

I.1. Généralités sur les flavonoïdes

Occupant une place prépondérante dans le groupe des phénols, les flavonoïdes au sens large sont des pigments quasiment universels des végétaux [1]. Leur nombre est très important puisque l'on en connaît plus de 6500 structures qui ont été identifiées [2].

Plus ou moins hydrosolubles, ils sont responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles. C'est le cas notamment des flavonoïdes jaunes dont font partie les chalcones, les aurones et les flavonols jaunes mais aussi des anthocyanosides qui peuvent être de couleur rouge, bleue ou violette. Quand ils ne sont pas directement visibles, ils contribuent à la coloration en jouant le rôle de co-pigments. Ces co-pigments sont notamment des flavones ainsi que des flavonols incolores. Certaines de ces molécules absorbent dans une zone proche de l'ultraviolet. La «coloration» de ces molécules n'est alors perçue que par les insectes qui, étant attirés par ces couleurs, vont permettre la pollinisation des végétaux et assurer ainsi la survie de l'espèce.

Dans la majorité des cas, les flavonoïdes sont présents sous forme glycosylée dans les plantes car la glycosylation a pour effet de les rendre moins réactifs et plus hydrosolubles permettant alors leur stockage dans les vacuoles des cellules épidermiques des fleurs, de l'épiderme et du mésophylle des feuilles, des parenchymes des tiges et racines [4], au niveau desquels ils assurent la protection des tissus contre les effets nocifs du rayonnement solaire. On attribue à ces flavonoïdes d'autres propriétés variées: veinotonique, antitumorale, anti-radicalaire, anti-inflammatoire, analgésique, anti-allergique, antispasmodique, anti-bactérienne, hépatoprotectrice, oestrogénique et/ou anti-oestrogénique, anti-virale etc... Ils sont également connus pour moduler l'activité de plusieurs enzymes ou de récepteurs cellulaires.

I.1.1. Chimie des flavonoïdes

Flavonoïdes (de *flavus*, « jaune » en latin) est le terme générique pour des composés basés sur un squelette à 15 carbones, qui, à son niveau le plus simple, consiste en deux cycles phényles, les cycles A et B, connectés par un pont à trois carbones (structure en C6-C3-C6).

Le pont en C3 entre les cycles A et B est communément cyclisé pour former le cycle C (Figure I.1).

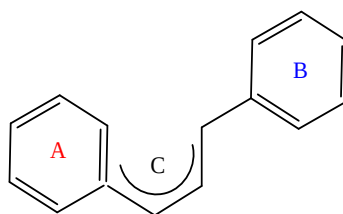


Figure I.1 : Squelette de base des flavonoïdes

I.1.2. Classes de flavonoïdes

Les diverses classes de flavonoïdes diffèrent en fonction de la cyclisation et du degré d'insaturation et d'oxydation du cycle C alors que les composés individuels au sein d'une classe diffèrent par la substitution des cycles A et B. Parmi les nombreuses classes de flavonoïdes présentées, nous citerons les principales : anthocyanes, flavanols, flavones, flavanones, isoflavones et proanthocyanidols [3].

Les flavonoïdes sont souvent hydroxylés en positions 3, 5, 7, 3', 4' et/ou 5'. Un ou plusieurs de ces groupes hydroxyles peuvent être méthylés, acétylés, phénylés ou sulfatés. Dans les plantes, les flavonoïdes sont souvent présents sous forme C- ou O-glycosylés; les formes libres, sans sucres attachés, sont appelées génines. Les O-glycosides, de loin les plus fréquents, portent leurs substituants sur les groupements hydroxyles de la génine, alors que pour les C-glycosides, la liaison se fait directement avec un carbone de la génine, les C-6 et/ou C-8. La formation de la (ou des) liaison(s) hétérosidique(s) est sous la dépendance de transférases très spécifiques [4].

Plus de 80 sucres différents ont été trouvés liés aux flavonoïdes des plantes. Parmi eux, le D-glucose est de loin le monosaccharide le plus courant, d'autres hexoses, le D-galactose et le D-mannose, ainsi que des pentoses, le D-xylose, le L-arabinose et le D-apirose sont fréquents avec le L-rhamnose (seul désoxyhexose) et des acides uroniques (le plus souvent l'acide D-glucuronique). On trouve également des disaccharides (une quarantaine dont les plus courants : le rutinose et le néohesperidose), des trisaccharides (environ 30 espèces) et quelques rares tétrasaccharides. Les sucres peuvent à leur tour être substitués par des groupements acyles tels que le malonate ou l'acétate [5].

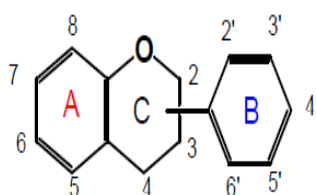


Figure I.2 : Différentes positions du cycle B sur Le cycle C

Dans la position 2, le flavonoïde est appelé flavane.

- Si la position 4 de la flavane porte un groupement carbonyle, le flavonoïde est appelé flavanone.

- Si la liaison C2-C3 dans le squelette de la flavanone est insaturée le composé est nommé flavone.

- Si ce dernier est substitué en position 3 par un groupement hydroxyle, il est désigné par le nom de flavonol.

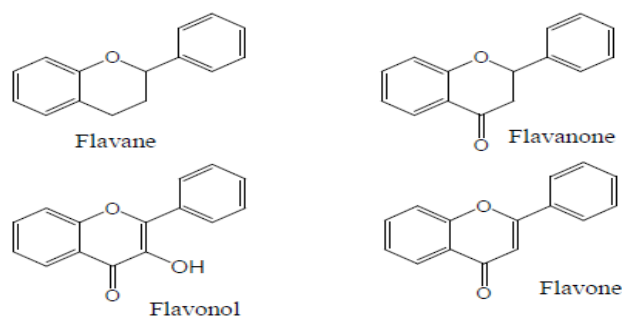


Figure I.3: Structure de base de principaux types de flavonoïdes

Dans la position 3, le flavonoïde est désigné par le terme isoflavane.

- Si la position 4 de l'isoflavane porte un groupement hydroxyle, le composé est désigné par le nom isoflavanol.

- Si la position 4 de l'isoflavane porte un groupement carbonyle, le composé est appelé isoflavanone.

- Si la liaison C2-C3 dans le squelette de l'isoflavanone est insaturée le composé est nommé isoflavone.

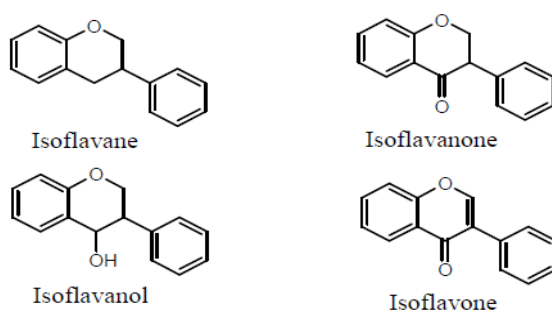


Figure I.4: Structure de base de principaux types d'isoflavonoïdes

Parmi ces différents types de composés isoflavoniques, les plus distribués dans le règne végétal sont les flavones. Ces derniers peuvent être classés en une douzaine de types structuraux différenciés par leur degré d'oxydation et par l'existence d'hétérocycles complémentaires.

Dans la position 4 avec un carbonyle en C-2 et une insaturation entre C-3 et C-4, le composé est dit néoflavone, ce type de composés est également appelé 4-aryl coumarine.

Par ailleurs, selon le degré d'hybridation des carbones de la chaîne en C-3 et le mécanisme de cyclisation de cette chaîne, on distingue d'autres squelettes flavonoïques telles que les chalcones, les dihydrochalcones et les aurones.

La figure I.5 résume les différents groupes et sous groupes dérivés des flavonoïdes

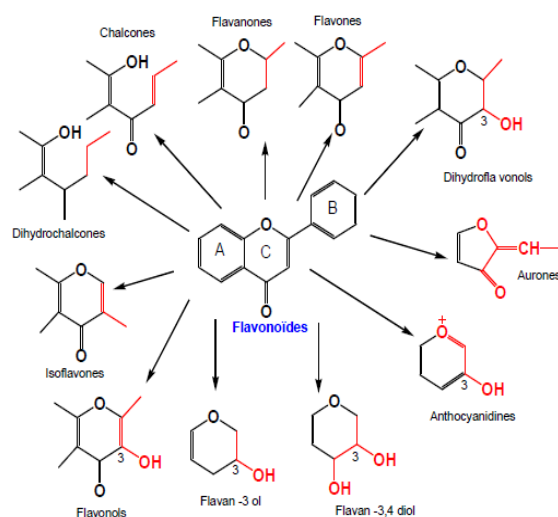


Figure I.5: Représentation des principaux groupes de flavonoïdes

I.2. L'activité antioxydante

L'oxygène moléculaire (O_2) est à la fois toxique et indispensable à la vie. L'Homme ainsi que tous les organismes aérobies le tolèrent car, en contrepartie, ce gaz permet, en tant qu'accepteur final d'électrons au niveau de leur chaîne respiratoire, de stocker de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). L'oxygène permet aussi de faire fonctionner certains systèmes enzymatiques. Toutefois, cette utilisation de l'oxygène entraîne la formation d'espèces chimiques extrêmement réactives que sont les radicaux libres oxygénés. Ces espèces oxygénées réactives (ROS) sont utiles mais peuvent devenir toxiques quand elles sont produites de manière excessive. Cette toxicité peut être aggravée, par la présence de façon naturelle dans l'organisme, de certains ions métalliques tels que le fer et le cuivre. Ces composés peuvent causer des dommages au niveau des «substrats oxydables» : des lipides qui sont un des éléments constitutifs essentiels des membranes cellulaires, des protéines et aussi au niveau des acides nucléiques présents dans la cellule et notamment l'ADN. C'est pour cette raison que notre organisme, lors de son

évolution, a développé en parallèle des systèmes de défense afin de le protéger contre cet effet toxique de l'oxygène [6].

Les défenses cellulaires antioxydantes peuvent être classées en deux types de défenses; les systèmes de défenses primaires et secondaires. Le système de défense primaire est constitué de systèmes enzymatiques spécifiques tels que la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase ainsi que par une grande variété de petites molécules antioxydantes. Le système de défense secondaire est formé, d'une part par des enzymes lipolytiques et protéolytiques qui vont éviter l'accumulation de composés oxydés résultant d'une attaque radicalaire et d'autre part, par les systèmes de réparation de l'ADN [7].

Un antioxydant est toute substance qui, présente à faible concentration par rapport à celle d'un substrat oxydable, retarde ou évite l'oxydation de ce substrat [7].

L'antioxydant peut agir par de nombreux mécanismes différents qui peuvent être l'élimination directe de l'oxygène, le piégeage des espèces oxygénées ou azotées réactives (ROS et NOS), l'inhibition de la formation de ces ROS et NOS, la chélation des ions métalliques nécessaires à la génération des ROS ou la stimulation des défenses antioxydantes endogènes [6].

Parmi les molécules antioxydantes spécialement les «petites» molécules antioxydantes telles les vitamines (α -tocophérol, acide ascorbique, etc...) mais également sur de nombreux composés naturels extraits de plantes, notamment les caroténoïdes, les composés phénoliques dont font partie les acides phénoliques et les flavonoïdes [7, 8].

I.2.1. Relation structure-activité antioxydante des flavonoïdes

Les éléments structuraux nécessaires à l'obtention d'une activité antioxydante optimale ont été établis par plusieurs auteurs [9- 10] (Figure I.6). Il s'agit de :

- La présence d'une fonction catéchol sur le cycle B : La configuration des hydroxyles du noyau B est le paramètre structural le plus significatif de l'activité antioxydante. Les radicaux phénoxy sont stabilisés par la présence d'un hydroxyle en *ortho* de celui qui a cédé son atome d'hydrogène. En effet, cette stabilité résulte de la délocalisation de l'électron non apparié et de la formation d'une liaison hydrogène.

- La présence d'un motif enone dans le cycle C.

La double liaison entre C2 et C3 et la fonction carbonyle en C4 permet une délocalisation électronique stabilisante du radical phénoxy.

- La présence de groupement hydroxyle en position 3.

La glycosylation ou la méthylation de l'hydroxyle en position 3 des flavonols conduit à une diminution importante de l'activité antioxydante. Cet effet est moins marqué lorsque les autres groupements phénoliques sont substitués. La présence d'un groupement hydroxyle en position 3 renforce donc les propriétés antioxydantes dans le cas où le cycle C est insaturé. La présence d'un groupe hydroxyle en position 5 peut aussi contribuer à l'effet antioxydant dans le cas des isoflavones [11].

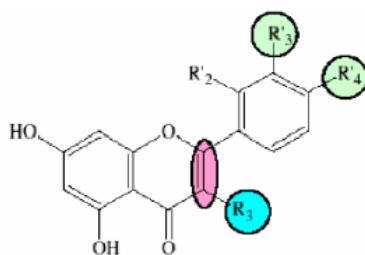


Figure I.6: Eléments essentiels pour l'activité anti-oxydante des flavonoïdes

I.3. Les flavonoides isolés du genre *Chrysanthemum*

I.3.1. Description botanique du genre *Chrysanthemum*

Le genre *Chrysanthemum* appartient à la famille des Astéracées qui constitue l'une des plus vastes familles du règne végétal avec de 900 genres et au moins 20 000 espèces [12]. Ce genre comprend près de 200 espèces de plantes arbustives originaires des zones tempérées et subtropicales de l'hémisphère [13]. Quezel et Santa (1963) [14] considèrent que 15 espèces appartenant à ce genre sont distribuées en Algérie :

C. clausonis (Pomel) Batt., *C. coronarium* L., *C. deserticum* (Murb.) Batt. et Trab., *C. fontanesii* (Boiss. et Reut.) Q. et S., *C. fuscum* Desf., *C. grandiflorum* (L.) Batt., *C. gyanum*, *C. macrocarpum* Coss. et Kral., *C. macrotum* (D. R.) Ball., *C. maesii*, *C. multicaule*, *C. myconis* L., *C. segetum* L., *C. trifurcatum* (Desf.) Batt. et Trab., *C. viscido-hirtum*.

I.3.2. Activités biologiques des espèces *Chrysanthemum*

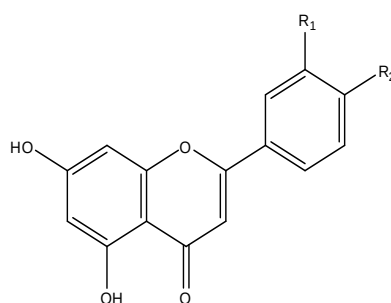
Les activités biologiques des espèces *Chrysanthemum* sont aussi variées que le sont leurs métabolites secondaires (sesquiterpènes lactones, flavonoïdes etc...). Citons par exemple l'activité antimicrobienne (*C. anethifolium*) [15], anti-tumorale (*C. boreale* M.) [16] antivirale (*C. cinerarefolium* vis.) [17], anti-inflammatoire (*C. indicum* L.) [18] et antioxydante (*C. balsamita tanacetoides*) [19] etc...

Les flavonoïdes isolés d'espèces *Chrysanthemum* sont dressés dans les tableaux (I.1- I.4).

Tableau I.1. : Flavones aglycones isolées du genre *Chrysanthemum*

Flavones	Structure	Espèce	Référence
Acacétine	1a	<i>C. boreale</i>	[20]
		<i>C. morifolium</i>	[21]
		<i>C. morifolium</i> Ram.	[22]
		<i>C. zawadskii</i>	[23]
Apigénine	1b	<i>C. boreale</i>	[20]
		<i>C. cinerariaefolium</i>	[24]
		<i>C. coronarium</i>	[25]
		<i>C. morifolium</i>	[26]
		<i>C. morifolium</i> Ram.	[27]
		<i>C. vulgare</i> (L.) Bernh.	[28]
Chrysine	1c	<i>C. morifolium</i>	[29- 31]
Chrysoériol	1d	<i>C. coronarium</i>	[32, 21]
Diosmétine	1e	<i>C. morifolium</i> Ram.	[27]
Lutéoline	1f	<i>C. boreale</i>	[20]
		<i>C. cinerariaefolium</i>	[24, 33]
		<i>C. coronarium</i>	[25, 28]
		<i>C. morifolium</i>	[21, 34]
		<i>C. morifolium</i> Ram.	[27]
		<i>C. segetum</i>	[25]
		<i>C. vulgare</i> (L.) Bernh.	[28]

Structure	R ₁	R ₂
1a	H	OMe
1b	H	OH
1c	H	H
1d	OMe	OH
1e	OH	OMe
1f	OH	OH

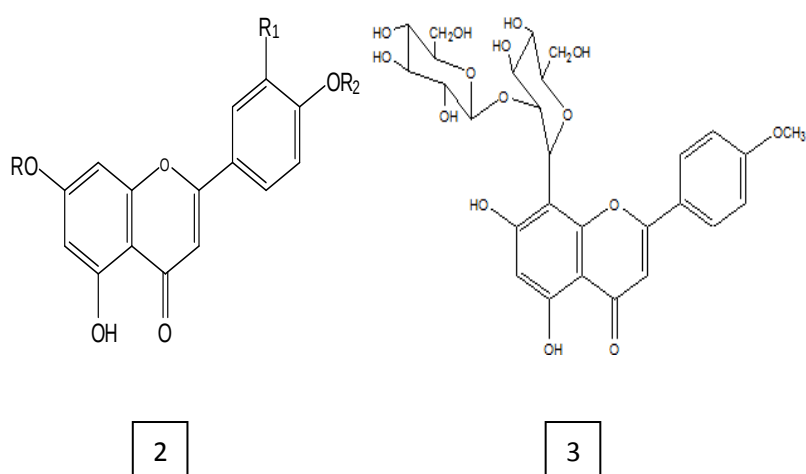


1

Tableau I.2. : Flavones glycosides isolées du genre *Chrysanthemum*

Flavones	Structure	Espèce	Référence
7-O-glucoside acacétine	2a	<i>C. morifolium</i>	[35, 36]
		<i>C. morifolium</i> Ram.	[37]
7-O-galactoside acacétine	2b	<i>C. indicum</i>	[38]
		<i>C. morifolium</i>	[29, 30]
7-O-rutinoside acacétine (Linarine)	2c	<i>C. arcticum</i>	[39]
		<i>C. boreale</i>	[20]
		<i>C. zawadskii</i>	[23]
7-O-glucoside apigénine	2d	<i>C. balsamita</i>	[40]
		<i>C. morifolium</i>	[35, 36, 41]
		<i>C. morifolium</i> Ram.	[27, 37]
		<i>C. vulgare</i> (L.) Bernh.	[28]
7-O-glucoronide apigénine	2e	<i>C. cinerariaefolium</i>	[24, 33]
		<i>C. coronarium</i>	[32]
		<i>C. leucanthemum</i>	[42]
		<i>C. morifolium</i>	[54]
7-O-β-D-(4'-caffeoyle) glucuronide apigénine	2f	<i>C. morifolium</i>	[54]
7-O-glucoside diosmétine	2g	<i>C. morifolium</i>	[35]
		<i>C. morifolium</i> Ram.	[27]
7-O-β-glucuronide diosmétine	2h	<i>C. morifolium</i> L.	[33]
7-O-glucuronide eriodictyol	2i	<i>C. morifolium</i>	[44]

7-O-glucoside lutéoline	2j	<i>C. balsamita</i>	[40]
		<i>C. coronarium</i>	[42]
		<i>C. coronarium</i> L.	[32]
		<i>C. boreale</i>	[45]
		<i>C. indicum</i> L.	[45]
		<i>C. lavendulaefolium</i>	
		<i>C. morifolium</i>	[34, 35, 41]
		<i>C. morifolium</i> Ram.	[27, 37]
		<i>C. segetum</i> L.	[32]
7-O- glucuronide lutéoline	2k	<i>C. coronarium</i> L.	[32]
		<i>C. morifolium</i> L.	[33]
7-rutinosides lutéoline	2l	<i>C. coronarium</i>	[32]
4'-méthylapigénine 8 (2"glucosyl) C-glucoside	3	<i>C. viscidum</i>	[46]

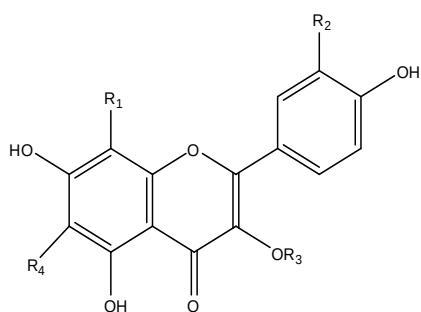


Structure	R	R ₁	R ₂
2a	Glc	H	Me
2b	Gal	H	Me
2c	Rha-Glc	H	Me
2d	Glc	H	H
2e	Glur	H	H
2f	4'-Caffeoyl- Glur	H	H
2g	Glc	OH	Me
2h	Glur	OH	Me
2i	Glur	OH	OH
2j	Glc	OH	H
2k	Glur	OH	H
2l	Rha-Glc	OH	H

Tableau I.3: Flavonols aglycones isolés du genre *Chrysanthemum*

Flavonols	Structure	Espèce	Référence
Gossypétine	4a	<i>C. segetum</i> L.	[47]
Isorhamnétine	4b	<i>C. leucanthemum</i>	[48]
		<i>C. nankingens</i>	[49]
Jacéidine	4c	<i>C. cinerariaefolium</i>	[24]
Kaempférol	4d	<i>C. leucanthemum</i>	[48]
		<i>C. nankingense</i>	[49]
		<i>C. segetum</i>	[25]
Patulétine	4e	<i>C. leucanthemum</i>	[47]
		<i>C. sensus stricto</i>	[42]
Quercétagétine	4f	<i>C. coronarium</i>	[50]
		<i>C. coronarium</i> L.	[47]
		<i>C. segetum</i> L.	[47]
		<i>C. sensus stricto</i>	[42]
6-méthoxy quercétagétine	4g	<i>C. coronarium</i> L.	[47]
3'-méthoxy quercétagétine	4h	<i>C. coronarium</i>	[32]
		<i>C. coronarium</i> L.	[47]
3,6-diméthoxy quercétagétine	4i	<i>C. cinerariaefolium</i>	[33]
6, 3'-diméthoxy quercétagétine	4j	<i>C. coronarium</i> L.	[47]
Quercétine	4k	<i>C. cinerariaefolium</i>	[33]

Quercétine	4k	<i>C. Leucanthemum</i>	[48]
		<i>C. morifolium</i>	[21]
		<i>C. morifolium</i> Ram.	[51]
		<i>C. nankingense</i>	[49]
3-méthoxy quercétine	4l	<i>C. coronarium</i>	[25]
3'-méthoxy quercétine	4m	<i>C. segetum</i>	[25]
Spinacétine	4n	<i>C. leucanthemum</i>	[48]

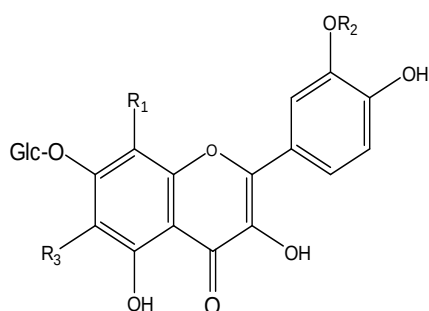


4

Structure	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
4a	OH	OH	H	H
4b	H	OMe	H	H
4c	H	OMe	Me	OMe
4d	H	H	H	H
4e	H	OH	H	OMe
4f	H	OH	H	OH
4g	H	OH	H	OMe
4h	H	OMe	OH	OH
4i	H	OH	OMe	OMe
4j	H	OMe	H	OMe
4k	H	OH	H	H
4l	H	OH	Me	H
4m	H	OMe	H	H
4n	H	OMe	H	OMe

Tableau I.4. : Flavonols glycosides isolés du genre *Chrysanthemum*

Flavonols	Structure	Espèce	Référence
7-glucoside gossypétine	5a	<i>C. segetum</i>	[52]
7-glucoside patulétine	5b	<i>C. carinatum</i> Schousbeo.	[32]
		<i>C. nivellei</i> Maire.	
		<i>C. viscidohirtum</i> (Schott) Thellung.	
7-glucoside quercétagétine	5c	<i>C. coronarium</i> L.	[32]
		<i>C. nivellei</i> Maire.	
		<i>C. segetum</i> L.	
		<i>C. viscidohirtum</i> (Schott) Thellung	
7-glucoside-3'-méthoxy quercétagétine	5d	<i>C. coronarium</i>	[42, 53]
7-glucoside quercétine (quercimeritrine)	5e	<i>C. boreale</i>	[45]
		<i>C. carinatum</i> Schousbeo	[32]
		<i>C. coronarium</i>	[52]
		<i>C. coronarium</i> L.	[32]
		<i>C. indicum</i> L.	[45]
		<i>C. lavendulaefolium</i> .	[45]
		<i>C. nivellei</i> Maire	[32]
		<i>C. segetum</i>	[27, 50, 52]
		<i>C. segetum</i> L.	[32]
		<i>C. sensus stricto</i>	[42]
		<i>C. viscidohirtum</i> (Schott) Thellung	[32]



5

Structure	R ₁	R ₂	R ₃
5a	OH	H	H
5b	H	H	OMe
5c	H	H	OH
5d	H	Me	OH
5e	H	H	H

Références bibliographiques

- 1-Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., Paganga, G. 1996.** Free Radical Biol. Med. 20 (7): 933-956.
- 2-Harborne, J.B., Baxter, H. Eds. 1999.** The handbook of natural flavonoids. Vol.1, John Wiley and Sons, Chichester.
- 3-Harborne, J.B., 1988.** The flavonoids, Advances in research since 1980. Chapman and Hall.London.
- 4-Bruneton, J., 1999.** Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. Lavoisier Technique et Documentation. Paris.
- 5-Hollman, P.C.H., Arts, I.C.W., 2000.** J. Sci and Food. Agric. 80(7): 1081-1093.
- 6-Halliwel, B., 1997.** Adv. Pharmacol., 38: 3-20.
- 7-Halliwel, B., Aeschbach, R., Löliger, J., Aruoma, O.I., 1995.** Food. Chem. Toxicol., 33(7) : 601-617.
- 8- Bruneton, J., 1999.** Pharmacognosie, Phytochimie, plantes médicinales, (3ème ed.), Editions médicales internationales, éditions Tec et Doc.
- 9- Van Acker, S. A. B. E., Van Den Berg, D. j., Tromp, M. N. J. L., Griffioen D. H., Van Bennekom, W. P., Van Der Vijgh, W. J. F., Bast, A. 1996.** Free Radic. Biol. Med. 20, (3): 331-342.
- 10- Aliaga, C., Lissi A. E.2004.** Can. J. Chem. 82: 1668-1673.
- 11- Heim, K. E., Tagliaferro, A. R., Bobilya, D. J. 2002.** J. Nutri. Biochem. 13, (10): 572-584.
- 12- Aeschimann, D., Lauber, K., Moser, D. M., Theurillat, J. P., 2004.** Flora alpina. Belin, Paris,
- 13- Ozenda, P., Hunbert, H., 1958.** La flore du Sahara Septentrional et Cenral, 437-438.
- 14- Quezel, P., Santa, S., 1963.** La nouvelle flore de l'Algérie et des régions Désertiques Méridionales, tome II, édition C.N.R.S. Paris, 982-988.
- 15- Mitscher, L., A., Leu, R. P., Bathala, M. S., Wu, W. N., Beal, J. L., White. R. Coll., 1972.** Pharmacology. Lloydia, 35(2): 157-166.
- 16- Lee, J. R., Yang. M. S, Jang. D. S., Ha, T. J., Park, K. M., Lee, C. H., Kho, Y. H., Park, K. H., 2001.** Planta Medica, 67(6): 585-587.
- 17- Stanberry, L. R., Bernstein, D. I., Myers, M. G., 1986.** Antiviral Research. 6(2): 95-102.

- 18- Mou, L. Y., Zhu, L. Y., Lin, Z. Y., Liang, X. T., 2001. J. of Asian Nat. Prod. Res., 3(2): 103-116.
- 19- Bandoniene, D., Pukalskas, A., Venskutonis, P. R., Gruzdiene, D., 2000. Food Research International, 33(9): 785-791.
- 20- Shin, K. H., Kang, S.S., Seo, E. A, Shin, S.W., 1995. Arch. of Pharm. Res., 18 (2): 65-8.
- 21- Miyazawa, M., Hisama, M. 2003. Biosci., Biotech., and Biochem., 67(10): 2091-2099.
- 22- Harborne, J. B., 1967. Comparative Biochemistry of the flavonoids. Academic Press. New York p 40.
- 23- Singh, R. P., Agrawal, P., Yim, D., Agarwal, C., Agarwal, R., 2005. Carcinogenesis, 26(4): 845-854.
- 24- Sashida, Y., Nakata, H., 1983. Phytochemistry, 22(5): 1219-1222.
- 25- Valant, V.K. M., Wollenweber, E., Faure, R., Gaydou, E., 2003. Biochemical Systematics and Ecology, 31: 545-548
- 26- Miyazawa, M., Hisama, M., 2003. Biosci., Biotech., Biochem., 67(10): 2091-2099.
- 27- Lingyun, J., Qishi, S., Shunwang, H., 2003. Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi, 13(3): 159-161.
- 28- Khalifa, A., Abdallah, O., M., Mesbah, M.K., 1991. Bulletin of the Faculty of Pharmacy 29(3): 63-66.
- 29- Wang, H. K, Xia, Y. Yang, Z. Y., Natschke, S. L. M., Lee, K. H., 1998. Adv. Exp. Med. Biol. 439: 191-225
- 30- Hu, C. Q., Chen, K., Shi, Q., Kilkuskie, R. E., Cheng, Y. C., Lee, K. H., 1994. J. Nat. Prod., 57(1): 42-51.
- 31- Lee, K. H., 1996. Book of Abstracts, American Chemical Society.
- 32- Harborne, J. B., Heywoode, V. H., Saleh, N. A. M., 1970. Phytochemical Unit. Phytochemistry, 9 (9) : Pages 2011-2017.
- 33- Glennie, C. W, Harborne, J. B. 1972. Pyrethrum Post 1972, 11(3): 82-4.
- 34- Hu, B., Jiang, H., Yang, J., Zeng, S., 2004. Zhejiang Daxue Xuebao, Yixueban, 33(1): 29-32.
- 35- Asen, S., Stewart, R. N., Norris, K. H., 1975. Phytochemistry, 14 (5-6): 1443-1444.
- 36- Liu, J., Wu, D., Wang, L., Liu, J., Wang, J., 2001. Zhongcaoyao, 32(4): 308-310.
- 37- Liu, J., Shen, Q., Liu, J., Wu, D., Wang, J., 2001. Zhongguo Zhongyao Zazhi, 26(8): 547-548.
- 38- Chatterjee, A., Sarkar, S., Saha, S. K., 1981. Phytochemistry, 20(7): 1760-21.
- 39- Plouvier, V., 1966. Sciences Naturelles, 262(12) : 1368-1371.

- 40- Wolbis, M., 1981. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 38(6) : 705-710.
- 41- Arisawa, M., Ishiwari, Y., Nakaoki, T., Sekino, S., Takakuwa, T., 1969. *Shoyakugaku Zasshi*, 23(2): 49-52.
- 42- Harborne, J. B, Heywood, V. H., Saleh, N. A. M., 1970. *Phytochemistry*, 9 (9): 2011-2017.
- 43- Beninger, C. W., Hall, J. C., 2005. *Biochem. Syst. and Ecol.* 33 (2): 103-111.
- 44- Beninger, C. W, Abou-Zaid, M. M., Kistner, A. L., Hallett, R. H., Iqbal, M. J., Grodzinski, B, Hall, J .C., 2004. *J. Chem. Ecol.*, 30(3): 589-606.
- 45- He, Y., Li, R., Shen, L., 1982. *Beijing Yixueyuan Xuebao*, 14(3): 259-261.
- 46- Khallouki, F., Hmamouchi, M., Younos, C., Soulimani, R., Bessiere, J. M., Essassi, E. M. 2000. *Phytoterapia*, 71(5): 544-546.
- 47- Harborne, J. B., Heywood, V. H., King, L., 1976. *Biochem. Syst. Ecol.*, 4: 1- 4.
- 48- Wilcox, B. H. R., 1984. *Biochem. System.Ecol.* 12(4): 357-361.
- 49- Weng, D., Wang, H., Weng, J., 2001. *Taowu Shengwu Jishu*, 8(3): 167-169.
- 50- Anyos, T., Steelink, C., 1960. *Archives of Biochem. Biophys.*, 90, 63.
- 51- Jia, L., Sun, Q., Huang, S., 2003. *Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi*, 13(3): 159-161.
- 52- Giwman, T. A., Strrlink, C., 1957. *J. Organic Chemistry*, 22: 946.
- 53- Jurd, L., 1962. *Chemistry of Flavonoid Compounds*. Pergamon Press, Oxford, p 126.
- 54- Nam, S. H., Choi, S. D., Jang, D. S., Choi, S. U., Yang, M. S., 1997. *Han'guk Sikip'um Yongyang kwahak Hoechi*. 26 (1) : 144- 147.