anti-inflammatory activities of extracts and fatty acids from *Celtis australis* L. *NPJ* 2: 323–327
- Tavares F, Costa G, Francisco V, Liberal J, Figueirinha A, Lopes MC, Cruz MT, Batista MT (2014) *Cymbopogon citratus* industrial waste as a potential source of bioactive compounds. *J Sci Food Agric* 95: 2652–2659
- Thanigaimalai P, Hoang TAL, Lee KC, Bang SC, Sharma VK, Yun CY, Roh E, Hwang BY, Kim Y, Jung SH (2010) Structural requirement(s) of N-phenylthioureas and benzaldehyde thiosemicarbazones as inhibitors of melanogenesis in melanoma B 16 cells. *Bioorg Med Chem Lett* 20: 2991–2993
- Wang G, Zhao ZI, Xue P, Ma F, Zhang D, Wang N, Li M (2015) Chemical constituents from flowers of *Scabiosa tschilliensis*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 40: 807–813
- Wang Z, Gong Y, Zeng DL, Chen L, Lin G, Huang C, Sun W, Chen MC, Hu G, Chen R (2016) Inhibitory effect of apigenin on losartan metabolism and cyp2c9 activity *in vitro*. *Pharmacology* 98: 183–189
- Xiang ZB, Liu XY, Heng LS, Chen YW (2013) Chemical constituents from *n*-butanol extract of *Rabdosia japonica* var. glaucocalyx. *Asian J Chem* 136: 843–852
- Xie Y, Qu J, Wang Q, Wang Y, Yoshikawa M, Yuan D (2012) Comparative Evaluation of Cultivars of *Chrysanthemum morifolium* Flowers by HPLC-DAD-ESI/MS Analysis and Antiallergic Assay. *J Agr Food Chem* 60: 12574–12583
- Xie YY, Yuan D, Yang JY, Wang LH, Wu CF (2009) Cytotoxic activity of flavonoids from the flowers of *Chrysanthemum morifolium* on human colon cancer Colon205 cell. *J Asian Nat Prod Res* 11: 771–778
- Yadav P, Yadava RN (2013) Antioxidant activity of a new flavone glycoside from the seeds of *Albizia odoratissima* Benth. *Int J of Phyto Pharm* 3: 81–85
- Yu ML, Guo YL, Wang JM, Wang CM, Wang AH, Zhang XM, Tu YY, Bai MC (2015) The risk of flavonoids utilization in the anti-tumor therapy. *Lat Am J Pharm* 34: 627–630
- Yuan J, Hao LJ, Wu G, Wang S, Duan J, Xie GY, Qin MJ (2015) Effects of drying methods on the phytochemicals contents and antioxidant properties of *chrysanthemum* flower heads harvested at two developmental stages. *J Funct Foods* 19: 786–795
- Zheng C, Dong Q, Du Z, Wang P, Ding K (2015) Structural elucidation of a polysaccharide from *Chrysanthemum morifolium* flowers with anti-angiogenic activity. *Int J Biol Macromol* 79: 674–680