

퀴놀론 계열 이소플라보노이드의 합성

전라옥[#] · 이지혜 · 정상헌*

숙명여자대학교 약학대학, *충남대학교 약학대학

(Received August 18, 2003; Revised September 30, 2003)

Synthesis of Quinolone Analogs of Isoflavonoids

Raok Jeon[#], Jihae Lee and Sang-Hun Jung*

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

*College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

Abstract — Isoflavonoids are abundant in natural products and reported with many synthetic variations. However, relatively few quinolone analogs of isoflavonoids have been described. As part of our endeavor to pursue biologically active novel isoflavonoids, we report an efficient synthetic route for quinolone analogs of isoflavonoids. The key intermediate, 2'-aminochalcone **2** was obtained from substituted aniline and cyclized to afford quinolones **6**, **8a**, and **8b**.

Keywords □ quinolone, isoflavone, 2'-aminochalcone

이소플라보노이드(isoflavonoids)는 천연물 중에 광범위하게 존재하며 일상적으로 섭취하는 야채, 과일, 차 등에 많이 함유되어 있다.¹⁻³ 이들은 약용식물에서 주요 활성성분으로 기능하는 것으로 여겨지고 있으며⁴ 항산화작용,^{5,6} 항균,^{7,8} 항염증⁹ 및 항종양¹⁰⁻¹² 등의 다양한 생리활성이 보고되어 있다.

이소플라보노이드는 구조적으로 탄소 15개로 이루어진 방향족 헤테로 고리 화합물로서 천연물 중에 존재하는 주요 이소플라보노이드를 Fig. 1에 나타내었다. 이들은 기존에 잘 알려진 항산화활성 외에도 tyrosine kinase,¹³ aromatase,¹⁴ IL-5¹⁵ 등에 대한 억제 효과와 같은 높은 의학적 이용 가치를 갖는 생리활성이 보고되어짐

에 따라 이들 골격의 효과적 합성과 구조-활성상관관계¹⁶⁻¹⁸에 대한 체계적인 연구는 여전히 중요한 연구의 대상이 되고 있다.

따라서 본 연구에서는 새로운 퀴놀론 계열 isoflavonoids의 합성과 이에 따른 구조-활성 상관관계 탐색을 위한 기초연구로서 천연 isoflavonoids 중에서 genistein을 기본 골격으로 하여 고리의 산소를 질소로 치환하고 N¹ 위치에 알킬 치환기를 도입한 polyphenol 퀴놀론 유도체 **6**, **8a**, **8b**를 합성하였다.

실험방법

시약 및 기기

대부분의 시약은 Aldrich사 제품을 구입하여 사용하였다. 분석용 thin layer chromatography(TLC) 및 column chromatography는 Merck사의 silica gel 60 F₂₅₄와 silica gel 60, 230-400 mesh를 각각 사용하였다. ¹H NMR spectra는 Varian YH 400 spectrometer를 사용하여 TMS를 내부표준물질로 하여 측정하였고, IR spectra는 Jasco FT/IR-430 Infrared spectrometer를 사용하여 측정하였으며 파수는 cm⁻¹로 표시하였다. THF, ether는 질소기류 하에서 sodium benzophenone ketyl 존재 하에, CH₂Cl₂, DMF는 CaH₂ 존재 하에 증류하여 사용하였다.



Genistein: R₁ = OH, R₂ = H, R₃ = OH
Biochanin: R₁ = OH, R₂ = OCH₃, R₃ = H
Daidzein: R₁ = H, R₂ = H, R₃ = OH
Daidzin: R₁ = H, R₂ = H, R₃ = OGlc
Orbdl: R₁ = OH, R₂ = OH, R₃ = OH
Serranicoside: R₁ = OH, R₂ = H, R₃ = OGlc

6, R = H
8a, R = Me
8b, R = Et

Fig 1 - Structures of naturally occurring isoflavonoids and quinolone analogs of genistein.

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화: 02-710-9571 (팩스) 02-715-9571
(E-mail) rjeon@sookmyung.ac.kr

합성

1-(2-Amino-4,6-dimethoxyphenyl)ethanone (**1**) - 2,4-Di-

methoxyaniline(5.00 g, 32.64 mmol)의 1,2-dichloroethane(25 ml) 용액을 0°C로 냉각한 boron trichloride(35.97 ml, 32.62 mmol)의 dichloromethane용액에 천천히 가하고 이어서 aluminum chloride(4.75 g, 35.62 mmol)와 acetonitrile(1.70 ml, 32.64 mmol)을 가하였다. 반응액을 80°C에서 20시간 동안 reflux하였다. 반응 종결 후 반응액을 0°C로 냉각하여 2 N HCl을 가한 후 80°C에서 30분 reflux하였다. 반응액을 dichloromethane로 추출하여 유기층을 1 M NaOH로 씻어준 후 MgSO₄로 건조, 여과하고 감압농축 하여 amino phenyl ketone **1**(5.20 g, 81%)을 얻었다.

IR (neat) cm⁻¹: 3435, 3282, 2973, 1615, 1578, 1456, 1426, 1363, 1322, 1247, 1208, 1168, 1139, 953, 813; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.34 (2H, s), 5.73 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 5.68 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 3.79 (3H, s), 3.75 (3H, s), 2.51 (3H, s); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 200.4, 164.2, 163.7, 153.8, 105.9, 92.2, 88.5, 55.5, 55.4, 34.1.

1-(2-Amino-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propenone (2) – Amino phenyl ketone **1**(2.00 g, 10.26 mmol)과 *p*-anisaldehyde(1.39 g, 10.26 mmol)의 ethanol 용액에 sodium hydroxide(1~2 pallets)를 소량 가한 후 실온에서 10시간 교반하였다. 반응 종결 후 반응액을 ethyl acetate로 추출하여 유기층을 물과 포화 NaCl 용액으로 세척하고 MgSO₄로 건조하고 여과한 후 감압농축 하여 2'-aminochalcone **2**(1.81 g, 56%)를 얻었다.

IR (neat) cm⁻¹: 3432, 3333, 2938, 2360, 1571, 1509, 1457, 1419, 1339, 1282, 1245, 1211, 1163, 1026, 970; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.56 (1H, d, *J*=15.6 Hz), 7.50 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 7.36 (1H, d, *J*=15.6 Hz), 6.87 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 5.99 (2H, s), 5.80 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 5.75 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 3.81 (6H, d, *J*=3.6 Hz), 3.77 (3H, s); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 191.6, 164.1, 162.8, 161.0, 153.1, 139.5, 129.9, 128.9, 127.6, 114.4, 107.2, 92.5, 89.0.

***N*-{3,5-Dimethoxy-2-[3-(4-methoxyphenyl)acryloyl]phenyl}acetamide (3)** – 2'-Aminochalcone **2**(850 mg, 2.71 mmol)에 pyridine(10 ml)과 acetic anhydride(10 ml)를 차례로 가한 후 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 종결 후 반응액을 ethyl acetate로 추출 하고 유기층을 물과 포화 NaCl 용액으로 차례로 세척하고 MgSO₄로 건조, 여과한 후 감압농축 하여 노란색 고체를 얻었다. 이것을 ethyl acetate와 hexane로 재결정하여 2'-acetamidochalcone **3**(860 mg, 89%)을 얻었다.

IR(neat) cm⁻¹: 2941, 1699, 1605, 1578, 1513, 1471, 1365, 1336, 1294, 1262, 1234, 1203, 1176, 1158, 1108, 1031, 975; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 10.99 (1H, s), 7.88 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 7.62 (1H, d, *J*=15.6 Hz), 7.49~7.52 (2H, m), 7.22~7.27 (1H, m), 6.87~6.91 (2H, m), 6.22 (1H, d, *J*=2), 3.85 (6H, d, *J*=

4 Hz), 3.82 (3H, s), 2.17 (1h, s); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 200.1, 170.3, 164.5, 161.8, 142.3, 141.8, 131.1, 128.2, 126.0, 114.6, 110.2, 97.8, 94.1, 58.1, 57.6, 57.0, 24.1, 38.9.

***N*-{2-[3,3-Dimethoxy-2-(4-methoxyphenyl)propionyl]-3,5-dimethoxyphenyl}acetamide (4)** – 2'-Acetamidochalcone **3**(0.86 g, 2.42 mmol)에 trimethyl orthoformate(8 ml)를 가하여 얻어진 용액에 thallium(III) nitrate trihydrate(1.40 g, 3.14 mmol)의 trimethyl orthoformate(4 ml) 용액을 15분에 걸쳐 천천히 적가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 종결 후 thallium(I)을 여과하여 제거한 후 5% sodium hydroxide용액을 사용하여 중화 시켰다. Dichloromethane으로 추출 후 MgSO₄로 건조 여과한 후 감압 농축하여 acetal **4**(1.01 g, 98%)를 얻었다.

IR(neat) cm⁻¹: 3395, 1700, 1654, 1614, 1578, 1511, 1451, 1430, 1335, 1294, 1242, 1161, 1109, 1069, 807; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 10.64 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.31 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 6.83 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 6.11 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 4.93 (1h, d, *J*=8.8 Hz), 4.81 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 3.77 (9H, dd, *J*=15.6, 3.6 Hz), 3.31 (3H, s), 3.13 (3H, s), 2.15 (3H, d, *J*=6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 203.6, 169.4, 164.3, 161.1, 158.9, 141.9, 130.2, 128.0, 113.9, 107.8, 97.5, 94.5, 60.5, 55.8, 55.6, 55.4, 55.1, 54.5, 25.7.

5,7-Dimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-quinolin-4-one (5) – Acetal **4**(1.00 g, 2.39 mmol)에 ethanol을 가한 후 5% HCl 용액을 적가하였다. 반응액을 실온에서 10분 교반 시킨 후 50°C에서 2시간 동안 교반 하였다. 실온으로 온도를 낮춰 생기는 얼은 갈색 고체를 여과하여 얻은 후 ethanol로 재결정하여 quinolone **5**(690 mg, 93%)를 얻었다.

IR (neat) cm⁻¹: 3368, 3232, 2592, 1644, 1601, 1514, 1472, 1411, 1310, 1243, 1203, 1183, 1164, 1108, 1073, 1037, 977, 945, 867, 832; ¹H NMR (DMSO) δ: 11.89 (1h, s), 7.89 (1H, s), 7.49 (2H, d, *J*=7.2 Hz), 6.89 (2H, d, *J*=7.2 Hz), 6.52 (1H, s), 6.35 (1H, s), 3.78 (6H, d, *J*=14.8 Hz), 3.73 (3H, s); ¹³C NMR (DMSO) δ: 173.7, 162.8, 161.5, 158.7, 143.9, 137.0, 130.5, 128.7, 121.6, 113.9, 111.2, 95.8, 91.9, 56.6, 56.1, 55.7, 31.4.

5,7-Dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-1*H*-quinolin-4-one (6) – Quinolone **5**(810 mg, 2.60 mmol)에 HBr(0.67 ml, 13.00 mmol)과 acetic acid를 넣고 80°C에서 3일간 교반하였다. 반응 종결 후 실온으로 온도를 낮추어 생기는 고체를 여과하면서 산 냄새가 나지 않을 때까지 물과 ethyl acetate로 충분히 씻어주었다. 얻어진 고체를 column chromatography(ethyl acetate/toluene/ethyl alcohol=1/1/1) 하여 **6**(609 mg, 87%)을 얻었다.

IR (neat) cm⁻¹: 3294, 1654, 616, 1566, 1514, 1440, 1382,

1275, 1199, 884, 829, 695, 655; ^1H NMR (DMSO) δ : 12.02 (1H, s, $J=6$ Hz), 10.11 (1H, s), 7.90 (1H, t, $J=3$ Hz), 7.41 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 6.74 (2H, dd, $J=4.8, 2$ Hz), 6.26 (1H, d, $J=2$ Hz), 5.97 (1H, d, $J=2$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO) δ : 179.7, 163.7, 156.9, 142.2, 138.5, 130.3, 126.1, 118.6, 115.4, 108.1, 97.9, 91.9.

5,7-Dimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-quinolin-4-one (7a) – Quinolone **5** (390 mg, 1.25 mmol)를 DMF (5 ml)에 녹인 뒤 potassium carbonate (259 mg, 1.88 mmol)를 넣고 10분간 교반 후 iodomethane (1.56 ml, 2.50 mmol)을 넣고 3시간 교반하였다. 반응 종결 여부를 확인한 후 물로 반응을 종결하고 ethyl acetate로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 MgSO₄로 건조, 여과한 후 감압 농축하여 얻어진 잔사를 column chromatography (ethyl acetate/toluene/ethyl alcohol=1/1/1)하여 **7a** (306 mg, 90%)를 얻었다.

IR (neat) cm^{-1} : 3512, 2925, 1613, 1574, 1510, 1459, 1344, 1289, 1241, 1177, 1076, 1027; ^1H NMR (DMSO) δ : 7.89 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=9.7$ Hz), 6.87 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.45 (1H, t, $J=2$ Hz), 6.39 (1H, d, $J=2$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.72 (6H, d, $J=2.8$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO) δ : 174.6, 162.7, 162.6, 158.5, 144.6, 141.7, 130.3, 129.1, 121.9, 113.7, 112.4, 95.1, 91.2, 56.4, 56.2, 55.7.

1-Ethyl-5,7-dimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-1H-quinolin-4-one (7b) – Quinolone **5** (250 mg, 0.80 mmol)를 DMF (4 ml)에 녹인 뒤 potassium carbonate (166 mg, 1.20 mmol)를 넣고 30분간 교반 후 iodoethane (1.3 ml, 1.61 mmol)을 넣고 3시간 교반하였다. 반응 종결 여부를 확인한 후 물로 반응을 종결하고 ethyl acetate로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 MgSO₄로 건조, 여과한 후 감압 농축하여 얻어진 잔사를 column chromatography (ethyl acetate/toluene/ethyl alcohol=1/1/1)하여 **7b** (239 mg, 88%)를 얻었다.

IR (neat) cm^{-1} : 3284, 1641, 1562, 1515, 1449, 1362, 1159, 836; ^1H NMR (DMSO) δ : 7.89 (1H, s), 7.51 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 6.87 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.50 (1H, s), 6.37 (1H, s), 4.20 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.72~3.77 (6H, m), 1.30 (3H, t, $J=6.8$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO) δ : 174.6, 162.8, 162.7, 158.5, 143.3, 140.7, 130.4, 129.1, 122.3, 113.7, 112.8, 94.9, 90.9, 56.4, 56.2, 48.3, 14.6.

5,7-Dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-1H-quinolin-4-one (8a) – 1-Methylquinolone **7a** (262 mg, 0.81 mmol)에 HBr (0.21 ml, 4.03 mmol)과 acetic acid를 넣고 80°C에서 3일간 교반하였다. 반응 종결 여부를 NMR을 사용하여 확인하였다. 반응 종결 후 실온으로 온도를 낮추어 생기는 고체를 여과한 후 물과 ethyl acetate로 산 냄새가 나지 않을 때 까지 충분히 씻어주

었다. 얻어진 고체를 column chromatography (ethyl acetate/toluene/ethyl alcohol=1/1/1) 하여 **8a** (200 mg, 88%)를 얻었다.

IR (neat) cm^{-1} : 3407, 1644, 1561, 1517, 1451, 1349, 1159; ^1H NMR (DMSO) δ : 10.39 (1H, s), 9.40 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.75 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.22 (1H, s), 6.09 (1H, s), 3.72 (3H, s); ^{13}C NMR (DMSO) δ : 179.0, 164.8, 163.2, 157.0, 144.2, 142.8, 130.3, 129.6, 125.7, 118.6, 115.5, 108.2, 98.4, 91.1.

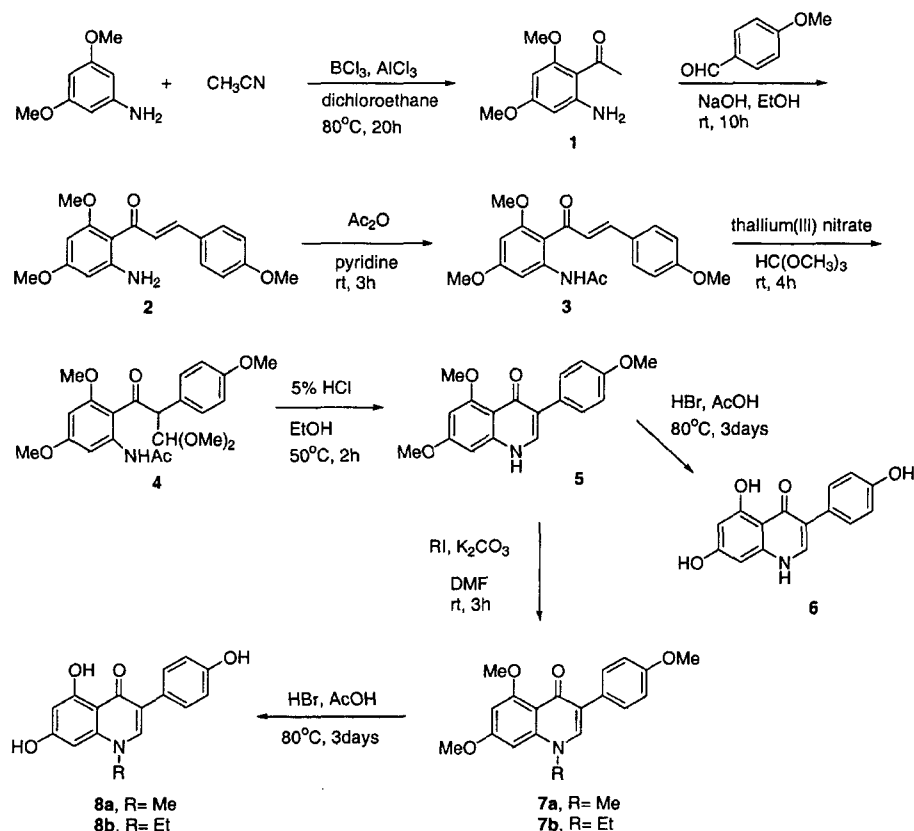
1-Ethyl-5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-1H-quinolin-4-one (8b) – 1-Ethylquinolone **7b** (269 mg, 0.79 mmol)에 HBr (0.21 ml, 3.96 mmol)과 acetic acid를 넣고 80°C에서 3일간 교반하였다. 반응 종결 여부를 NMR을 사용하여 확인하였다. 반응 종결 후 실온으로 온도를 낮추어 생기는 고체를 여과하면서 산 냄새가 나지 않을 때 까지 물과 ethyl acetate로 충분히 씻어주었다. 얻어진 고체를 column chromatography (ethyl acetate/toluene/ethyl alcohol=1/1/1) 하여 **8b** (200 mg, 85%)를 얻었다.

IR (neat) cm^{-1} : 2971, 1612, 1509, 1459, 1354, 1288, 1245, 1161, 1121, 1073, 1031, 951; ^1H NMR (DMSO) δ : 9.42 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 6.74 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 6.29 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 1.31 (3H, t, $J=7$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO) δ : 179.0, 165.0, 163.2, 157.0, 143.2, 141.6, 130.4, 129.6, 128.9, 125.7, 119.0, 115.4, 108.5, 98.2, 90.8, 48.5, 14.5.

결과 및 고찰

이소플라보노이드 유도체로서 quinolone 골격을 갖는 새로운 활성 물질의 개발을 위한 선행연구로서 Scheme 1에 나타낸 바와 같이 화합물 **6**과 **8a**, **8b**를 합성하였다.

2,4-Dimethoxyaniline을 boron trichloride와 aluminum trichloride 존재 하에 acetonitrile과 처리하여 아실화 함으로써 amino phenyl ketone **1**으로 전환하고 이것을 *p*-anisaldehyde와 축합하여 2'-aminochalcone **2**를 얻었다. 2'-Aminochalcone **2**의 아민을 아세틸기로 보호하여 얻어진 2'-acetamidochalcone **3**을 trimethyl orthoformate 존재 하에 thallium nitrate로 처리하여 전위 시킴으로써 β -ketoacetal **4**로 전환하였다. Quinolone **5**는 acetal **4**를 풀은 산으로 처리하여 얻었다. 이어서 quinolone **5**를 HBr로 처리하여 dihydroxy quinolone **6**을 얻고, 일부는 *N*-alkylation에 의하여 1-methylquinolone **7a** 및 1-ethylquinolone **7b**로 전환하였다. 마지막으로 **7a**, **7b**의 phenolic ether를 유리 폐놀로 전환하여 dihydroxy quinolone **8a**, **8b**를 얻었다. 본 연구를 바탕으로 하여 얻어진 최종산물 **6**, **8a**, **8b**의 생리활성 검색과 그 결과를 바탕으로 한 quinolone 계열의 다양한 artificial isoflavone 유도체의 합성이 수행되어지고 있다.



Scheme 1 - Synthesis of 5,7-Dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-1-alkyl-1H-quinolin-4-one.

감사의 말씀

본 연구는 숙명여자대학교 2001년도 교내연구비 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사 드립니다.

참고문헌

- 1) Kuhnau, J. : The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition. *World Review of Nutrition Diet* **24**, 117 (1976).
- 2) Birt, D. F., Hendrich, S. and Wang, W. : Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids, *Pharmacology & Therapeutics* **90**, 157 (2001).
- 3) Mazur, W. M., Duke, J. A., Wähälä, K., Rasku, S. and Adlercreutz, H. : Isoflavonoids and Lignans in Legumes: Nutritional and Health Aspects in Humans, *The Journal of Nutritional Biochemistry* **9**, 193 (1998).
- 4) Wagner, H. and Lacaille-Dubois, M. A. : Recent pharmacological results on bioflavonoids. In: Antus, S., Gabor, M., Vetschera, K. (Eds.), *Akademiai Kiado, Budapest. Flavonoids and bioflavonoids. Proceedings of the International Bioflavonoids Symposium*, July 16-19, Vienna, Austria, pp. 53-72 (1995).
- 5) Fritz, K. L., Seppanen, C. M., Kurzer, M. S. and Csallany, A. S. : The *in vivo* antioxidant activity of soybean isoflavones in human subjects. *Nutrition Research* **23**, 479 (2003).
- 6) Patel, R. P., Boersma, B. J., Crawford, J. H., Hogg, N., Kirk, M., Kalyanaraman, B., Parks, D. A., Barnes, S. and Darley-Usmar, V. : Antioxidant mechanisms of isoflavones in lipid systems: paradoxical effects of peroxy radical scavenging. *Free Radical Biology and Medicine* **31**, 1570 (2001).
- 7) Waffo, A. K., Azebaze, G. A., Nkengfack, A. E., Fomum, Z. T., Meyer, M., Bodo, B. and Heerden, F. R. : Indicanines B and C, two isoflavonoid derivatives from the root bark of *Erythrina indica*. *Phytochemistry* **53**, 981 (2000).
- 8) Weidenborner, M., Hindorf, H., Jha, H. C., Tsotsonos, P. and Egge, H. : Antifungal activity of isoflavonoids in different reduced stages on *Rhizoctonia solani* and *Sclerotium rolfsii*. *Phytochemistry* **29**, 801 (1990).
- 9) Widyarini, S., Spinks, N., Husband, A. J. and Reeve, V. E. : Isoflavonoid compounds from red clover (*Trifolium pratense*) protect from inflammation and immune suppression induced by UV radiation. *Photochemistry and Photobiology* **74**, 465

- (2001).
- 10) Kosenberg Zand, R. R., Jenkins, D. J. A., Brown, T. J. and Diamandis, E. P. : Flavonoids can block PSA production by breast and prostate cancer cell lines. *Clinica Chimica Acta* **317**, 27 (2002).
 - 11) Ho, C., Itoigawa, M., Tan, H. T. W., Tokuda, H., Mou, X. Y., Mukainaka, T., Ishikawa, T., Nishino, H. and Furukawa, H. : Anti-tumor-promoting effects of isoflavonoids on epstein-barr virus activation and two-stage mouse skin carcinogenesis. *Cancer Letters* **152**, 187 (2000).
 - 12) Le Bail, J.-C., Champavier, Y., Chulia, A.-J. and Habrioux, G. : Effects of phytoestrogens on aromatase, 3 β and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activities and human breast cancer cells. *Life Sciences* **66**, 1281 (2000).
 - 13) Maxier, P. and Furet, P. : Strategies toward the design of novel and selective protein tyrosine kinase inhibitors. *Pharmacology & Therapeutics* **82**, 195 (1999).
 - 14) Le Bail, J. C., Laroche, T., Marre-Fournier, F. and Habrioux, G. : Aromatase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition by flavonoids. *Cancer Letters* **133**, 101 (1998).
 - 15) (a) Min, B. G., Oh, S. R., Lee, H. K., Takatsu, K., Chang, I. M., Min, K. R. and Kim, Y. S. : Sophoricoside analogs as the IL-5 inhibitors from *Sophora japonica*. *Planta Medica* **65**, 408 (1999).
 - 16) Kim, H. K., Cheon, B. S., Kim, Y. H., Kim, S. Y. and Kim, H. P. : Effects of naturally occurring flavonoids on nitric oxide production in the macrophage cell line RAW 264.7 and their structure-activity relationships. *Biochemical Pharmacology* **58**, 759 (1999).
 - 17) Matsuda, H., Morikawa, T., Ando, S., Toguchida, I. and Yoshikawa, M. : Structural requirements of flavonoids for nitric oxide production inhibitory activity and mechanism of action. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **11**, 1995 (2003).
 - 18) Van Acker, F. A. A., Hageman, J. A., Haenen, G. R. M. M., Van der Vijgh, W. J. F., Bast, A. and Menge, W. M. P. B. : Synthesis of novel 3,7-substituted-2-(3',4'-dihydroxyphenyl)flavones with improved antioxidant activity. *J. Med. Chem.* **43**, 3752 (2000).