

キク科植物のセスキテルペノイドの分子構造解析学的研究

菊地 正雄, 八百板康範

Molecular Structural Analysis of Sesquiterpenoids from Plants of the Family Compositae

Masao KIKUCHI and Yasunori YAOITA

(Received November 20, 2009)

はじめに

セスキテルペノイドは、イソプレレン単位3個より構成された炭素数15個のテルペノイドであり、farnesyl diphosphate (FPP) を前駆体として生合成される天然物である。テルペノイドのなかでも構造の多様性に富み、FPPの閉環によって生じるカルボカチオンを経て、分子内二重結合の攻撃による閉環反応や隣接位の水素原子の移動、Wagner-Meerwein転位などを伴って様々な環骨格へと誘導される。¹⁾ セスキテルペノイドは、植物、昆虫、菌類、海洋生物など広い範囲に存在しており、生物活性をもつものが多い。例えば、回虫駆除薬の α -santonin,²⁾ 抗腫瘍活性を有する vernolepin,³⁾ 抗胃潰瘍作用や肝障害抑制作用を有する β -eudesmol⁴⁾ などが知られている (Fig. 1)。また、香料の原料としても重要であり、その一例として、グレープフルーツ (*Citrus paradisi*) の精油から得られる nootkatone などが知られている (Fig. 1)。⁵⁾

このように、セスキテルペノイドは生物活性の面から興味を持たれる化合物であるが、これらは構造が類似していることから、その分離、精製が困難であったため詳細な検討がなされていなかった。このような観点から著者らは、近年発達してきた最新の

分離分析法や二次元 NMR 法を中心とした各種スペクトル分析法を駆使することにより、主にキク科植物から多数の新規セスキテルペノイドを単離し、それらの化学構造を明らかにしてきた。本稿では、著者らがこれまでに行ってきた新規セスキテルペノイドの分子構造解析学的研究について、Fig. 2 に示す環骨格に分類される化合物を中心に、それらの化学構造上の特徴について概説する。

1) Eremophilane 型セスキテルペノイド

フキ (*Petasites japonicus* MAXIM.) は日本、朝鮮及び中国の山野、路傍に広く分布するキク科 (Compositae) の多年生草本である。フキノトウと称される花茎は食用に供されており、また、根茎は中国において蜂斗菜 (ホウトサイ) と称し、扁桃炎、打撲傷及び毒蛇による咬傷の治療に用いられる。著者らは、フキノトウの精油成分に関する研究⁶⁻⁹⁾ を契機として、引き続きフキの根茎のセスキテルペノイド成分について検討を行った。¹⁰⁻¹²⁾ その結果、eremophilane 型セスキテルペノイドに分類される 6β -angeloyloxy- $3\beta,8\beta$ -dihydroxyeremophil-7(11)-en-12,8 α -olide (1) 及び 6β -angeloyloxy- $3\beta,8\alpha$ -dihydroxyeremophil-7(11)-en-12,8 β -olide (2) をアセチル化体 (1a 及び 2a) として単離することができた (Fig. 3)。¹³⁾ これらは eremophilane 骨格の8位及び12位間で α, β -不飽和- γ -ラクトン環を形成した化合物であり、一般に eremophilenolide と称される。この eremophilenolide の化学構造上の特徴は、8位の置換基の立体配置によって A 環及び B 環で示される *cis*-デカリン部分の立体配座が大きく変化する点である。すなわち、8位の置換基が β 配置のとき *cis*-デカリン環は steroidal conformation をとり、 α 配置のときは non-steroidal conformation をとるというものである。Naya らは、絶対構造既知の 8β -methoxyeremophilenolide 誘導体及びその8位のエ

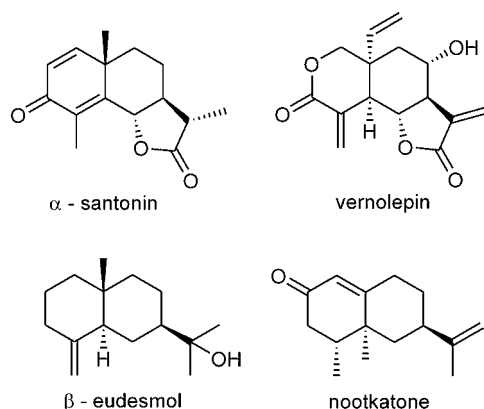


Fig. 1. Structures of Representative Sesquiterpenoids

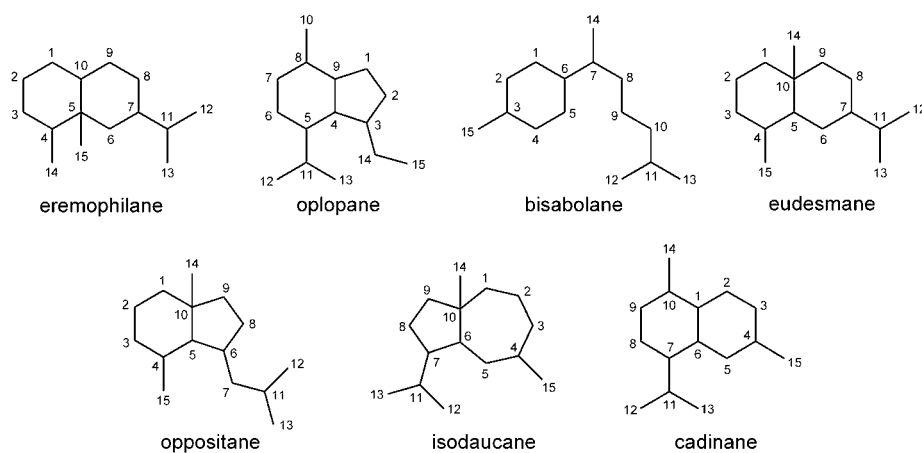


Fig. 2. Carbon Skeletons of Sesquiterpenoids

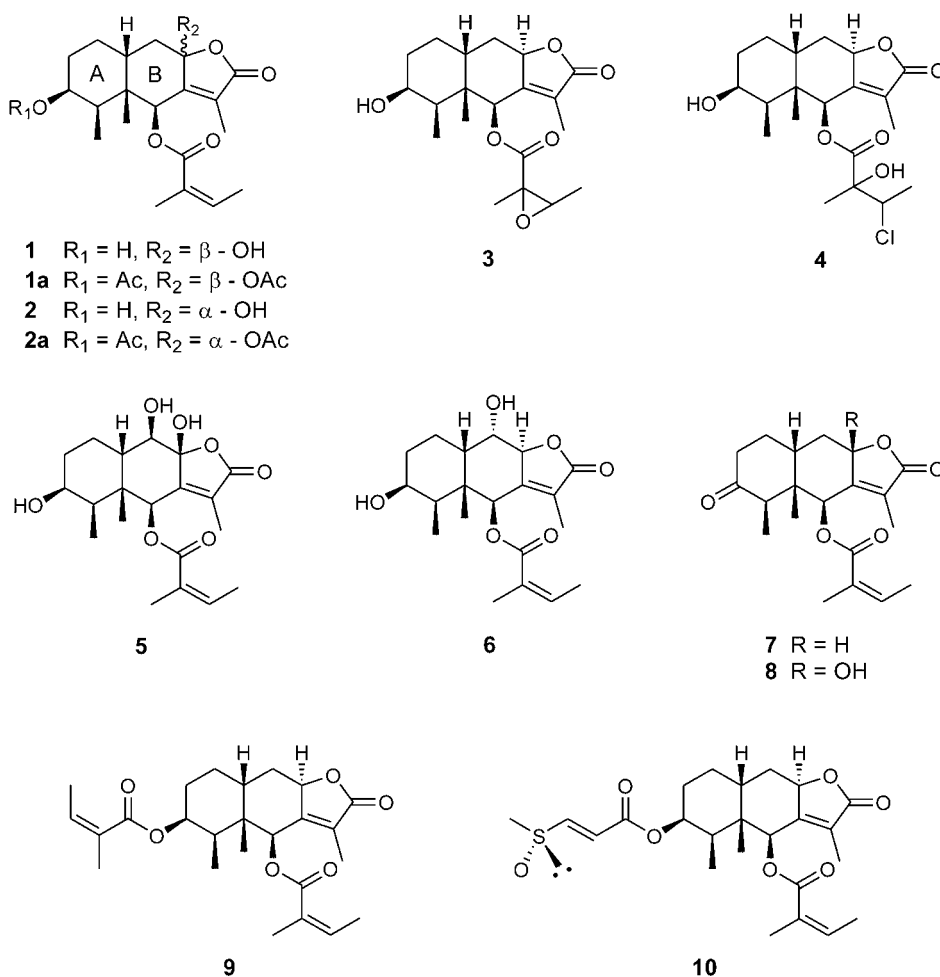


Fig. 3. Structures of Compounds 1 – 10

ピマーの立体構造とスペクトルの関連性について報告しており,^{14,15)} これは eremophilanolide 誘導体の構造決定に利用されている. すなわち, ^1H-NMR スペクトルにおいて 8β -methoxy 体の 14 位の二級メチル基は, 15 位の三級メチル基のそれよりも高磁

場にシフトし, $8a$ -methoxy 体においてこの関係は逆になる. $8a$ -Methoxy 体は, 13 位のメチル基と $6a$ 位の水素との間にホモアリルカップリング ($J = 1.0 - 1.8$ Hz) が認められるが, 8β -methoxy 体では認められない. 8β -Methoxy 体の比旋光度の符号はプ

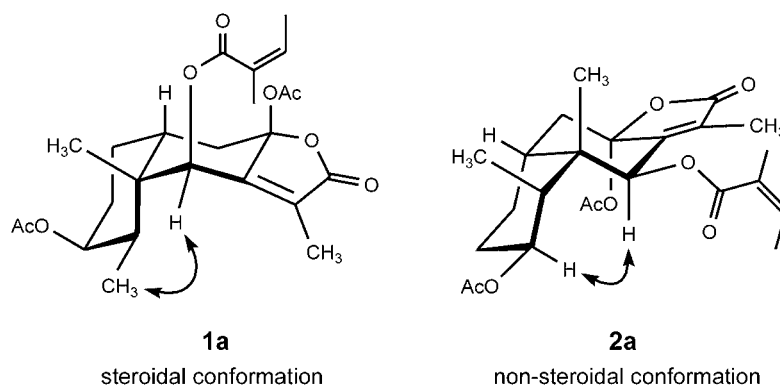


Fig. 4. Conformation and NOEs (Full-Line Arrows) of Compounds **1a** and **2a**

ラスを示し, 8α -methoxy 体はマイナスを示す, というものである. これらを適用すると化合物 **1a** は steroidal conformation をとり, 化合物 **2a** は non-steroidal conformation をとることが明らかとなった (Fig. 4). このことは, nuclear Overhauser effect correlation spectroscopy (NOESY) スペクトルにおいて, 各々の立体配座に特徴的な nuclear Overhauser effect (NOE) が観察されることから支持される (Fig. 4).

更に, フキの根茎からは 6β -epoxyangeloyloxy- 3β -hydroxyeremophil-7(11)-en-12,8 β -olide (**3**) や 6β -(3'-chloro-2'-hydroxy-2'-methylbutyloxy)- 3β -hydroxyeremophil-7(11)-en-12,8 β -olide (**4**) のようにアシル基として epoxyangeloyl 基, 3'-chloro-2'-hydroxy-2'-methylbutyryl 基を有する化合物を単離することができた (Fig. 3).¹⁶⁾ このうち, 化合物 **4** は分子内に塩素を有しているが, これは電子イオン化 (EI)-MS における分子イオンピークの強度比よりその存在が明らかとなった. また, 9 位に水酸基を有する 6β -angeloyloxy- $3\beta,8\beta,9\beta$ -trihydroxyeremophil-7(11)-en-12,8 α -olide (**5**) 及び 6β -angeloyloxy- $3\beta,9\alpha$ -dihydroxyeremophil-7(11)-en-12,8 β -olide (**6**),¹⁶⁾ 3 位にカルボニル基を有する 6β -angeloyloxy-3-oxoeremophil-7(11)-en-12,8 α -olide (**7**) 及び 6β -angeloyloxy- 8β -hydroxy-3-oxoeremophil-7(11)-en-12,8 α -olide (**8**)^{17,18)} を単離し, それらの化学構造を決定した (Fig. 3). 一方, 3 位及び 6 位にアシル基を有する $3\beta,6\beta$ -diangeloyloxyeremophil-7(11)-en-12,8 β -olide (**9**)¹³⁾ 及び 6β -angeloyloxy- 3β -[(*R,E*)-3'-methylsulphinylacryloyloxy]-eremophil-7(11)-en-12,8 β -olide (**10**)¹⁹⁾ を得ることができた (Fig. 3). このうち, 化合物 **10** は (*R,E*)-3-methylsulphinylacryloyl

基を有する eremophilanolide 誘導体の最初の例であり, そのスルフィニル基の絶対配置は円二色性 (CD) スペクトルにより決定した.²⁰⁾

著者らは, フキの根茎の成分について更に詳細な検討を行った. その結果, 分子内に五員環ヘミアセタールを有する ($15R$)- 6β -angeloyloxy- $3\beta,15$ -epoxy- $9\beta,15$ -dihydroxyeremophil-7(11)-en-12,8 α -olide (**11**),²¹⁾ eremophilane 骨格の 8 位及び 9 位間の結合が開裂した secoeremophilane 型セスキテルペノイドの ($6S^*$)- 6 -angeloyloxy- $3\beta,12\xi$ -dihydroxy- 9 -nor- 10 -oxo- $8,9$ -secoeremophil-7(11)-en- $8,12$ -olide (**12**) 及び ($6S^*$, $9S^*$)- 6 -angeloyloxy- $3\beta,9$ -epoxy- 12ξ -hydroxy- 9 -methoxy- $8,9$ -secoeremophil-7(11)-en- $8,12$ -olide,²²⁾ eremophilanolide の α, β -不飽和- γ -ラクトン環が開裂した 3β -hydroxy- 8 -oxoeremophil- 6 -en- 12 -oic acid methyl ester (**14**)¹⁶⁾ など, 多彩な骨格構造を有する化合物の存在を明らかにすることができた (Fig. 5). また, eremophilane 骨格の炭素数が 1 個減少したノルセスキテルペノイドである eremopetasidione (**15**), 2 個減少したジノルセスキテルペノイドである eremopetasinorol (**16**), epoxyeremopetasinorol (**17**), eremopetasinorone A (**18**) 及び eremopetasinorone B (**19**) を単離し, それらの化学構造を決定した (Fig. 5).^{19,23)} このうち, 化合物 **15** については Liao らにより全合成が行われ, その立体化学構造が確認された.^{24,25)} また, 化合物 **18** 及び **19** は互いに 12 位の二級メチル基に関するエピマーの関係にあるが, 両者の NOE 差スペクトルを検討したところ, シクロヘキサノン環の立体配座が反転していることが確認された (Fig. 6). これらの化合物の絶対構造については, 分子内に六員環ケトンを有していることから CD スペクトルにおけるオクタント則²⁶⁾ を適

用した. すなわち, 化合物 **18** は 290.5 nm に 3 位のカルボニル基に由来する負のコットン効果 ($\Delta\epsilon: -6.08$) が認められ, また, 化合物 **19** は 292.5 nm に正のコットン効果 ($\Delta\epsilon: +0.55$) が認められることから, それらの絶対構造が明らかとなった.¹⁹⁾ 一方, 化合物 **16** 及

び **17** については, **16** をメタノール中 H_2O_2 -NaOH で処理することにより **17** が得られたこと, 並びに, **16** を *n*-ヘキサン中 pyridinium chlorochromate (PCC)- Al_2O_3 で処理することにより **18** が得られたことから, それらの絶対構造が確定された (Fig. 7).¹⁹⁾

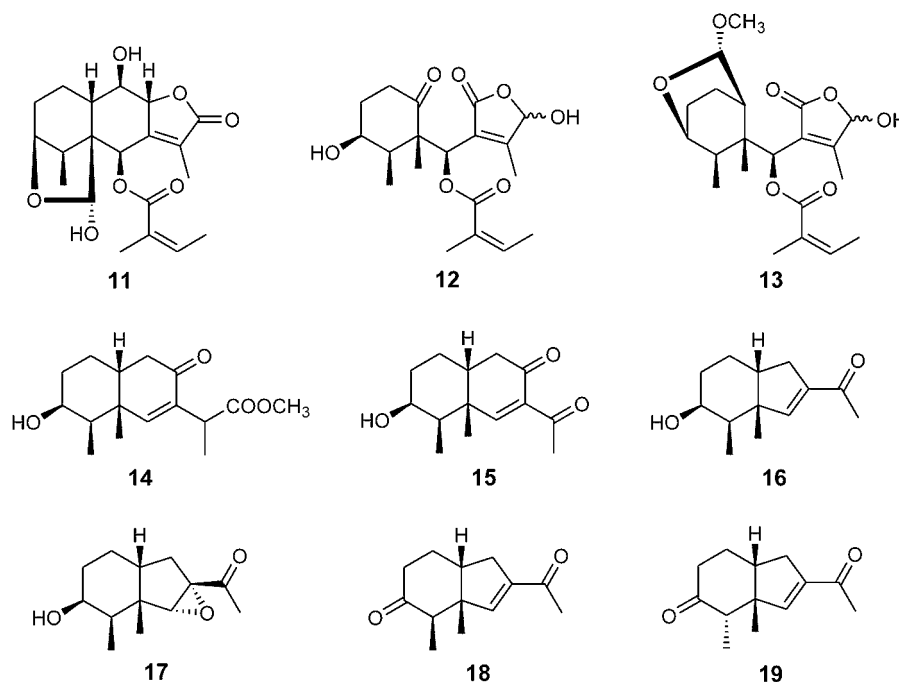


Fig. 5. Structures of Compounds 11 – 19

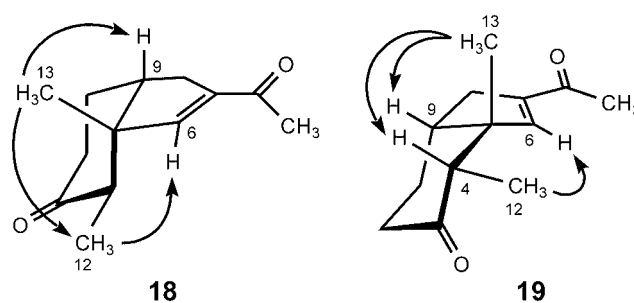


Fig. 6. NOEs (Full-Line Arrows) Detected for Compounds **18** and **19**

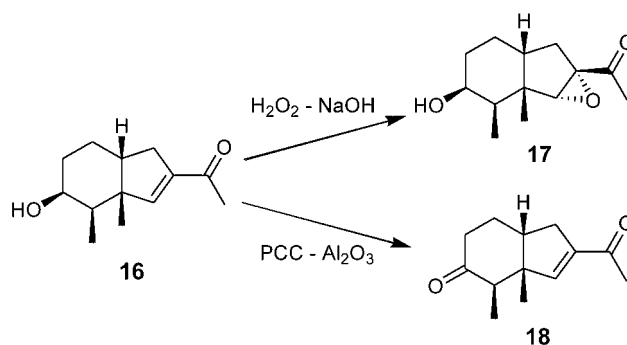


Fig. 7. Chemical Correlations of Compound **16** to Compounds **17** and **18**

2) Oplopane 型セスキテルペノイド

フキタンポポ (*Tussilago farfara* L.) は中国, シベリア, インドの西ヒマラヤ, カシミールからクマオン及びアフリカ北部などに自生するキク科の多年生草本である。本植物の未開の花頭を乾燥したものを款冬花 (カントウカ) と称し, 中国やヨーロッパにおいては古くから鎮咳, 去痰の目的で用いられる。著者らは, 款冬花の化学成分について検討を行い, ²⁷⁻²⁹⁾ oplopane 型セスキテルペノイド³⁰⁾ の 14(*R*)-hydroxy-7 β -isovaleroyloxyoplop-8(10)-en-2-one (**20**) を単離し, その化学構造を明らかにした (Fig. 8).³¹⁾ また, $\Delta^{3(14)}$ 構造を有する 7 β -seneciocyloxyoplopa-3(14)Z,8(10)-dien-2-one (**21**), 7 β -(4-methylseneciocyloxy)oplopa-3(14)*E*,8(10)-dien-2-one (**22**) 及び 1 α ,7 β -di(4-methylseneciocyloxy)oplopa-3(14)Z,8(10)-dien-2-one (**23**) を得ることができた (Fig. 8).³²⁾ これらの化合物の幾何異性体の区別には ¹H-NMR スペクトルが用いられる。³³⁾ 更に, tussilagolactone (**24**) と命名した分子内に δ -ラクトン環を有する化合物を見だし, その構造を決定した (Fig. 8).³⁴⁾

3) Bisabolane 型セスキテルペノイド

著者らは, 款冬花のセスキテルペノイド成分について更に検討を行った。その結果, bisabolane 型セスキテルペノイドの (1*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-1-acetoxy-8-angeloyloxy-3,4-epoxy-5-hydroxybisabola-7(14),10-dien-2-one (**25**) を単離し, その化学構造を明らかにすることができた (Fig. 9).³¹⁾ 本化合物のアセチル化体 (**26**) は Ryu らにより款冬花の成分として報告されているが,³⁵⁾ シクロヘキサノン環上の置換基の

絶対配置が未決定であった。そこで, 化合物 **25** を無水酢酸-ピリジンにより化合物 **26** へと導き, 各種スペクトルデータ並びに比旋光度を文献値と比較することによりその絶対構造を決定した。³¹⁾

次に, 著者らはキク科植物のセスキテルペノイド成分研究の一環として,³⁶⁻⁴⁰⁾ メタカラコウ (*Ligularia*) 属の植物であるマルバダケブキ (*L. dentata* HARA) の根について検討を行った。⁴¹⁾ その結果, (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-2,8-diangeloyloxy-1,3,5-trihydroxybisabola-7(14),10-dien-4-one (**27**), (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*,6*R*)-5-acetoxy-2,8-diangeloyloxy-1,3-dihydroxybisabola-7(14),10-dien-4-one (**28**), (4*R*,6*E*)-2-acetoxy-8-angeloyloxy-4-hydroxybisabola-2,6,10-trien-1-one (**29**), 1 α ,8-diangeloyloxy-5 α ,10-dihydroxy-2 β ,3 β -epoxy-11-methoxybisabol-7(14)-4-one (**30**) 及び 1 α ,3 β -dihydroxy-10,11-epoxy-2 α ,5 α ,8-triangeloyloxybisabol-7(14)-en-4-one (**31**) を単離することができた (Fig. 9).⁴²⁻⁴⁴⁾ また, bisabolane 骨格の側鎖部分において環構造を形成している (1*R*,5*S*,6*S*,8*R*)-1,10-diangeloyloxy-5,8-epoxy-11-hydroxy-6-methoxybisabola-2,7(14)-dien-4-one (**32**), 8 α -angeloyloxy-7 β ,10 β -epoxy-11-methoxybisabola-1,3,5-triene-4,5-diol (**33**), 8 β -angeloyloxy-5,10 β -epoxybisabola-1,3,5,7(14)-tetraene-2,4,11-triol (**34**) 及び 8 β -angeloyloxy-5,10 β -epoxythiazolo[5,4-*a*]bisabola-1,3,5,7(14)-tetraene-4,11-diol (**35**) を単離し, それらの化学構造を明らかにした (Fig. 9).^{42,43)} このうち, 化合物 **34** 及び **35** はベンゼン環と含酸素七員環が融合した bisabolane 型セスキテルペノイドであり, 天然から本骨格を有する化合物の単離例は少なく,

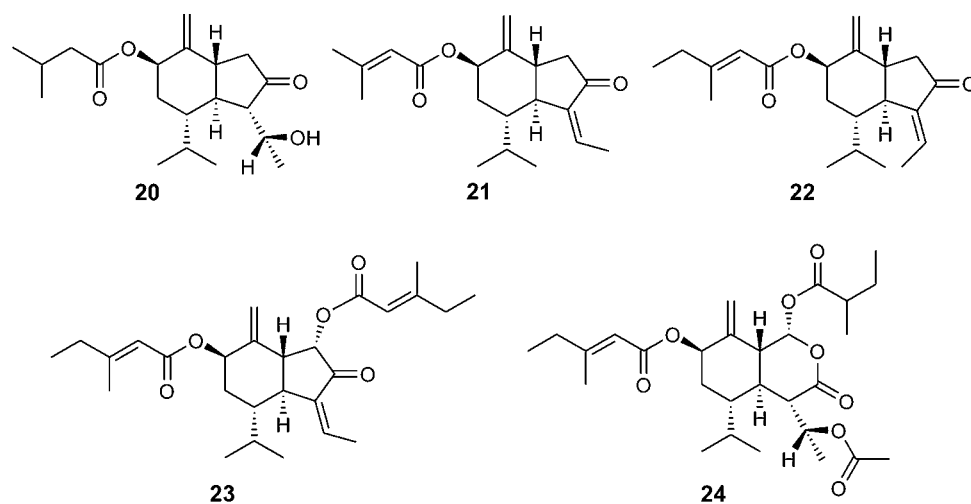


Fig. 8. Structures of Compounds 20–24

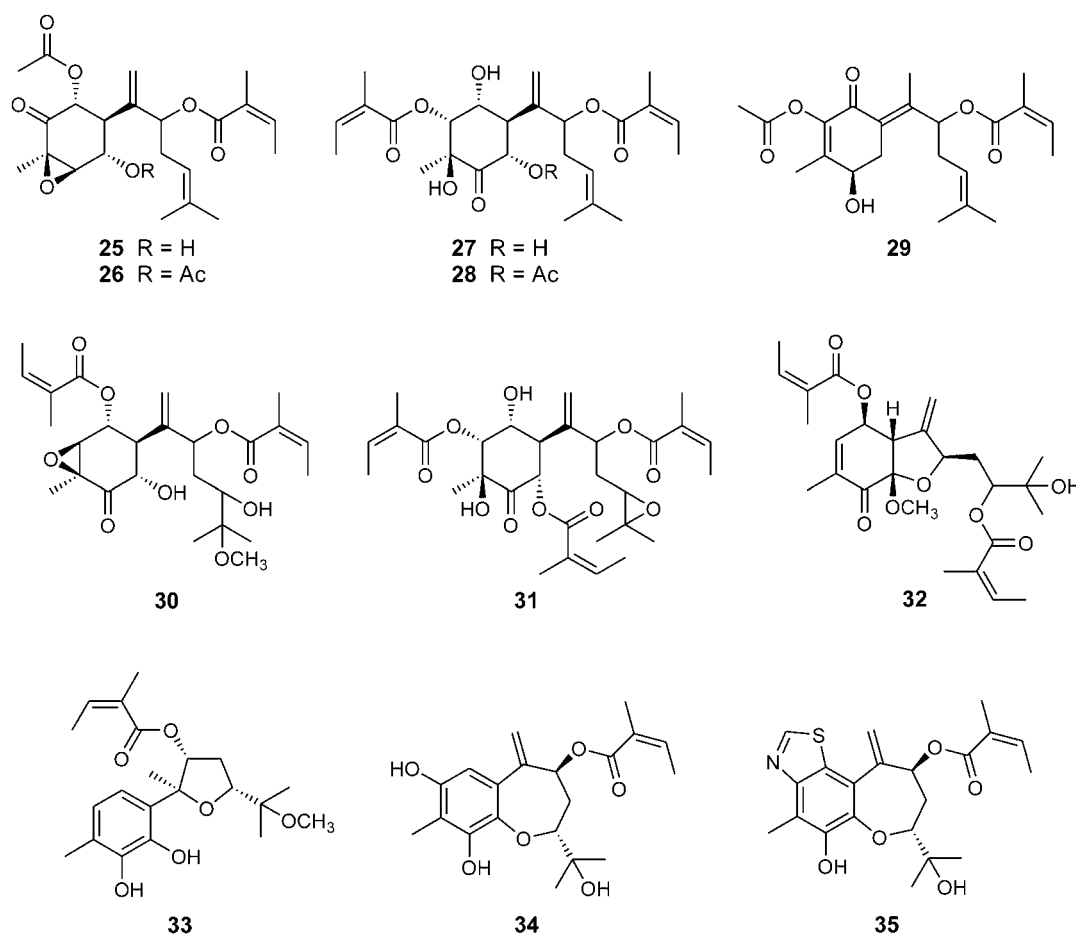
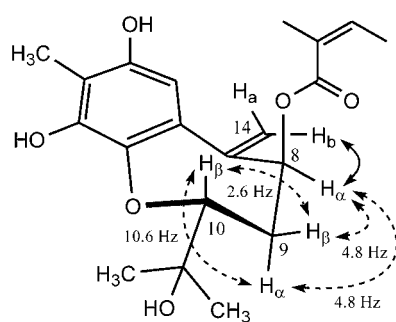


Fig. 9. Structures of Compounds 25 – 35

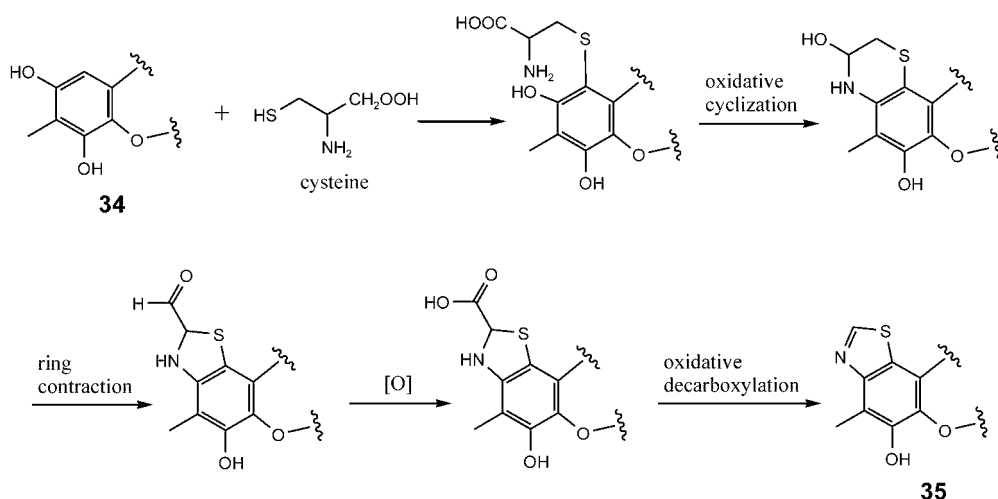
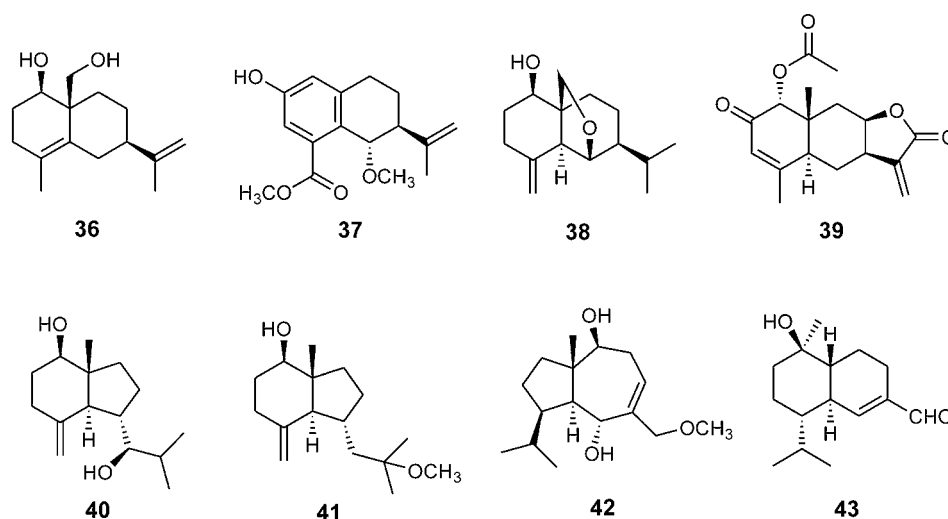
Fig. 10. Selected *J*-Values (Dotted-Line Arrows) and NOEs (Full-Line Arrows) in Compound 34

Macias らによりキク科, ヒマワリ (*Helianthus*) 属の植物であるヒマワリ (*H. annuus* L.) の葉から heliannuol 類として報告されているのみである。^{45,46)} 化合物 34 の立体構造については以下のように検討した. すなわち, ¹H-NMR スペクトルにおいて 8 α 位の水素と 9 位のメチレン基の水素との間の結合定数が 4.8 Hz であり, 9 α 位の水素と 10 β 位の水素との間の結合定数が 10.6 Hz であった. また, 9 β 位の

水素と 10 β 位の水素との間の結合定数は 2.6 Hz であり, 更に, NOESY スペクトルにおいて 8 α 位の水素と 14 β 位の水素との間に相関が認められた. これより, 本化合物の含酸素七員環部分はいす形配座をとり, 8 位の angeloyloxyl 基は β 配置を, 10 位の 2-hydroxyisopropyl 基は α 配置をとることが判明した (Fig. 10). 化合物 35 は分子内にベンゾチアゾール環を有している新規性の高い構造であるが, これまでにベンゾチアゾールを有する天然物は海洋生物から数例の報告があるのみで,^{47–50)} 植物成分として確認されたことは非常に珍しい. 本化合物は Fig. 11 に示すように, 化合物 34 を前駆体として, アミノ酸のシステインとの反応により生じた 1,4-ベンゾチアジン中間体の環縮小反応, アルデヒド基の酸化並びに酸化的脱炭酸反応を経て生合成されるものと推定される.^{51,52)}

4) Eudesmane 型, Oppositane 型, Isodaucane 型並びに Cadinane 型セスキテルペノイド

著者らは, マルバダケブキの根から 1 β 位と 14 位

Fig. 11. Possible Pathway for Compound **35** from Compound **34**Fig. 12. Structures of Compounds **36** – **43**

に水酸基を有する eudesmane 型セスキテルペノイドの eudesma-4,11-diene-1 β ,14-diol (**36**)⁴³⁾ 並びに A 環が芳香環化されたノルセスキテルペノイドの liguladentanol (**37**)⁵³⁾ を単離し、それらの化学構造を決定した (Fig. 12). このうち、化合物 **37** はマルバダケブキに特徴的な成分であり、その生合成には eudesmane 型セスキテルペノイドが前駆体として関与していることが推定される。⁵⁴⁾

一方、キク科、ムカシヨモギ (*Erigeron*) 属の植物であるハルジオン (*E. philadelphicus* L.) の成分について検討したところ、⁵⁵⁻⁵⁷⁾ 6 位及び 14 位間でエポキシ環を形成している 6 β ,14-epoxyeudesm-4(15)-en-1 β -ol (**37**) を得ることができた (Fig. 12).⁵⁸⁾ また、キク科、ヒマワリ属の植物であるキクイモ (*H.*

tuberosus L.) の葉から 1 α -acetoxy-pinatifidin (**38**) が単離された (Fig. 12).⁵⁹⁾ 本化合物は既に合成品として報告されているが、⁶⁰⁾ 植物成分として見いだされたのは初めてである。

更に、ムカシヨモギ属植物のセスキテルペノイド成分について再度検討を行い、ヒメジョオン (*E. annuus* L. PERS.) から oppositane 型セスキテルペノイドの (7*R**)-opposit-4(15)-ene-1 β ,7-diol (**40**) 及び 11-methoxyopposit-4(15)-en-1 β -ol (**41**), isodaucane 型セスキテルペノイドの 15-methoxyisodauc-3-ene-1 β ,5 α -diol (**42**) 並びに cadinane 型セスキテルペノイドの 10 α -hydroxycadin-4-en-15-al (**43**) を単離し、それらの化学構造を明らかにした。⁵⁸⁾

おわりに

本稿では、著者らがこれまでに行ってきたキク科植物由来の新規セスキテルペノイドの分子構造研究について概説した。セスキテルペノイドは植物をはじめ、昆虫、菌類、海洋生物など広い範囲にわたって存在しており、また、その化学構造も多様性に富んでいる。更に、種々の生物活性を示すものも多いため、今後、人類にとって有用な化合物が探索され、その分子構造が解明されることにより、それが創薬の源流となることを期待する。

REFERENCES

- 1) Morita H., "Chemistry of Organic Natural Products," Chap. 4, eds. by Ebizuka Y., Morita H., Nankodo, Tokyo, 2007, pp. 145–154.
- 2) Abe Y., *Kagaku no Ryoiki*, **10**, 315–326 (1956).
- 3) Kupchan S. M., Hemingway R. J., Werner D., Karim A., McPhail A. T., Sim G. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3596–3597 (1968).
- 4) McQuillin F. J., Parrack J. D., *J. Chem. Soc.*, 2973–2978 (1956).
- 5) MacLeod W. D., *Tetrahedron Lett.*, 4779–4783 (1965).
- 6) Kurihara T., Kikuchi M., *Yakugaku Zasshi*, **91**, 775–778 (1971).
- 7) Kurihara T., Kikuchi M., *Yakugaku Zasshi*, **92**, 210–212 (1972).
- 8) Kurihara T., Kikuchi M., *Yakugaku Zasshi*, **92**, 635–638 (1972).
- 9) Kikuchi M., *Yakugaku Zasshi*, **93**, 123–126 (1973).
- 10) Yaoita Y., Kikuchi M., *Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo*, **40**, 111–114 (1993).
- 11) Yaoita Y., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **37**, 1773–1774 (1994).
- 12) Yaoita Y., Kikuchi M., *Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo*, **45**, 123–126 (1998).
- 13) Yaoita Y., Nagata K., Suzuki N., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 3277–3279 (1992).
- 14) Naya K., Nogi N., Makiyama Y., Takashina H., Imagawa T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 3002–3006 (1977).
- 15) Naya K., Shimizu M., Nishio H., Takeda M., Oka S., Hirota K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 1071–1080 (1991).
- 16) Yaoita Y., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1738–1743 (1995).
- 17) Yaoita Y., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1944–1947 (1994).
- 18) Yaoita Y., Kikuchi M., *Natural Medicines*, **51**, 372–375 (1997).
- 19) Yaoita Y., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 1731–1735 (1996).
- 20) Ikegami F., Sekine T., Duangteraprecha S., Matsushita N., Matsuda N., Ruangrunsi N., Murakoshi I., *Phytochemistry*, **28**, 881–882 (1989).
- 21) Yaoita Y., Kikuchi M., *Natural Medicines*, **50**, 49–53 (1996).
- 22) Yaoita Y., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **42**, 751–755 (1996).
- 23) Yaoita Y., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **37**, 1765–1766 (1994).
- 24) Hsu D., Hsu P., Liao C., *Org. Lett.*, **3**, 263–265 (2001).
- 25) Hsu D., Hsu P., Lee Y., Liao C., *J. Org. Chem.*, **73**, 2554–2563 (2008).
- 26) Moffitt W., Woodward R. B., Moscovitz A., Klyne W., Djerassi C., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4013–4018 (1961).
- 27) Suzuki N., Kikuchi M., *Yakugaku Zasshi*, **112**, 571–576 (1992).
- 28) Kikuchi M., Mori M., *Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo*, **39**, 69–73 (1992).
- 29) Yaoita Y., Kikuchi M., *Natural Medicines*, **52**, 273–275 (1998).
- 30) Takeda K., Minato H., Ishikawa M., *Tetrahedron, Supplement No. 7*, 219–225 (1966).
- 31) Yaoita Y., Suzuki N., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 645–648 (2001).
- 32) Yaoita Y., Kamazawa H., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 705–707 (1999).
- 33) Aal A. M., Bohlmann F., Sarg T., El-Domiaty M., Nordenstam B., *Phytochemistry*, **27**, 2599–2602 (1988).
- 34) Kikuchi M., Suzuki N., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 2753–2755 (1992).
- 35) Ryu J., Jeong Y. S., Sohn D. H., *J. Nat. Prod.*, **62**, 1437–1438 (1999).
- 36) Toyoda K., Yaoita Y., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 1555–1558 (2005).
- 37) Toyoda K., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical Univ.*, **52**, 27–32 (2005).

- 38) Toyoda K., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Nat. Med.*, **60**, 329–330 (2006).
- 39) Toyoda K., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical Univ.*, **53**, 43–50 (2006).
- 40) Toyoda K., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical Univ.*, **53**, 51–55 (2006).
- 41) Baba H., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Nat. Med.*, **61**, 472–473 (2007).
- 42) Baba H., Yaoita Y., Kikuchi M., *Helv. Chim. Acta*, **90**, 1028–1037 (2007).
- 43) Baba H., Yaoita Y., Kikuchi M., *Helv. Chim. Acta*, **90**, 1302–1312 (2007).
- 44) Baba H., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical Univ.*, **55**, 47–50 (2008).
- 45) Macias F. A., Molinillo J. M. G., Varela R. M., Torres A., *J. Org. Chem.*, **59**, 8261–8266 (1994).
- 46) Macias F. A., Varela R. M., Torres A., Molinillo J. M. G., *J. Nat. Prod.*, **62**, 1636–1639 (1999).
- 47) Gunawardana G. P., Kohmoto S., Gunasekera S. P., McConnell O. J., Koehn F. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4856–4858 (1988).
- 48) Carroll A. R., Scheuer P. J., *J. Org. Chem.*, **55**, 4426–4431 (1990).
- 49) Stierle A. A., Cardellina II J. H., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4847–4848 (1991).
- 50) Chill L., Rudi A., Benayahu Y., Kashman Y., *Tetrahedron Lett.*, **45**, 7925–7928 (2004).
- 51) Napolitano A., Memoli S., Prota G., *J. Org. Chem.*, **64**, 3009–3011 (1999).
- 52) Donato P. D., Napolitano A., Prota G., *Biochim. Biophys. Acta*, **1571**, 157–166 (2002).
- 53) Baba H., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical Univ.*, **54**, 53–56 (2007).
- 54) Dewick P. M., “Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach, Second Edition,” John Wiley & Sons, New York, 2002, pp. 273–282.
- 55) Iijima T., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical Univ.*, **49**, 71–77 (2002).
- 56) Iijima T., Yaoita Y., Kikuchi M., *Natural Medicines*, **57**, 75 (2003).
- 57) Iijima T., Yaoita Y., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 894–896 (2003).
- 58) Iijima T., Yaoita Y., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 545–549 (2003).
- 59) Baba H., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical Univ.*, **52**, 21–25 (2005).
- 60) Herz W., Kumar N., *Phytochemistry*, **20**, 99–104 (1976).