

6-하이드록시-7-메톡시크로만-2-카복실산 디알킬아미노알킬아마이드 합성

곽재환 · 이금호 · 정재경 · 조정숙* · 이희순#

충북대학교 약학대학, *동국대학교 의과대학 약리학 교실
(Received August 31, 2006; Revised September 15, 2006)

Synthesis of 6-Hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic Acid Dialkylaminoalkylamides

Jaehwan Kwak, Keum-Ho Lee, Jae-Kyeong Jung, Jungsook Cho* and Heesoon Lee#

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

*College of Medicine, Dongguk University, Kyongju, Kyongbuk 780-714, Korea

Abstract — In the course of developing novel antioxidants, we synthesized four of 6-hydroxy-7-methoxy-4-oxochroman-2-carboxylic acid dialkylamides (**3a-d**) (13~18%) and four of 6-hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic acid dialkylamides (**4a-d**) (52~89%), incorporating the basic amine functionality. None of these compounds exhibited significant antioxidant activity possibly due to the hydrophilic character of the basic amine side chains.

Keywords □ antioxidants, 4-oxochroman, chroman-2-carboxylic acid

활성 산소종은 호기성 환경에서 정상대사과정의 부산물이다.¹⁾ 이 활성 산소종들은 생존을 위해 필요한 세포의 구성요소를 손상시킴으로 독성을 발휘할 수 있다.²⁾ 활성 산소종에는 superoxide, hydrogen peroxide, 그리고 hydroxyl radical이 있으며 과산화물을 제거하기 위해서는 효소성 및 비효소성 기전이 행해진다. 효소성 항산화제에는 superoxide dismutase, catalase 및 glutathione peroxidase가 있고, 비효소성 항산화제에는 Vit. C, Vit. E, glutathione과 같은 일차적인 환원제가 있다. 이들은 화학량론 방법에서 수소 원자를 공여함으로써 과산화물을 제거할 수 있다.³⁾ 활성 산소종의 생성에 대한 무독성화의 불균형 즉, 산화적 스트레스에 의해 생성되는 각종 활성 산소종은 급·만성 퇴행성 신경질환에서 특정 신경세포군의 손상을 유발시키는 공통적인 기전으로 여겨지고 있다. 최근 허혈성 뇌졸중의 뇌 손상 기전 연구 동향 중에서 주목할 만한 것은 허혈 및 재관류시 발생하는 라디칼들이 신경세포 손상에 중요한 역할을 한다는 사실이다.⁴⁾ 활성 산소종은 허혈부위의 지질, 단백질, 핵산 등 세포내 거대분자를 변형시킴으로서 결과적으로 세포사를 초래한다. 뇌는 에너지원

인 ATP의 생성에 있어서 산화적 인산화반응에 전적으로 의존하며, glucose 대사가 활발한 부위일 뿐만 아니라, 신경세포막을 구성하고 있는 다불포화 지방산(polyunsaturated fatty acid)은 자유라디칼에 의해 쉽게 과산화되고, 다른 조직에 비해 철의 함유량이 비교적 높은 반면 산화적 스트레스에 대응하는 항산화효소는 적게 분포되어 있기 때문에 특히 손상을 입기 쉬운 기관이다.^{5,6)} 따라서 최근에는 이런 라디칼들에 의한 뇌 신경세포 손상을 방지하기 위한 노력이 점차 증가되고 있는 추세이다.

이들 신경질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있는 약물을 개발하기 위한 노력의 일환으로 항산화 작용을 나타내는 물질에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. Vitamin E는 가장 대표적인 항산화제로, 높은 지용성으로 인해 조직의 막에 비특이적으로 분포하여 막 안의 radical 연쇄반응을 정지시키는 작용을 한다.⁷⁾ 또한 trolox(**1**)는 수용성 vitamin E 유도체로 개발된 항산화제로 구조적 특징을 보면 입체적 장애를 갖는 phenol 기나 hydroxy chroman 골격을 갖는 것을 알 수 있다(Fig. 1). 이들이 항산화 활성을 나타내는 것은 phenolic OH가 free radical에 대해 proton donor 역할을 하고 활성산소종과 반응한 후 생성되는 radical이 aromatic ring에 의해 안정화되기 때문이다.^{7,8)} 이러한 사실을 바탕으로 저자들은 trolox를 선도 물질로 하여 2-알킬크로만 구조를 기본으로 한 항산화 후보물질(**2**)을 설계, 합성하고

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 043-261-2811 (팩스) 043-268-2732
(E-mail) medchem@chungbuk.ac.kr

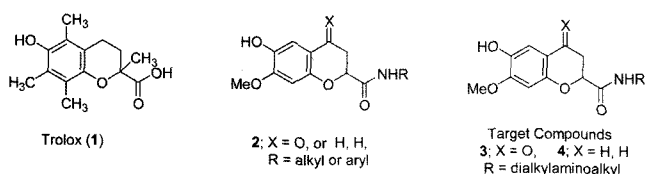


Fig. 1 – Structures of Trolox (1), compound 2 and target compounds 3 and 4.

이들의 항산화 활성을 보고하였다.⁹⁾ 본 논문에서는 염기성 아민을 함유하는 6-하이드록시-7-메톡시크로만-2-카복실산 아미드 유도체들(3 및 4)을 항산화성 후보물질로 합성하였다.

실험 방법

녹는점은 Electrothermal IA9100(미국) 녹는점 측정기로 측정하였으며 보정하지 않았다. IR 스펙트라는 Jasco FT/IR-300E(일본) 분광광도계로 측정하였으며 cm^{-1} 로 표시하였다. 핵자기 공명 ($^1\text{H-NMR}$) 스펙트라는 Bruker DPS300(미국) 분광광도계를 이용하여 tetramethylsilane을 내부표준물질로 하여 측정하였으며, 화학적 이동(chemical shift)은 δ 단위로 coupling constant는 Hz로 나타내었다. 박층크로마토그래프(TLC)는 silica gel(Kieselgel 60F254, Merck)을 사용하였고, 칼럼크로마토그래피는 silica gel(Kieselgel 60 230~400 mesh, Merck)를 사용하였다. 본 실험에 사용된 시약들은 Aldrich사 및 Tokyo Lasei사에서 구입한 특급과 일급 시약이다.

6-Hydroxy-7-methoxy-4-oxochroman-2-carboxylic acid (2-dimethyl-aminoethyl)amide (3a)

6-Hydroxy-7-methoxy-4-oxochroman-2-carboxylic acid(5) (238 mg, 1 mmol)을 무수 tetrahydrofuran(THF) 10 ml에 녹이고 질소충진하였다. 0°C 로 냉각해서 dicyclohexylcarbodiimide(DCC) (206 mg, 1 mmol)를 넣고 5분 교반하고, 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (163 mg, 1 mmol)를 넣고 10분 동안 0°C 에서 교반하였다. 상온에서 3시간 반응 후 40°C 에서 감압 농축하였다. 그리고 dichloromethane(CH_2Cl_2) (10 ml)로 녹이고 *N,N*-dimethylamino ethylamine 1 ml로 과량을 넣고 질소충진상태로 3시간 반응했다. 생성되는 dicyclohexylurea(DCU)를 여과하여 제거하고 여액을 NaHCO_3 로 세척한 후 CH_2Cl_2 로 추출, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과 농축한 후 flash column chromatography(10% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제하여 오일상 생성물(36 mg, 11.7%) 3a를 얻었다: IR(neat) 3314, 2943, 1695, 1621 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 6.87(s, 1H, Ar-H), 6.68(s, 1H, Ar-H), 3.91(s, 3H, OMe), 3.64~3.49(m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.78(d, $J=15.4 \text{ Hz}$, 1H, COCH_2), 2.51(d, $J=15.4 \text{ Hz}$, 1H, COCH_2), 2.45(t, $J=6.7 \text{ Hz}$, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.26(s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

6-Hydroxy-7-methoxy-4-oxochroman-2-carboxylic acid (2-diethyl aminoethyl)amide (3b)

6-Hydroxy-7-methoxy-4-oxochroman-2-carboxylic acid (5) (238 mg, 1 mmol), DCC(206 mg, 1 mmol), HOBT(163 mg, 1 mmol) 및 *N,N*-diethylaminoethylamine(1 ml)을 사용하여 화합물 3a 제법과 동일한 방법으로 합성한 후 flash column chromatography(10% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제하여 오일상 생성물(18 mg, 5.3%) 3d를 얻었다: IR(neat) 3316, 2928, 1622 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 6.83(s, 1H, Ar-H), 6.62(s, 1H, Ar-H), 3.86(s, 3H, OMe), 2.73(d, $J=15.2 \text{ Hz}$, 2H, COCH_2), 2.57(q, $J=7 \text{ Hz}$, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.50~2.45(m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.19(s, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 0.99(t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$).

6-Hydroxy-7-methoxy-4-oxochroman-2-carboxylic acid (3-dimethyl-aminopropyl)amide (3c)

6-Hydroxy-7-methoxy-4-oxochroman-2-carboxylic acid(5) (238 mg, 1 mmol), DCC(206 mg, 1 mmol), HOBT(163 mg, 1 mmol) 및 *N,N*-dimethylaminopropylamine(1 ml)을 사용하여 화합물 3a 제법과 동일한 방법으로 합성한 후 flash column chromatography(10% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제하여 오일상 생성물(8 mg, 2.5%) 3c를 얻었다: IR(neat) 3334, 2927, 1696, 1621 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 7.09(s, 1H, Ar-H), 6.56(s, 1H, Ar-H), 4.96~4.88(m, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_2)\text{CO}$), 3.95(s, 3H, OMe), 3.39~3.37(m, 4H, COCH_2 , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.38~2.23(m, 6H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.51~1.43(m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.14~0.87(m, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$).

6-Hydroxy-7-methoxy-4-oxochroman-2-carboxylic acid (3-diethyl-aminopropyl)amide (3d)

6-Hydroxy-7-methoxy-4-oxochroman-2-carboxylic acid(5) (238 mg, 1 mmol), DCC(206 mg, 1 mmol), HOBT(163 mg, 1 mmol) 및 *N,N*-diethylaminopropylamine(1 ml)을 사용하여 화합물 3a 제법과 동일한 방법으로 합성한 후 flash column chromatography(10% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제하여 오일상 생성물(28 mg, 8%) 3d를 얻었다: IR(neat) 3288, 2933, 1695, 1621 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 6.84(s, 1H, Ar-H), 6.63(s, 1H, Ar-H), 3.87(s, 3H, OMe), 3.60(t, $J=4.5 \text{ Hz}$, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.48(t, $J=4.5 \text{ Hz}$, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.73(d, $J=15.1 \text{ Hz}$, 2H, COCH_2), 2.60~2.46(m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.62(s, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.02(t, $J=6.8 \text{ Hz}$, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$).

6-Hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic acid (6)

6-Hydroxy-7-methoxy-4-oxochroman-2-carboxylic acid(5)

(1 g, 4.20 mmol)을 에탄올에 녹여 250 ml flask에 넣고 여기에 Pd/C(500 mg)과 AcOH 0.3 ml를 넣어 수소 기류 하에서 하루 동안 교반했다. Celite 패드로 여과하고 농축한 후 flash column chromatography(3% MeOH/CH₂Cl₂ 500 ml+2 ml AcOH)로 정제하여 회갈색의 고체 생성물(525 mg, 56%) **6**을 얻었다: mp. 129~131°C; IR(KBr) 3316, 1693 cm⁻¹; ¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) δ 6.37(s, 1H, Ar-H), 6.13(s, 1H, Ar-H), 4.78(t, 1H, J=7.2 Hz, 1H, OCH(CH₂)CO), 3.51(s, 3H, OMe), 3.00~2.95(m, 1H, CH₂Ph), 2.57~2.50(m, 1H, CH₂Ph), 2.47~2.33(m, 2H, CH₂).

6-Hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic acid (2-dimethylaminoethyl)-amide (**4a**)

6-Hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic acid(**6**) (100 mg, 0.45 mmol), DCC(103 mg, 0.5 mmol), HOBT(82 mg, 0.5 mmol) 및 *N,N*-dimethylaminethylamine(0.5 ml)을 사용하여 화합물 **3a** 제법과 동일한 방법으로 합성한 후 flash column chromatography(3% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 오일상 생성물(68 mg, 52%) **4a**를 얻었다: IR(neat) 3314, 2936, 1654 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.62(s, 1H, Ar-H), 6.31(s, 1H, Ar-H), 5.06(t, J=6.5 Hz, 1H, OCH(CH₂)CO) 3.75(s, 3H, OMe), 3.33(s, 2H, NHCH₂CH₂N), 3.22~3.14(m, 1H, CH₂Ph), 2.76~2.68(m, 1H, CH₂Ph), 2.63~2.47(m, 2H, CH₂), 2.42~2.40(m, 2H, NHCH₂CH₂N), 2.20(s, 6H, N(CH₃)₂).

6-Hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)-amide (**4b**)

6-Hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic acid(**6**) (100 mg, 0.45 mmol), DCC(103 mg, 0.5 mmol), HOBT(82 mg, 0.5 mmol) 및 *N,N*-diethylaminethylamine(0.5 ml)을 사용하여 화합물 **3a** 제법과 동일한 방법으로 합성한 후 flash column chromatography(5% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 오일상 생성물(83 mg, 58%) **4b**를 얻었다: IR(neat) 3317, 2968, 1650 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.70(s, 1H, Ar-H), 6.37(s, 1H, Ar-H), 5.10(t, J=6.1 Hz, OCH(CH₂)CO) 3.80(s, 3H, OMe), 3.34~3.32(m, 2H, NHCH₂CH₂N), 3.26~3.22(m, 1H, CH₂Ph), 2.84~2.77(m, 1H, CH₂Ph), 2.70~2.62(m, 2H, CH₂), 2.56~2.51(m, 6H, N(CH₂CH₃)₂), NHCH₂CH₂N), 1.02(t, J=7.0 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂).

6-Hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic acid (3-dimethylamino-propyl)amide (**4c**)

6-Hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic acid(**6**) (100 mg, 0.45 mmol), DCC(103 mg, 0.5 mmol), HOBT(82 mg, 0.5 mmol)

및 *N,N*-dimethylaminpropylamine(0.5 ml)을 사용하여 화합물 **3a** 제법과 동일한 방법으로 합성한 후 flash column chromatography(5% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 오일상 생성물(105 mg, 76%) **4c**를 얻었다: IR(neat) 3306, 2929, 1650 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.73(s, 1H, Ar-H), 6.45(s, 1H, Ar-H), 5.11(t, J=5.3 Hz, OCH(CH₂)CO) 3.81(s, 3H, OMe), 3.35~3.33(m, 2H, NHCH₂CH₂CH₂N), 3.29~3.20(m, 1H, CH₂Ph), 2.87~2.79(m, 1H, CH₂Ph), 2.64~2.51(m, 2H, CH₂), 2.38(t, J=6.5 Hz, 2H, NHCH₂CH₂CH₂N), 2.24(s, 6H, N(CH₃)₂), 1.68(t, J=6.3 Hz, 2H, NHCH₂CH₂CH₂N).

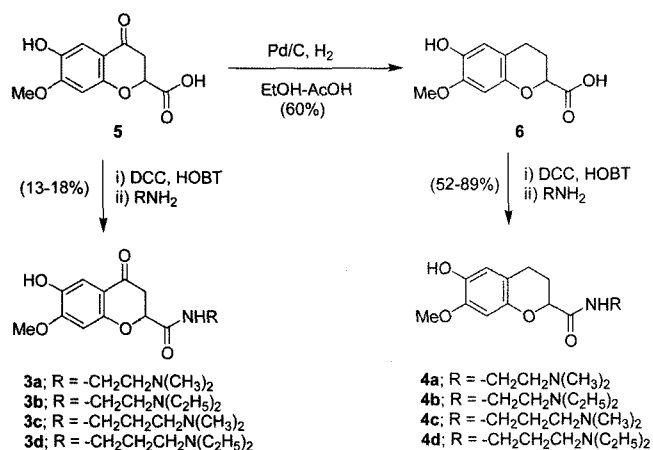
6-Hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic acid (3-diethylamino-propyl)amide (**4d**)

6-Hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic acid(**6**) (100 mg, 0.45 mmol), DCC(103 mg, 0.5 mmol), HOBT(82 mg, 0.5 mmol) 및 *N,N*-diethylaminpropylamine(0.5 ml)을 사용하여 화합물 **3a** 제법과 동일한 방법으로 합성한 후 flash column chromatography(5% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 오일상 생성물(100 mg, 67%) **4d**를 얻었다: IR(neat) 3303, 2930, 1651 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.74(s, 1H, Ar-H), 6.39(s, 1H, Ar-H), 5.12(t, J=6.5 Hz, OCH(CH₂)CO) 3.81(s, 3H, OMe), 3.37~3.33(m, 2H, NHCH₂CH₂CH₂N), 3.29~3.24(m, 1H, CH₂Ph), 2.87~2.80(m, 1H, CH₂Ph), 2.67~2.60(m, 2H, CH₂), 2.53~2.48(m, 6H, N(CH₂CH₃)₂), NHCH₂CH₂CH₂N), 1.68~1.64(m, 2H, NHCH₂CH₂CH₂N), 1.02(t, J=7.0 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂).

결과 및 고찰

염기성 아민을 함유하는 디알킬아미노알킬 측쇄를 함유하는 목적화합물들은 저자 등이 기 확립한 방법⁹⁾을 이용하여 크로마논 **5**와 **6**를 합성한후 일련의 아민과 처리하여 **8**종의 유도체들을 합성하였다(Scheme 1).

화합물 **5**는 메톡시하이드로퀴논과 말레인 산 무수물을 Friedel-Craft 반응과 NaOAc를 이용한 고리화를 하여 확보를 하였다. 이 화합물 **5**는 수소기류하에서 AcOH 촉매량과 Pd-C를 촉매로 에탄올에서 접촉환원을 하여 목적화합물의 필수 중간체인 **6**을 얻었다(Scheme 1). **6**의 합성에 있어 기존의 여러 수소환원방법으로 합성하였으나, polymer를 생성하는 등 불순물을 생성하여 새로운 다양한 반응조건을 시도하였다. 수소기류하에서 Pd-C를 촉매로 AcOH와 HClO₄를 사용하여 11시간 동안 반응했을 때, HClO₄의 양과 온도의 변화에 따라 고분자성 불순물을 얻었다. EtOH과 HCl을 사용하여 24시간 동안 반응했을 때, HCl의 양과 온도의 변화에 따라 여러 가지 불순물들을 얻었다. 수소기류하에서 Pd-C를 촉매로 EtOH과 AcOH 촉매량을 사용하였을 때 목



Scheme 1 – Synthesis of chromanone (3) and chroman (4) derivatives.

적화합물 **6**을 얻을 수 있었다.

합성한 모핵 **5**를 무수 THF에 녹이고, DCC 및 HOBT를 가하고 3시간 반응 후, amine을 가하여 6-hydroxy-7-methoxy-4-oxochroman-2-carboxamide 유도체 **3a-d**를 13~18% 수율로 얻었다(Scheme 1).¹⁰⁾ 중간체 **6**은 무수 THF에 녹이고, DCC 및 HOBT를 가하고 3시간 반응 후, 일련의 amine을 가하여 6-hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxamide 유도체 **4a-d**를 51.8~89% 수율로 얻었다(Scheme 1).

합성한 화합물들의 항산화 활성은 흰쥐의 뇌 균질액을 사용한 과산화지질 형성 억제효과^{11,12)} 및 DPPH 라디칼 소거력^{11,12)}에 대해 검색하였으나 기묘한 아틸 알킬아미드와는 달리 의미 있는 활성을 나타내지 않았다.⁹⁾ 이 결과는 카복사미드의 질소에 존재하는 치환기에 있어 염기성 아민이 항산화 활성에 부정적인 역할을 함을 제시하고 있다.

감사의 말씀

이 논문은 2005년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었고 이에 감사드립니다.

문헌

1) Chance, B., Sies, H. and Boveris, A. : Hydroperoxide

- metabolism mammalian organs. *Physiol. Rev.* **59**, 527 (1979).
- 2) ImLay, J. A., Chin, S. M. and Linn, S. : Toxic DNA damage hydrogen peroxide through the Fenton reaction *in vivo* and *in vitro*. *Science* **240**, 640 (1988).
- 3) Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. C. : *Free radicals in Biology and Medicine* 3rd ed., Oxford University Press p. 246 (1999).
- 4) Koroshetz, W. J. and Moskowitz, M. A. : Emerging treatments for stroke in humans. *Trends in Pharmacol. Sci.* **17**, 227 (1996).
- 5) Clemens, J. A. : Cerebral ischemia: Gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants. *Free Rad. Biol. Med.* **28**, 1526 (2000).
- 6) Chan, P. H. : Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.* **21**, 2 (2001).
- 7) Ohkatsu, Y., Kajiyama, T. and Arai, Y. : Antioxidant activities of tocopherols. *Pol. Degrad. Stab.* **72**, 303 (2001).
- 8) Burton, G. W., Doba, T., Gabe, E. J., Hughes, L., Lee, F. L., Prasad, L. and Ingold, K. U. : Autoxidation of biological molecules. 4. Maximizing the antioxidant activity of phenols. *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 7053 (1985).
- 9) Lee, H., Lee, K., Jung, J. K., Cho, J. and Theodorakis, E. A. : Synthesis and evaluation of 6-hydroxy-7-methoxy-4-chromanone- and chroman-2-carboxamides as antioxidants. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**, 2745 (2005).
- 10) Ravina, E., Negreira, J., Cid, J., Masaguer, C. F., Rosa, E., Rivas, M. E., Fontenla, J. A., Loza, M. I., Tristan, H., Cadavid, M. I., Sanz, F., Lozoya, E., Carotti, A. and Carrieri, A. : Conformationally constrained butyrophenones with mixed dopaminergic and serotonergic affinities. *J. Med. Chem.* **42**, 2774 (1999).
- 11) Dok-Go, H., Lee, K. H., Kim, H. J., Lee, E. H., Lee, J. Y., Song, Y. S., Lee, Y.-H., Jin, C., Lee, Y. S. and Cho, J. : Neuroprotective effects of antioxidative flavonoids, quercetin, (+)-dihydroquercetin and quercetin 3-methyl ether, isolated from *Opuntia ficus-indica* var. *saboten*. *Brain Res.* **965**, 130 (2003).
- 12) Cho, J. and Lee, H.-K. : Wogonin inhibits excitotoxic and oxidative neuronal damage in primary cultured rat cortical cells. *Eur. J. Pharmacol.* **485**, 105 (2004).