

シソ科植物の成分探索と生物活性

村田 敏拓

Constituents of Lamiaceae Plants and Their Biological Activities

Toshihiro MURATA

(Received November 20, 2012)

はじめに

シソ科植物は180属3000種以上が知られており、薬用や食用、化粧品素材として世界的に活用されている。日本国内においても漢方処方用いられる生薬として黄芩（オウゴン）、夏枯草（カゴソウ）、荆芥（ケイガイ）など、食用としてシソやエゴマ、バジル、ハッカなど、またハーブとして親しまれるラベンダーやタイム、セージに至るまで身近なものが数多い。このように有用性が広く知られる一方で、その成分や生物活性の評価といった有用性の根拠となる知見はまだ十分とはいえない。

著者はこれまでシソ科植物から有用成分を見いだすことを研究課題の一つとしてきた。ここでは最近5年間に探索してきた9種のシソ科植物の成分^{1–11)} (compounds **1–196**) とその生物活性について、構造の特異性にも焦点を当てて紹介する。まず対象としたシソ科植物について解説し、次に得られた成分を化学的分類ごとにまとめた。そして最後にこれら成分のうち生物活性が認められたものについて言及した。

成分解析及び生物活性の検討を行ったシソ科植物

シソ科植物31属49種について抽出エキスを作成し、ヒアルロニダーゼ阻害活性試験をはじめとする生物活性スクリーニングを行った。その中で比較的強い活性が見られたもの、あるいは含有成分に興味を持たれたものの中から、次の9種の植物について成分の詳細な解析を行い、活性本体を追究した。

ワタチョロギ (*Stachys lanata* Crantz.) は葉が柔らかい毛で覆われており、観賞用ハーブとして用いられている。先行研究によると、本植物からジテルペンが単離されており、¹²⁾ 食用とされる同属のチョロギ (*Stachys sieboldi* Miq.) からは enol-ether タイプのイリドイド配糖体¹³⁾ が報告されている。本植物の成分探索の結果、4種類の同タイプ

の新規イリドイド配糖体 (**128–131**) をはじめ、合計35種類の化合物 (**69, 71–74, 106–109, 133, 134, 137, 138, 141–143, 145, 146, 152–154, 156–164**) が得られた。

ラショウモンカズラ [*Meehaniania urticifolia* (Miq.) Makino] は若芽が食用とされることもあり、宮城県を含む国内の山野に広く分布する多年草である。シソ科植物のなかでは比較的大型の花を咲かせ、この花が京都の羅生門に出没したという鬼の腕の形に似ていることからこの和名があるとされる。¹⁴⁾ 本植物の抽出エキスに比較的強いヒアルロニダーゼ阻害活性が認められたため含有成分の精査を行った。その結果、23種類の新規スペルミジンアルカロイド配糖体 (**38–60**)、9種類の新規フェニルプロパノイド多量体 (**13–22**)、3種類の新規フェノール性化合物 (**149, 155, 178**) を含む合計63種類 (**1, 7, 9, 10, 12, 65–67, 77, 80–83, 85–88, 137, 147, 148, 150, 151, 165, 166, 169, 170–172, 174–177**) の化合物が得られた。

クルマバナ [*Clinopodium chinense* (Benth.) O. Kuntze var. *parviflorum* (Kudo) Hara] は日当たりの良い山地に自生する多年草で、茎のまわりに車輪状に花を咲かせる。これまでに本植物からは抗肝毒性サイコサポニン類などが単離されており、¹⁵⁾ またそのエタノールエキスには抗高血糖作用を有するとの報告がある。¹⁶⁾ 本植物の水溶性画分を中心に成分探索を行ったところ、ロズマリン酸 (**1**) と9種類の新規フェニルプロパノイド (**2, 3, 8, 17, 23, 24, 26–28**) が得られた。

テンニンソウ [*Leucosceptrum japonicum* (Miq.) Kitamura et Murata] は日本各地に分布し、宮城県でも山間部の湿った斜面などで見られる。含有成分としてフラボノイド¹⁷⁾ やアシル化配糖体¹⁸⁾ が報告されている。本植物の成分探索の結果、新規アルカロイド配糖体 (**63**) 及び新規フェノール性化合物

(170, 180) を含む合計 29 種類の化合物 (11, 66, 96, 99, 101, 103, 104, 132, 137, 138, 141, 143, 169, 172, 135, 136, 139, 140, 173, 181–185) が得られた。

シロネ (*Lycopus lucidus* Turcz.) は地上部が生薬として用いられる。生薬名を沢蘭 (タクラン) と称し、主に月経異常や産後の浮腫など婦人科疾患に、また循環器病¹⁹⁾にも使用される。抗アレルギー効果²⁰⁾やコレステロールアシル転位酵素阻害作用²¹⁾、高血糖による血管の炎症を抑制する作用²²⁾についても近年知られるようになった。本生薬からは 4 種類の新規フェニルプロパノイド (25, 29, 31, 33) をはじめ、合計 22 種類の化合物 (1, 6, 23, 26, 30, 32, 65, 66, 68, 79, 84, 96, 97, 102, 105, 137,

166, 186) が得られた。

走茎龍頭草 [*Meehanian fargesii* (H. Lév.) C. Y. Wu] はラショウモンカズラと同属の植物であり、主に中国大陸に分布する。中国で「紅紫蘇」と称し、解熱や痛み止め、解毒に用いる。²³⁾含有成分としてカフェー酸エステルの報告²⁴⁾があるが、詳細な成分探索や生物活性に関する研究はなされていない。本植物からは 2 種類の新規スペルミジンアルカロイド (61, 62) 及び 5 種類の新規フラボン配糖体 (91–100) を含む合計 21 種類の化合物 (1, 7, 34, 68, 77–79, 83, 89, 90, 97, 98, 111, 187) が得られた。

ケシヨウヤグルマハッカ (*Monarda punctata* L.)

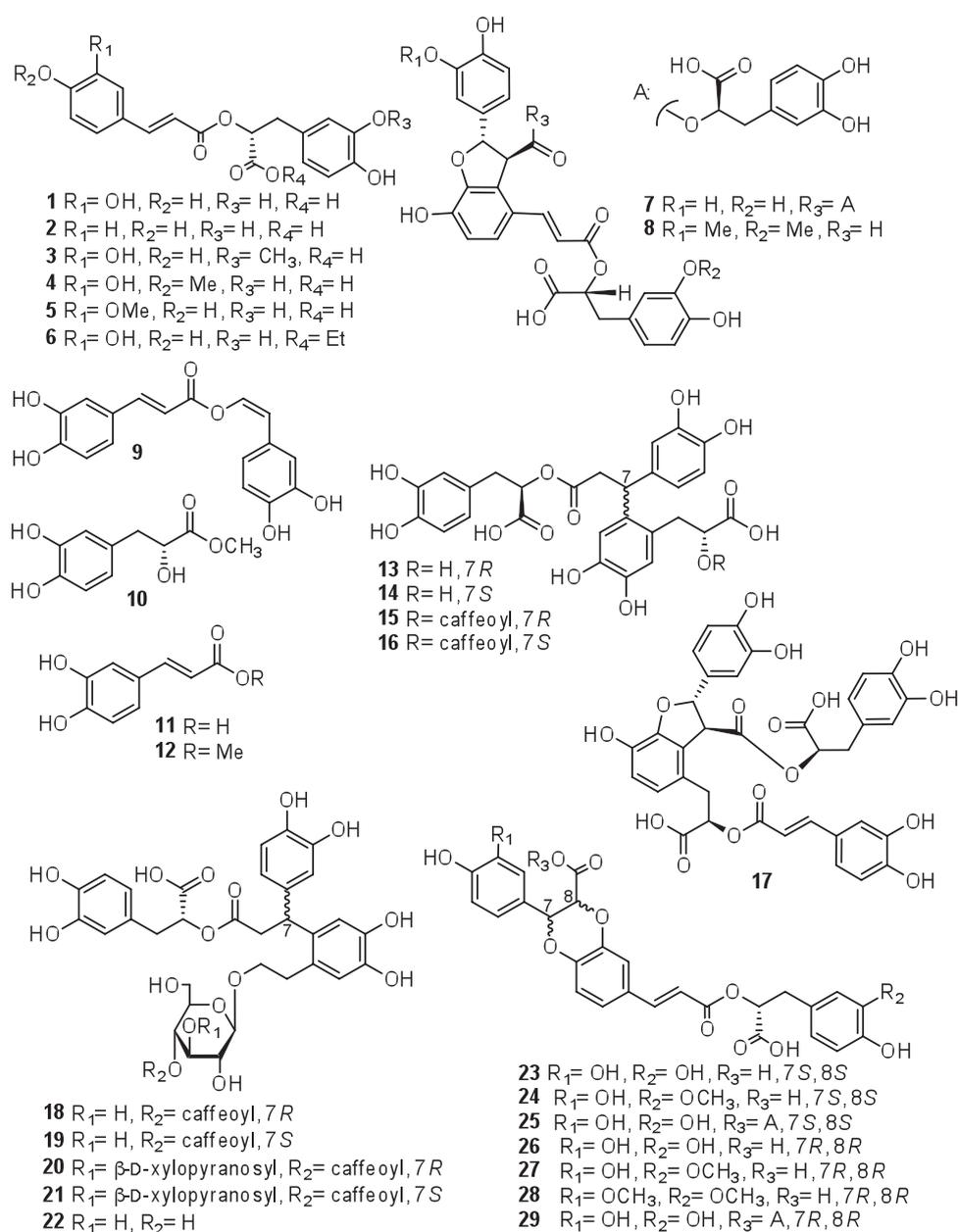


Fig. 1. Structures of Phenylpropanoids (1–29) from Lamiaceae Plants

は観賞用ハーブとして用いられることが多く、日本で帰化植物として自生しているケースも見られる。北アメリカのインディアン伝承薬として発熱や悪心、嘔吐やリュウマチ痛に用いられてきたことが知られているが、²⁵⁾ これまで精油成分の同定以外の知見は乏しい。²⁶⁾ 本植物の成分探索により、6種類の新規モノテルペン配糖体 (119–124)、新規モノテルペン–フラボン配糖体複合体 (125) をはじめとする合計22種類の成分 (1, 35, 69, 70, 75–77, 79, 80, 83, 100, 117, 118, 168, 169) が得られた。またアセトン抽出エキスはリパーゼ阻害活性を有しており活性本体を見いだすことができた。⁸⁾

シモバシラ (*Keiskea japonica* MIQ.) は日本固有種であるとされる。関東以南に分布しており、冬に枯れ茎のまわりに地下から毛細管現象によって吸い上げられた水分が凍ることで霜の柱のように見えることからこの和名がある。*Keiskea* 属植物は国内には一属一種しか存在しないため、その成分研究は生物多様性の観点からも重要である。本植物の成分探索の結果、4種類の新規フェニルプロパノイド (4, 5, 36, 37) や2種類の新規モノテルペン配糖体 (126, 127)、新規フェノール性化合物 (188) など合計28種類 (1, 2, 11, 66, 67, 77, 79, 112, 113, 166, 182, 189, 190, 193–196) の化合物が得られた。

メハジキ (*Leonurus sibiricus* L.) は生薬名を益母草 (ヤクモソウ) といい、文字通り産前産後の

出血や月経不順に用いられる。本生薬のアセトン抽出エキスにはリパーゼ阻害活性が認められ、成分探索により、合計9種類 (114–116, 137, 139, 142–144, 167) の化合物が得られた。

フェニルプロパノイド

フェニルプロパノイド多量体とは caffeic acid (11) やその誘導体などを基本単位として、2~数個の単位が多量体化した化合物を指す。植物ポリフェノール的一种として、有用性の面からも近年注目されている。代表的な二量体であるロズマリン酸 (1) はシソ科植物以外にもムラサキ科、セリ科、アカネ科、オオバコ科など十数科にわたって植物界に局在することが知られる。²⁷⁾ またシソ科タンニンと称し、抗酸化、抗炎症、抗変異原性、抗菌など様々な生理活性を有することが示されており、²⁷⁾ 近年健康食品やサプリメントに配合されるなど注目を集めている。また二~四量体を中心に十量体までが知られ、^{28–33)} 抗 HIV 活性など様々な生物活性も報告されている。³⁴⁾ 今回、シソ科植物の成分探索の結果、ロズマリン酸のほかに38種類のフェニルプロパノイド (一~四量体) を得た (Figs. 1, 2)。絶対立体配置については CD スペクトルでの経験則から、もしくは (*R*)-, (*S*)-phenylglycine methyl ester (PGME 基) を用いたキラルカルボン酸絶対立体配置決定法を活用することで決定した。³⁵⁾

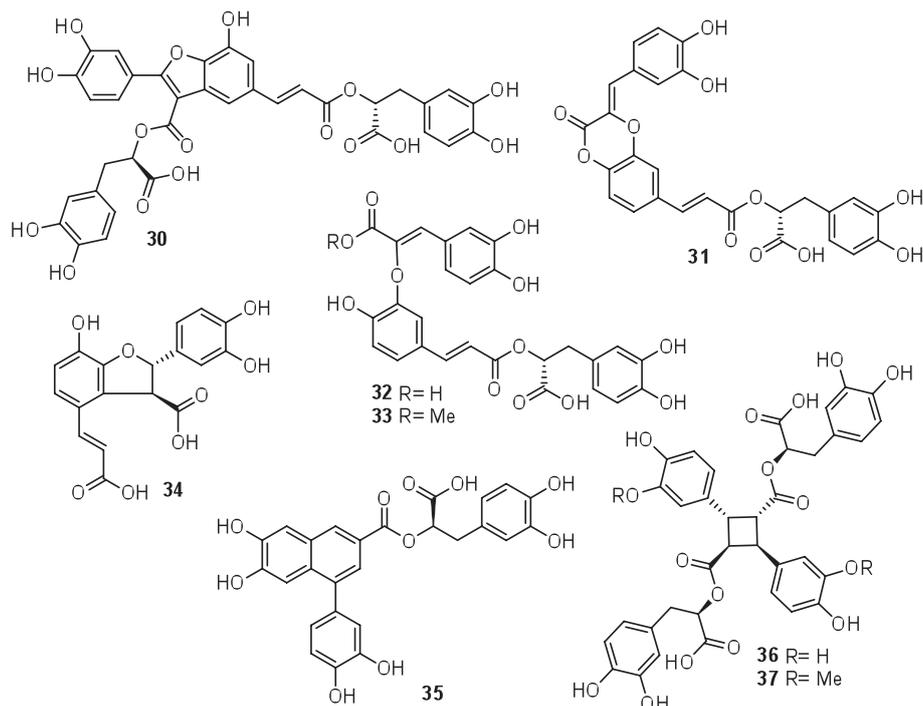


Fig. 2. Structures of Phenylpropanoids (30–37) from Lamiaceae Plants

フェニルプロパノイド多量体はシソ科植物に必ず含まれているわけではないようで、ワタチョロギ、テンニンソウ、ヤクモソウからは含有が確認できなかった。

アルカロイド

構造中に窒素を含み、植物成分としてその顕著な生物活性や構造多様性の面から、古くよりアルカロイドは注目され活用されてきた。しかしながらシソ科植物からアルカロイドが得られた例は多くない。今回 *Meehanina* 属のラショウモンカズラと走茎龍頭草から環状スベルミジンを基本骨格とするアルカロイド (**38**–**62**) が得られた (Fig. 3)。

ラショウモンカズラから得られた環状スベルミジン (**28**–**60**) は配糖体である点やその糖部において β -D-glucopyranose が α -L-rhamnopyranose に結合し、 α -L-rhamnopyranose の1位がアグリコンに結合する構造特性を持つ点で従来報告がないものであった。また10位及びGlc-6位におけるアシル基に多様性がみられ、合計23種類の類似化合物を単離・構造決定した。構造中8位の絶対立体配置

については、酸加水分解により、アグリコン部のみを得、それについて *N*-アセチル化によって5位アミンを保護した後、温和な条件で (*R*)-PGMEあるいは (*S*)-MTPA をそれぞれ付加することで得られたアミドの $^1\text{H-NMR}$ シフト値の差から応用 Mosher 法を適用することで *R* 体と決定した。^{2,36)} 4位の絶対立体配置は210–240 nmの負の Cotton 効果により *S* 体と決定した。^{2,37)} 一方、走茎龍頭草からは配糖体ではない2種類の環状スベルミジン (**61**, **62**) が得られた (Fig. 3)。

これら環状スベルミジンのNMRスペクトルは、 CD_3OD 中、 30°C での測定ではおよそ1:1の二組のシグナルに分裂して観測された。これはアミド結合における回転の束縛による *cis-trans* 異性化で、二つ以上の立体構造をとっているためと考えられる。^{38–41)} このため二次元スペクトルを注意深く検討することで二組のシグナルをそれぞれ帰属し平面構造を決定した。また $\text{DMSO-}d_6$ に溶解し、測定温度を上げることで、一組のシグナルに収束した。

スベルミジンやスベルミンを基本骨格とするポリアミンアルカロイドには降圧効果や抗菌、抗原

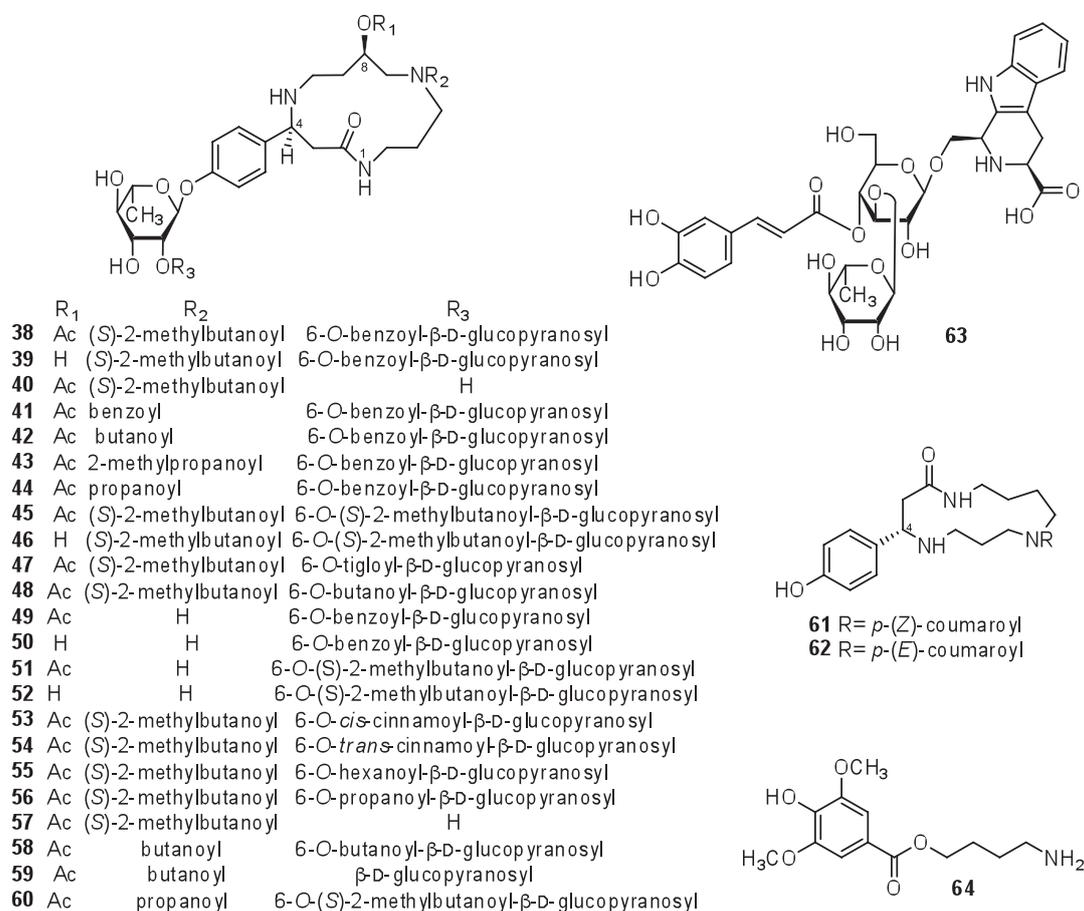


Fig. 3. Structures of Alkaloids (**38**–**64**) from Lamiaceae Plants

虫活性などが報告されており、⁴²⁻⁴⁴⁾ 得られた環状スペルミジン類の活性について、現在検討している。また環状スペルミジンとして2種のラショウモンカズラ属から上記成分が得られたが、同時期にシソ科ムシャリンドウ属の *Dracocephalum tanguticum* Maxim から類似アルカロイドが単離され報告された。⁴⁵⁾ このように今回得られたような環状スペルミジンは一部のシソ科植物に共通した特徴的な成分である可能性が考えられる。

このほかにテンニンソウから得られた新規アルカロイド (110) の構造を決定し、またメハジキから leonuramine (191) を得た (Fig. 3)。

フラボノイド

フラボノイド及びその配糖体は植物成分として極めて広く分布している。紫外線を吸収し、色素や抗菌活性物質として見いだされた化合物も数多く存在するため、植物にとって極めて重要な役割を持つと考えられている。また抗酸化活性やホルモン様作用をはじめ、非常に多くの生物活性が知られる化合物群である。シソ科植物からはアグリコンに apigenin (65), luteolin (66), diosmetin (67), acacetin (68) などフラボンを有する配糖体が多く得られた。配糖体における糖部には β -D-glucopyranose や β -D-xylopyranose がみられ、とりわけ β -D-glucuronic acid を有するものが多く単離された (Figs. 4, 5)。

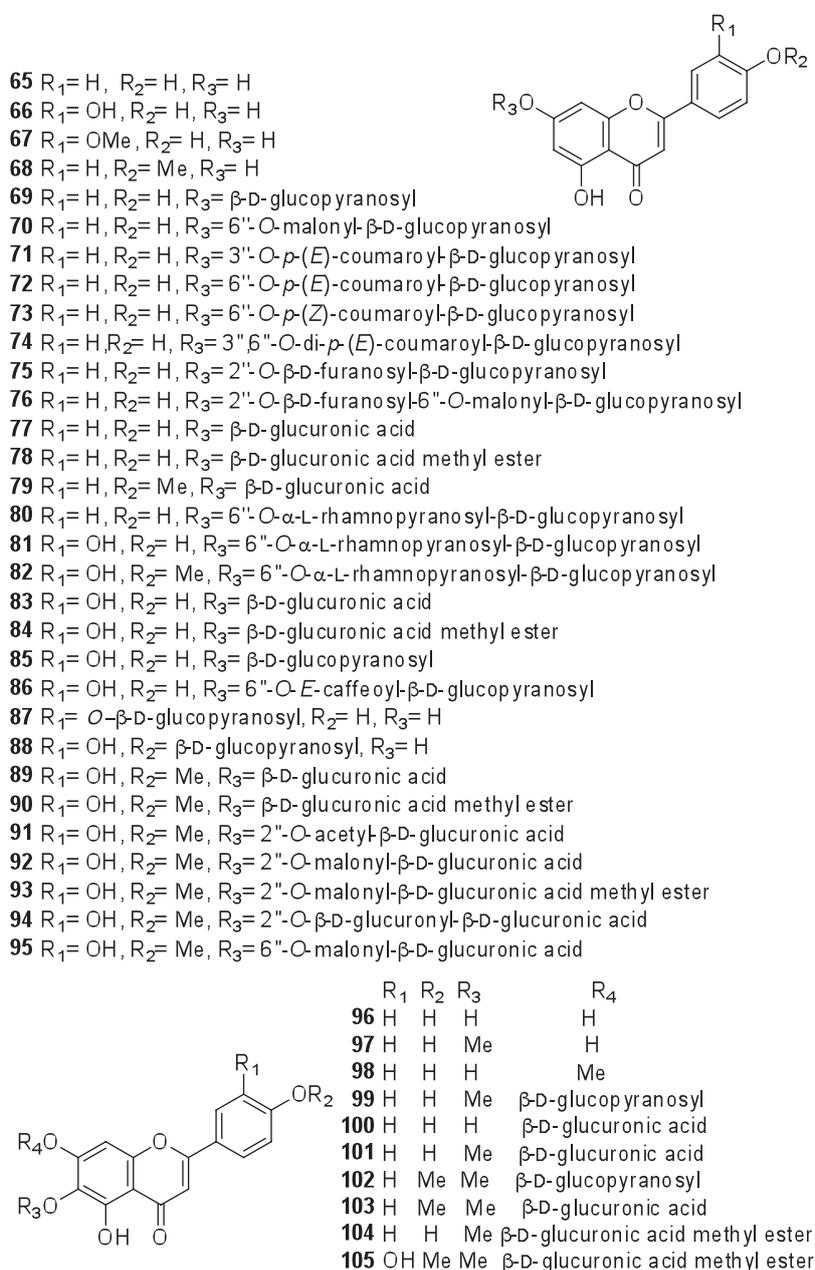


Fig. 4. Structures of Flavonoids (65 – 105) from Lamiaceae Plants

種類は多くないが、フラボン配糖体の二量体 (106) やフラボノール (111, 114–116) も得られた。

テルペノイド

香り豊かなハーブとして知られる種がシソ科植物には多く存在する。香りが特徴的なシソ科由来

モノテルペンとしてハッカの menthol やラベンダーの linalyl acetate, シソの perillaketone, perillaldehyde などが知られているが、今回ケショウヤグルマハッカから carvacrol (117) とその配糖体 (118–120), 及び関連化合物 (121–124) を単離した (Figs. 6, 7). 香気成分は配糖体となる

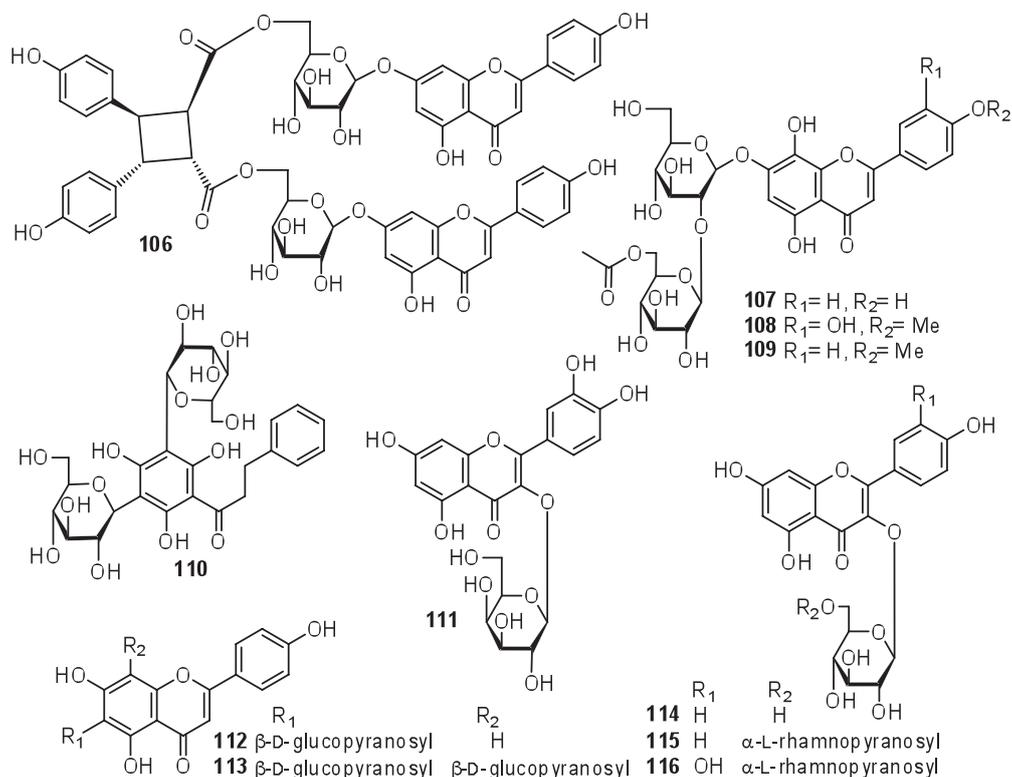


Fig. 5. Structures of Flavonoids (106–116) from Lamiaceae Plants

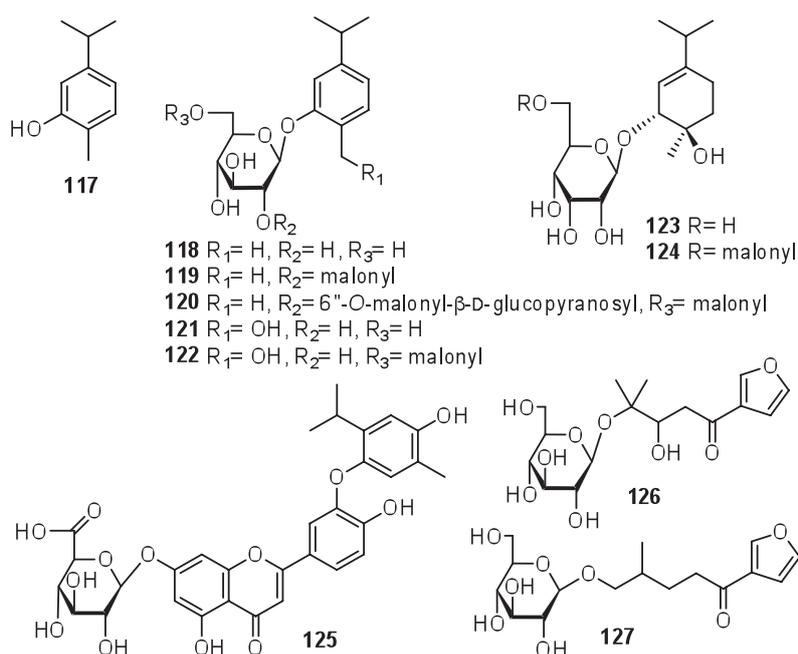


Fig. 6. Structures of Terpenoids (117–127) from Lamiaceae Plants

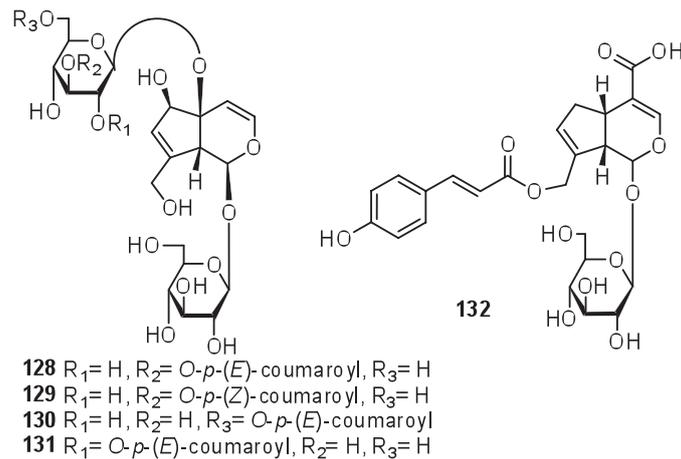


Fig. 7. Structures of Iridoids (128 – 132) from Lamiaceae Plants

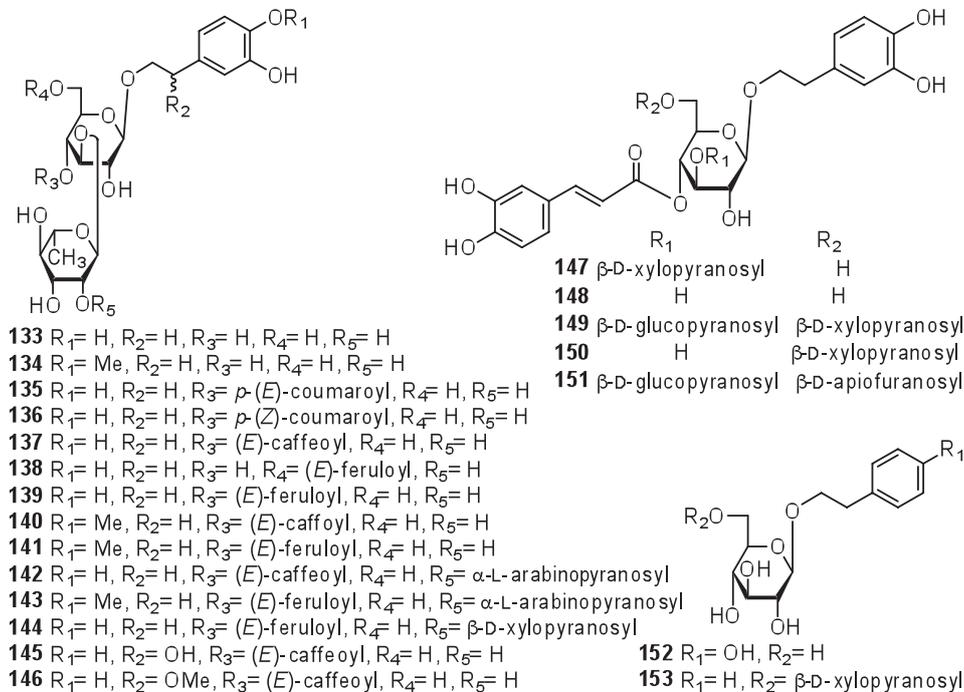


Fig. 8. Structures of Phenylethanoid Glycosides (133 – 153) from Lamiaceae Plants

ことで水溶性となり植物内で移動・貯蔵されていると考えられる。なおシモバシラから得られたモノテルペン配糖体 (126, 127) のアグリコンは perillaketone 誘導体であった (Figs. 6, 7)。特殊なものとしてフラボノイド配糖体との複合体 (125) が得られており、どのような経路を経て生成するか興味を持たれる。またイリドイド配糖体は抗腫瘍活性や抗原虫活性など多様な生物活性を持つことが知られるが、⁴⁶⁾ 今回ワタチヨロギ (128 – 131) とテンニンソウ (132) に含まれていることがわかった (Figs. 6, 7)。

フェニルエタノイド配糖体

フェニルエタノールをアグリコンとする配糖体で、多くはフェニルプロパノイドがアシル基として糖に結合している (Fig. 8)。ゴマノハグサ科やモクセイ科、オオバコ科、シソ科、ハマウツボ科植物などに分布することが知られている。生物活性も多く報告されており、抗酸化活性や神経保護作用、抗菌活性、抗炎症作用などが知られる。^{47,48)} シソ科植物より得られたフェニルエタノイド配糖体は acteoside (137) に代表されるように、3,4位もしくは4位に水酸基あるいはメトキシ基を有するフェニルエタ

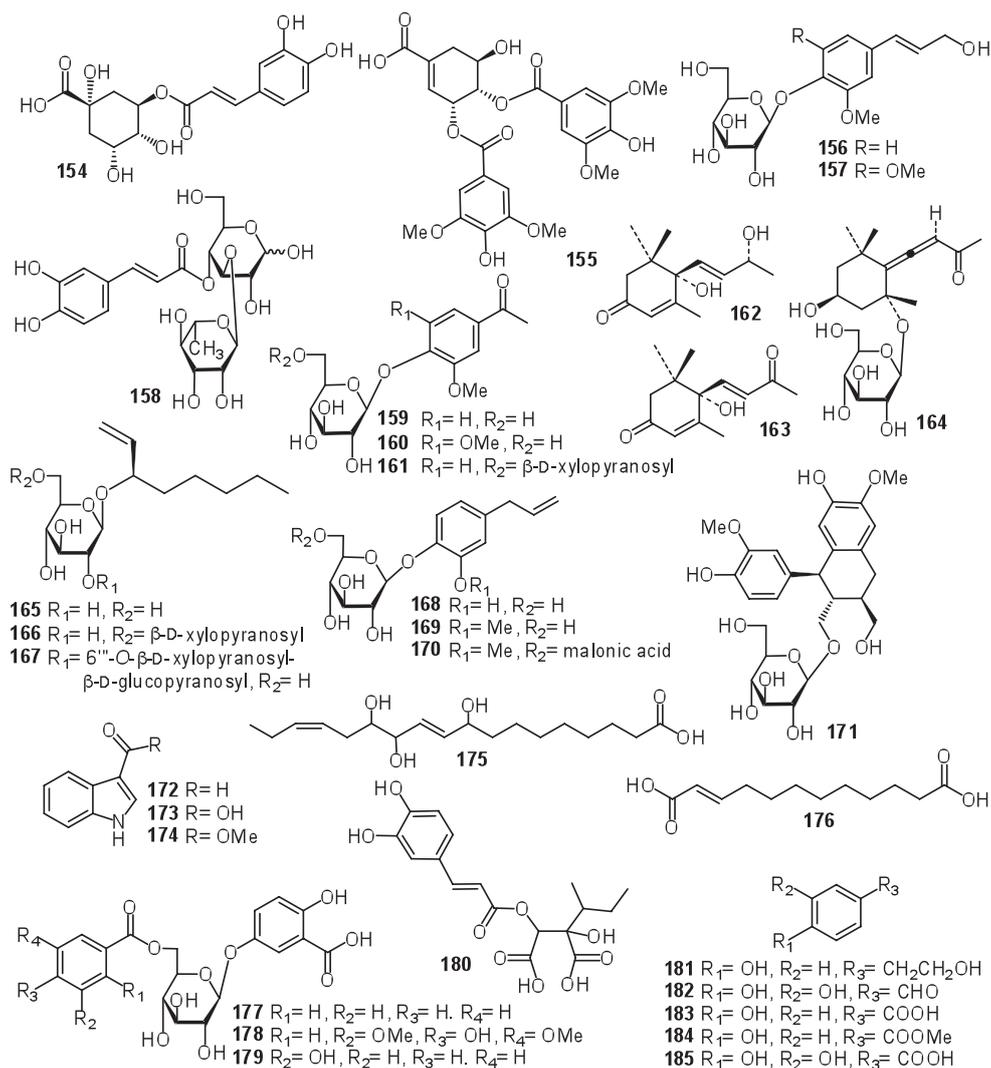


Fig. 9. Structures of Compounds 154 – 185 from Lamiaceae Plants

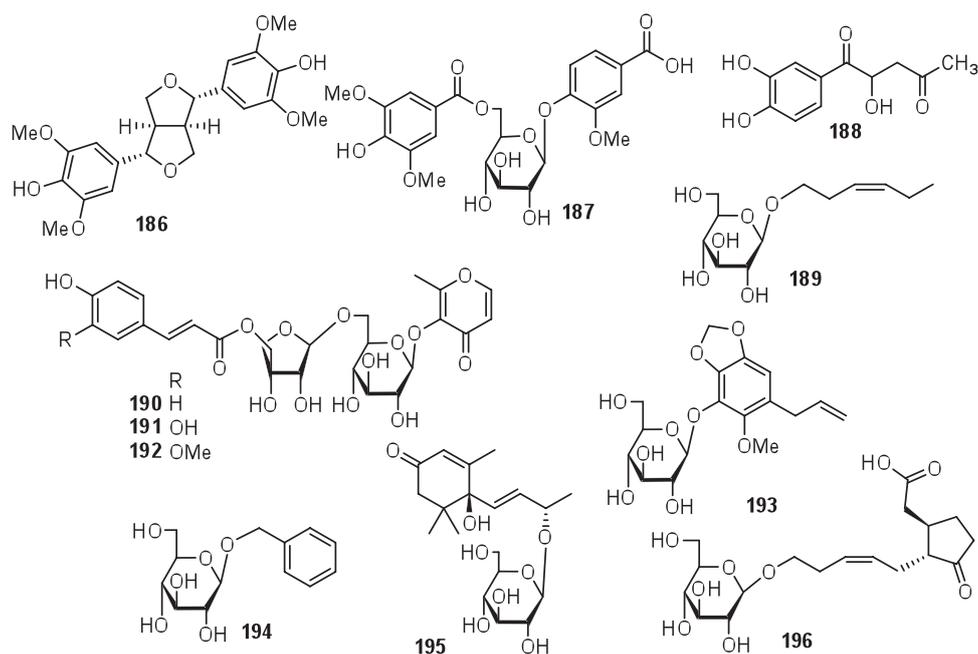


Fig. 10. Structures of Compounds 186 – 196 from Lamiaceae Plants

ノールの配糖体であった。糖部は β -D-glucopyranose の 3 位に α -L-rhamnopyranose や β -D-xylopyranose などが、4 位にはアシル基 (caffeyol 基や feruloyl 基) が結合しており多様性が認められた (Fig. 8)。

その他の化合物

これまでに記述した化合物群に該当しないものやそれぞれに分類するには関連性が薄いものを最後にその他としてまとめた。コーヒーの主要成分として知られるクロロゲン酸 (154) をはじめ、ベンジル化合物やリグナン、メガスチグマン、マルトール、各種配糖体などがシソ科植物成分としても見いだされた (Figs. 9, 10)。

生物活性

ヒアルロニダーゼは肌や生体内での水分保持を担うヒアルロン酸を分解する酵素である。本酵素は関節や臓器におけるヒアルロン酸代謝や I 型ア

レルギーなど炎症反応にも関与していると考えられている。⁴⁹⁻⁵⁵⁾ そこで本酵素の阻害活性化化合物は、関節痛治療薬や臓器・肌での水分保持、また抗アレルギー薬への応用が期待できると考え、阻害活性試験を一次スクリーニングとして実施した。結果、フェニルプロパノイド多量体類の多くに活性が見られ、中でも三量体 (3, 24, 26, 27) が特に高い活性を示した (Table 1)。またフラボングルクロニド (77-79, 89) にも穏やかな活性が認められた。構造活性相関について検討したところ、フェニルプロパノイドについては分子内のカルボキシル基が、フラボンは配糖体として glucuronic acid を有することが活性の発現と強さに大きく影響していることが示唆された。現在も引き続き活性化化合物が見いだされており、それらを含めた構造活性相関と、抗アレルギー活性を評価するための次の段階としての細胞を用いたヒスタミン遊離抑制活性について検討を重ねている。

また、クルマバナから得たフェニルプロパノイド多量体 (1, 3) に MMP-2 阻害活性を、³⁾ ケシヨウヤグルマハッカから得られた carvacrol (117) にリパーゼ阻害活性とマウス血中トリグリセリド濃度上昇抑制活性が認められたため合わせて報告した。⁸⁾

おわりに

このようにシソ科植物の成分を探索し、多様な化合物と生物活性を見いだすことができた。これらの植物には医薬品あるいは健康食品を志向した、効果的な活用法の開発が期待できる。特にシソ科植物の成分として代表的なフェニルプロパノイド多量体類に有力なヒアルロニダーゼ阻害活性が認められ、活性の発現、強弱に重要な部分構造が明らかになりつつある。今後の継続的な研究により、高活性化化合物を見いだすことができれば、抗アレルギー薬やヒアルロン酸代謝分解阻害薬としての応用が見込まれる。このほかにも多様多彩な成分が含まれており、それぞれの化合物が植物にとってどのような機能を持つのか、また人間が活用できるものであるかどうか大変興味深い。

謝辞 本原稿のご校閲を賜り、研究においても日頃より粘り強くご指導とご鞭撻をいただきました本学生薬学教室の吉崎文彦教授に心より深く感謝申し上げます。また、的確なご指導、ご助言

Table 1. Hyaluronidase Inhibitory Activities of Compounds from Lameacea Plants

No.	Compound	IC ₅₀ μM/mL
1	Rosmarinic acid	309
2	Clinopodic acid A	814
3	Clinopodic acid C	80
5	3-Methoxy rosmarinic acid	737
7	Lithospermic acid B	164
8	Clinopodic acid H	207
15	Rashomonic acid C	275
16	Rashomonic acid D	183
17	Clinopodic acid I	287
18	Meehanioside A	1049
19	Meehanioside B	873
20	Meehanioside C	924
21	Meehanioside D	309
24	Clinopodic acid D	82
25	Lycopic acid A	134
26	Clinopodic acid E	83
27	Clinopodic acid F	81
28	Clinopodic acid G	619
29	Lycopic acid B	141
30	Scizotenuin	241
35	Eritrichin	547
36	Shimobashiric acid B	594
77	Apigenin-7-glucuronide	548
78	Apigenin-7-glucuronide methyl ester	893
79	Acacetin-7-glucuronide	267
89	Diosmetin-7-glucuronide	644
DSCG	Disodium cromoglycate	297

いただきました静岡県立大学の宮瀬敏男教授，ご協力いただきました生薬学教室の佐々木健郎准教授，小林匡子助教，大学院生，学生の皆様に御礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) Murata T., Endo Y., Miyase T., Yoshizaki F., *J. Nat. Prod.*, **71**, 1768–1770 (2008).
- 2) Murata T., Miyase T., Warashina T., Yoshizaki F., *J. Nat. Prod.*, **72**, 1049–1056 (2009).
- 3) Murata T., Sasaki K., Sato K., Yoshizaki F., Yamada H., Mutoh H., Umehara K., Miyase T., Warashina T., Aoshima H., Tabata H., Matsubara K., *J. Nat. Prod.*, **72**, 1379–1384 (2009).
- 4) Murata T., Arai Y., Miyase T., Yoshizaki F., *J. Nat. Med.*, **63**, 402–407 (2009).
- 5) Murata T., Miyase T., Yoshizaki F., *J. Nat. Prod.*, **72**, 1937–1943 (2009).
- 6) Murata T., Watahiki M., Tanaka Y., Miyase T., Yoshizaki F., *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 394–397 (2010).
- 7) Murata T., Miyase T., Yoshizaki F., *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 696–702 (2010).
- 8) Yamada K., Murata T., Kobayashi K., Miyase T., Yoshizaki F., *Phytochemistry*, **71**, 1884–1891 (2010).
- 9) Murata T., Miyase T., Yoshizaki F., *Chem. Pharm. Bull.*, **59**, 88–95 (2011).
- 10) Murata T., Miyase T., Yoshizaki F., *J. Nat. Med.*, **65**, 385–390 (2011).
- 11) Murata T., Miyase T., Yoshizaki F., *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 121–128 (2012).
- 12) Piozzi F., Savona G., Hanson J. R., *Phytochemistry*, **19**, 1237–1238 (1980).
- 13) Miyase T., Ueno A., Kitani T., Kobayashi H., Kawahara Y., Yamahara J., *Yakugaku Zasshi*, **110**, 652–657 (1990).
- 14) Murata G., “Useful Plants of the World,” Heibonsha, Tokyo, 1989, p.668.
- 15) Abe H., Sakaguchi M., Yamada M., Arichi S., Odashima S., *Planta Med.*, **40**, 366–372 (1980).
- 16) Tian D. N., Wu F. H., Ma S. C., Li D., Dai Y., *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, **33**, 1313–1316 (2008).
- 17) Arisawa M., Fukuta M., Shimizu M., Morita N., *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1252–1254 (1979).
- 18) Miyase T., Koizumi A., Ueno A., Noro T., Kuroyanagi M., Fukushima S., Akiyama Y., Takemoto T., *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2732–2737 (1982).
- 19) Mitsuhashi H., Okada M., Nunome S., Terabayashi S., Miki E., Fujita T., Yamauchi T., Itokawa H., “Illustrated Medicinal Plants of the World in Colour,” Hokuryukan, Tokyo, 1988, p.450.
- 20) Shin T. Y., Kim S. H., Suk K., Ha J. H., Kim I., Lee M. G., Jun C. D., Kim S. Y., Lim J. P., Eun J. S., Shin H. Y., Kim H. M., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **209**, 255–262 (2005).
- 21) Lee W. S., Im K. R., Park Y. D., Sung N. D., Jeong T. S., *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 382–384 (2006).
- 22) Lee Y. J., Kang D. G., Kim J. S., Lee H. S., *Vascular Pharmacology*, **48**, 38–46 (2008).
- 23) Xiao P. G., Mayanagi M., “A Pictorial Encyclopedia of Chinese Medical Herbs Japanese edition,” vol. 5, Chuokoron-sha, Tokyo, 1993, p.147.
- 24) Grayer R. J., Eckert M. R., Veitch N. C., Kite G. C., Marin P. D., Kokubun T., Simmonds M. S. J., Paton A. J., *Phytochemistry*, **64**, 519–528 (2003).
- 25) Chevallier A., Nanba T., “Sekai Yakuyou Syokubutu Hyakka Jiten,” Seibundo Shinkosya, Tokyo, 2000, p.234.
- 26) Scora R., W., *J. Chromatogr.*, **19**, 601–603 (1965).
- 27) Petersen M., Simmonds M. S. J., *Phytochemistry*, **62**, 121–125 (2003).
- 28) Hu P., Liang Q., Luo G., Zhao Z., Jiang Z., *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 677–683 (2005).
- 29) Nagano T., Abe F., Kinjo J., Okabe H., *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 875–879 (2002).
- 30) Koukoulitsa C., Karioti A., Camilla M., Bergonzi M. C., Pescitelli G., Bari L. D., Skaltsa H., *J. Agric. Food Chem.*, **54**, 5388–5392 (2006).
- 31) Agata I., Hatano T., Nishibe S., Okuda T., *Phytochemistry*, **28**, 2447–2450 (1989).
- 32) Tanaka T., Nishimura A., Kouno I., Nonaka G., Yang C., *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 1596–1600 (1997).
- 33) Aoshima H., Miyase T., Warashina T., *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 499–507 (2012).
- 34) Abd-Elazen I. S., Chen H. S., Bates R. B., Huang R. C., *Antiviral Res.*, **55**, 91–106 (2002).
- 35) Yabuuchi T., Kusumi T., *J. Org. Chem.*, **65**, 397–404 (2000).
- 36) Ohtani I., Kusumi T., Kashman Y., Kakisawa H., *J. Am. Chem. Soc.* 1991, **113**, 4092–4096 (1991).
- 37) Schultz K., Kuehne P., Häusermann U. A., Hesse M.,

- Chirality*, **9**, 523–528 (1997).
- 38) Rasmussen B., Nkurunziza A., Witt M., Oketch-Rabah H. A., Jaroszewski J. W., Staerk D., *J. Nat. Prod.*, **69**, 1300–1304 (2006).
- 39) Williamson K. L., Roberts J. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 5082–5086 (1976).
- 40) Scherer G., Kramer M. L., Schutkowski M., Reimer U., Fischer G., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 5568–5574 (1998).
- 41) Fischer G., *Chem. Soc. Rev.*, **29**, 119–127 (2000).
- 42) Hikino H., Ogata K., Konno C., Sato S., *Planta Med.*, **48**, 290–293 (1983).
- 43) Rukunga G., Waterman P. G., *J. Nat. Prod.*, **59**, 850–853 (1996).
- 44) Ovenden S. P. B., Cao S., Leong C., Flotow H., Gupta M. P., Buss A. D., Butler M. S., *Phytochemistry*, **60**, 175–177 (2002).
- 45) Wang S. Q., Ren D. M., Xiang F., Wang X. N., Zhu C. J., Yuan H. Q., Sun L. M., Lv, B. B., Sun X. J., Lou H. X., *J. Nat. Prod.*, **72**, 1006–1010 (2009).
- 46) Dinda B., Debnath S., Harigaya Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 159–222 (2007).
- 47) Jiménez C., Riguera R., *Nat. Prod. Rep.*, 591–606 (1994).
- 48) Fu G., Pang H., Wong Y. H., *Curr. Med. Chem.*, **15**, 2592–2613 (2008).
- 49) Kreil G., *Protein Sci.*, **4**, 1666–1669 (1995).
- 50) Girish K. S., Kemparaju K., Nagaraju S., Vishwanath B. S., *Curr. Med. Chem.*, **16**, 2261–2288 (2009).
- 51) Tammi R., Saamanen A., Maibach H., Tammi M., *J. Invest. Dermatol.*, **97**, 126–130 (1991).
- 52) Mio K., Stern R., *Matrix Biol.*, **21**, 31–37 (2002).
- 53) Hirasawa Y., Ori K., Yamada T., Ohtsu S., Matsui Y., Miwa Y., Iwasaki S., Shimizu M., Kyuki K., Higo S., *Folia Pharmacol. Jpn.*, **124**, 271–283 (2004).
- 54) Kakegawa H., Matsumoto H., Satoh T., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 642–646 (1985).
- 55) Kakegawa H., Matsumoto H., Satoh T., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1439–1442 (1992).