

## 海桐皮 成分에 關한 研究

金 學 成

忠北大學 藥學科

### Studies on the Constituents of *Kalopanax Nakai* var *typicum* Nakai

Hack Seung Kim\*

(Received Nov. 2, 1974)

Liriodendrin, m.p. 269—270°,  $C_{22}H_{46}O_8$  as one of the antihypertensive components was obtained from the cortex of *Kalopanax pictum*.

Acid hydrolysis of liriodendrin yielded lirirosinol-A, -B and glucose.

The stereochemistry of liriodendrin was established by the NMR spectrum of liriodendrin octaacetate. The NMR spectrum of liriodendrin octaacetate showed that di- $\beta$ -glucoside of lirirosinol-B type occurs in nature.

### 結 論

民間에서 鎮咳祛痰劑, 神經痛, 利血脈<sup>1) 2)</sup>의 用途로 쓰이고 있는 海桐皮의 有效成分 分離를 目的으로 藥理試驗을 試行하면서 分離精製의 操作을 하여 水溶性 分割에서 lignan系 glycoside인 liriodendrin m.p. 269—270°  $C_{22}H_{46}O_8$ 을 그 有效成分으로 分離하였다. Extract 및 이 成分에 對한 一般 藥理試驗 結果는 Fig. 5~20에 表示된 바와같이 家兔摘出 腸管運動, 蛙摘出心臟運動 및 家兔呼吸에 對하여 抑制적으로 作用하며, 家兔摘出 子宮에 對

\* Choong Buk National University

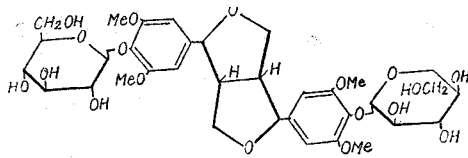
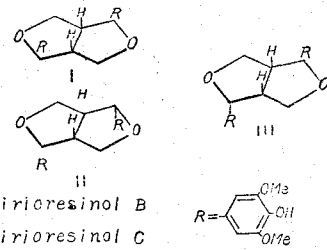


Fig. 1 Liriodendrin



I = Lirioresinol B  
 II = Lirioresinol C  
 III = Lirioresinol A

Fig. 2 Lirioresinol A, B, C

하여는 extract만이 抑制的으로 作用하고, liriodendrin은 興奮的으로 作用함을 觀察하였고 Fig. 15, 16에 表示된 바와같이 이 成分은 家兎에 50mg/kg을 投與할 때 血壓降下作用을 보이고 있으므로 이 成分은 海桐皮가 나타내는 血壓降下作用 成分中 하나라고 生覺된다. 이 成分은 Mäule test<sup>2)</sup>에서 陽性이고 糖을 含有하고 있는點은 lignan系 glycoside임을 推定할 수 있게 하였고, 이 物質의 Mass, NMR, 및 IR, 등에 依하여 Dickey가 yellow poplar에서 分離<sup>4)</sup>하여 報告한바 있는 liriodendrin과 同一物質인 것으로 判斷되어 試料交換에 依하여 本物質이 liriodendrin (Fig. 1)임을 確定하였다.

Liriodendrin의 非糖質部分인 liriocresinol은 遊離狀態에서 쉽게 epimerization이 일어남으로 liriodendrin을 最初로 發見한 Dickey는 liriodendrin의 genuine aglycon이 liriocresinol A, B, C (Fig. 2) 成分中의 어떤 것인지에 對해서 結論을 얻지 못하고 있다.

著者は 本研究를 通하여 liriodendrin 및 liriodendrin acetate의 Mass 및 NMR spectrum을 中心으로 追求한바 liriodendrin의 genuine aglycon은 liriocresinol B type임을 알 수 있었다.

#### Liriodendrin의 組成

Liriodendrin을 酸分解하면 liriocresinol A, B (Fig. 2)와 glucose가 된다.

#### Liriodendrin의 同定

Liriodendrin 및 그 octaacetate의 Mass spectra에서 分子 ion은 다같이 觀察되지 않고, m/e 418이 最大 mass로 나타났으며 이는 liriodendrin 및 acetate mass에서 glucose 殘基는 脫落되어 liriocresinol mass만이 觀測되고 있음을 뜻하고 있다.

Liriodendrin의 Mass spectrum에서 重要な fragment ion들을 Table 1에 表示하였다.

Liriodendrin의 mass에 對하여는 參考할 만한 基礎文獻이 없으므로 lignan系 mass에 關한 研究中 本物質과 가장 깊은 關係가 있는 di-O-methylpinioresinol에 對한 spectrum과

Table 1

| Mass | %                      | Formular                      | Fragment ions |
|------|------------------------|-------------------------------|---------------|
| 418  | 100                    | $C_{22}H_{26}O_8$             | $a^+$         |
| 387  | 4.2                    | $C_{21}H_{23}O_7$             |               |
| 319  | 1.8                    | $C_{17}H_{19}O_6$             |               |
| 251  | 4.2                    | $C_{13}H_{15}O_5$             |               |
| 236  | 7.2                    | $C_{13}H_{16}O_4$             | $b^+$         |
| 235  | 10.2                   | $C_{13}H_{15}O_4$             |               |
| 226  | 6.2                    | $C_{11}H_{14}O_5$             |               |
| 221  | 8.6                    | $C_{12}H_{13}O_4$             |               |
| 210  | 17.0                   | $C_{11}H_{14}O$               |               |
| 209  | 1.8                    | $C_{11}H_{13}C_4$             | $d^+$         |
| 205  | 8.2                    | $C_{12}H_{13}O_3$             |               |
| 193  | 27.0                   | $C_{11}H_{13}O_3$             | $f^+$         |
| 182  | 33.0                   | $C_9H_{10}O_4$                | $c^+$         |
| 181  | 72.0                   | $C_9H_9O_4$                   | $e^+$         |
| 167  | 62.4(major)<br>(minor) | $C_9H_{11}O_3$<br>$C_8H_7O_4$ |               |
| 161  | 33.0                   | $C_{10}H_9O_2$                |               |
| 154  | 34.2                   | $C_8H_{10}O_3$                |               |
| 73   | 47.8                   | $C_3H_5O_2$                   |               |
| 60   | 77.4                   | $C_2H_4O_2$                   |               |

\* Fragment ions:  $a^+$ ,  $b^+$ ,  $c^+$ ,  $d^+$ ,  $e^+$ ,  $f^+$  in Fig. 3

比較하였다.

Pelter<sup>5) 6)</sup>가 報告한 di-O-methylpinoresinol fragment ion  $a^+m/e$  386,  $b^+m/e$  220,  $c^+m/e$  166,  $d^+m/e$  193,  $e^+m/e$  165,  $f^+m/e$  177 들이 生成되는 過程 (Fig. 3)에서 얻어지는 ion들에 對應되는 liriiodendrin mass fragment  $a^+m/e$  418 ( $386+16 \times 2$ ),  $b^+m/e$  236 ( $220+16$ ),  $c^+m/e$  182 ( $166+16$ ),  $d^+m/e$  209 ( $193+16$ ),  $e^+m/e$  181 ( $165+16$ ),  $f^+m/e$  193 ( $177+16$ ) ion들을 觀測하였다.

그러므로 Dickey가 yellow poplar에서 分離한 liriiodendrin 標準品과 混融試驗 및 IR spectrum을 比較하여 同定하였다.

Liriiodendrin의 genuine aglycon

Liriiodendrin을 最初로 分離한 Dickey는 liriioresinol이 酸에 依하여 不安定하기 때문에 쉽게 epimerization이 일어남으로 liriiodendrin의 酸分解를 通하여 얻어지는 liriioresinol 成分의 本態糾明에 依해서 liriiodendrin의 genuine aglycon을 糾明하는 것은 어렵다고 하

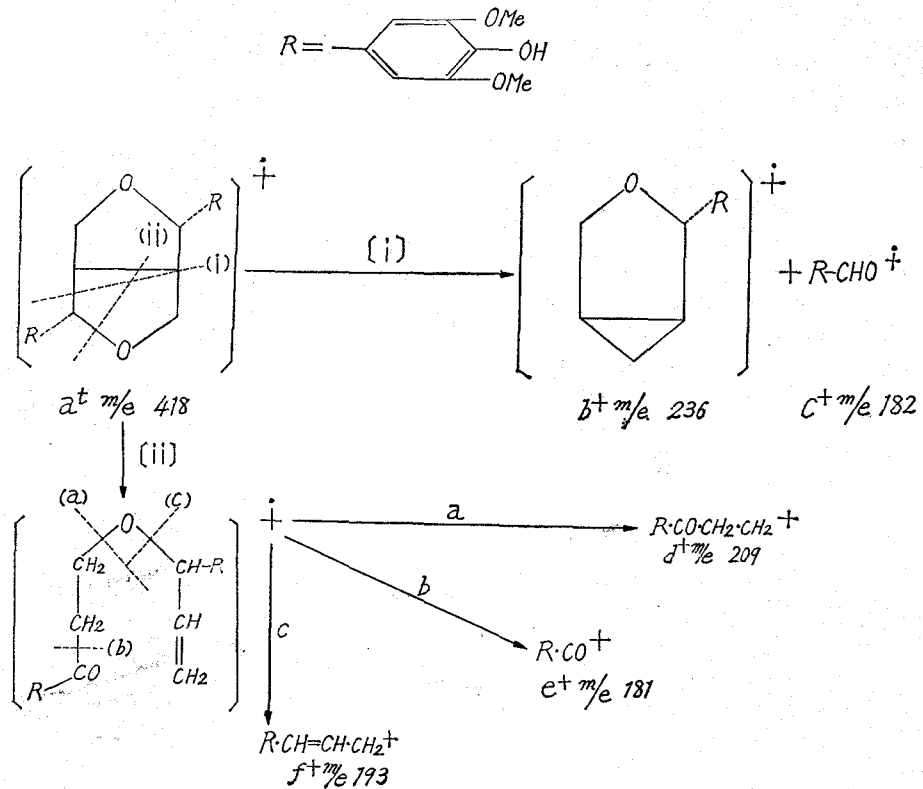


Fig. 3

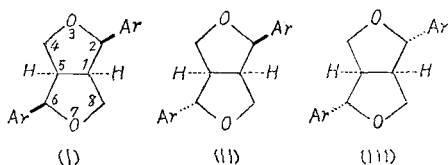
였다.

Lirioresinol의 NMR signal들에 對한 歸屬을 完了한 Briggs 및 그 共同研究者<sup>7)</sup>들의 報告에 따르면 lirioresinol A, B, C의 同定은 Table 2, 에 나타나 있는 바와같이 furofuran 環에 있는 proton signal들에 對한 chemical shift 및 coupling constant 比較에 依하여 成立될 수 있음을 알 수 있다.

Liriodendrin 分子中の glucose 및 glucose acetate 殘基는 furofuran 環에서 멀리 떨어져 있으므로 liriodendrin의 furofuran 環 proton들에 依한 chemical shift 및 coupling constant를 lirioresinol에 對하여 Brigg's 및 그 共同研究者들이 이미 報告한바 있는 Table II의 數值들과 直接 比較함으로써 liriodendrin 分子中에 含有된 genuine aglycon의 本態를 固定코자 하였다. 그 結果 liriodendrin의 aglycon은 lirioresinol B (Fig. 2)임을 固定할 수 있었다.

Table II.  $\delta$ -Values in p.p.m.

| Protons     | Lirioresinol-B (IIb)  | Liriodendrin octaacetate(IIc) | Lirioresinol-A (IIb)    | Lirioresinol-C dimethyler(Ia) |
|-------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 1-H.....    | 3.11                  | 3.10m                         | 2.9                     | 3.25                          |
| 5-H.....    |                       |                               | 3.3                     |                               |
| 2-H.....    | 4.73d<br>(J 4c./sec.) | 4.75d<br>(J 3.5c./sec.)       | 4.83d<br>(J 5c./sec.)   | 4.98<br>(J 5c./sec.)          |
| 6-H.....    |                       |                               | 4.41d<br>(J 7.5c./sec.) |                               |
| 4-H.....    | 4.15—4.45m(2H)        | 4.0m(2H)                      | 4.09m(1H)               | 3.63m(2H)                     |
| 8-H.....    |                       |                               | 3.88m(2H)               |                               |
| OMe....     | 3.88(12H)             | 3.85(12H)                     | 3.88(12H)               | 3.89(6H) 3.94(12H)            |
| Aromatic... | 6.57s                 | 6.60s                         | 6.57s                   | 6.71s                         |
| Phenol...   | 5.60(2H)              |                               | 5.53(2H)                |                               |
| Acetyl...   |                       | 2.01s(24H)                    |                         |                               |
| Glucose...  |                       | 3,5—3.8m(2H)                  |                         |                               |
|             |                       | 4.1—4.5m(4H)                  |                         |                               |
|             |                       | 5.0—5.6m(8H)                  |                         |                               |



a: Ar=3, 4, 5, -trimethoxyphenyl

b: Ar=4-hydroxy-3, 5-dimethoxyphenyl

c: Ar=3, 5-dimethoxy-4-( $\beta$ -tetraacetylglucosido)phenyl

## 實驗方法

### 1. 使用器機

融點은 Kofler hot stage melting point apparatus를 使用하고 IR은 Perkin-Elmer 237을 使用 하여 KBr disc法으로 測定하였다.

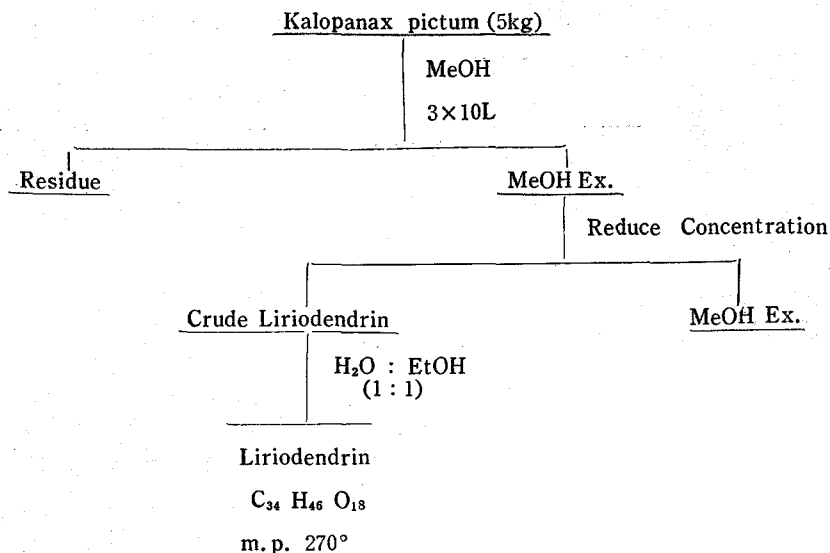


Fig. 4

NMR은 Varian model A-60(60MC) 또는 100MC)를 사용하고 내부標準으로는 T. M. S., 試料의 溶媒로는  $CDCl_3$ 를 사용하였다.

Mass spectra는 A. E. I. Ms 9 (Computer attachment)을 사용하고, 旋光度는 Bendix automatic polarimeter를 사용하여 測定하였다.

## 2. 理化學的 實驗方法 및 成績

### ① Liriodendrin의 抽出 및 分離

九月初旬 江原道 南屏山 地方에서 採集한 海桐皮를 細切하여 一週間 陰乾시켜 다음과 같은 方法(Fig. 4)으로 成分을 抽出分離하였다.

이 試料 5kg에 methanol 10l씩 3回 (1週間씩) 冷浸한後 methanol extract를 濾過하여 濾液을 水浴上에서 減壓·濃縮한後 氷室에서 處理하여 粗 liriodendrin 2mg을 얻었다.

Liriodendrin을 濾過 除去한 濾液에 過量의 lead acetate를 加하여 鉛 沈澱物을 除去한 濾液에 hydrogen sulfide gas를 通하여 過量의 鉛을 除去하고, 水浴上에서 減壓濃縮한 後 氷室에 放置하여 liriodendrin 0.5mg을 더 얻을 수 있었다. 粗liriodendrin를 끓는 蒸溜水에 最大限으로 溶解하고 同量의 ethanol을 加한 다음 氷室에 放置하여 生成되는 結晶을 같은 方法으로 3回 再結晶하여 m. p 269—270°, Rf 0.21, chloroform: methanol (85:15), 無色, 無味 및 無臭의 針狀結晶 2.1g을 얻었다. Liriodendrin은 冷水, methanol, ethanol, acetone 및 ethylacetate 등에 難溶이며 熱水, pyridine에 10~20% 溶解한다. 標準品과 混融試驗 IR spectrum에서 同一物質임을 確認할 수 있었다.

Anal. Calcd. for  $C_{34}H_{46}O_{18}$ : C, 54.98, : H, 6.24:  $CH_3O$ , 16.71

Found: C, 54.49: H, 6.13:  $CH_3O$ , 16.11

IR  $\lambda_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$ : 3425(OH), 980, 2900, 1610, 1520, 1475, 1380, 1340, 1245, 1140, 1080.

## ② Liriodendrin에 관한 實驗

### A) Liriodendrin octaacetate의 製法

Liriodendrin 1g을 硬質유리試驗管에 取하고 acetic anhydride 5ml, anhydrous sodium acetate 0.5g을 加한 다음 直火上에서 서서히 加熱하여 acetic anhydride가 거의 蒸發될 때까지 反應시킨 後 冷却시킨다. 여기에 溜溶水 10ml를 加한 다음 殘餘 acetic anhydride를 分解시키고 chloroform 10 ml씩 2回 加하여 magnetic stirrer上에서 10分間 攪盪한다. Chloroform層을 分離한 다음 5%-sodium bicarbonate水로 chloroform을 洗滌하고 magnesium oxide로 脫水시킨 후 水浴上에서 蒸發乾潤시키면 白色의 針狀結晶을 얻는다. 이것을 ethanol: chloroform (1 : 1)의 溶媒로 3回 再結晶하여 m. p. 124~126° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +7.2(CHCl<sub>3</sub>) 白色, 無味, 無臭 및 針狀結晶 1.03gm을 얻었다. 標準品과의 混融試驗 IR spectrum에서 liriodendrin octaacetate임을 確認할 수 있었다.

Anal. Calcd. for  $C_{60}H_{62}O_{26}$ : C, 55.65: H, 5.79:  $CH_3O$ , 11.50

Found: C, 55.62: H, 5.84:  $CH_3O$ , 10.85

IR  $\lambda_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$ : 2985, 2870, 1765, 1610, 1520, 1475, 1435, 1380, 1335, 1240, 1050

### B) Liriodendrin의 加水分解

#### ① 0.1N-HCl로 加水分解

Liriodendrin 2g을 0.1N-HCl 20mg에 加하고 水浴上에서 加熱하면 10分以內에 透明하게 된다. 繼續 10分間 더 加熱한 다음 冷却시킨다. 여기에 chloroform 20ml씩 2回 10分間 攪盪하여 liriioresinol을 chloroform層으로 移行시켜 chloroform層을 分離한 다음 50%-sodium bicarbonate水로 洗滌하여 magnesium oxide로 脫水시킨후 chloroform을 水浴上에서 蒸發시키면 白色의 結晶을 얻는다. 이 物質을 ethanol: chloroform (1 : 1)의 溶媒로 分割結晶法에 依하여 溶解도가 더 큰 liriioresinol A, m. p. 210-211° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +(CHCl<sub>3</sub>)와 溶解도가 더 작은 liriioresinol B, m. p. 172-177° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +62(CHCl<sub>3</sub>)을 얻었다.

Liriioresinol A, B, 모두 白色, 無味 및 無臭이며 물에 難溶, 溫 methanol 및 ethonol에 溶解, chloroform에 易溶性이고 標準品과 混融試驗에서 融點降下를 일으키지 않았다.

Anal. Calcd. for  $C_{22}H_{26}O_8$ : C, 63.15: H, 6.26:  $CH_3O$ , 29.67: Mol wt, 418

Found: C, 63.29(A), 63.17(B): H, 6.26(A) 6.24(B):  $CH_3O$ , 29.66(A), 29.45(B):

Mol wt, 418 (Mass spectrum)

#### ② D-glucose의 確認

Liriioresinol을 除去한 濾液은 Fehling 溶液을 環元했으며, sodium bicarbonate水로 中

和後 TLC에서 展開溶媒 ethylacetate: isopropylalcohol: H<sub>2</sub>O(13:15:1)을 使用하여 標準 D-glucose와 함께 4時間 展開시켰다. 展開板을 꺼내서 溶媒로 揮散시킨 다음 silver nitrate 로 噴露시키고 130° 熱板上에서 發色시켜 D-glucose임을 確認하였다. Rf 0.47

### 3. 動物實驗

#### ① 試料의 調製

A) 有效成分이 含有된 粗 extract의 調製 海桐皮의 methanol extract를 減壓濃縮한 다음 蒸溜水에 溶解하여 水溶性部分과 非水溶性部分으로 나눈다. 水溶性部分을 다시 減壓濃縮하여 實驗直前に 調製한 生理食鹽液에 溶解하여 粗 extract의 試料로 使用하였다. (이하 K.Ex라함)

#### B) Liriodendrin의 試料調製

Methanol extract에서 얻은 liriodendrin을 tween 80으로 實驗直前 調製한 生理食鹽液에 乳化시켜 試料로 使用하였다.

#### ② 家兔摘出 腸管에 對한 作用

正常 家兔 摘出腸管(幽門直下 12指腸部位)을 使用하여 Magnus method<sup>9)</sup>에 따라서 미리 37±2°C로 調製된 恒溫水槽中에서 kymograph 煤煙紙上에 writing lever로 描寫實驗하였다.

A) K.Ex 1.0×10<sup>-4</sup>g/ml에서 振幅의 減小없이 腸管運動이 弛緩되었다가 正常으로 回復되었으며 (Fig. 5), 8.0×10<sup>-4</sup>g/ml에서 그 運動이 抑制弛緩되어 停止를 招來하였다. (Fig. 6)

B) Liriodendrin 1.0×10<sup>-3</sup>g/ml에서 腸管運動의 振幅이 漸次 減小되는 傾向이 있으며, (Fig. 7), 2.0×10<sup>-3</sup>g/ml에서는 振幅 및 運動의 減小을 招來하였다 (Fig. 8).

#### ④ 蛙摘出心臟에 對한 作用

蛙摘出心臟에 對하여 Straub's method<sup>9)</sup>에 따라서 kymograoph 煤煙紙上에 writing

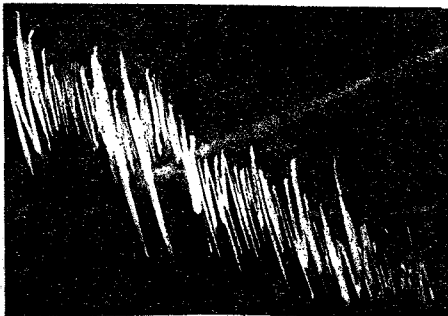


Fig. 5. The effect of K.Ex 1.0×10<sup>-4</sup>g/ml on the isolated rabbit duodenum.

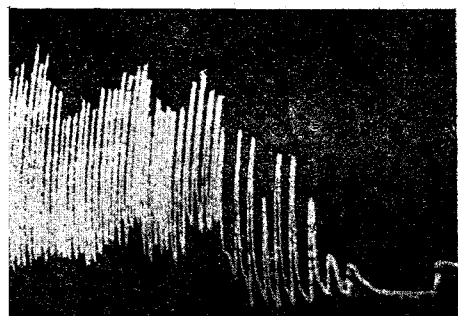


Fig. 6. The effect of K. Ex 8.0×10<sup>-4</sup>g/ml on the isolated rabbit duodenum.



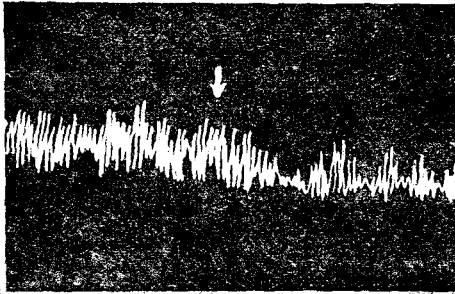


Fig. 7. The effect of Liriodendrin  $1.0 \times 10^{-3}$ g/ml on the isolated rabbit duodenum.

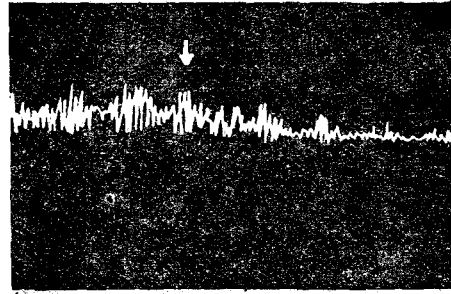


Fig. 8. The effect of Liriodendrin  $2.0 \times 10^{-3}$ g/ml on the isolated rabbit duodenum.

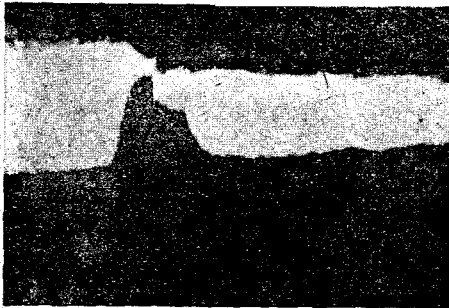


Fig. 9. The effect of K.Ex  $1.0 \times 10^{-4}$ g/ml on the isolated frog heart.

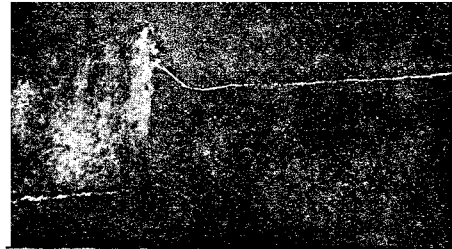


Fig. 10. The effect of K.Ex  $2.0 \times 10^{-4}$ g/ml on the isolated frog heart.



Fig. 11. The effect of Liriodendrin  $4.0 \times 10^{-4}$ g/ml on the isolated frog heart.

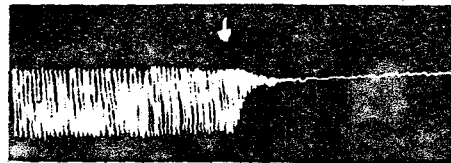


Fig. 12. The effect of Liriodendrin  $8.0 \times 10^{-4}$ g/ml on the isolated frog heart.

lever로 描寫實驗하였다.

A) K.Ex  $1.0 \times 10^{-4}$ g/ml에서 一過性的 顯著한 弛緩을 招來하였다가 漸次 正常으로 回復되었으며 (Fig. 9),  $2.0 \times 10^{-4}$ g/ml에서는 弛緩 停止하였다 (Fig. 10).

B) Liriodendrin  $4.0 \times 10^{-4}$ g/ml에서는 그 振幅을 減小시키고 (Fig. 11),  $8.0 \times 10^{-4}$ g/ml에서는 顯著한 振幅減小後 心臟運動의 停止를 招來하였다 (Fig. 12).

④ 家兔 血壓 및 呼吸에 對한 作用

實驗 2週日 前부터 同一條件下에서 充分한 飼料로 飼育한 家兔(雌性; 體重 2kg內外)를 urethane으로 麻醉하고 背位로 固定하여 Krawkow-Pissenskis method 에 따라 實驗하였다.

A) K. Ex 30g/kg에서 暫時 若干의 血壓下降을 招來하였으나 (Fig. 13), 100g/kg에서는 一過性的 急激한 血壓下降을 일으킨 후 正常으로 復歸되었다가 呼吸抑制 및 血壓下降을 招來하였다 (Fig. 14).

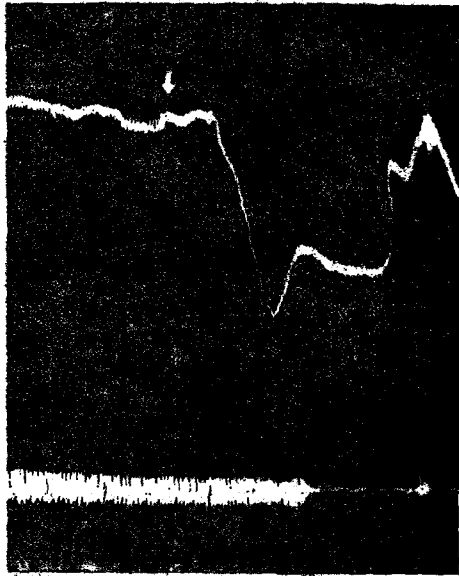


Fig. 13. The effect of K. Ex 30mg/kg on the rabbit carotid artery and respiration. The above-blood pressure, the below-respiration.

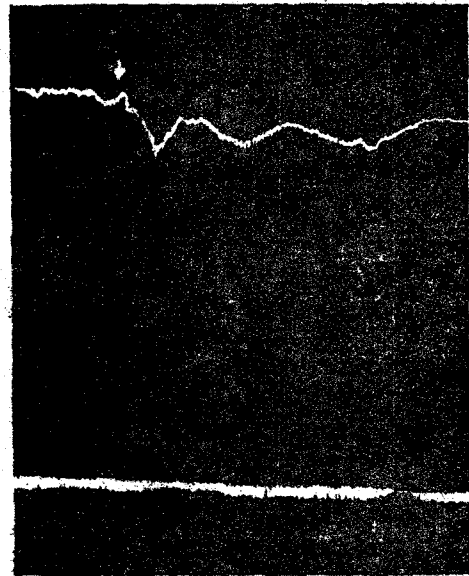


Fig. 14. The effect of K. Ex 100mg/kg on the rabbit carotid artery and respiration. The above-blood pressure, the below-respiration.

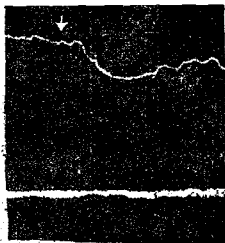


Fig. 15. The effect of Liriodendrin 50mg/kg on the rabbit carotid artery and respiration. The above-blood pressure, the below-respiration.

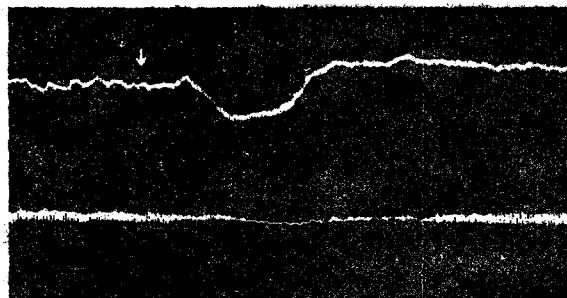


Fig. 16. The effect of Liriodendrin 100mg/kg on the rabbit carotid artery and respiration. The above-blood pressure, the below-respiration.

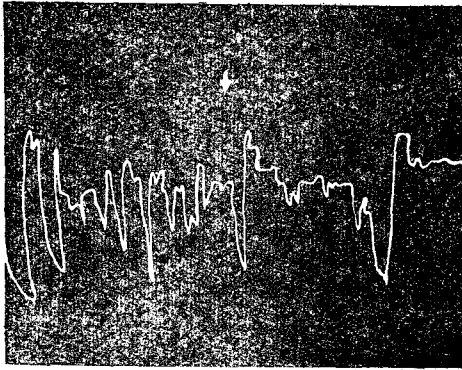


Fig. 17. The effect of K.Ex  $4.0 \times 10^{-3}$ g/ml on the isolated rabbit uterus.

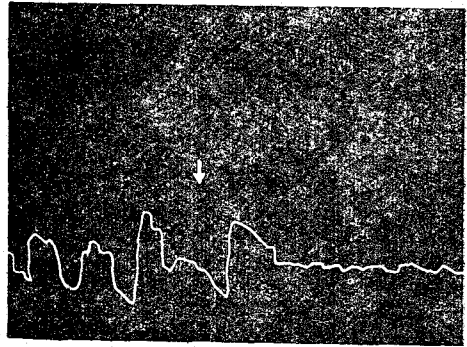


Fig. 18. The effect of K.Ex  $2.0 \times 10^{-3}$ g/ml on the isolated rabbit uterus.

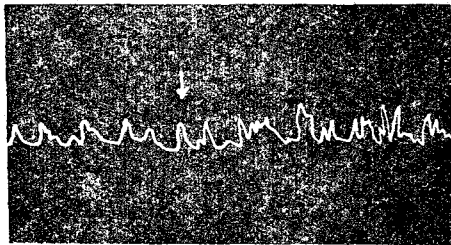


Fig. 19. The effect of Liriodendrin  $5.0 \times 10^{-4}$ g/ml on the isolated rabbit uterus.

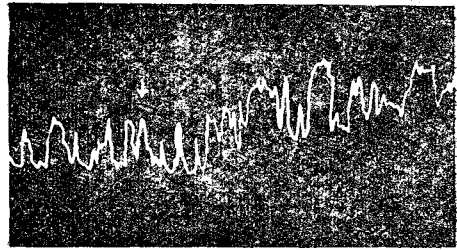


Fig. 20. The effect of Liriodendrin  $1.0 \times 10^{-3}$ g/ml on the isolated rabbit uterus.

B) Liriodendrin 50mg/kg에서는 呼吸에 對한 抑制作用이 없이 暫時 10mmHg의 血壓下降을 招來하였으며 (Fig. 15), 100mg/kg에서는 呼吸抑制와 同時에 50mg/kg에서와 같은 程度의 血壓下降을 招來하였다 (Fig. 16).

#### ⑤ 家兔 摘出子宮에 對한 作用

初妊 分娩을 한 非妊娠 成熟家兔 摘出子宮을 Magnus method<sup>8)</sup>에 따라서 實驗하였다.

A) K.Ex  $4.0 \times 10^{-4}$ g/ml에서는 子宮運動이 減少되었고 (Fig. 17),  $2.0 \times 10^{-3}$ g/ml에서는 運動의 停止를 招來하였다 (Fig. 18).

B) Liriodendrin  $5.0 \times 10^{-4}$ g/ml에서는 別作用이 없었으나 (Fig. 19),  $1.0 \times 10^{-3}$ g/ml에서는 顯著한 運動의 亢進을 招來하였다 (Fig. 20).

## 考 察

Lirioresinol의 NMR spectrum과 liriodendrin의 NMR spectrum을 直接比較하여 그

genuine aglycon의 本態를 論하는 것이 바람직하나 liriodendrin을 적당한 NMR solvent에 溶解시킬 수 없었고, 또한 liriodendrin acetate의 acetyl基들은 furofuran環의 proton signal에 影響을 미치기에는 거리가 먼 glucose 殘基에 結合되어 있으므로 liriodendrin acetate와 liriioresinol의 NMR signal에서 그 furofuran環中の proton signal들을 直接 比較하는 것은 무리가 없는 것으로 생각된다.

## 結 論

海桐皮의 含有成分중 血壓降下法 成分의 移行을 藥物學的인 方法으로 有效性을 追求하여 有效性分의 하나인 liriodendrin을 抽出分離하고 이에 대한 各種理化學的 測定法에 의하여 研究檢討한바 liriodendrin의 genuine aglycon이 liriioresinol B type임을 確定하였다.

끝으로 本實驗을 始終 指導하여 주신 金在百 教授(圓光大學), 金在完 教授(德成女大), Univ. of New South Wales의 Dr. J. Coutney 教授, 標準品을 分讓하여 주신 Dr. E. E. Dickey (Institute of Paper Chemistry Appleton, Wisc. 5491, U. S. A.), 著者が Australia에서 研究할 수 있도록 派遣해 준 政府當局과 fellowship을 주었던 Australia 政府當局에 對하여 眞心으로 感謝를 드리는 바이다.

## 文 獻

1. 林基興, 藥用植物學各論, 207 (1961) 東明社, 서울
2. 申估求, 申氏本草學, 209 (1973) 壽文社, 서울
3. Maule. C., Beitr. Wiss. Botanik., 4, 166 (1900)  
[Dickey. E. E., J. Org. Chem., 23, 179 (1958)]
4. Dickey. E. E., J. Org. Chem., 23, 179 (1958)
5. Pelter. A., J. Chem. Soc., C. 1376 (1967)
6. Pelter. A., Saiton. P., Baber. M., J. Heterocyclic Chem., 3, 191 (1966)
7. Briggs. L. H., Cambie. R. C., Couch. R. A. F., J. Chem. Soc., C, 3042 (1968)
8. Magnus, Pflügers Arch. Bd., 102, 6, 123 (1904)
9. Straube, Arch. F. exper. Path. U. Pharmacol., 198, 79 (1961)
10. Krawkow-Pissenski, Biochem. Zeitschr., 28, 392 (1910)