テルペノイドを鍵とするキク科 *Ligularia* 属植物の
多様性及びテルペノイドの反応と合成研究

通 元 夫

Diversity of Plants Belonging to the Genus *Ligularia* (Asteraceae)
Based on Terpenoids and Synthetic Studies on Some Terpenoids

Motoo Tori

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University;
Nishihama, Yamashiro-cho, Tokushima 770-8514, Japan.

(Received August 27, 2015)

The terpenoid constituents of *Ligularia virgaurea* (30 samples), *Ligularia pleurocaulis* (8 samples), *Ligularia dictyoneura* (8 samples), *Ligularia brassicoides* (5 samples), *Ligularia lingiana* (1 sample), and *Ligularia liatroides* (1 sample) (all belonging to section *Senecillis* of *Ligularia*, Asteraceae and collected in Yunnan, Sichuan, Qinghai, and Gansu provinces, China), from which 220 compounds were isolated, including 113 novel ones, are reviewed. Five chemotypes were identified in *L. virgaurea* based on their chemical constituents, while three clades were detected from the base sequences. Although intra-specific diversity was found in *L. virgaurea*, more samples were needed of other species in order to reach a definite conclusion. Inter-specific diversity was also examined in section *Senecillis* but was restricted due to the scarcity of samples. Synthetic studies on chiral natural products to determine their absolute configurations, especially those of riccardiphenols A and B as well as crispatanolide, which were all isolated from the liverwort, are briefly reviewed.

Key words—Asteraceae; *Ligularia*; diversity; terpenoid; eremophilane; synthesis

テルペノイドはイソプレンから生合成される一群の化合物であり、近年その生合成経路に関する研究が盛んになり、植物の遺伝子解析も行われるようになった。¹⁻⁵⁾ また生物活性の多様性とも相俟って近年盛んに研究対象とされるようになってきた。筆者はテルペノイドに関する研究をテーマとしてとり上げてきた。この稿ではこれまでの研究成果を次の2点に絞って紹介する。(1)キク科 *Ligularia* 属植物のテルペノイド成分に関する多様性の研究のうち section *Senecillis* に属する6種類の *Ligularia* 属植物に限って化合物の面を中心に述べる。(2)テルペノイドの絶対配置に関する興味から行った2つの合成研究について述べる。その他の研究テーマとして行っていたヨウ化サマリウムを用いる還元的閉環反応,⁶⁾ 八員環化合物のメタセシス反応⁷⁾ は既に総説

として発表しているので参照して頂きたい。

1. キク科 *Ligularia* 属植物の多様性

1-1. はじめに 中国横断山脈地域に生息する植物はその種類の豊富さでは世界有数であり、進化・分化が進行中であると言われている。筆者はこれまでにこの地域や周辺に生息するキク科 *Ligularia* 属植物の化学成分や塩基配列の地域差に関する調査研究を行ってきた。*Ligularia* 属には6つの節 (section) があり、その総数は100種以上になる。湿地や草原などいろいろな場所に生息し、標高は1000 m から 5000 m にも及ぶ。⁸⁾ *Ligularia* 属植物の化学成分研究は古くより行われており1914年の朝比奈による senecioic acid の単離,⁹⁾ 1963年の小菅、横田による 2-hexenal の単離,¹⁰⁾ 1965年高橋らによる furanoligularenone (72) の単離,¹¹⁾ 1965年石井らの ligularol (35), ligularone (39) の単離,¹²⁾ 1977年 Bohlmann らによる10種以上の *Ligularia* からのテルペノイドの単離¹³⁾ などの文献がみられる。またこれらから多く得られている eremophi-

徳島文理大学 (〒770-8514 徳島市山城町西浜傍示 180)
e-mail: tori@ph.bunri-u.ac.jp

本総説は、平成26年度退職にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

Table 1. Six Species in Section *Senecillis* and the Number of the Samples

Sample No.	Species	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
1-8	<i>L. pleurocaulis</i> (側茎橐吾)	1	4	2	6	0	9	4	4	1	3	1
9-16	<i>L. dictyoneura</i> (網脈橐吾)	3	2	10	5	4	2	0	1	0	0	1
17-21	<i>L. brassicoides</i> (芥形橐吾)	0	0	0	0	0	2	0	9	0	4	0
22	<i>L. lingiana</i> (君范橐吾)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
23	<i>L. liatroides</i> (縁毛橐吾)	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0
24-53	<i>L. virgaurea</i> (黄帯橐吾)	0	4	0	8	0	10	0	11	20	31	4

lane 型セスキテルペノイドに限って言えば 1958 年の Buchi ら¹⁴⁾ や 1961 年の Šorm らは近縁の *Petasites officinalis* から petasin や isopetasin を単離している。¹⁵⁾ このように 1960 年代から 1970 年代にかけて始まった研究は現在でもますます盛んに行われており、*Ligularia* や *eremophilane* の興味は尽きないものと思われる。筆者も日本産ツワブキやフキの成分の再調査などを行った。¹⁶⁾ そのようなとき、中国昆明植物研究所と立教大学理学部との共同研究で、雲南省や四川省の *Ligularia* 属植物を採集する機会に恵まれた。研究はグループとして行われ、筆者はその化学成分の抽出単離、構造解析を担うこととなった。現地で *Ligularia* 属植物の根を採集し、一部をエタノールで抽出しその TLC パターンを記録することは主として立教大学グループによって行われている。乾燥根を裁断し酢酸エチルで抽出し、常法通りシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて粗分けし、最後に HPLC で精製単離した。天然物の研究は通常大量の植物を採集し一緒に抽出し、その抽出物を分離することで行われている。しかし、本研究においては個体差を見ることを目的としており、極端に言えば 1 本 1 本の根の成分を見ることに主眼をおいているため、根の重量は 1 g 程度からせいぜい数十 g 程度のものがほとんどである。抽出物の重量は数十 mg から数 g 程度であり、細心の注意を要する。得られた化合物は主成分であれば数百 mg 得られるが、そうでなければ 1 mg かそれ以下がほとんどである。HPLC はシリカゲルカラムの順相系を用いて行い、ゲルろ過も併用して精製を行った。構造決定は 600 MHz と 500 MHz NMR を用いる二次元 NMR の解析、IR、MS、旋光度、circular dichroism (CD)、それに結晶が得られれば X 線も用いた。これまで *Ligularia virgaurea* を始め、

L. tongolensis,¹⁷⁾ *L. kanaitzensis*,¹⁸⁾ *L. subspicata*,¹⁹⁾ *L. vellerea*,²⁰⁾ *L. duciformis*,²¹⁾ *L. franchetiana*,²²⁾ *L. przewalskii*,²³⁾ *L. melanothyrsa*,²⁴⁾ *L. lamarum*,²⁵⁾ *L. cyathiceps*²⁶⁾ など、また近縁植物である *Paraseneccio petasitoides*,²⁷⁾ さらに *Cremanthodium* 属,²⁸⁾ *Saussurea* 属,²⁹⁾ *Eupatorium* 属³⁰⁾ 植物の成分研究などを手がけた。本稿ではこの中で特に興味深い結果が得られた *Ligularia pleurocaulis* (試料 1-8)、*L. dictyoneura* (試料 9-16)、*L. brassicoides* (試料 17-21)、*L. lingiana* (試料 22)、*L. liatroides* (試料 23)、及び *L. virgaurea* (試料 24-53)、(いずれも section 6. *Senecillis* に属する 6 種 53 試料)⁸⁾ のそれぞれのまとめと、種内及び種間の多様性についても考察したい。2002 年から 2012 年までの 10 年間に採集した試料数を Table 1 に示す。*L. virgaurea* は特に詳細に検討するために意欲的に採集したものであるが、その他の種は目立って数が多いものではなく、フィールドにおいては *L. virgaurea* が優勢種であることも窺える。文献記載のものを含めて得られたすべての化合物 220 種の構造を Figs. 1-4 に示した。図中化合物番号に「*」のあるものは本研究で得られた新規化合物 (113 個) であり、Table 2 中の太字は主成分を表わしている。以下試料番号の最初の 4 桁は採集年、あとの数字はその年に採集した試料の整理番号である。

1-2. *L. virgaurea* の化学成分 本研究は 2000

通 元夫

1972 年静岡大学理学部化学科卒。1977 年東京大学大学院理学系研究科博士課程修了。理学博士。カナダ・アルバータ大学、スイス・パーゼル大学博士研究員などを経て 1983 年徳島文理大学薬学部助教授。1995 年教授。2003-05 年薬学部長。2015 年退職。日本薬学会学術貢献賞受賞。徳島文理大学名誉教授。

Fig. 1. Compounds, 1–74, Isolated from 53 *Ligularia* Species
Asterisks indicate new compounds.

Fig. 2. Compounds, 75–136, Isolated from 53 *Ligularia* Species
Asterisks indicate new compounds.

Fig. 3. Compounds, 137–189, Isolated from 53 *Ligularia* Species
 Asterisks indicate new compounds.

Fig. 4. Compounds, 190–219, Isolated from 53 *Ligularia* Species
Asterisks indicate new compounds.

年頃から始まった。初期の研究では試料 24 (2003-54) の場合のようにエノンを含むフラン化合物 **75** や **78** を主成分とする、あるいは試料 25 (2003-62) では、カルボン酸 **11** や関連のラクトン類などの eremophilane 型セスキテルペノイドが得られた。

2005 年の試料を手がけることになると、試料 30 (2005-41) では ligularol (**35**) が得られた。ligularol (**35**) は比較的不安定な化合物であり、メタノールを用いると 6-methoxy 体 **36** に、またエタノールであれば 6-ethoxy 体 **37** になってしまう。そ

の他の成分はこの ligularol (**35**) の酸化生成体であった。試料 33 (2005-52) の場合もほぼ同じで、主成分は ligularol (**35**) であった。珍しい二量体 **201** が得られたが、これらは日本産ツワブキの研究でも単離されておりその比較から構造が明らかになった。¹⁶⁾ 試料 35 (2005-58) からは化合物 **75**, **76**, **78**, **79**, **165** が得られた。一連のエノンは virgaurenone と、またトリエンジオン体は virgaurenolide と名付けた。例えば, virgaurenone A (**78**), B (**76**), C (**75**), D (**79**), virgaurenolide B (**165**) である。³¹⁾

Fig. 5. The TLC Pattern of Five Chemotypes in *L. virgaurea* Visualized by Ehrlich Reagent (develop: Hexane : EtOAc=7 : 3)

この頃ようやく試料数も増えてきて、TLCを展開した後に Ehrlich 試薬で発色させると異なる色が現れることに興味を持った。すなわち、試料 24 (2003-54) では黄色のスポットが、また試料 25 (2003-62)、26 (2003-68) ではピンクのスポットが出現した。これらは同じ種でありながら異なる化学成分を有することを示し、またさらに TLC という簡便な操作でその差も分かる。初期の結果からは *L. virgaurea* には 2 つのケモタイプが存在し、virgaurenone を主成分とするグループ (黄色いスポットを与えるグループ; V-type) と ligularol (35) を主成分とするグループ (ピンクのスポットを与えるグループ; L-type) が存在するように思われた。³¹⁾

現在までに 5 種類のケモタイプがあることを明らかにしている。上記の 2 つ以外に cacalol (101) を主成分とする C-type, neoadenostylone (90) を主成分とする N-type, また 6-hydroxyeuryopsin (44) を主成分とする H-type が明らかになった。³²⁾ それぞれの TLC を模式的に示すと Fig. 5 のようになる。同じ青色でも素早く着色するものと、ゆっくりとしか色がつかないものがあり区別できる。翌朝見て色が出ていたというケースもあるので気長に見ることが必要である。

次に 2009 年の試料を分析した。試料 36 (2009-36) は化合物 11a を主成分とし L-type に属するものであった。しかし、極めて珍しいことにノル体の中でも 24-26, 28 のように一連の生合成関連物質が単離された。中でも β -ラクトン 26 が得られるなど、興味深い結果であった。³³⁾ 試料 37 (2009-56) はこれまでとは異なり、cacalol (101) が主成分であった。それ以外には cacalol の酸化成績体がほとんどであり、一部 6-hydroxyeuryopsin (44) の誘導体 46, neoadenostylone (90) の誘導体 87, 89, 及び二量体 198 がみられた。試料 38 (2009-60) と試料 39 (2009-62) からは virgaurenone 系と virgaurenolide 系の化合物が単離され、V-type に属するものと判明した。この系統の化合物としては珍しくラクトール類 170, 172 も単離された。³⁴⁾

試料 41 (2010-15) からは主として virgaurenone 系の化合物が得られた。興味あることに bakkanane 系の化合物はすべて 7 位のスピロ環に関してカルボニル基 (C-8) が α となるもののみであった (ナンバリングは Fig. 6 参照)。また今回初めてエポキシドがさらに転位したと思われる無水物 188 が得られた。³⁴⁾ 本来ならメチル基 (H_3-13) は β とな

Fig. 6. Plausible Biosynthetic Pathways

るはずであるが、6位の置換基（この場合はアセテート）のため立体的に混み合っており α 側に異性化したものと考えられる（生合成については1-8.で述べる）。試料42（2010-19）から得られた化合物の特徴は2位が還元されて、**81**や**83**のように1(10)-en-2-ol構造になっていることである。そしてそのままbakkane型に変化している化合物**189**も存在する。³³⁾ 2010年の試料を分析してさらに興味深い結果が得られた。すなわち試料43（2010-21）からはcacalol (**101**)と6-hydroxyeuryopsin (**44**)がほぼ同程度の量単離された。それ以外はこれらの誘導体と二量体であった。この試料はC-typeとH-typeの混合型と思われる。試料46（2010-44）の成分は試料36（2009-36）とほぼ同じであるが、ここではLB (**208**)も得られた。³⁵⁾ 生薬山紫苑（中国名Shanziyuan）の成分として得られたshiononeの構造研究の際に、購入した市販生薬からshiononeが得られず、代わりにセスキテルペノイドがいくつか単離され、そのうちの1つがLB (**208**)であった。³⁶⁻³⁹⁾ guaiane型セスキテルペノイドguaioxideの立体異性体であるLB (**208**)はその後の報告例がなく、これが2度目の単離例である。また生薬山紫

苑の基原植物は*L. sibirica*, *L. hodgsonii*, *L. veitchiana*, *L. latihastata*, *L. franchetiana*と考えられているが*L. virgaurea*もそれに該当する可能性があると考えられる。³⁵⁾ 試料47（2010-46）は6-hydroxyeuryopsin (**44**)が主成分でcacalol (**101**)も少量得られた。さらにneoadenostylone (**90**)関連物質も得られている。試料48（2010-50）からはneoadenostylone (**90**)が主成分として得られたほか、9位に酸素官能基を有するものがほとんどであった。この試料は他のものと顕著な差があるように思われる。試料49（2010-51）からは6-hydroxyeuryopsin (**44**)関連化合物が得られたが、少量のcacalol誘導体やneoadenostylone (**90**)誘導体も見い出された。化合物**206**のようなフェノールとのハイブリッド型化合物を単離したのは初めてである。³²⁾ 試料50（2010-52）は典型的なN-typeであり、エポキシドも含まれていた。試料51（2010-63）の特徴は1,10-epoxideであり、フラン、ラクトン、bakkaneのいずれにも共通していた。試料52（2010-68）もV-typeであるが、フランでは止まらず、ラクトン、bakkane型まで変化した化合物が見い出された。³⁴⁾

Table 2. Chemical Constituents of 53 *Ligularia* Samples

Sample No.	Species	Collection Year and No.	Type	Simple Eremophilane	1,10-dihydro	1,10-ene or 1,10-epoxide, 10-ol,1-en-3-one	1 (10) -en-2-one, 1 (10) -en-2-ol	1 (10) -en-9-one, 1 (10) -en-9-ol, 1,10-epoxy-9-one	Cacalol	Bakkane	Other Skeleton
37	v	2009-56	C			46		87, 89	101 , 102, 104, 105, 106, 107, 108, 173, 174, 175, 176, 196, 198		211
40	v	2010-13	C						101 , 103, 104, 105, 108, 196		
43	v	2010-21	C/H			44, 124		86, 87, 93	101 , 104, 105, 108, 173, 174, 196, 198	178	200
24	v	2003-54	V				75, 78				
29	v	2005-38	V				76, 78 , 168, 170				
31	v	2005-42	V				75, 76, 78				210
35	v	2005-58	V				75, 76, 78 , 79, 165				
38	v	2009-60	V	1			76, 78 , 158, 163, 165, 168, 170, 172			186	
39	v	2009-62	V				76, 77, 78 , 165, 168				
41	v	2010-15	V				76 , 78, 157, 159, 160, 161, 163, 164, 165, 170			179, 184, 185, 188	
42	v	2010-19	V	6, 22			76 , 78, 81, 82, 83, 84, 158, 160, 163, 168			189	218
45	v	2010-38	V				76 , 78, 158, 159, 163, 165, 168, 172			189	
52	v	2010-68	V				80, 156, 158, 159, 162, 163, 164, 165, 167, 168, 169, 170, 171, 172			184, 186, 187	
48	v	2010-50	N			59, 60, 61		87, 88, 90 , 93, 94, 95, 98, 99, 100			195
50	v	2010-52	N			60, 61		87, 90, 92, 93, 94, 95, 100			219
51	v	2010-63	N/H			45, 58, 61, 135, 136, 137, 138		85, 90 , 95, 97		179, 181	192, 217
44	v	2010-26	H	6, 22		38	76, 78, 160	85, 90		185	
47	v	2010-46	H/C/N	9		44 , 114, 124, 130, 143		87, 90, 93, 96	101, 104, 105, 175, 176, 196	178	190, 194, 200, 206, 209, 219
49	v	2010-51	H/C	7		44 , 45, 47, 48, 58, 110, 117, 143	93		101, 102, 104, 105, 196		191, 199, 206
17	b	2007-17	b-A							180	
18	b	2007-40	b-A		71	50, 51, 126		91		180	193, 212
19	b	2009-84	b-B			63 , 66					
20	b	2009-98	b-B			63 , 66					
21	b	2011-57	b-B	6, 13, 21, 22	34, 37, 112, 113, 152	64, 65, 66 , 139, 148, 149, 150				177	204, 219
13	d	2004-75	d-A		35, 40	68, 69					
15	d	2005-17	d-A		35, 40	68, 69					
16	d	2006-56	d-A			50, 58 , 62					
23	lia	2010-07		11	45 , 110, 112, 113	64, 67, 139					
1	p	2003-17				48, 49, 53 , 54 , 57					
2	p	2003-53				48, 49, 53 , 54 , 72					
3	p	2004-44				47, 48, 53 , 54 , 57					
4	p	2009-37		6, 21, 22		31, 53, 54 , 55, 56, 72, 123, 127, 131, 133, 134, 153, 154, 155					
5	p	2009-55		6, 21, 22		31, 32, 53, 54, 57, 72, 73, 74, 127, 128, 132, 133, 134, 144, 153, 154, 155					205
6	p	2009-101		6, 21, 22		52, 53, 54 , 127, 128, 133					
7	p	2009-112		6, 8, 21, 22		53 , 54 , 55, 56, 57, 121, 122, 127, 128, 129, 131, 132, 133, 134, 145				182, 183	213, 214, 215, 216, 219
8	p	2011-09		6, 8, 21, 22		53 , 54, 55, 56, 127, 128					219
9	d	2003-35	d-B		39 , 43						
10	d	2003-72	d-B	5	42						
11	d	2004-19	d-B		35 , 43, 70						
14	d	2005-08	d-B		34 , 35						
26	v	2003-68	L	11, 24	36 , 118	139					
27	v	2003-79	L	11	35 , 36, 41, 115	140					
28	v	2005-32	L	11	35 , 41, 42, 109, 113, 118	139					
30	v	2005-41	L	11	35 , 36, 41						
32	v	2005-45	L	11	36 , 109	139					
33	v	2005-52	L	11	35 , 41, 118	63					201
34	v	2005-54	L	11	36 , 109	139					
46	v	2010-44	L	6, 10, 11, 23, 24, 26, 27, 28, 33	72 , 109, 110, 112, 113, 114, 116, 117						207, 208, 219
25	v	2003-62	L	11, 24, 28	37						
36	v	2009-36	L	1, 4, 11 , 12, 13, 14, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 33	109, 110, 151	139, 146, 147					202, 203
53	v	2012-16	L	11 , 23, 26, 28	141, 142	109					208
12	d	2004-35	d-C	2, 3, 4, 16 , 17							
22	lin	2007-74		15, 16, 18, 19, 20							203

v=*L. virgaurea*, b=*L. brassicoides*, d=*L. dictyoneura*, p=*L. pleurocaulis*, lin=*L. lingiana*, lia=*L. liatroides*; L, V, C, N, and H are Chemotypes of *L. virgaurea*. The number in bold indicates the major constituent.

試料 53 (2012-16) はまだ完全には解析されていないが試料 36 (2009-36), 試料 46 (2010-44) とよく似たタイプと推定される。

このように *L. virgaurea* においては化学成分から見ると 5 種のケモタイプが存在すると考えられる。圧倒的に多いのは V-type と L-type であった。C-type は数少ないながらその構造上の特徴から 1 つのグループを形成している。N-type と H-type は他のケモタイプの化合物と混在するケースが多く、実際遺伝子に基づく分類では 3 つのカテゴリー (Table 3; clade A-C) に分けることができる (1-9. 参照)。筆者ら以外の研究成果も報告されている。⁴⁰⁻⁴⁵⁾

1-3. *L. pleurocaulis* の化学成分 本種より単離されたものはいずれも 1(10)-ene を主体とする化合物であった。試料 1 (2003-17) では化合物 53, 54 が主成分で、そのほかに 3 位に酸素官能基があるものとなないものが混在していた。試料 2 (2003-53) ではやはり化合物 53, 54 が主成分であったが、二重結合の転位した furanolidigularenone (72) が含まれることが特徴であった。⁴⁶⁾ 試料 3 (2004-44) では試料 1 (2003-17) とほぼ同じ結果であった。

試料 4 (2009-37) は少々内容が異なった。化合物 53 に代わり、エステル部分が angelate から tigulate になった化合物 54 が主成分であった。そして furanolidigularenone (72) やその酸化されたラクトン 153, 154, 155 も含まれていた。試料 5 (2009-55) では furanolidigularenone (72) が主成分であり、1-en-3-one 系化合物が多く単離された。また、furanolidigularenone (72) の酸化物も多く単離された。大変珍しいことにプレニルフェノールとのハイブリッド型化合物 205 も得られた。この化合物は先に *L. virgaurea* から得られた 206 とはフェノール部分が同じであるが、A 環部分が 1-en-3-one となり 6 位に酸素官能基が存在しないことが異なる点であった。試料 6 (2009-101) では 1-en-3-one 系化合物は全く得られず、1(10)-en-3-ol の誘導体のみであった。本種は四川省で採集されたものであるが、ここでも furanolidigularenone (72) が存在していないことが明らかになり、本化合物が存在するか否かはタイプを分類する鍵になっていないことが判明した。⁴⁷⁾ 試料 7 (2009-112) でも同様に 1-en-3-one 系は全く得られず、1(10)-en-3-ol 系の化合物が各種

得られた。ここでは bakkane 型化合物 182, 183 が得られた。また珍しいことに bisabolane 型化合物 214, 215 が存在していた。オルトエステル 213 も見い出され、多様な化合物を生産していることが明らかになった。一般的に eremophilane と bisabolane は混在するケースは稀で、非常に珍しい試料と言える。

試料 8 (2011-09) は化合物 53 を主成分とするものであった。furanolidigularenone (72) はみられず、1(10)-en-3-ol 系がほとんどであった。

初期の研究では四川省で採集されたものに furanolidigularenone (72) が含まれ、含まれていないものは雲南省で採集されていたため、「雲南型」と「四川型」に分かれているものと考えられていた。⁴⁶⁾ しかし、その後の研究により、四川省で採集した試料でも furanolidigularenone (72) を含まないものもあり、この分類はかならずしも正しいものではないことが明らかになった。現在のところ、飽くまでも仮説であるが、雲南省と四川省にそれぞれ元になる種が存在し、四川省では交雑などにより多様性が生まれたが、雲南省では比較的シンプルな状態になっていると考えることもできる。⁴⁷⁾

本種の特徴は 1(10)-ene 又は 1-en-3-one の構造を持ち、angelate や tigulate などのエステルを持っていることである。その点においては *L. virgaurea* の中にも 1(10)-ene を持つものも存在し、また angelate は頻繁に見い出されるエステルである。3 位が酸化されると furanolidigularenone (72) のように二重結合は容易に転位していくものと推定できる。生合成的には 10 位のカチオンに対して水酸基が導入されるか、1(10)-ene 又は 9-ene になるものが通常の生合成経路と考えられる。この点については後述べる (1-10. 参照)。

1-4. *L. dictyoneura* の化学成分 本種は試料毎に特徴ある化合物が主成分であった。試料 9 (2003-35) では ligularone (39) が、試料 10 (2003-72) では furanoeremophilane-3,6-diol の 3-angelate 体 42 が主成分であった。⁴⁸⁾

試料 11 (2004-19) では ligularol (35) が主成分であった。試料 12 (2004-35) では C 環を持たない化合物のみが得られた。フランやその酸化体であるラクトンがみられないということも大きな特徴の 1 つと考えられる。試料 13 (2004-75) と試料 15

(2005-17) では 3,6,10-triol のエステル **69** が主成分であった。6 位に angelate を有する化合物がほとんどであった。試料 14 (2005-08) では最もシンプルな furanoeremophilane (**34**) が主成分であった。

試料 16 (2006-56) では 1(10)-ene 又はそのエポキシドが得られた。化合物 **50** と **62** の 6 位のエステル部分は methacrylic acid のメチル基が酸化された 2-hydroxymethylacrylate であった。

以上の結果はお茶の水女子大学理学部の永野教授のグループによるものである。試料毎に特徴があり、それぞれがケモタイプの代表であるように見受けられる。まだまだ調査が必要であり試料数を増やす必要がある。

1-5. *L. brassicoides* の化学成分 本種の試料数も多くはなく、5 例に留まる。2007 年の試料 18 (2007-40) は bakkane 誘導体 **180** が主成分であり、ラクトン **126** に由来すると思われるものであった。セコ体 **193** は bakkane の 7,9-位の切断あるいは、eremophilane の 8,9-位の切断かいずれかによって生成されたと考えられる。ここでもエステル部分が酸化されていることが特徴である。⁴⁹⁾ 試料 17 (2007-17) からは試料量が少量であったため、**180** を主成分として確認するに留まった。試料 19 (2009-84) と試料 20 (2009-98) からは tetradymol (**63**) と 6-ethoxyfuranoeremophilan-10-ol (**66**) を単離した。

2011 年の試料 21 (2011-57) はこれとは全く異なり、6,10-diol 誘導体の化合物 **66** が主成分であった。割合単純な化合物が多い中、methacrylic acid と tetradymol (**63**) のフラン部分における Diels-Alder 型付加体 **204** が得られた。このような化合物は比較的珍しく、また methacrylic acid をエステルとして持つ化合物が単離されていないことも興味ある結果である。⁵⁰⁾

全体を見通してフラン環を形成しているか否かは構造上の特徴として顕著な違いである。酸化の過程は後のステージで行われるものと考えれば、その段階がどこまで進むか、すなわち bakkane で止まるのか、さらにセコ型になるかによるが、フランを有する場合には多成分になっている場合が多い。

1-6. *L. lingiana* の化学成分 本種は筆者らが行った採集地では珍しく、試料 22 (2007-74) の 1 例のみであった。また同定もかならずしも易しくは

なかった。しかし得られた 6 種の化合物のうち 5 種までが新規物質であり、また主成分であったアルデヒド **20** の細胞毒性活性はかなり高かった。いずれも 3 位に angeloyloxy 基を有していた。化合物 **203** のようなモノテルペンとの Diels-Alder 型付加体はこれが初めてである。いずれもフラン環は存在せず進化が遅れたタイプの種である可能性がある。⁵¹⁾

1-7. *L. liatroides* の化学成分 本種の調査研究は文献にはないが、最近東北薬科大学の八百板康範准教授が行った試料 23 (2010-07) の結果では ligularol acetate (**45**) が主成分であり、それ以外に ligularol (**35**) や tetradymol (**63**) の関連化合物 **64**, **67**, **110**, **112**, **113**, **139** などが単離されている。⁵²⁾

1-8. 生合成の考察 テルペノイドの生合成は近年とくに研究されてきたが、ここでは eremophilane, bakkane 類の生合成についての若干の考察を加える (Fig. 6)。

ラクトン類はフランから酸化によって生成すると思われる。フランは simple eremophilane から環化によって生成するので、C 環を持たないものは生合成がそこで止まったものと考えられ、フランを合成する能力を獲得したものがフィールドではより勢力を伸ばしていると推定している。⁵³⁾

6-hydroxyeurypsosin (**44**) を例にして説明する。酸化されて endoperoxide **44a**, **44b** が生成して転位すると diepoxide **44c**, **44d** となる。7,8-epoxide が転位すれば **44e** すなわち **44f** となる。また一方 **178a** すなわち **178** となり bakkane の 2 種類のスピロ環が説明できる。またこれらはそれぞれの 11,12-epoxide が転位して無水物 **44g**, **44h** となる。すなわち **44f** の H-12 が C-11 の α 側に転位すると H₃-13 は β となって **44g** になる。同様にして **178** は転位により H₃-13 が β の **44h** となる。しかし、実際単離された **188** は H₃-13 が α であるため、これは後の段階で異性化して **44i** になったものと考えられる。また **44c**, **44d** の 11,12-epoxide が転位すると **44j**, **44k** となり、これでエポキシラクトン化合物のエポキシドの酸素と 11 位のメチル基 (H₃-13) の向きが同じであるということが説明される。³²⁾

1-9. 塩基配列 遺伝子の調査は当初葉緑体の *atpB-rbcL* の部分を検討していた。¹⁷⁾ 初期のデータはそれでも遺伝子をベースにした分類と、化合物をベースにした分類が比較的よく合っていた。しか

Table 3. Base Sequences of *L. virgaurea* Samples

Sample No.	Collection year and No.	Chemotype	Clade	ITS1										ITS2									
				1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
36	2009-36	L	A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
46	2010-44	L	A	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
38	2009-60	V	B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
39	2009-62	V	B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
41	2010-15	V	B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
42	2010-19	V	B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
45	2010-38	V	B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
51	2010-63	N/H	B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
52	2010-68	V	B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
50	2010-52	N	B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
44	2010-26	H	B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
37	2009-56	C	C	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
40	2010-13	C	C	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
43	2010-21	C/H	C	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
47	2010-46	H/C/N	C	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
49	2010-51	H/C	C	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ref				1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Y=C+T, R=A+G, W=A+T, K=G+T. Bases different from those of *L. tongolensis* are shown in grey.

し、種が増えていく毎に難しくなり、結局核リボソーム RNA の遺伝的に中立な internal transcribed spacers (ITS) 部分を読み解くことにした。解析は立教大学の花井 亮教授によって行われた。*L. virgaurea* の結果を Table 3 に示した（成分研究も行ったもののみを掲載）。最初に手がけた *L. tongolensis*¹⁷⁾ のそれと異なる部分だけを抜き出し比較することで差のみを示して、グレーで色付けた。ここでは化学成分と遺伝子の両方を検討した種のうちで似ているものを集めて比較した。ここからは 3 種のグループになることが窺える。しかも大変興味あることに、clade A は含有化合物から分類した L-type に、また clade B は V-type に相当する。第 3 のグループ clade C は C-type であった。しかしながら、H-type と N-type は独自のグループではなく、clade B と C の中に収まった。³²⁾

1-10. 種内及び種間の多様性 今回述べた種とその化学成分をすべてまとめて Table 2 に示した。今回は化合物を Table 2 に示す 8 つ (i. C 環を持たない simple eremophilane; ii. 1,10-dihydro 型; iii. 1,10-ene, 1,10-epoxide, 10-ol, 1-en-3-one; iv. 1 (10)-en-2-one, 1 (10)-en-2-ol; v. 1 (10)-en-9-one, 1 (10)-en-9-ol, 1,10-epoxy-9-one; vi. cacalol 関連; vii. bakkane 型; viii. その他) に分類し、主成分からの並べ替えを行った。この中でまず *L. virgaurea* について主成分で分類すると、遺伝子から分類したものとよく一致する。すなわち、1 (10)-en-2-one を中心とする化合物群を生産する試料は V-type に、1,10-dihydro 又は simple eremophilane を生産するものは L-type に、そして cacalol を生産するものは C-type と明確に区別できた。N-type と H-type は遺伝子からはそれぞれ V-type と C-type の中に入れられるようであるが (1-9. 参照)、含有化合物の面からは別々のように見受けられる。試料 43, 47, 49, 51 は化合物からも他の type が混じっていることを示唆しており、もう少し詳細な化合物の分類も必要なのかもしれない。ここで興味あることは、bakkane は分類に大きな影響がないことであった。もっとも、これらは主成分にはなっておらず、*L. virgaurea* においては、フランと対応するラクトンがメインであり、10 位のカチオンから 1 (10)-ene となり、酸化されて epoxide となる、あるいは 1 (10)-en-2-one や 1 (10)-en-9-one になるといった経

路が主たるものであったと考えられる。Ligularol (35) に代表される 1,10-dihydro 体はどこかで還元段階を踏んでいるはずであり、V-type と L-type の 2 大勢力の分かれ道であったとも想像できる。このように遺伝子からグループ分けしたものと、化合物をベースにして分類したものがかなりよく一致し *L. virgaurea* においてはケモタイプの存在が明らかになった。V-type と L-type がフィールドでもよく見かけるタイプの植物であり優勢種と言ってもよい。C-type や、ましてや N-type や H-type はマイナーなグループとすれば、*L. virgaurea* においては V-type と L-type に属する種がますます勢力を増大していくものと推測される。^{53,54)}

この Table 2 からは、*L. brassicoides* は試料 17, 18 のグループ (b-A) と、19–21 のグループ (b-B) の 2 つのケモタイプがあると思われる。また、*L. pleurocaulis* は以前は雲南型と四川型に分かれると報告されていたが、今回全体を見直してみると、furanoligularenone (72) を含んでいたものは試料 2, 4, 5 であるがいずれも四川省で採集されたものである。1(10)-en-3-ol 系の化合物群は酸化されれば 1-en-3-one 系に容易に転位すると考えられるので、今回これらは同じ化合物群に入れて考察した。furanoligularenone (72) を含むか否かは大きな違いかもしれないが、違いを際立たせるものとしては鍵にはなっていない可能性が高い。⁴⁷⁾ 本種の多様性は小さいと考えられる。

L. dictyoneura も多数のケモタイプに分類していたが、試料 13, 15, 16 のグループ (d-A)、試料 9–11, 14 のグループ (d-B)、及び試料 12 (d-C) の 3 つのケモタイプに集約できるものと考えられる。⁴⁸⁾

種間の比較を行うと、d-A 及び *L. pleurocaulis*, *L. liatroides* は *L. virgaurea* の H-type に近い。d-C や *L. lingiana* のように simple eremophilane しか生産しないものを別のグループと考えると、*L. virgaurea* でも試料 25 などにはこれらに近い。大変興味あることに、Table 2 を先の 8 つの分類ではなく simple eremophilane, フラン, ラクトン, bakkane で分類しても、試料 25 と試料 22 (*L. lingiana*)、さらに試料 53 が同じグループに分類される。フランを生産する能力があるものがより進化している、という仮説に従えば明らかにこれら 3 種を除いた他のすべての試料は進化しているものであり、本 sec-

Fig. 7. Phylogenetic Relationships of Six Species Belonging to Section *Senecillis*

vir=*L. virgaurea*, pleu=*L. pleurocaulis*, bra=*L. brassicoides*, lin=*L. lingiana*, lia=*L. liatroides*, dict=*L. dictyoneura*, cymbulifera=*L. cymbulifera*, tongolensis=*L. tongolensis*.

tion に属する 6 種の *Ligularia* 属植物は、一部のフラン非生産種を除き、「進化」した種であると言えるのかもしれない。*L. liatroides* にしても *L. lingiana* にしてもまだ 1 種しか分析していないので軽々な結論は控えたいが、今後の採集状況次第では

Fig. 8. Examples of Eudesmane and Cycloeudesmane Type Compounds

興味ある事実が明らかになるものと期待される。

ではこのすべての種のうち ITS を調べたものに限定するが、neighbor-joining method (NJ) 法で近縁かどうか調べてみた。その結果を Fig. 7 に示す。この結果は当たり前と言えは当たり前であるが、種内での近さを示すものであった。*L. virgaurea* は混合型がいくつか存在しているが、先ほども述べた通り 3 種になった。*L. brassicoides* には 2 つのケモタイプがあるように思えるが、種の数が少ないのでまだわからない。*L. tongolensis* と *L. cymbulifera* は最初に遺伝子解析を試みたので比較のために示した。¹⁷⁾ 化合物からはその構造の類似点からなんとなく遠い近いという類推もできなくはないが、遺伝子を比較するというよりはやはり植物分類に基づくものと基本的に同じと考えられ、今回は残念ながら種間の関係についてはもっと大きなグループで考える必要がある。⁵³⁾ section *Senecillis* 内の 6 種だけでは種間の多様性を論じることは容易ではない。今後の課題である。

1-11. 生物活性 若干の生物活性が調べられている。化合物 **15**, **18**, **19**, **20**, **191**, **195**, **199**, **203**, **206** の HeLa を始め種々の細胞に対する毒性が調べられている。いずれも強いものではないが、化合物 **20** だけは注目に値する。詳細は論文を参照して頂きたい。^{32,51)}

1-12. 小括 今回種内多様性だけでなく、種間の多様性についても若干の考察をあえて行ったが、種間の比較を行うことの難しさは種内の多様性(ケモタイプの存在)が種間の比較を困難にしている、ケモタイプ毎の比較を行わなければならないということである。*L. virgaurea* については種内多様性がみられ化合物に基づく 5 つのケモタイプが明らかになった。その他の種については今後用いる試料の数を多くし、さらに LC/MS と多変量解析を用い

Fig. 9. Riccardiphenols A and B

る方法を試みたい。⁵⁵⁾

2. テルペノイドの絶対配置に関する研究

2-1. はじめに 一般的に植物から単離される化合物、それもテルペノイドに限って言えばそれが高等植物であればほぼ間違いなく互いに同じ絶対配置を有するものと思われる。しかし、下等植物や微生物等となると全く当てにならない。すなわち個々の絶対配置を決めなくてはならない。格好の例として苔類の frullanolide (**220**) の例がある。*Frullania dilatata* からは (+)-体 (**220a**) が、しかしその近縁の *Frullania tamarisci* からは (-)-体 (**220b**) が単離されている (Fig. 8)。このように近縁のものでもエナンチオマーを生産するという事実がある。⁵⁶⁾ 筆者はこのことに着目し、個々の絶対配置を決定する手段としてキラル化合物の合成とそれらの CD スペクトルを研究してきた。^{57,58)} eudesmane や cycloeudesmane にはこうした例がたくさんある。^{59,60)} この例を 2 つ簡単に紹介する。

2-2. Riccardiphenol Riccardiphenol A, B (**225**, **226**) は苔類から単離された、フェノールとのハイブリッドであり、secoeudesmane 型セスキテルペノイドである (Fig. 9)。生合成的には eudesmane 型セスキテルペノイドの 6,7-位の結合が切断されて生じるものと考えられる。スピロエーテルの周りにアルキル基が 3 つあり、かなり立体的に混み合っている化合物である。⁶¹⁾

D'Angelo らの開発した合成が簡単で ee の高いシ

Fig. 10. Synthetic Scheme of Riccardiphenols A and B

Fig. 11. Synthetic Scheme of Crispatanolide

Fig. 12. Compounds Synthesized in Our Lab.

クロヘキサノン **227** を用いる実験を行っていたので、これを利用することにした (Fig. 10).⁶²⁾ 側鎖を伸張り、反対側にメチル基を導入した。ここにベンジル基を導入し、酸で閉環させると riccardiphenol A (**225**) が得られた。ケトン **227** の絶対配置は別途証明されているので、天然物のそれも図に示すものとなった。もちろん riccardiphenol B (**226**) も化合物 **230** ($R_1=Me$, $R_2=H$) の脱水反応で得られ、絶対配置も確立した。⁶³⁾

2-3. Crispatanolide Crispatanolide (**221**) は苔類 *Makinoa crispata* から 1980 年に本学浅川教授らによって単離構造決定された cycloedesmane 型のセスキテルペノイドである。⁶⁴⁾ 相対配置は X 線によって決定されたが、絶対配置は不明であった。5つのキラル中心を持ち 3, 5, 及び 6 員環や、歪みのかかったラクトン環など興味ある構造を有する。trans-ヒドリندانをキーとしていろいろな合成法を試してきたが、この系に関してはあまりよい結果は得られていなかった。そこで最終的には 4,4-disubstituted cyclohex-2-en-1-one をキラルに合成することとし、3-hydroxymethylcyclohex-2-en-1-one の CBS 還元を行った。α 位に置換基が存在しないと ee が極端に悪いため、臭素化した後に還元したところよい結果が得られた。続いて Eschenmoser 転位、官能基変換によりアリル基と *p*-メトキシベンジルエーテルで保護したヒドロキシメチル基を有する cyclohex-2-en-1-one(−)-**234** を得た。ここにイソプロペニル基を 1,4-付加させるのであるが、これも種々保護基を試みたものの 2:1 で望ましいものを得るのがやっとという結果であった。ここで先にメタセシスで五員環を形成してしまうと後のイソプロピル基の導入が難しく、逆の立体配置になってしまう。そこでまずイソプロピル基を Grignard で導入したが、ここまでの収率は全く満足できるものではなかった。検討を要するところである。メタセシスで五員環とし、ベンジルエーテルを脱保護し、酸化すると自動的にラクトンを巻いた。最後にシクロプロパン環を導入した。当初ラクトン環が邪魔して、望ましい立体配置のものだけができると考えていたが、結果は全く逆でむしろラクトン環に引っ張られて望ましくない方が多く生成した。兎にも角にも天然物が合成できた。合成品は $[\alpha]_D +72.7$ であり、天然物は $[\alpha]_D +68.7$ であったことから Fig. 11 に

示す絶対配置であることが確立された。cycloedesmane 型のセスキテルペノイドはいくつか知られており (Fig. 8)、本化合物も恐らく *ent*-型であることが判明した。実に 35 年ぶりの絶対配置決定となった。⁶⁵⁾

2-4. 小括 これまでに筆者の研究室で合成した化合物を Fig. 12 に示した。ラセミ体も含まれる。平面構造そのものも訂正した例、一部未発表の例も含まれている。⁶⁶⁻⁷⁴⁾ テルペノイドは規則正しい骨格を有するものもあれば、転位が多く奇妙な構造のものも多い。学問の楽しみが生まれるものである。分析機器が発達した現代でも構造決定における曖昧さが残ることはしばしばある。有機合成はその痒いところに手の届く道具になる。絶対配置の決定は改良 Mosher 法の出現とともに応用範囲が広くなったが、CD における計算も盛んに行われるようになり今後ますます発展することと思われる。

謝辞 本研究の一部は龔洵博士 (中国昆明植物研究所)、黒田智明教授・花井 亮教授 (立教大学理学部) との共同研究によって得られたものである。また徳島文理大学薬学部薬品分析学教室では、宗野真和教授・中島勝幸講師・齋藤義紀准教授 (現長崎大学薬学部) を始め、大学院生、卒業研究の一環として行われた多くの学生諸君の日々の研究成果であり、この場を借りてお礼申し上げる。生物活性試験では大崎愛弓准教授 (日本大学文理学部)、松永洋一教授・末永みどり助教 (徳島文理大学薬学部) に、600 MHz NMR と質量スペクトルは田中正巳准教授・岡本育子助教 (徳島文理大学薬学部) にお世話になった。苔類の化合物については本学の生薬研究所長浅川義範教授、豊田正夫教授、橋本敏弘名誉教授に種々ご教授頂いた。Ligularia の研究では上記以外に、廣田 洋博士 (元理研)、永野 肇名誉教授 (元お茶の水女子大学理学部)、河原孝行博士 (森林総合研究所)、八百板康範准教授 (東北薬科大学) にお世話になった。また、本研究の一部は日本学術振興会科学研究費の助成を得て実施した。ここに書ききれないくらい多くの方々にお世話になったことに深謝する。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Yu J., Kuroda C., Gong X., *Plos One*, **9**, e115167 (2014).
- 2) Harada H., Misawa N., *Kagaku to Seibutsu*, **49**, 825–833 (2011).
- 3) Tantillo D. J., *Nat. Prod. Rep.*, **28**, 1035–1053 (2011).
- 4) Dickschat J. S., *Nat. Prod. Rep.*, **28**, 1917–1936 (2011).
- 5) Nomura N., Takaso T., Peng C.-I., Kono Y., Oginuma K., Mitsui Y., Setoguchi H., *Ann. Bot.*, **106**, 467–482 (2010).
- 6) Tori M., Sono M., *Heterocycles*, **89**, 1369–1391 (2014).
- 7) Tori M., Mizutani R., *Molecules*, **15**, 4242–4260 (2010).
- 8) Liu S., Illarionova I. D., “Flora of China, Ligularia,” Vol. 20–21, ed. by Wu Z. Y., Raven P. H., Hong D. Y., Science Press, Missouri Botanical Garden Press, Beijing, St. Louis, 2011, pp. 376–415.
- 9) Asahina Y., *Arch. Pharm.*, **251**, 355–356 (1914).
- 10) Kosuge T., Yokota M., *Yakugaku Zasshi*, **83**, 422–423 (1963).
- 11) Patil F., Lehn J. M., Ourisson G., Tanahashi Y., Takahashi T., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3085–3086 (1965).
- 12) Ishii H., Tozyo T., Minato H., *Tetrahedron*, **21**, 2605–2610 (1965).
- 13) Bohlmann F., Ehlers D., Zdero C., Grenz M., *Chem. Ber.*, **110**, 2640–2648 (1977).
- 14) Aebi A., Waaler T., Buchi J., *Pharm. Weekbl.*, **93**, 397–406 (1958).
- 15) Novotný L., Herout V., Šorm F., *Tetrahedron Lett.*, **2**, 697–701 (1961).
- 16) Tori M., Otake K., Fukuyama H., Murata J., Shiotani Y., Takaoka S., Nakashima K., Sono M., Tanaka M., *Tetrahedron*, **66**, 5235–5243 (2010).
- 17) Hanai R., Gong X., Tori M., Kondo S., Otake K., Okamoto Y., Nishihama T., Murota A., Shen Y., Wu S., Kuroda C., *Bull. Soc. Chem. Jpn.*, **78**, 1302–1308 (2005).
- 18) Tori M., Watanabe A., Matsuo S., Okamoto Y., Tachikawa K., Takaoka S., Gong X., Kuroda C., *Tetrahedron*, **64**, 4486–4495 (2008).
- 19) Tori M., Okamoto Y., Tachikawa K., Mihara K., Watanabe A., Sakaoku M., Takaoka S., Tanaka M., Gong X., Kuroda C., Hattori M., Hanai R., *Tetrahedron*, **64**, 9136–9142 (2008).
- 20) Tori M., Nakamizo H., Mihara K., Sato M., Okamoto Y., Nakashima K., Tanaka M., Saito Y., Sono M., Gong X., Shen Y., Hanai R., Kuroda C., *Phytochemistry*, **69**, 1158–1165 (2008).
- 21) Nagano H., Hanai R., Yamada H., Matsushima M., Miura Y., Hoya T., Ozawa M., Fujiwara M., Kodama H., Torihata A., Onuki H., Nezu Y., Kawai S., Yamazaki M., Hirota H., Saito Y., Tori M., Ohsaki A., Gong X., Kuroda C., *Chem. Biodiv.*, **9**, 789–805 (2012).
- 22) Tori M., Tanio Y., Okamoto Y., Saito Y., Gong X., Kuroda C., Hanai R., *Heterocycles*, **75**, 2029–2034 (2008).
- 23) Saito Y., Kamada A., Okamoto Y., Gong X., Kuroda C., Tori M., *Chem. Lett.*, **43**, 1740–1742 (2014).
- 24) Saito Y., Ichihara M., Okamoto Y., Gong X., Kuroda C., Tori M., *Tetrahedron*, **70**, 2621–2628 (2014).
- 25) Saito Y., Hattori M., Iwamoto Y., Takashima Y., Mihara K., Sasaki Y., Fujiwara M., Sakaoku M., Shimizu A., Chao X., Kuroda C., Gong X., Hanai R., Tori M., *Tetrahedron*, **67**, 2220–2231 (2011).
- 26) Nagano H., Torihata A., Matsushima M., Hanai R., Saito Y., Baba M., Tanio Y., Okamoto Y., Takashima Y., Ichihara M., Gong X., Kuroda C., Tori M., *Helv. Chim. Acta*, **92**, 2071–2081 (2009).
- 27) Saito Y., Ichihara M., Okamoto Y., Gong X., Kuroda C., Tori M., *Tetrahedron Lett.*, **52**, 6388–6391 (2011).
- 28) Saito Y., Takiguchi K., Gong X., Kuroda C., Tori M., *Heterocycles*, **86**, 497–503 (2012).
- 29) Saito Y., Iwamoto Y., Okamoto Y., Gong X., Kuroda C., Tori M., *Nat. Prod. Commun.*, **7**, 447–450 (2012).
- 30) Saito Y., Mukai T., Iwamoto Y., Baba M., Takiguchi K., Okamoto Y., Gong X., Kawahara T., Kuroda C., Tori M., *Chem. Pharm. Bull.*, **62**, 1092–1099 (2014).

- 31) Tori M., Honda K., Nakamizo H., Okamoto Y., Sakaoku M., Takaoka S., Gong X., Shen Y., Kuroda C., Hanai R., *Tetrahedron*, **62**, 4988–4995 (2006).
- 32) Saito Y., Takashima Y., Kamada A., Suzuki Y., Suenaga M., Okamoto Y., Matsunaga Y., Hanai R., Kuroda C., Gong X., Tori M., *Tetrahedron*, **68**, 10011–10029 (2012).
- 33) Tori M., Hoshiyama K., Hayami C., Nakashima K., Saito Y., Okamoto Y., Gong X., Hanai R., Kuroda C., Abstracts of papers, the 59th Symposium on the Chemistry of Terpenes, Essential Oils, and Aromatics, Osaka, September 2015, IPIV-6.
- 34) Tori M., Iga S., Saito Y., Okamoto Y., Gong X., Kawahara T., Hanai R., Kuroda C., Abstracts of papers, the 57th Symposium on the Chemistry of Terpenes, Essential Oils, and Aromatics, Saitama, October 2013, 2AIV-2.
- 35) Saito Y., Taniguchi M., Komiyama T., Ohsaki A., Okamoto Y., Gong X., Kuroda C., Tori M., *Tetrahedron*, **69**, 8505–8510 (2013).
- 36) Ishizaki Y., Tanahashi Y., Takahashi T., Tori K., *Tetrahedron*, **26**, 5387–5393 (1970).
- 37) Okazaki M., Ishizaki Y., Tanahashi Y., Hirota H., Takahashi T., *Yakugaku Zasshi*, **94**, 881–884 (1974).
- 38) Hirota H., Tanahashi Y., Takahashi T., *Tetrahedron Lett.*, **16**, 4579–4582 (1975).
- 39) Hirota, H., Tanahashi Y., Takahashi T., *Bull. Chem. Soc., Jpn.*, **53**, 785–788 (1980).
- 40) Li Y., Shi Y.-P., *Helv. Chim. Acta*, **89**, 870–875 (2006).
- 41) Liu X., Wu Q.-X., Wei X.-N., Shi Y.-P., *Helv. Chim. Acta*, **90**, 1802–1810 (2007).
- 42) Zhang Z.-X., Fei D.-Q., Jia Z.-J., *Helv. Chim. Acta*, **91**, 1045–1052 (2008).
- 43) Fei D. Q., Zhang Z. X., *Chin. Chem. Lett.*, **20**, 949–951 (2009).
- 44) Xie T.-P., Zhang G.-F., Zhao Z.-G., Du G.-Z., He G.-Y., *Ecol. Evol.*, **4**, 827–835 (2014).
- 45) Dong L.-L., Xiong H.-Y., Qi F.-M., Li H.-H., Fan G.-X., Che J.-M., Guo D.-D., Zhang Z.-X., Fei D.-Q., *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **17**, 415–419 (2015).
- 46) Nagano H., Iwazaki Y., Gong X., Shen Y., Kuroda C., Hanai R., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **79**, 300–304 (2006).
- 47) Tori M., Takahashi H., Saito Y., Nakashima K., Okamoto Y., Gong X., Kuroda C., Hanai R., Abstracts of papers, the 58th Symposium on the Chemistry of Terpenes, Essential Oils, and Aromatics, Wakayama, September 2014, IPIV-2.
- 48) Nagano H., Iwazaki Y., Matsushima M., Sato M., Gong X., Shen Y., Hirota H., Kuroda C., Hanai R., *Chem. Biodiv.*, **4**, 2874–2888 (2007).
- 49) Saito Y., Sasaki Y., Ohsaki A., Okamoto Y., Gong X., Kuroda C., Tori M., *Tetrahedron*, **70**, 9726–9730 (2014).
- 50) Taniguchi M., Nakashima K., Okamoto Y., Gong X., Kuroda C., Tori M., *Nat. Prod. Commun.*, **10**, 827–830 (2015).
- 51) Saito Y., Sasaki Y., Komiyama T., Ohsaki A., Okamoto Y., Gong X., Kuroda C., Tori M., *Tetrahedron*, **70**, 5878–5883 (2014).
- 52) Yaoita Y., Gong X., Kuroda C., Abstracts of papers, the 58th Symposium on the Chemistry of Terpenes, Essential Oils, and Aromatics, Wakayama, September 2014, 2PIV-2, pp. 379–381.
- 53) Kuroda C., Hanai R., Nagano H., Tori M., Gong X., *Nat. Prod. Commun.*, **7**, 539–548 (2012).
- 54) Liu J.-Q., Wang Y.-J., Wang A.-L., Ohba H., Abbott R. J., *Mol. Phylogent. Evol.*, **38**, 31–49 (2006).
- 55) Okamoto Y., Saito Y., Kuroda C., Hanai R., Gong X., Tori M., *Phytochemical Anal.*, **21**, 513–523 (2010).
- 56) Knoche H., Ourisson G., Perold G. W., Fousereau J., Maleville J., *Science*, **166**, 239–240 (1969).
- 57) Tori M., Shirai R., Hamaguchi T., Sono M., Abstracts of papers, the 39th Symposium on the Chemistry of Terpenes, Essential Oils, and Aromatics, Utsunomiya Tochigi, October 1995, 2II-15, pp. 313–315.
- 58) Tori M., Kosaka K., Asakawa Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2039–2041 (1994).
- 59) Toyota M., Asakawa Y., *Phytochemistry*, **29**, 3664–3665 (1990).
- 60) Guella G., Skropeta D., Mancini I., Pietra F., *Z. Naturforsch. B*, **57b**, 1147–1151 (2002).
- 61) Toyota M., Asakawa Y., *Phytochemistry*, **32**, 137–140 (1992).
- 62) Pfau M., Revial G., Guingant A., D'Angelo

- J., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 273–274 (1985).
- 63) Tori M., Hamaguchi T., Sagawa K., Sono M., Asakawa Y., *J. Org. Chem.*, **61**, 5362–5370 (1996).
- 64) Asakawa Y., Toyota M., Taira Z., Takemoto T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1232–1233 (1980).
- 65) Nakashima K., Kawano H., Kumano M., Kodama H., Kameoka M., Yamamoto A., Mizutani R., Sono M., Tori M., *Tetrahedron Lett.*, **56**, 4912–4915 (2015).
- 66) Tori M., Nakashima K., Seike M., Asakawa Y., Wright A. D., König G. M., Sticher O., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3105–3106 (1994).
- 67) Tori M., Hamaguchi T., Aoki M., Sono M., Asakawa Y., *Can. J. Chem.*, **75**, 634–640 (1997).
- 68) Tori M., Miyake T., Hamaguchi T., Sono M., *Tetrahedron: Assym.*, **8**, 2731–2738 (1997).
- 69) Tori M., Toyoda N., Sono M., *J. Org. Chem.*, **63**, 306–313 (1998).
- 70) Tori M., Hisazumi K., Wada T., Sono M., Nakashima K., *Tetrahedron: Assym.*, **10**, 961–971 (1999).
- 71) Tori M., Hamada N., Sono M., Sono Y., Ishikawa M., Nakashima K., Hashimoto T., Asakawa Y., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3099–3102 (2000).
- 72) Tori M., Aiba A., Koyama H., Hashimoto T., Nakashima K., Sono M., Asakawa Y., *Tetrahedron*, **56**, 1655–1659 (2000).
- 73) Nakashima K., Inoue K., Sono M., Tori M., *J. Org. Chem.*, **67**, 6034–6040 (2002).
- 74) Nakashima K., Miyamoto Y., Tori M., Abstracts of papers, the 58th Symposium on the Chemistry of Terpenes, Essential Oils, and Aromatics, Wakayama, September 2014, 2PII-8.