

## 総 説

### リグナン配糖体およびネオリグナン配糖体の構造解析学的研究

町田 浩一

#### Structural Analysis of Lignan Glycosides and Neolignan Glycosides

Koichi MACHIDA

(Received November 20, 2011)

#### はじめに

著者は、分子構造解析学教室(旧第二薬品分析学教室)において、天然有機化合物、特にイリド成分、<sup>1)</sup> フェニルエタノイド成分<sup>2)</sup> やリグナン成分の分子構造解析学研究を行い、これまでにスイカズラ科(Caprifoliaceae)のガマズミ属(*Viburnum*),<sup>3-18)</sup> スイカズラ属(*Lonicera*)<sup>19-25)</sup> およびニワトコ属(*Sambucus*)植物,<sup>26)</sup> モクセイ科(Oleaceae)のモクセイ属(*Osmanthus*),<sup>27-35)</sup> ハシドイ属(*Syringa*)<sup>36-41)</sup> およびイボタノキ属(*Ligustrum*)<sup>42-44)</sup> 植物、ノウゼンカズラ科(Bignoniaceae)のキササゲ属(*Catalpa*)<sup>45-53)</sup> 植物、アカネ科(Rubiaceae)のクチナシ属

(*Gardenia*)<sup>54-57)</sup> 植物、シソ科(Labiatae)のカキドオシ属(*Glechoma*)<sup>58)</sup> 植物、クルミ科(Juglandaceae)のクルミ属(*Juglanas*)<sup>59-61)</sup> 植物、オトギリソウ科(Guttiferae)のオトギリソウ属(*Hypericum*)<sup>62-66)</sup> 植物、リンドウ科(Gentianaceae)のセンブリ属(*Swertia*)<sup>67-70)</sup> 植物などから、170種を超える新規化合物を含む、800種余りの天然有機化合物を単離し、それらの化学構造について報告してきた。

本稿では、著者がこれまで行ってきた天然有機化合物の分子構造解析学研究のうち、新規リグナンおよびネオリグナン成分について、それらの化学構造並びにスペクトル上の特徴を中心に概説する。

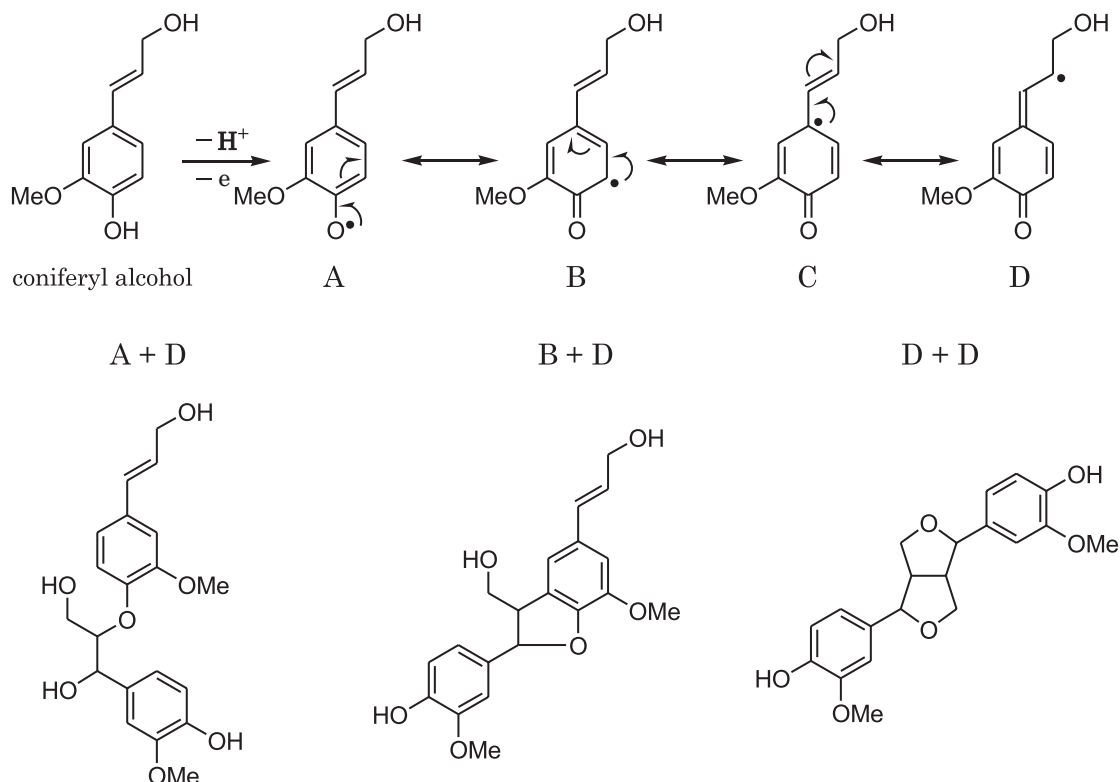


Fig. 1. Biosynthetic Pathway of Basic Lignan and Neolignans

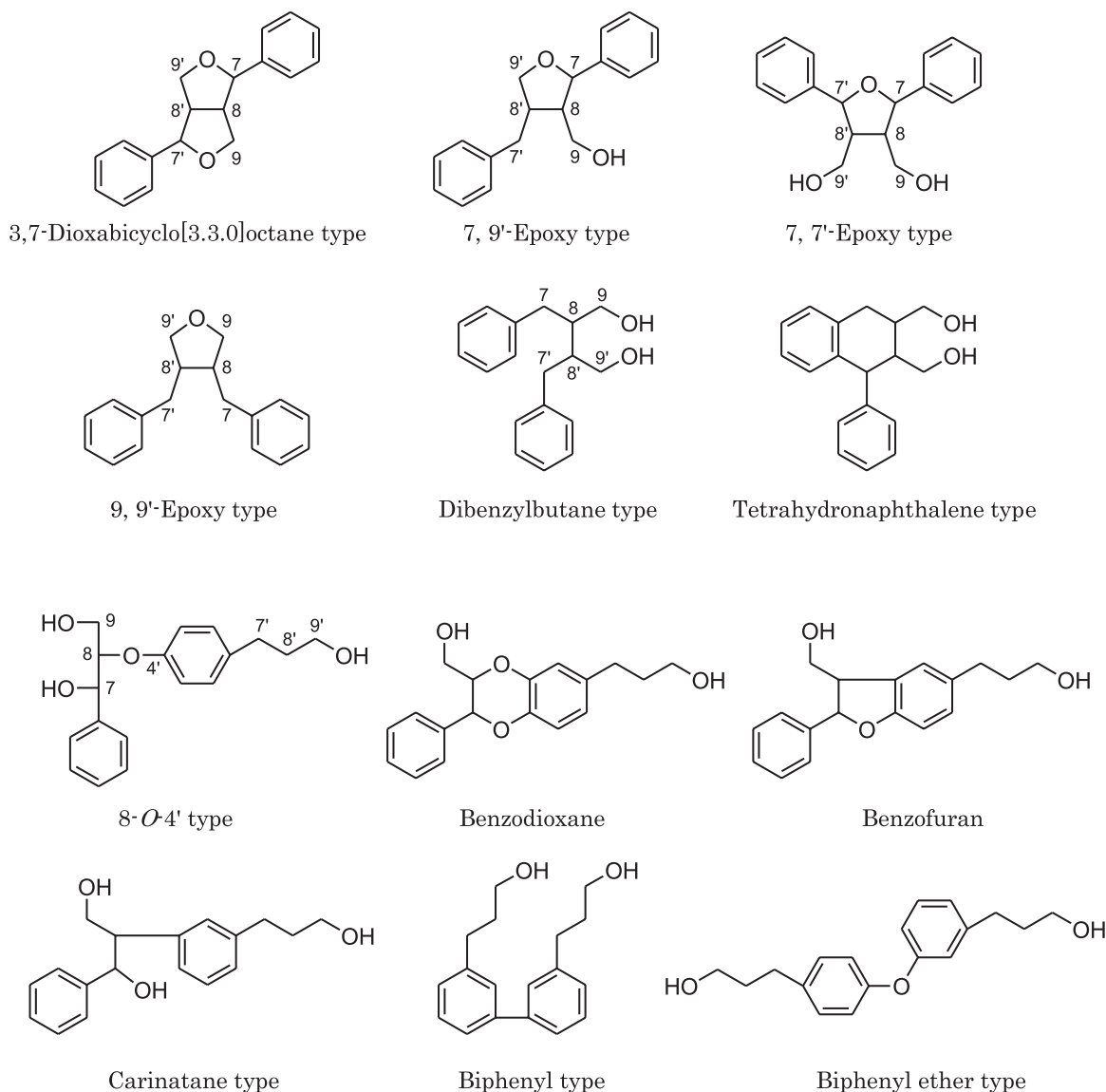


Fig. 2. Basic Skeletons of Lignans and Neolignans

リグナンおよびネオリグナンは、 $C_6-C_3$  単位を有するフェニルプロパノイド 2 個が酸化縮合した化合物であり、基本炭素骨格として通常  $C_{18}$  をもつ。生合成的には、フェニルプロパノイドのフェノール基が解離して生じたアニオンが酸化酵素で酸化され中性ラジカル A を生ずる。その A には共鳴極限式として B, C, D 等がある。これら共鳴構造体同士がラジカル結合することにより、様々な二量体構造が出来上がる (Fig. 1)。一般に、フェニルプロパノイド単位が側鎖の中央の炭素同士 (C-8 位) で二量化した化合物群をリグナンといい、これ以外の酸化縮合物をネオリグナンと呼ぶ (Fig. 2)。<sup>71)</sup> 天然に存在するリグナンおよびネオリグナンは立体化学の制御された二量化反応から生合成

されるため、一般に光学的に純粋といわれている。

リグナンおよびネオリグナンは植物界に広く分布しており、これら化合物には種々の生理活性が知られている。その代表的な例を Fig. 3 に示した。すなわち、ゴマ油中に含まれるセサミンには抗 LDL 酸化、脂質過酸化抑制、抗老化、肝機能の増強作用が、<sup>72,73)</sup> podophyllotoxin には抗腫瘍性、トポイソメラーゼ阻害薬の etoposide、<sup>74,75)</sup> trachelogenin や arctigenin には気管平滑筋弛緩作用、<sup>76)</sup>  $Ca^{2+}$  アントゴニスト作用<sup>77)</sup> や Interleukin-6 活性阻害作用、<sup>78)</sup> syringaresinol や dehydrodiconiferyl alcohol には cyclic AMP phosphodiesterase 阻害作用、<sup>79)</sup> 抗酸化作用<sup>80)</sup> が報告されている。また近年、抗マラリア、<sup>81)</sup> 抗エストロゲン、<sup>82)</sup> 抗メラニン形成、<sup>83)</sup>

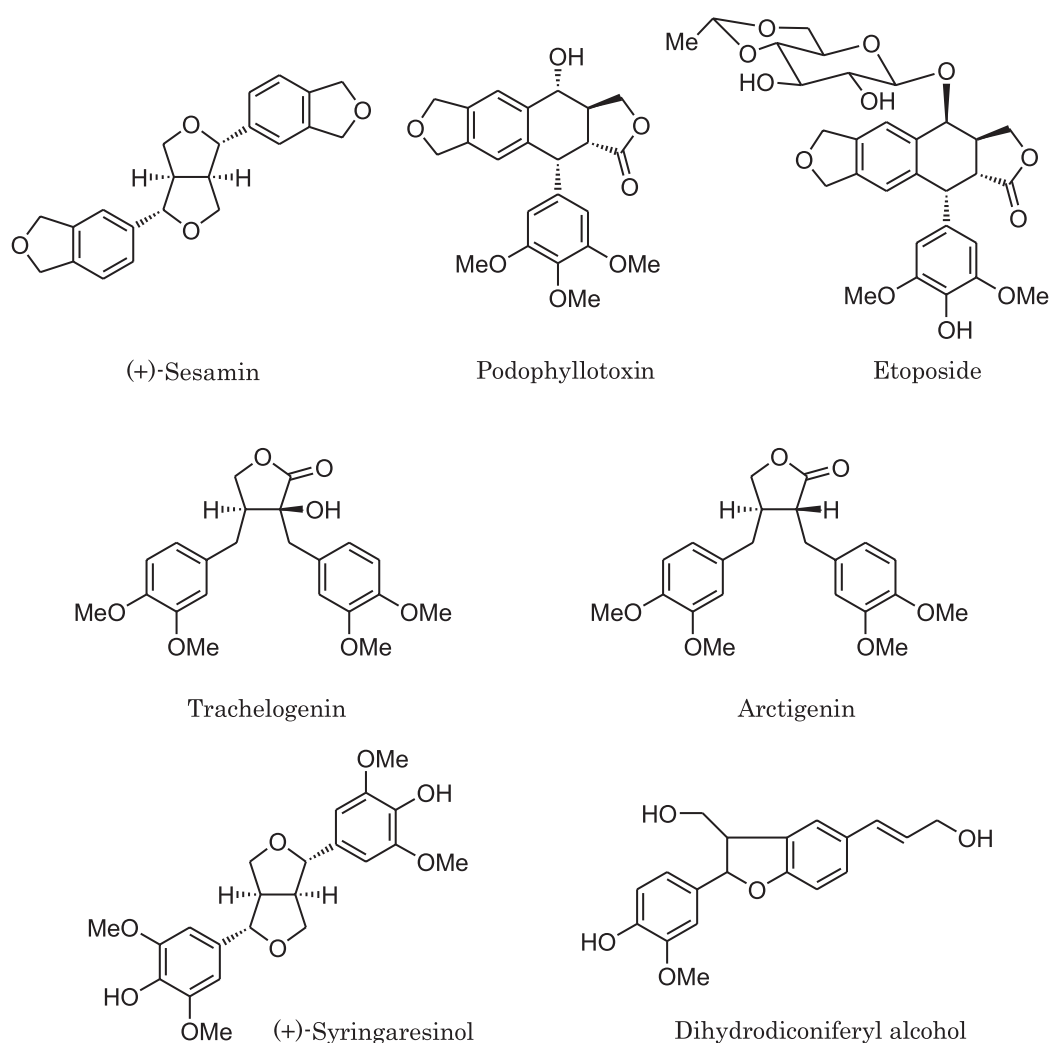


Fig. 3. Structures of Representative Lignans and Neolignans

抗HBV,<sup>84)</sup> CYP3A4 阻害<sup>85)</sup> など有益な作用が明らかにされている。

このように、リグナンおよびネオリグナン成分は生物活性の面から興味をもたれる化合物であり、それらを含む植物より新規な分子構造を有する化合物を探索することは、創薬の基本となるリード化合物の検索の見地から重要であると考えられる。

以下、Fig. 2 に示した分類に従い、新規リグナンおよびネオリグナン成分の化学構造並びにスペクトル上の特徴について概説する。

### 3,7-Dioxabicyclo[3.3.0]octane type lignan 配糖体

著者らは、モクセイ科、モクセイ属植物のギンモクセイ (*Osmanthus asiaticus* NAKAI) の葉の成分検索を行い、isoeucommin A (1) と命名した新

規化合物を単離した (Fig. 4).<sup>86)</sup> 本化合物の糖の結合位置については、nuclear Overhauser effect (NOE) 差スペクトルにより決定した。すなわち、糖のアノメリックプロトン (H-1'') を照射したとき、ortho-カップリング ( $J=8.0$  Hz) が認められたプロトンシグナル (H-5) に NOE が観測されたことから、糖は 4 位に結合していることが判明した。一方、スイカズラ科、ガマズミ属植物のテマリバナ (*Viburnum plicatum* THUNB. ex MURRAY var. *plicatum* f. *plicatum*) の葉から (+)-neomedioresinol 4,4'-*O*-di- $\beta$ -D-glucopyranoside (2) が単離された (Fig. 4).<sup>17)</sup> 本化合物は (+)-medioresinol 4,4'-*O*-di- $\beta$ -D-glucopyranoside の 1 個のメトキシ基が水酸基に置き換わった構造を有しており、その糖の結合位置については、NOE 差および <sup>1</sup>H-detected heteronuclear multiple bond correlation (HMBC) スペクトルによ

り決定された. すなわち, 糖のアノメリックプロトン (H-1'') と HMBC 相関のあるベンゼンカーボン (C-4) と, メトキシ基照射により NOE が観測された *meta*-カップリングしたベンゼンプロトン (H-2)

間で HMBC 相関が確認されたことから, 糖は 4 位に結合していることが明らかとなった. このことは, 化合物 **2** を (trimethylsilyl) diazomethane でメチル化したところ, (+)-medioresinol 4,4'-*O*-di- $\beta$ -D-

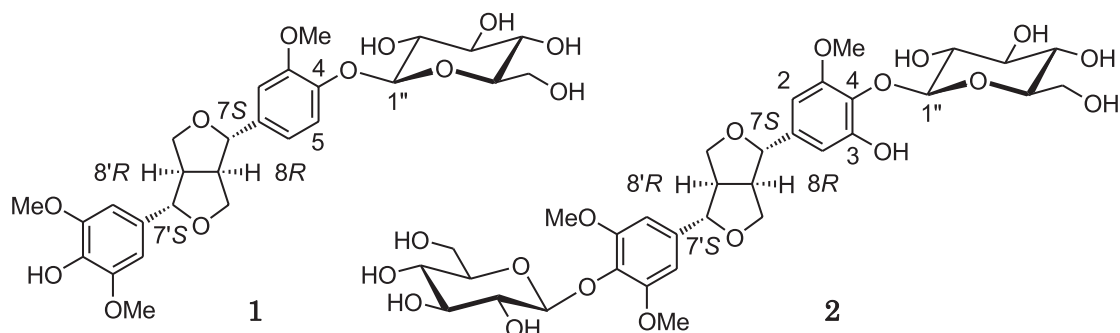


Fig. 4. Structures of Compounds **1** and **2**

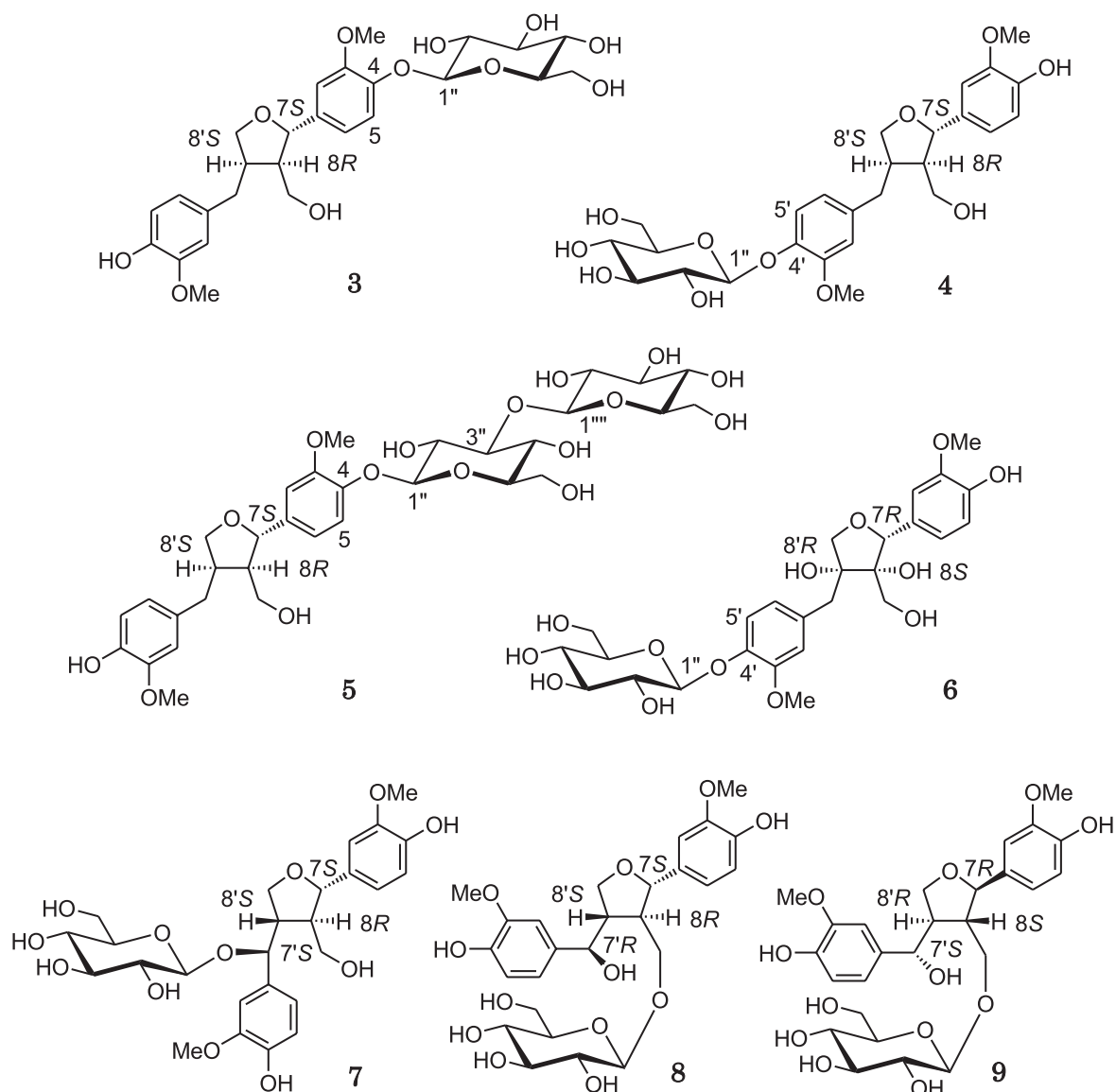


Fig. 5. Structures of Compounds **3**–**9**

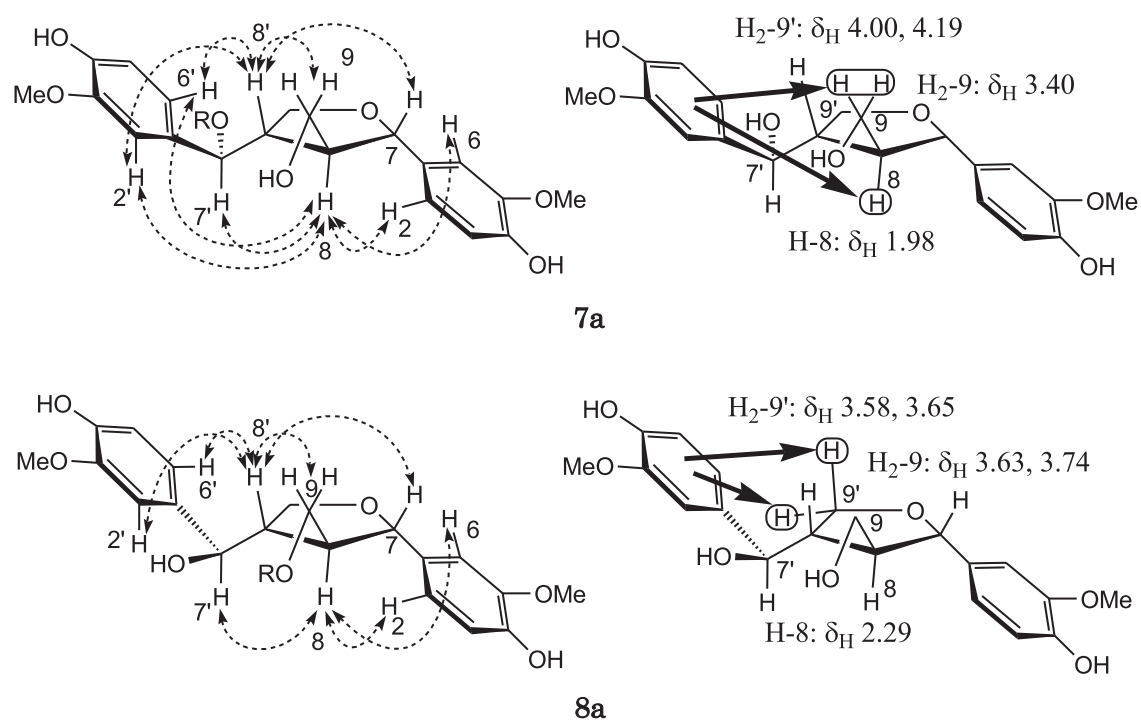


Fig. 6. NOESY Correlations and Magnetic Anisotropy Effects of the Aromatic Group at C-7' of **7a** and **8a**

glucopyranoside が得られたことから支持される。化合物 **2** のように、3,4-dihydroxy-5-methoxyphenyl 基を有するリグナン配糖体の報告はこれが初めてである。

### 7,9'-Epoxy type lignan 配糖体

著者らは、ギンモクセイの葉と共に樹皮の成分検索を行い、2 種の新規 lariciresinol 系リグナン配糖体 (**3**, **4**) を単離した (Fig. 5).<sup>87)</sup> これらは糖の結合位置の異なる位置配糖体として得られた化合物である。糖の結合位置については、アノメリックプロトン (H-1') 照射により NOE が観測された *ortho*-カップリングしたプロトン (H-5' または H-5') を 2 次元 NMR 測定で帰属することにより確認され、それぞれ、(+)-lariciresinol 4-*O*- $\beta$ -D-glucopyranoside (**3**) および (+)-lariciresinol 4'-*O*- $\beta$ -D-glucopyranoside (**4**) と決定することができた。また、モクセイ科、ハシドイ属植物であるハシドイ [*Syringa reticulata* (BLUME) HARA] の葉より、化合物 **3** [(+)-lariciresinol 4-*O*- $\beta$ -D-glucopyranoside] の 3'' 位に  $\beta$ -D-glucopyranose が結合した新規リグナンジ配糖体 (+)-lariciresinol 4-*O*- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucopyranoside (**5**) を得ることができた (Fig. 5).<sup>38)</sup> その結合位置については、<sup>13</sup>C-NMR

スペクトルにおいて、3'' 位および 4'' 位のカーボンシグナルが (+)-lariciresinol 4-*O*- $\beta$ -D-glucopyranoside と比較してそれぞれ、+9.3 ppm および -1.6 ppm と特徴的なシフトが観察されたことから決定した。リグナン配糖体において、5 のような二糖を有する報告は珍しく、更に 2 個の  $\beta$ -D-glucopyranose が 1,3 結合した報告は初めてである。次にスイカズラ科のニワトコ属植物のニワトコ (*Sambucus sieboldiana* MIQ. BLUME ex. GRAEBN.) の葉の化学成分について検討したところ、1 種の新規化合物、(-)-massoniresinol 4'-*O*- $\beta$ -D-glucopyranoside (**6**) を得ることができた (Fig. 5).<sup>26)</sup> 本化合物の 7,8 および 8' 位の絶対配置については、circular dichroism (CD) スペクトルにおいて、絶対構造既知化合物と同じ負のコットン効果 ( $\Delta\epsilon$  -6.7, 230 nm. -2.0, 279 nm) が観測されたことから (7*R*, 8*S*, 8'*R*) と決定された。なお、8 位および 8' 位に 2 個の水酸基を有する 7,9'-epoxy type lignan の報告は極めて珍しい。一方、モクセイ科、モクセイ属植物のキンモクセイ (*Osmanthus fragrans* LOUR. var. *aurantiacus* MAKINO) の葉の成分検索において、既知リグナン配糖体 tanegoside A (**7**) と共に、2 種の新規リグナン配糖体 (**8**, **9**) を単離、それらの化学構造を明らかにすることができた (Fig. 5).<sup>35)</sup>

化合物 **8** と **9** は  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  shift correlation spectroscopy ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY),  $^1\text{H}$ -detected heteronuclear multiple quantum correlation (HMQC) および HMBC スペクトルにより, 同じ平面構造を有する 4,9,4',7'-tetrahydroxy-3,3'-dimethoxy-7,9'-epoxylignan 9-*O*- $\beta$ -D-glucopyranoside と決定した. また, NOE 相関より, 化合物 **7** と **8** のアグリコン部は互いに 7'位に関するエピマーの関係にあることが確認された. このことは, 化合物 **7** および **8** の酵素加水分解で得られた **7a** および **8a** の NOE 相関および  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルにおいて, 7'位に結合した 4-hydroxy-3-dimethoxyphenyl 基による環電流効果によるシフト

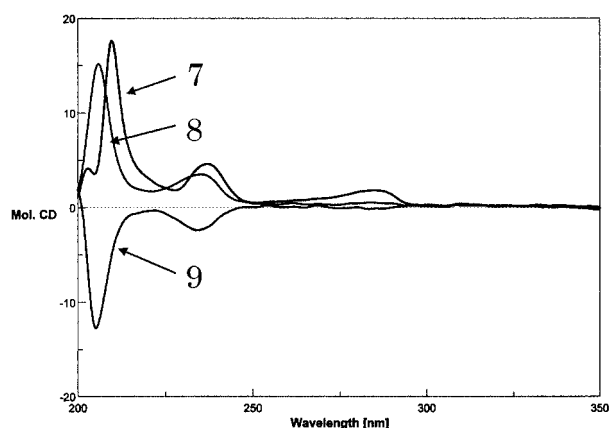


Fig. 7. CD Spectra of **7**, **8** and **9**

が 8 位, 9 位および 9'位プロトンにそれぞれ観察されたことから支持される (Fig. 6). また, CD スペクトル (Fig. 7) において, 化合物 **7** と同じ正のコットン効果 ( $\Delta\epsilon +20.0, 206 \text{ nm.} +5.8, 234 \text{ nm}$ ) が確認されたことから, 化合物 **8** は (7*S*,8*R*,7'*R*,8'*S*)-4,9,4',7'-tetrahydroxy-3,3'-dimethoxy-7,9'-epoxylignan 9-*O*- $\beta$ -D-glucopyranoside (**8**) と決定した. 一方, 化合物 **8** と **9** の酵素加水分解で得られたアグリコン **8a** と **9a** は, 比旋光度 (**8a**:  $[\alpha]_{\text{D}} = +35.1^\circ$ , **9a**:  $[\alpha]_{\text{D}} = -35.7^\circ$ ) を除いて完全に NMR, UV および MS データが一致していた. 更に, 化合物 **9** の CD スペクトル (Fig. 7) のコットン効果は, **8** とほぼ対称的な負のコットン効果 (**9**:  $\Delta\epsilon -20.3, 205 \text{ nm.} -5.2, 235 \text{ nm}$ ) が観測されたことから, 化合物 **8** と **9** は, アグリコン部がエナンチオマーの関係にある配糖体であることが確認された. これより化合物 **9** は (7*R*,8*S*,7'*S*,8'*R*)-4,9,4',7'-tetrahydroxy-3,3'-dimethoxy-7,9'-epoxylignan 9-*O*- $\beta$ -D-glucopyranoside (**9**) と決定された.

#### 7,7'-Epoxy type lignan 配糖体

著者らは, シソ科, カキドウシ属植物のカキドウシ (*Glechomas hederacea* L.) の化学成分について検討したところ, (7*S*,8*R*,7'*S*,8'*R*)-icariol A<sub>2</sub>-9-*O*- $\beta$ -D-glucopyranoside (**10**) を得ることができた (Fig. 8).<sup>58)</sup> 本化合物の立体構造については, 7 位およ

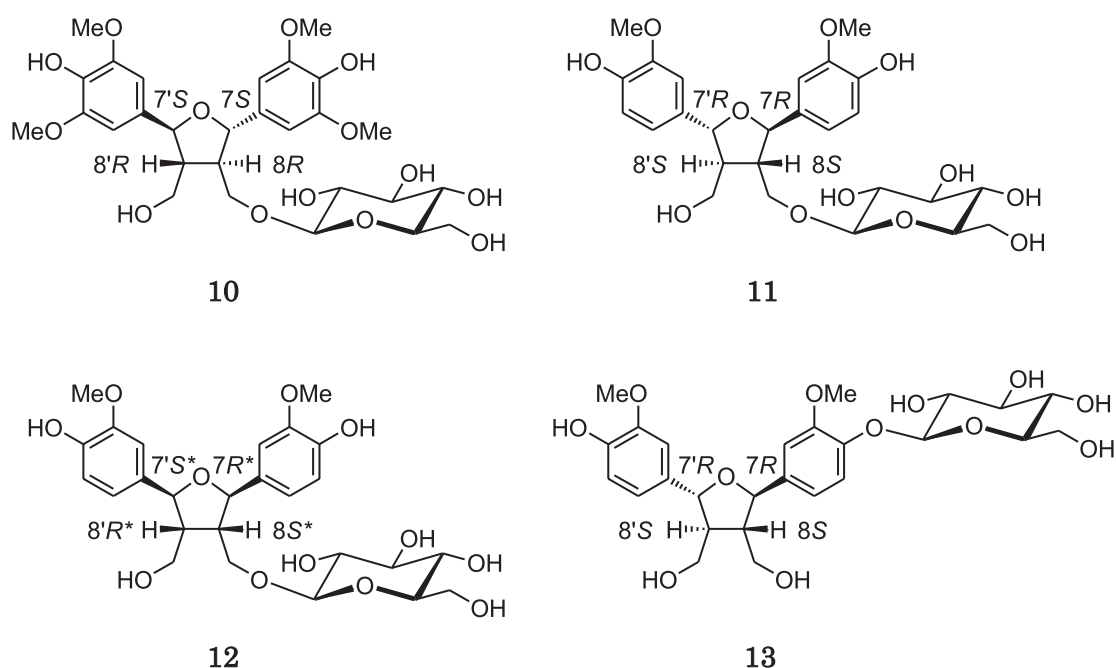
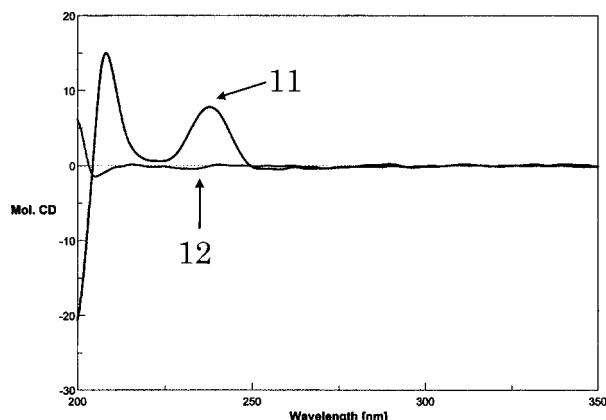
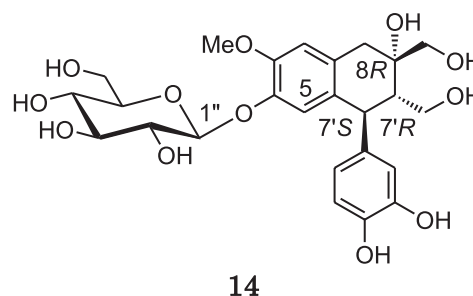


Fig. 8. Structures of Compounds **10**–**12**

Fig. 9. CD Spectra of **11** and **12**

び7位プロトンの結合定数がそれぞれ 8.3 Hz, 8.5 Hz であることから, 7位と8位プロトン, 7'位と8'位プロトンは共に *trans* 配置, 更に NOE 相関により8位と8'位プロトンも *trans* 配置と決定した. また, CD スペクトルでは7位および7'位に結合したフェニル基が反時計回りの関係にある負のコットン効果 ( $\Delta\epsilon -4.4$ , 246.3 nm) が観測されたことから, 本化合物の絶対配置が明らかとなった. 一方, キンモクセイの葉から, 同じ平面構造を有する 7,7'-epoxy type lignan 配糖体 (**11**, **12**) が得られた (Fig. 8).<sup>35)</sup> 化合物 **11** は, NOE 相関より, 7位, 8位, 7'位および8'位プロトンは化合物 **10** と同じ相対配置であることが確認されたが, CD スペクトル (Fig. 9) では, 7位および7'位に結合したフェニル基が **10** とは逆の時計回りの関係にある正のコットン効果 ( $\Delta\epsilon +7.8$ , 238 nm) が観測された. このことから, 化合物 **11** は (*7R,8S,7'R,8'S*)-4,9,4',9'-tetrahydroxy-3,3'-dimethoxy-7,7'-epoxy lignan 9-*O*- $\beta$ -D-glucopyranoside (**11**) と決定した. 化合物 **12** は NOE 相関により, 7位と8位プロトン, 7'位と8'位プロトンは共に *trans* 配置, 8位と8'位プロトンは *cis* 配置と確認された. すなわち, 化合物 **12** のアグリコン部はシメトリカルなメソ構造であり, CD スペクトルでもコットン効果は観測されなかった (Fig. 9). これより化合物 **12** は, *rel*-(*7R,8S,7'S,8'R*)-4,9,4',9'-tetrahydroxy-3,3'-dimethoxy-7,7'-epoxy lignan 9-*O*- $\beta$ -D-glucopyranoside (**12**) と決定した. 著者らは日本薬局方に記載されているリンドウ科, センブリ属 (*Swertia*) 植物のセンブリ (*Swertia japonica* MAKINO) より, 化合物 **11** とアグリコン部の絶対構造が同じで, 糖の結合位置の

Fig. 10. Structure of Compound **14**

異なる (*7R,8S,7'R,8'S*)-4,9,4',9'-tetrahydroxy-3,3'-dimethoxy-7,7'-epoxy lignan 4-*O*- $\beta$ -D-glucopyranoside (**13**) を得ることができた (Fig. 8).<sup>88)</sup>

#### Tetrahydronaphthalene type lignan 配糖体

著者らはギンモクセイの樹皮より, (+)-cyclo-olivil 6-*O*- $\beta$ -D-glucopyranoside (**14**) を得ることができた (Fig. 10).<sup>89)</sup> 糖の結合位置については, アノメリックプロトン (H-1'') を照射したとき, HMBC 相関で帰属された5位プロトンに NOE が観察されたことから, 糖は4位に結合していることが確認された. このことは, 4位に糖が結合したことによる大きな低磁場シフト (0.3 ppm) が5位プロトン観測されたことから支持される. 更に, 絶対配置については CD スペクトルのコットン効果 ( $\Delta\epsilon +5.2$ , 238 nm,  $+3.5$ , 275 nm,  $-4.8$ , 292 nm) より, *8R,7'S,8'R* 配置と決定した. Tetrahydronaphthalene type lignan 配糖体においては, 9位若しくは9'位のアルコール性 OH に糖が結合したものが多く, 本化合物のようにフェノール性 OH に結合した報告は少ない.

#### 8-*O*-4' type neolignan 配糖体

著者らはスイカズラ科, ガマズミ属植物のガマズミ (*V. dilatatum* THUNB.) の葉の成分検索において, 新規 8-*O*-4' type neolignan 配糖体 (**15**) を単離し, その相対配置を *erythro* 形と決定した (Fig. 11).<sup>5)</sup> 一方, モクセイ科, モクセイ科植物のヒイラギ (*Osmanthus ilicifolius*) の葉の成分検索において, 4種の新規化合物 (**16**, **17**, **18**, **19**) を単離することができた (Fig. 11).<sup>31)</sup> これら化合物の

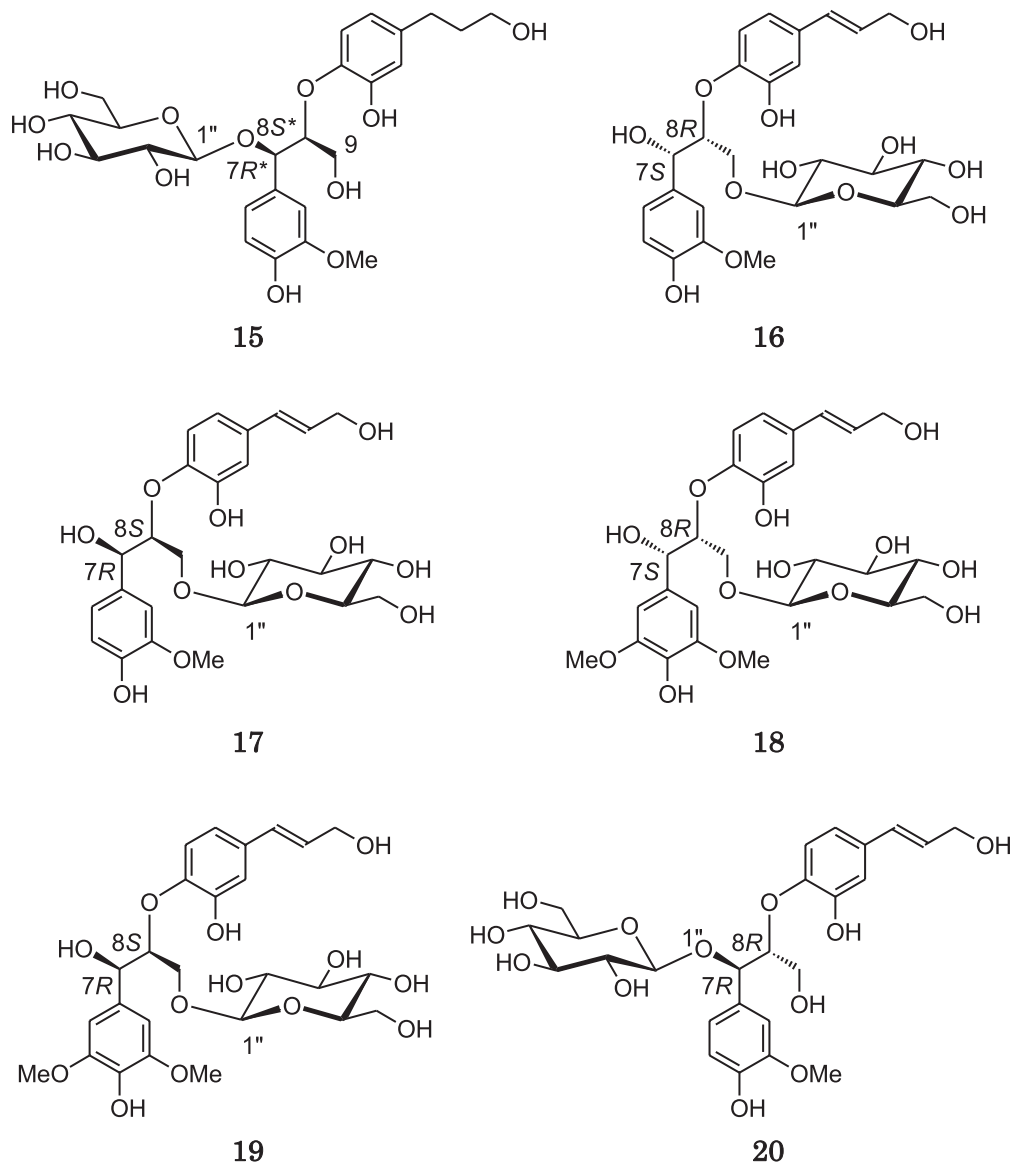


Fig. 11. Structures of Compounds 15 – 20

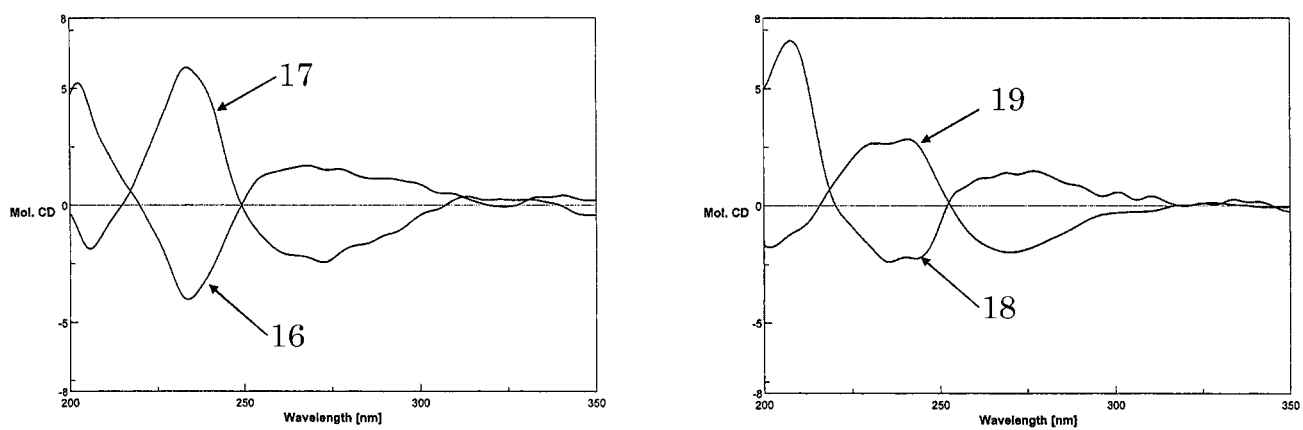


Fig. 12. CD Spectra of 16 – 19



平面構造については、 $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HMQC および HMBC 測定により、**16**と**17**、**18**と**19**はそれぞれ同じ平面構造を有していること、更に、相対構造については、NOE 差スペクトル並びに7位プロトンの結合定数より、全て *erythro* 配置であることが確認された。一方、CD スペクトル (Fig. 12) では、化合物 **16**と**17**、**18**と**19**はそれぞれほぼ対称的な負と正のコットン効果を示したことから、これら化合物はアグリコン部がエナンチオマーの関係にある8-O-4' type neolignan 配糖体であることが確認された。これより化合物 **16**は (7*S*,8*R*)-*erythro*-guaiacylglycerol- $\beta$ -O-4'-sinapyl ether 9-O- $\beta$ -D-glucopyranoside, 化合物 **17**は (7*R*,8*S*)-*erythro*-guaiacylglycerol- $\beta$ -O-4'-sinapyl ether 9-O- $\beta$ -D-glucopyranoside, 化合物 **18**は (7*S*,8*R*)-*erythro*-syringylglycerol- $\beta$ -O-4'-sinapyl ether 9-O- $\beta$ -D-glucopyranoside および化合物 **19**は (7*R*,8*S*)-*erythro*-syringylglycerol- $\beta$ -O-4'-sinapyl ether 9-O- $\beta$ -D-glucopyranoside と決定した。また、ヒイラギの葉から *threo* 配置を有する (7*R*,8*R*)-*threo*-guaiacylglycerol-8-O-4'-sinapyl ether 7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (**20**) を得ることができた (Fig. 11).<sup>33)</sup> なお、このタイ

プのネオリグナンの相対配置については、 $^1\text{H}$ -NMR スペクトル (重クロロホルム) の7位と8位プロトン間の結合定数により確認することができる。すなわち、*erythro* 形の場合、 $J_{7,8}=3.5\sim 4.0$  Hz であるのに対し、*threo* 形は  $J_{7,8}=8.5\sim 9.0$  Hz となり、両者は明確に区別できる。

### Benzofuran type neolignan 配糖体

著者らは、ヒイラギの葉の成分検索を行い、1種の新規 benzofuran type neolignan 配糖体 (**20**) を得ることができた (Fig. 13).<sup>33)</sup> 本化合物の7位および8位の立体配置については、NOE 差スペクトルにおいて、7位と9位プロトン間および2,6位と8位プロトン間でそれぞれNOEが観測されたことから、*trans* 配置であることが確認された。更に、CD スペクトルにおいて、正のコットン効果 ( $\Delta\epsilon +1.2$ , 276 nm) が確認されたことから、(7*S*,8*R*)-5-methoxydehydrodiconiferyl alcohol 4-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (**21**) と決定した。一方、スイカズラ科、ガマズミ属植物のサンゴジュ (*Viburnum awabuki* K. KOCH) の葉、ニワトコの葉、およびヒイラギの葉から、アグリコン部がエナンチオマーの関係にある新規 benzofuran type neolignan 配糖体 (**22**, **23**) を得ることができた (Fig. 13).<sup>26,33,90)</sup> これら化合物の7位および8位の相対配置についてはNOE 相関により、いずれも *trans* 配置であることが確認された。更に、CD スペクトル (Fig. 14) ではほぼ対称的なコットン効果が確認されたことから、それぞれ (7*S*,8*R*)-dihydro-dehydrodiconiferyl alcohol 4-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (**22**) および (7*R*,8*S*)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol 4-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (**23**) と決定することができた。

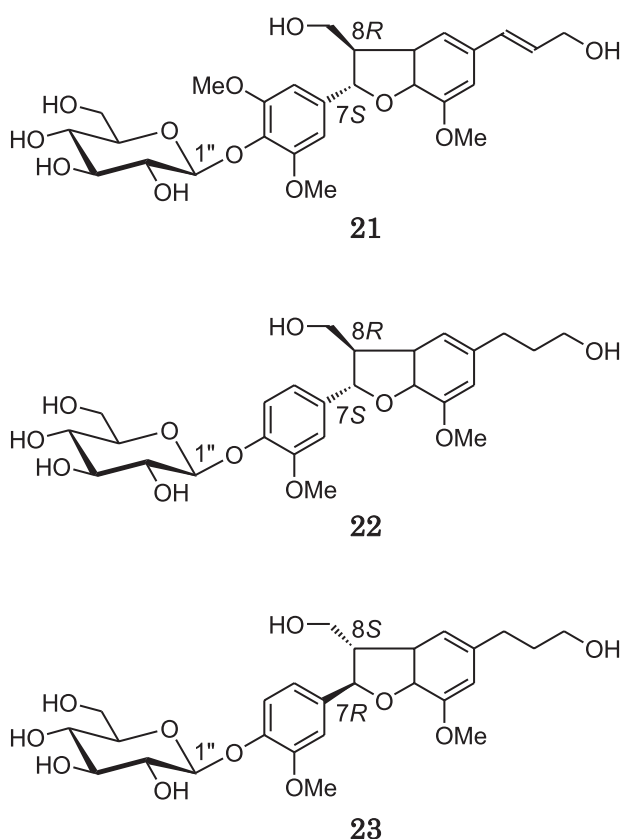


Fig. 13. Structures of Compounds 21 – 23

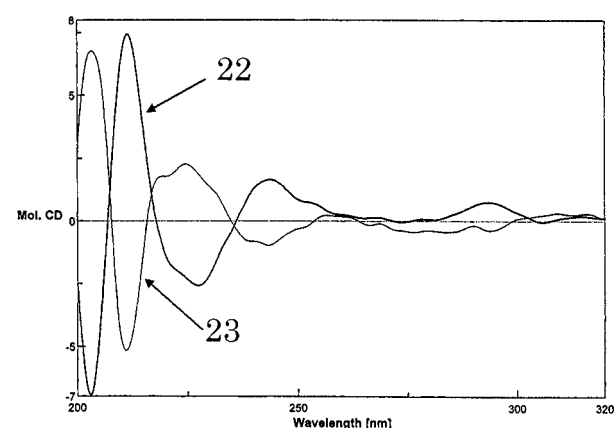


Fig. 14. CD Spectra of **22** and **23**

## おわりに

本稿では、著者らがこれまで行ってきた新規リグナンおよびネオリグナン配糖体の検索と構造解析について概説した。一般に天然に存在するリグナンやネオリグナンは立体化学的に制御された二量化反応から生じるので光学的に純粋といわれてきたが、同じ植物からアグリコン部がエナンチオマーの関係にあるリグナン配糖体が確認 [サンゴジュ, ニワトコ: (22, 23). ヒイラギ: (16, 17), (18, 19), (22, 23). キンモクセイ: (8, 9)] されたことは非常に興味深い。一方、これら化合物には近年新たな生理活性が報告されている。それと平行して構造化学的研究の更なる発展を遂げるものと期待している。

## REFERENCES

- 1) Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **55**, 23–31 (2008).
- 2) Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **56**, 15–22 (2009).
- 3) Machida K., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **37**, 57–62 (1990).
- 4) Machida K., Nakano Y., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **30**, 2013–2014 (1991).
- 5) Machida K., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **31**, 3654–3656 (1992).
- 6) Machida K., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **39**, 61–67 (1992).
- 7) Machida K., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 248–251 (1993).
- 8) Machida K., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1388–1392 (1994).
- 9) Machida K., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **41**, 101–105 (1994).
- 10) Machida K., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **41**, 1333–1336 (1996).
- 11) Machida K., Kikuchi M., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4157–4160 (1996).
- 12) Machida K., Kikuchi M., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 571–574 (1997).
- 13) Machida K., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 1589–1592 (1997).
- 14) Machida K., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 1928–1931 (1997).
- 15) Machida K., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 692–694 (1999).
- 16) Machida K., Sagawa H., Onoguchi R., Kikuchi M., *Helv. Chim. Acta*, **93**, 290–297 (2010).
- 17) Kikuchi M., Onoguchi R., Yaoita Y., Machida K., *J. Nat. Med.*, **65**, 202–205 (2011).
- 18) Katagiri S., Watanabe Y., Yaoita Y., Kikuchi M., Machida K., *Nat. Prod. Comm.*, **6**, 1901–1904 (2011).
- 19) Machida K., Asano J., Matsuda N., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **40**, 105–110 (1993).
- 20) Machida K., Asano J., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **39**, 111–114 (1995).
- 21) Machida K., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **40**, 603–604 (1995).
- 22) Kakuda R., Imai M., Yaoita Y., Machida K., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **55**, 879–881 (2000).
- 23) Kakuda R., Imai M., Machida K., Yaoita Y., Kikuchi M., *Natural Medicines*, **54**, 314–317 (2000).
- 24) Kakuda R., Yaoita Y., Machida K., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **47**, 55–60 (2000).
- 25) Machida K., Sasaki H., Iijima T., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 1041–1044 (2002).
- 26) Machida K., Takano M., Kakuda R., Yaoita Y., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 669–671 (2002).
- 27) Sugiyama M., Machida K., Matsuda N., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **34**, 1169–1170 (1993).
- 28) Machida K., Sakamoto S., Kikuchi M., *Heterocycles*, **74**, 937–941 (2007).
- 29) Sakamoto S., Machida K., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **54**, 63–67 (2007).
- 30) Sakamoto S., Machida K., Kikuchi M., *J. Nat. Med.*, **62**, 362–363 (2008).
- 31) Machida K., Sakamoto S., Kikuchi M., *Magn. Reson. Chem.*, **46**, 990–994 (2008).
- 32) Sakamoto S., Machida K., Kikuchi M., *Heterocycles*, **77**, 557–563 (2009).
- 33) Machida K., Sakamoto S., Kikuchi M., *J. Nat. Med.*, **63**, 227–231 (2009).
- 34) Machida K., Yamauchi M., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **56**, 33–36 (2009).
- 35) Machida K., Yamauchi M., Kurashina E., Kikuchi M., *Helv. Chim. Acta*, **93**, 2164–2175 (2010).
- 36) Kaneko A., Machida K., Iijima T., Kakuda R., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **48**, 83–88 (2001).

- 37) Machida K., Kaneko A., Hosogai T., Kakuda R., Yaoita Y., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 493–497 (2002).
- 38) Machida K., Unagami E., Ojima H., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 883–884 (2003).
- 39) Machida K., Ohkawa N., Ohsawa A., Kikuchi M., *J. Nat. Med.*, **63**, 192–194 (2009).
- 40) Machida K., Matsuoka E., Kikuchi M., *Nat. Prod. Res.*, **24**, 737–742 (2010).
- 41) Kikuchi Masaf., Mano N., Uehara Y., Machida K., Kikuchi Masao, *J. Nat. Med.*, **65**, 237–240 (2011).
- 42) Machida K., Yamaguchi T., Kamiya Y., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **46**, 977–979 (1997).
- 43) Machida K., Kubomoto A., Kikuchi M., *Natural Medicines*, **52**, 288 (1998).
- 44) Aoki S., Honda Y., Kikuchi T., Miura T., Sugawara R., Yaoita Y., Kikuchi M., Machida K., *Chem. Pharm. Bull.*, **66**, 251–256 (2012).
- 45) Kanai E., Machida K., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 1607–1609 (1996).
- 46) Machida K., Ogawa M., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 1056–1057 (1998).
- 47) Ikeda C., Machida K., Kakuda R., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **46**, 63–69 (1999).
- 48) Ikeda K., Machida K., Kakuda R., Yaoita Y., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **47**, 61–64 (2000).
- 49) Machida K., Ikeda C., Kakuda R., Yaoita Y., Kikuchi M., *Natural Medicines*, **55**, 61–63 (2001).
- 50) Machida K., Ando M., Yaoita Y., Kakuda R., Kikuchi M., *Natural Medicines*, **55**, 64–67 (2001).
- 51) Machida K., Shioda K., Yaoita Y., Kakuda R., Kikuchi M., *Natural Medicines*, **55**, 147–148 (2001).
- 52) Machida K., Ando M., Yaoita Y., Kakuda R., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 732–736 (2001).
- 53) Machida K., Hishinuma E., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 618–621 (2004).
- 54) Machida K., Onodera R., Furuta K., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 1295–1300 (1998).
- 55) Machida K., Oyama K., Ishi M., Kakuda R., Yaoita Y., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 746–748 (2000).
- 56) Kobayashi H., Takehara E., Machida K., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **49**, 79–83 (2002).
- 57) Machida K., Takehara E., Kobayashi H., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 1417–1419 (2003).
- 58) Yamauchi H., Kakuda R., Yaoita Y., Machida K., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 346–347 (2007).
- 59) Machida K., Matsuoka E., Kasahara T., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 934–937 (2005).
- 60) Machida K., Suzuki A., Yogiashi Y., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **55**, 41–46 (2008).
- 61) Machida K., Yogiashi Y., Matsuda S., Suzuki A., Kikuchi M., *J. Nat. Med.*, **63**, 220–222 (2009).
- 62) Matsuoka E., Machida K., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **51**, 41–48 (2004).
- 63) Matsuoka E., Machida K., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **52**, 33–38 (2005).
- 64) Matsuoka E., Machida K., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **53**, 31–36 (2006).
- 65) Matsuoka E., Machida K., Kikuchi M., *J. Tohoku Pharmaceutical University*, **53**, 37–41 (2006).
- 66) Matsuoka E., Machida K., Kikuchi M., *J. Nat. Med.*, **62**, 467–469 (2008).
- 67) Machida K., Matsuoka E., Kikuchi M., *J. Nat. Med.*, **63**, 223–226 (2009).
- 68) Kakuda R., Iijima T., Yaoita Y., Machida K., Kikuchi M., *J. Nat. Prod.*, **64**, 1574–1575 (2001).
- 69) Kakuda R., Iijima T., Yaoita Y., Machida K., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **59**, 791–794 (2002).
- 70) Kakuda R., Machida K., Yaoita Y., Kikuchi Masaf., Kikuchi Masao, *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 885–887 (2003).
- 71) Dewick P. M., “Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach, Second Edition,” John Wiley & Sons, New York, 2002.
- 72) Hirose N., Sugano M., Doi F., Ueki T., Akazawa K., Chijima K., Akimoto K., Shimizu S., Yamada H., *Anticancer Res.*, **12**, 1259–1265 (1992).
- 73) Kan-no M., *Syoku no Kagaku*, **218**, 39–43 (1996).
- 74) Hartwell J. H., Schrecker A. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2909–2916 (1951).
- 75) Damayanthi Y., Lown J. W., *Curr. Med. Chem.*, **5**, 205–252 (1998).
- 76) Fujimoto T., Nose M., Takeda T., Ogihara Y., Nishibe S., Minami M., *Shoyakugaku Zasshi*, **46**, 224–229 (1992).
- 77) Ichikawa K., Kinoshita T., Nishibe S., Sankawa U.,

- Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 3514–3517 (1986).
- 78) Matsumoto T., Kiyohara H., Nishiyama K., Yamada H., *J. Trad. Med.*, **18**, 108 (2001).
- 79) Deyama T., Nishibe S., Kitagawa S., Ogihara Y., Takeda T., Ohmoto T., Nikaido T., Sankawa U., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 435–439 (1988).
- 80) Kikuzaki H., Kayano S., Fukutsuka N., Aoki A., Kasamatsu K., Yamasaki Y., Mitani T., Nakatani N., *J. Agric. Food Chem.*, **52**, 344–349 (2004).
- 81) Kraft C., Jenett-Siems K., Köhler I., Tofern-Reblin B., Siems K., Bienzle U., Eich E., *Phytochemistry*, **60**, 167–173 (2002).
- 82) Luecha P., Umehara K., Miyase T., Noguchi H., *J. Nat. Prod.*, **72**, 1954–1959 (2009).
- 83) Kim K. H., Moon E., Kim S. Y., Lee K. R., *J. Agric. Food Chem.*, **58**, 4779–4785 (2010).
- 84) Liu J. F., Jiang Z. Y., Geng C. A., Zhang Q., Shi Y., Ma Y. B., Zhang X. M., Chen J. J., *Chem. Biodiversity*, **8**, 692–698 (2011).
- 85) Tezuka Y., Morikawa K., Li F., Auw L., Awale S., Nobukawa T., Kadota S., *J. Nat. Prod.*, **74**, 102–105 (2011).
- 86) Sugiyama M., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 483–485 (1997).
- 87) Sugiyama M., Kikuchi M., *Heterocycles*, **36**, 117–121 (1993).
- 88) Kikuchi Masaf., Kikuchi Masao, *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 48–51 (2005).
- 89) Sugiyama M., Nagayama E., Kikuchi M., *Phytochemistry*, **33**, 1215–1219 (1993).
- 90) Matsuda N., Sato H., Yaoita Y., Kikuchi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 1122–1123 (1996).