薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
113 (3) 181-197 (1993)

メグスリノキ及びヤマモモの成分. Diarylheptanoid を中心として

井上隆夫

星薬科大学, 〒142 東京都品川区荏原 2-4-41

Constituents of *Acer nikoense* and *Myrica rubra*. On Diarylheptanoids

Takao INOUE

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University,
Ebara 2-4-41, Shinagawa-ku, Tokyo 142, Japan

The diarylheptanoid constituents of the titled plants and their close plants were reviewed.

Many new diarylheptanoids and their glycosides named acerogenin and aceroside were isolated from the stem bark of *Acer nikoense*, *A. griseum* and *A. triflorum*. Myricanone, myricanol and its five new glycosides were isolated from the stem bark of *Myrica rubra*, and myricanone and galeon, from the stem of *M. gale* var. *tomentosa*. The structures of these compounds were determined on the basis of chemical and spectral evidence, and chemotaxonomy of the above plants was briefly discussed.

In addition biosynthesis of acerogenin A, revision of the structure for isomyricanone derived from myricanone, and some biological activities of *A. nikoense* and *M. rubra* were described.

Keywords—*Acer nikoense*; *Myrica rubra*; diarylheptanoid; acerogenin; aceroside; myricanol glycoside

はじめに

平成 4 年 3 月, 星薬科大学での 35 年数ヶ月にわたる教育研究生活を無事終了した。その間, 主として薬用植物・生薬成分の構造や生合成に関する研究を行ってきたが, 本稿ではメグスリノキ及びヤマモモに含まれる diarylheptanoid 成分を中心として述べたいと思う。特にメグスリノキについては, 研究を始めたのが約 20 年前で, 現在でも私の後任の永井正博教授の下で研究が続けられている。

I. メグスリノキ及びその近縁植物の成分

1. メグスリノキの成分 本学では伊澤一男先生が定年で退任された昭和 51 年 3 月まで, 毎年 7 月上旬に薬用植物学の野外実習として, 1 年生に 2 泊 3 日の植物採集旅行を実施していた。46 年頃と思うが, 群馬県上牧の山中を学生達と歩いていた時, 伊澤先生が直径 5-6 cm の木を指して「これがメグスリノキというカエデだよ」と教えて下さった。目薬の木という名前に引かれ, とにかく枝葉を持ち帰ったのがメグスリノキと縁ができたきっかけである。

メグスリノキ *Acer nikoense* MAXIM. はカエデ科 (Aceraceae) に属し, 本州, 四国, 九州の山地に自生し, 中国にも分布する。多くのカエデ類は単葉であるが, これは珍しい三出複葉をもっている。古くから樹皮を洗眼に用いたことからその名が付けられた。一名チョウジャノキ (長者の木)

本総説は, 平成 3 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。

Chart 1

とも呼ばれている。愛知県北設楽郡津具村笹見場には県指定の天然記念物のメグスリノキがあり、これは目通し 1.8 m, 樹高 14 m, 樹齢 400 年と推定される銘木とのことである。交通の大変不便な所なので、いまだ見る機会がなく残念に思っている。

さて、文献を調べてみると成分研究の報告がないことが分かったので、樹皮の成分研究を開始した。なお、樹皮の研究を述べるに先だち、葉及び樹皮をはぎとった木部の成分についても検索したので、得られた成分名のみ挙げておく。葉からは β -amyrin とその acetate, β -sitosterol glucoside, quercetin, quercitrin, ellagic acid を単離又は検出した。^{1a)} その後、奥田らはタンニンとして geraniin と elaeocarpusin を得ており、前者はゲンノショウコのタンニンで、メグスリノキの葉に約 3% も含まれていることが分かった。²⁾ 木部からは β -sitosterol とその glucoside, scopoletin, (+)-rhododendrol のほかに、2 種のクマリノリグナン cleomiscosin 及び aquillochin を単離した。³⁾

樹皮の成分研究を始めて間もなく、栃木県在住の学生の父兄から肝臓病に効くといわれる樹皮が教室へ持ち込まれ、調べたところ、それがメグスリノキの樹皮と分かった。早速、材料を依頼して 10 kg 以上の大量の樹皮を入手できたのは幸いであった。

樹皮は Chart 1 に示したように抽出し、メタノールエキスをエーテル、酢酸エチル及びブタノール可溶部に分画し、各可溶部から多くの成分を分離した。¹⁾ このうち、epirhododendrin 及び apiosylepirhododendrin と命名した 2 種の (+)-rhododendrol の配糖体と現在までに得られた種々の diarylheptanoid とその配糖体について概説する。Diarylheptanoid は $C_6-C_7-C_6$ の炭素骨格をもつ化合物で、従来、天然には鎖状型と環状型 (biphenyl 型) があり、ヤマモモ科、カバノキ科、ショウガ科などに分布が知られていた。しかし、メグスリノキの樹皮から得られたものはすべて新化合物であり、*Acer* に因んで配糖体を aceroside, アグリコンを acerogenin と命名した。なお、配糖体としてはいまだ見出されていない diarylheptanoid についても、都合上 acerogenin という統一的名称を用いて命名した。

(1) (+)-Rhododendrol の配糖体 Epirhododendrin 及び Apiosylepirhododendrin——Epirhododendrin (1)^{1a)} 及び apiosylepirhododendrin (2)⁴⁾ は加水分解により、(+)-rhododendrol (3)

及び糖として **1** は glucose, **2** は glucose と apiose を生じた. **1** と **2** はともに FeCl_3 反応陽性を示すことから, 糖は **3** のアルコール性水酸基に結合しており, **2** の糖の結合様式はスペクトルデータから, glucosyl 基の 6 位に apiosyl 基が結合していることが分かった.

1: R = Glc
2: R = Glc $\xrightarrow{\text{d}}$ Api Glc = β -D-glucopyranosyl
3: R = H Api = β -D-apiofuranosyl

Chart 2

Rhododendrol は *d, l* の鏡像体とも天然に存在し, (−)-体の glucoside (rhododendrin) はツツジ科の *Rhododendron* 属に広く分布しているが,⁵⁾ (+)-体 (**3**) は *Rhododendron mamimum* にのみ存在が知られており,⁶⁾ **3** の配糖体としては **1** が最初の例である. (+)-Rhododendrol (**3**) の絶対配置については, 当時, 報告がなかったので, 種々の二級アルコールの絶対配置とその旋光度の関係を論じた Brewster の経験則⁷⁾ 及び類似化合物の (*S*)-1-phenyl-2-propanol や (*S*)-1-phenyl-3-butanol の旋光度がいずれも右旋性である事実⁸⁾ を考慮して **3** は *S* (+) 配置と推定した.⁹⁾ Chart 2 に **1** と **2** の構造を示した. なお, **3** は後述するようにメグスリノキ樹皮の肝障害に対する有効成分の 1 つである.

(2) Acerogenin A 及び B の構造——Acerogenin A (**4**)¹⁰⁾ は我々が最初に単離した aceroside I のアグリコンである. **4** は珍しい構造をもっており, その後, 得られた多くの acerogenin の基本となる化合物でもあるので, その構造決定の過程はやや詳しく述べることにする.

4 (mp 151–152°C, $[\alpha]_D^{25} + 57.3^\circ$) は UV スペクトルでは吸収帯はアルカリ添加で深色移動した.¹¹⁾ ^{13}C -NMR スペクトルでは Fig. 1 に示したごとく 19 個のシグナルが観察された. sp^3 領域の 7 個の炭素は 1 個が酸素と結合したメチン, 他の 6 個はメチレン炭素であり, sp^2 領域の 12 個の炭素は 7 個が二重線, 5 個が一重線で, 後者の 5 個のうち低磁場の 3 個は酸素と結合した四級炭素に由来すると考えられた. **4** はアセチル化すると diacetate, ジアゾメタンによるメチル化により monomethyl ether (**5**), さらに **5** を Jones 酸化すると光学的に不活性な methyl ether ketone (**6**) が得られたことから, **4** にはフェノール性とアルコール性の水酸基が 1 個ずつ存在することが分かった. **6** を過マンガン酸カリウムで酸化したところ, Chart 3 に示したジカルボン酸 (**7**) が得られた. この事実は **4** の基本骨格を決める上に重要な手掛りを与えた. すなわち, **4** の分子中に diphenyl ether 構造が存在すること及び 2 個のベンゼン環の置換様式が明らかとなり, したがって **4** は diphenyl ether のメタ位とパラ位を 7 個の炭素で結んだ環状構造 (Chart 3 の A) で示され, 鎖

Fig. 1. ^{13}C -NMR Spectrum of Acerogenin A (**4**) in $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$

状部のいずれかに二級水酸基 1 個をもっていることが分かった。

水酸基の位置はケトン (6) のカルボニル基の位置に相当するので、その位置の決定は次のような方法で行った。要点のみを記すと、6 のカルボニル基の両隣の活性メチレンを重水素で置換した *tetraduteriated ketone* (6-*d*₄) をつくり、6 と 6-*d*₄ の ¹H-NMR スペクトルの比較、6-*d*₄ に対する二重共鳴法によるシグナルの変動などを検討し、6 個のメチレンシグナルの帰属を決めるとともに、それらがカルボニル基をはさんで 2 個と 4 個に分かれて存在することが示唆された。

しかし、これだけでは炭素鎖の巻き方によって 6 には 2 つの構造式 (カルボニル基が C-9 又は C-11) が考えられたが、これはメチレンとベンゼン環のプロトン間の *nuclear Overhauser effect* (NOE) を調べることで解決し、6 のカルボニル基の位置は Chart 4 に示したように C-11 との結論に達した。したがって、4 の水酸基の位置も C-11 となった。

次に 4 を既知物質へ誘導し、その構造を確定したいと考えた。Craveiro ら¹¹⁾ は *Centrolobium robustum* (マメ科) から (–)-centrolol (8) など数種の鎖状 diarylheptanoid を単離しており、我々が得た acerogenin A (4) のエーテル結合を開裂することができて 8 と一致すれば、8 の水酸基の絶対配置は決定しているので 4 のそれも同時に決定することができる。Diphenyl ether を液体アンモニア中、金属リチウムを用いて還元的に開裂する反応と機構は Sowa ら¹²⁾ によって報告されている。最初、4 の methyl ether (5) について試みたが、目的とする物質が得られなかったので、5 を tetrahydropyranyl ether とした後、液体アンモニア中、金属リチウムを用いて開裂し、反応物を酸で処理して pyranil 基をはずし、(–)-*O*-methylcentrolol (9) に導くことに成功した (Chart 4)。9 は Craveiro より分与された標品と同定し、また 9 のメチル化物は (–)-*di-O*-methylcentrolol (10) の文献値¹¹⁾ とよく一致した。

Chart 4

当時、Craveiro らは (–)-centrolol (8) の水酸基の絶対配置は *S* 配置と報告していたので、¹¹⁾ 我々もその頃は acerogenin A (4) の水酸基も *S* 配置と報告した。¹⁰⁾ その後、永井教授は彼らが Brewster の経験則⁷⁾ を誤って適用していることに気付き、以下の理由によって 8 は *R* 配置と訂正した。¹³⁾ すなわち、彼らによると Chart 5 に示した化合物 B において $m-n=2$ のとき、その分子旋光度 $[M]$ は -24° と予測され、実測値は -25.8° となる。

経験則によると $R^1=R^2=CH_3$ で $m>n$ のときは *R* 配置であり、旋光度は負となる。しかし、我々は $R^1=R^2=phenyl$ のときは予測できないと考えた。Brewster によると R^1, R^2 に水素結合の

Chart 5

ような関係がなければ, $[M]$ は R^1 , R^2 の radical rotation の差によって求められ, その定義によると $(\text{CH}_2)_2\text{-Ph}$ と $(\text{CH}_2)_4\text{-Ph}$ の radical rotation はそれぞれ 43.3° と 35.6° となり, その差は $+7.7^\circ$ となる. したがって, 化合物 C (S -体) の旋光度は正であり, このことは旋光度が負である C の光学対掌体は R であり, (−)-centrolol (8) 及び acerogenin (4) もともに R 配置と決定し, 4 の構造が確定した (Chart 4). 一方, 菅ら¹⁴⁾もシラカンバの platyphylloside のアグリコンを 8 に導くことによって, 8 の水酸基を R 配置と訂正している.

次に, aceroside I を主成分とする分画を加水分解すると, 4 のほかにもう 1 つの未知成分が存在することが分かった. これを acerogenin B (11)¹⁵⁾ と命名した. 11 (mp 179°C , $[\alpha]_D^{20}$) は FeCl_3 反応陽性で, 4 と同じ分子式をもち, 4 とのスペクトルデータの比較から, 11 は鎖状部にある水酸基の位置のみ異なる 4 の構造異性体であり, また, 光学的に不活性であることからラセミ体と考えた. 水酸基の位置は 4 の場合と同様に, 11 の monomethyl ether (12) を酸化して得たケトン (13) のカルボニル基の位置から, C-9 に存在すると推定し, 11 の構造は Chart 6 に示したように決定した. なお 11 についても, 5 について行った同じ方法で還元的に開裂し, その構造を裏付ける結果が得られている.

我々がメグスリノキの研究を始めた頃には, 天然に存在する環状 diarylheptanoid は biphenyl 型しか知られていなかった. しかし, acerogenin A (4) が得られたことから環状型には biphenyl 型と diphenyl ether 型の 2 つのタイプのあることが明らかとなった.

Acerogenin A (4) と B (11) の構造が決定したので, 4, 11 とそれらの誘導体 (5, 6, 12, 13) の ^{13}C -NMR スペクトルにおけるケミカルシフトの帰属を研究した.¹⁶⁾ これには proton selective decoupling や我々の報告した ^{13}C -NMR スペクトルにおけるオルト置換フェノールの O -メチル化効果¹⁷⁾などを応用して帰属を決定したが, これらのスペクトルデータはその後単離された一連の acerogenin の構造解明に大変役立った.

(3) Acerogenin A の配糖体 Aceroside I, III 及び VI——Acerogenin A (4) の配糖体としては aceroside I (14),¹⁰⁾ III (15) 及び VI (16)⁴⁾ が得られ, 14 が樹皮の主成分である (収率約 0.5%). 加水分解によって 14 は 4 と glucose, 15 は 4 と glucose 及び apiose を生じ, また 15 を 50% 酢酸で部分加水分解すると 16 と apiose を与えた. UV スペクトルでは 14 はアルカリ添加によって吸収帯は変化しないが, 15 は深色移動することから, 14 は 4 のフェノール性水酸基に glucose, 16 はアルコール性水酸基に glucose, 15 は glucose と apiose からなる二糖類が結合していることが推定された. このことは ^{13}C -NMR スペクトルからも支持され, さらに 15 の glucosyl 基の 5 位と 6 位に glucosylation shift¹⁸⁾ が見られたことから, apiosyl 基は glucosyl 基の 6 位に結合していることが分かった. 以上の結果から, aceroside I (14) 及び VI (16) は acerogenin A (4) のそれぞれ C-2 及び C-11 の水酸基に glucosyl 基, III (15) は C-11 の水酸基に apiosyl-(1→6)-

Chart 6

glucosyl 基の結合した配糖体と決定した (Chart 6).

また acerogenin B (11) も当然, 配糖体として存在するはずなので, その配糖体を aceroside II と命名し, その単離に努めたが, 当時の技術では 14 との分離は不可能であった. しかし, 最近, ODS カラムを用いてやっと純粋に単離できるようになり, 現在, その構造について研究中である.

(4) Acerogenin C 及びその配糖体 Aceroside IV——Aceroside IV (17)¹⁶⁾ は FeCl₃ 反応陰性, IR スペクトルからカルボニル基の存在を示した. 加水分解すれば acerogenin C (18) と命名したアグリコン及び glucose を生じた. 18 は acerogenin A methyl ether ketone (6) とのスペクトルデータの比較により acerogenin A (4) のケトン体と考えられた. このことは 18 の methyl ether を 6 と同定することによって確かめられた. 以上の結果から, aceroside IV (17) は acerogenin C (18) の C-2 に glucose の結合した配糖体と決定した (Chart 6).

(5) Acerogenin D 及びその配糖体 Aceroside V——Aceroside V (19)¹⁶⁾ は FeCl₃ 反応陰性, IR スペクトルからカルボニル基の存在を示した. 19 と aceroside IV (17) のスペクトルデータは極めて近似しており, 19 のアグリコン部の 7 個の炭素鎖には, カルボニル基のほかに 1 個の水酸基の存在が明らかとなった. 19 を粗 hesperidinase で加水分解すると, acerogenin D (20) と命名した真正アグリコンを生じたが, 酸で加水分解すると 20 と異なったアグリコン (21) と glucose を与えた. 21 と 20 の分子式の差は水 1 分子に相当するので, 21 は 20 の脱水によって生じたものと考えた.

21 は UV スペクトルから α,β -不飽和ケトン構造の存在が明らかとなった. しかし, 19 にはこのような構造が見られないことから, 19 には Chart 7 に示したような β -ketol 構造のあることが分かった. β -Ketol は酸やアルカリで容易に脱水が起こり, α,β -不飽和ケトンになることが知られており, したがって, 19 の酸加水分解によって 21 が生じたものと考えられる.

カルボニル基の位置は 21 を接触還元して得たジヒドロ体を acerogenin C (18) と同定できたことから C-11 と確定した. 水酸基については, 19 の ¹H-¹H COSY スペクトルなどから C-9 に存

Chart 7

在することが分かった. また, 糖は **19** が FeCl_3 反応陰性であること及び glucose のアノマープロトンと C-3 のプロトンとの間に NOE が見られることから, C-2 のフェノール性水酸基に結合していることを確認した. 以上の結果から, aceroside V (**19**) は aceroside IV (**17**) の C-9 に水酸基の加わった構造と決定した (Chart 7).

(6) Acerogenin E 及びその配糖体 Aceroside XI—Aceroside XI (**22**)^{19b)} は IR スペクトルでカルボニル基の存在を示した. 加水分解すれば acerogenin E (**23**) と命名したアグリコンと glucose を生じた.

UV スペクトルでは, **23** は 299 nm のほかに 247 nm にも吸収が見られた. Table I に示したように, 環状 diarylheptanoid のうち, diphenyl ether 型の acerogenin A (**4**) では 278 nm にベンゼン環に由来する吸収が見られるが, myricanone (**24**) や asadanin のような biphenyl 型では 300 nm 附近の吸収のほかに 250 nm 附近にも吸収が現れる. これは biphenyl 構造に特徴的な吸収で,²⁰⁾ diphenyl ether 型には現れない. したがって, **23** は biphenyl 型の diarylheptanoid であり, また ^{13}C -NMR スペクトルから, カルボニル基のほかに 2 個のフェノール性水酸基の存在が分かった. これらの位置については, 既知の biphenyl 型の diarylheptanoid とのスペクトルデータの比較によって, カルボニル基は C-11, 水酸基は C-3 と C-17 に存在することが推定された.

一方, ハンノキ *Alnus japonica* (カバノキ科) より alnusone (**25**)²¹⁾ が得られており, **23** は **25** のジヒドロ体に相当することが分かった. そこで久保田尚志教授 (近畿大学) から **25** を頂き, これを接触還元して得た dihydroalnusone は **23** と完全に一致し, acerogenin E (**23**) の構造は Chart 8 に示したように確定した.

次に, glucose が C-3 か C-17 のいずれの水酸基に結合しているかについては, glucose のアノマープロトンと C-16 のプロトンとの間に NOE が観察されたことから, glucose は C-17 の水酸基に結合していることが分かり, aceroside XI (**22**) の構造が決定した (Chart 8).

(7) (–)-Centrolol の配糖体 Aceroside VII 及び VIII—Aceroside VII (**26**) 及び VIII (**27**)¹³⁾ はともに FeCl_3 反応陽性で, 加水分解すると **26** は (–)-centrolol (**8**) と glucose, **27** は **8** と glucose 及び apiose を与えた. また **27** を 50% 酢酸で部分加水分解すると **26** と apiose を生じた. **26** と **8** の ^{13}C -NMR スペクトルを aceroside VI (**16**) と acerogenin A (**4**) のそれと比較することによって, 糖は **8** のアルコール性水酸基に結合していることが分かった. このことは **26** をジアゾメタンでメチル化後, 加水分解して得たメチル化ゲニンが **4** から誘導してつくった (–)-di-*O*-methylcentrolol (**10**, Chart 4) と同定できたことから裏付けられた.

次に **27** と apioglucoside である aceroside III (**15**) の ^{13}C -NMR スペクトルを比較すると, 両

TABLE I. UV Spectra of Biphenyl- and Diphenyl Ether-Type Diarylheptanoids

	$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ)		
Myricanone (24)	215 (4.59)	261 (4.14)	297 (3.92)
Acerogenin E (23)	207 (4.25)	247 (3.82)	299 (3.65)
Asadanin		253 (3.92)	302 (3.86)
Acerogenin A (4)			278 (3.38)

Chart 8

Chart 9

者の糖部のデータはよく一致していた。以上の結果から, aceroside VII (26) 及び VIII (27) は (–)-centrolol (8) の C-3 のアルコール性水酸基に, 26 では glucosyl 基, 27 では apiosyl-(1→6)-glucosyl 基の結合した配糖体と決定した (Chart 9)。

(8) その他の Acerogenin について——我々は今まで主として樹皮の酢酸エチル可溶部を検索し, 種々の diarylheptanoid の配糖体を単離してきたが, エーテル可溶部については検索が不十分であった。最近, エーテル可溶部につ

いて丹念に成分の分離を試みたところ, 前述の配糖体のアグリコンである acerogenin A (4), B (11) 及び E (23) とともに数種の新しい diarylheptanoid を単離し, これらを acerogenin F (28),²²⁾ H (29), I (30),²³⁾ J (31) 及び K (32)¹⁵⁾ と命名した。また, メグスリノキの小枝のエーテル可溶部から, methyl β -orsellinate とともに, L (33)²⁴⁾ を単離した。これらの構造は各種スペクトルデータから, 28, 29, 30, 31 及び 33 は diphenyl ether 型, 32 は biphenyl 型の diarylheptanoid であり, Chart 8 及び 10 に示したように決定した。なお, 水酸基の絶対配置については現在検討中である。28 と 31 は diastereomer と考えられ, NOE 実験によって 2 個の水酸基は 28 では *cis*, 31 では *trans* の関係にあることが分かっている。また, 33 を NaBH_4 で還元すれば acerogenin B (11) を与え, acerogenin E (23) を同様に還元すれば 32 の *dl* 体を生じることも確認している (Chart 8)。

2. メグスリノキ近縁植物の成分 メグスリノキ樹皮から多くの diarylheptanoid を単離したので, ケモタクソノミーの観点から, メグスリノキ以外のカエデ類にも同様な成分を含むものがあるのではないかと, 以前から関心をもっていた。そこでメグスリノキと同様に複葉をもつ近縁種の樹皮成分の検索を始めた。

日本には, 複葉をもつカエデとして, ミツバカエデ *A. cissifolium* K. KOCH とトネリコバノカエデ *A. negundo* L. がある。前者はメグスリノキと同様に三出複葉, 後者は 3—5 枚 (まれに 7 枚) の小葉をもっている。しかし, 残念ながら, この 2 種の樹皮からは diarylheptanoid は見出せなかった。中国や韓国には三出複葉をもつカエデがいくつかあるが, このうち, 中国産の *A. griseum* PAX と韓国産のオニメグスリ *A. triflorum* KOM. を入手することができた。前者は千葉大学園芸学部 安藤利夫助教授, 後者はソウル大学生薬研究所 池 亨俊教授から頂いた。この 2 種はメグスリノキと外観がよく似ており, 早速, 樹皮の成分研究を始めたところ, 期待通り diarylheptanoid が含まれていることが分かった。すなわち, *A. griseum* の樹皮からは catechin とともに, 2 種の新しい diarylheptanoid 配糖体を単離した。²⁵⁾ これらはメグスリノキの aceroside と類似の成分で

- 28, 31: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}_2$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{OH}$
 (diastereomer)
 29: $\text{R}^1 = \text{O}$, $\text{R}^2 = \text{H}_2$, $\text{R}^3 = \text{OH}$, $\text{R}^4 = \text{H}$
 30: $\text{R}^1 = \text{H}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$, OH , $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{OH}$
 33: $\text{R}^1 = \text{H}_2$, $\text{R}^2 = \text{O}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$

Chart 10

あることから aceroside IX (34) 及び X (35) と命名した。 *A. griseum* の樹皮は 80 g しか入手できなかったが、幸いにも含量が高く 34 が 2 g, 35 が 0.2 g 得られた。オニメグスリの樹皮からも 34 を単離、35 と catechin の存在は TLC 上で確認した。

次に 34 と 35 の構造研究の概要を述べる。34, 35 はともに FeCl_3 反応陽性、IR スペクトルでカルボニル基の存在が示された。34 を加水分解すると、acerogenin G (36) と命名したアグリコンと glucose 及び apiose を生じたが、50% 酢酸で部分加水分解すると、35 と apiose を与えることが分かった。34 と 35 のスペクトルデータから、36 は (–)-centrolol (8) のケトン体と推定した。このことは 8 を Oppenauer 酸化して得たケトン体と 36 が同定できたことによって確定した (Chart 9)。34 と 35 の糖部は 8 の apioglucoside である aceroside VIII (27) との ^{13}C -NMR スペクトルの比較から、34 は apiosyl-(1→6)-glucose, 35 は glucose であることが明らかとなった。次に、これらの糖が 36 の 2 個の水酸基のいずれに結合しているかを定めるために、34 をジメチル硫酸でメチル化後、加水分解して得たメチル化ゲニンと 36 の MS におけるフラグメントイオンを比較検討し、メチル化ゲニンのメチル基は 36 の C-4' の水酸基に存在することが分かった。したがって、糖は C-4' の水酸基に結合していることが明らかとなった。以上の結果から、aceroside IX (34) 及び X (35) は acerogenin G (36) の C-4' の水酸基に、34 は apiosyl-(1→6)-glucosyl 基、35 は glucosyl 基が結合した配糖体と決定した (Chart 9)。

3. Acerogenin A の合成 Diarylheptanoid は 2 分子の cinnamate (C_6 - C_3) が malonate のメチレン炭素を介して鎖状の diarylheptanoid (C_6 - C_7 - C_6) が生成し、²⁶⁾ 環状型は Chart 11 に示したように、鎖状型の oxidative phenolic coupling によって生成するものと考えられる。^{10,27)} しかし、鎖状型に属する curcumin は予期に反して、1 分子の cinnamate と 5 分子の malonate から生成することが実証された。²⁸⁾ 一方、鎖状の diarylheptanoid が生合成の中間体と考えられている 9-phenylphenalenone 類は phenylalanine と tyrosine 及び酢酸 (メチル炭素) から生成すると報告されている。²⁸⁾

メグスリノキには環状の diarylheptanoid とその生合成中間体と考えられる鎖状型も共存していることもあり、我々はこれらの生合成に関心をもっていた。幸いにも本学薬草園にはメグスリノキが植えられているので、これを用いて acerogenin A (4) の生合成研究を行った。²⁹⁾ 方法としては、

Chart 11

Chart 12

切り取った若い枝に ^{14}C で標識した phenylalanine, cinnamic acid, sodium acetate, malonic acid などを吸収させた後、樹皮から **4** を単離した。 **4** はさらに分解反応を行い、 ^{14}C の取り込みを比較検討した結果、phenylalanine や cinnamic acid は全炭素が **4** に取り込まれ、酢酸のメチル炭素と malonic acid のメチレン炭素は 7 個の炭素鎖の中央の炭素に取り込まれるが、酢酸のカルボキシル炭素はほとんど取り込まれないことが分かった。

以上の結果から、acerogenin A (**4**) は予想した通り、2 分子の *p*-coumarate が malonate のメチレン炭素を介して生成した (–)-centrolol (**8**) の閉環によって生合成されるものと考え、Chart 12 にその生合成経路を示した。

II. ヤマモモ及びその近縁植物の成分

我々はメグスリノキ樹皮より多数の diarylheptanoid を分離してきたが、文献を調べてみると、ヤマモモ科 (Myricaceae) 植物からも、既に数種の環状 diarylheptanoid が分離されていた。すなわち、*Myrica nagi* から myricanol (**37**), myricanone (**24**)²⁰⁾ 及び 13-oxomyricanol,⁸⁰⁾ セイヨウヤチヤナギ *M. gale* から porson (**38**),⁸¹⁾ galeon (**39**) 及び hydroxygaleon (**40**)⁸²⁾ が単離されていたが、いずれも外国産の植物である (Chart 15)。日本に自生するヤマモモ科植物にはヤマモモ及びヤチヤナギの 2 種があるが、両者とも diarylheptanoid に関する報告はなかった。したがって、我々は diarylheptanoid の検索を目的として両植物の成分研究を始めた。なお最近、ヤマモモの「虫こぶ」から **24**, **37**, **38** 及び 5-deoxymyricanone,⁸³⁾ *M. esculenta* から **24** と **37**⁸⁴⁾ がそれぞれ単離されている。

1. ヤマモモの成分 ヤマモモ *Myrica rubra* SIEB *et* ZUCC. は日本では関東以西、朝鮮南部、中国、台湾、フィリピンに分布し、樹皮は楊梅皮と称し、収れん薬として止瀉、止血などに煎用、また打撲症に外用するほか、染料にも用いられた。成分としては、樹皮にフラボノイドの myricetin, myricitrin, myricatin, タンニン及び関連化合物⁸⁵⁾ など、葉には数種のトリテルペン⁸⁶⁾ などが報告されている。

市販の楊梅皮を Chart 13 に示したように、順次、ベンゼン、酢酸エチル及びメタノールで抽出し、各可溶部より多くの化合物を単離した。得られたトリテルペンのうち、taraxerol (**41**), taraxerone (**42**), 28-hydroxytaraxerone (**43**), myricadiol (**44**)⁸⁷⁾ 及び myricolal (**45**)⁸⁸⁾ の構造を Chart 14 に示したが、**41**, **42**, **44** 及び **45** は他の *Myrica* 属からも得られており、これらはこの属に広く分布するものと思われる。

Chart 13

Diarylheptanoid については、ベンゼン可溶部からは myricanol (37) 及び myricanone (24) を単離同定した。酢酸エチル可溶部からは myricanol glucoside (46),⁸⁹⁾ メタノールエキスの水可溶部からは myricanol galloylglucoside (47) 及び myricanol gentiobioside (48)⁸⁸⁾ と命名した 3 種の新配糖体を得、最近、その分画よりさらに 2 種の新配糖体 myricanol glucosyl-(1→3)-glucoside (49) 及び myricanol arabinosyl-(1→6)-glucoside (50)⁴⁰⁾ を単離した。

Diarylheptanoid の配糖体としては、カバノキ科から鎖状型の配糖体が得られており、⁴¹⁾ 我々がメグスリノキから diphenyl ether 型の配糖体を得たが、biphenyl 型の配糖体としては

46 が最初の例である。次に、これらの配糖体の構造について概要を述べる。

(1) Myricanol Monoglycoside—46 は加水分解すると myricanol (37) と glucose を生じ、¹³C-NMR スペクトルから 46 は 37 の monoglucoside と分かった。糖は C-5, 11 又は 17 のいずれかの水酸基に結合していることになるが、46 の ¹³C-NMR スペクトルにおいて、37 のそれと

- 41: $R^1 = \begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$, $R^2 = \text{CH}_3$
 42: $R^1 = \text{O}$, $R^2 = \text{CH}_3$
 43: $R^1 = \text{O}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{OH}$
 44: $R^1 = \begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{OH}$
 45: $R^1 = \begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$, $R^2 = \text{CHO}$

Chart 14

Chart 15

比較するとアルコール性水酸基のある C-11 に glucosidation shift が見られないこと及び 46 の芳香環領域におけるケミカルシフトが 37 の 5-methyl ether のそれと極めて近似していることから、糖は C-5 の水酸基に結合していると推定した。このことは 46 をジメチル硫酸でメチル化後、加水分解して得たメチル化ゲニンが 37 の 17-methyl ether であったことから裏付けられた。以上の結果から、46 は myricanol (37) の C-5 の水酸基に glucose の結合した配糖体と決定した (Chart 15)。

47 は IR スペクトルでカルボニル基の存在を示した。加水分解すると 37, glucose 及び gallic acid を与え, tannase で加水分解すれば myricanol glucoside (46) と gallic acid を生じた。47 と 46 の ¹³C-NMR スペクトルを比較すると galloyl 基を除けば極めて近似しているので、47 は 46 の gallate であることが明らかとなった。Galloyl 基の位置については、47 の MS で galloylglucosyl 基の離脱したフラグメントイオンが観察されることや ¹³C-NMR スペクトルでは glucosyl 基の C-5 と C-6 に acylation shift⁴²⁾ が見られることなどから、galloyl 基は glucosyl 基の C-6 に存在することが分かった。以上の結果から、47 は myricanol glucoside (46) の glucosyl 基の C-6 に galloyl 基の結合した配糖体と決定した (Chart 15)。

(2) Myricanol Diglycoside—48 は MS, ¹H-及び ¹³C-NMR のスペクトルデータから、myricanol (37) の diglycoside と推定されたが、加水分解すると 37 と糖として glucose のみを生じたので、37 の diglucoside であることが分かった。糖の結合位置は 48 をジメチル硫酸でメチル化後、加水分解して得たメチル化ゲニンとして、37 の 17-methyl ether と 11,17-dimethyl ether を得たことから、糖は C-5 の水酸基に結合していることが明らかとなった。次に 48 と myricanol glucoside (46) の ¹³C-NMR スペクトルを比較したところ、48 の glucosyl 基の C-5 と C-6 に glucosylation shift が認められたことから、48 の糖部は glucose の C-6 にもう 1 個の glucose が結合した gentiobiose であることが分かった。以上の結果から、48 は myricanol (37) の C-5 の水酸基に gentiobiose の結合した配糖体と決定した (Chart 15)。

49 と 50 についても、48 とほぼ同様な方法で研究が進められた。各種スペクトルデータから両者は myricanol (37) の diglycoside と推定され、¹³C-NMR スペクトルを 48 のそれと比較すると、糖部を除けば 48, 49, 50 は極めて近似していた。加水分解するとアグリコンとして 37, 糖として 49 は glucose のみ、50 は glucose と arabinose を与えた。したがって、49 は 48 と異なる 37 の diglucoside、50 は 37 の arabinoglucoside であることが分かった。糖の結合位置については、49 と 50 をヨウ化メチルでメチル化後、加水分解して得たメチル化ゲニンが、いずれも 11,17-dimethyl ether であったことから、49, 50 とともに糖は 37 の C-5 の水酸基に結合していることが明らかとなった。二糖類の結合様式はメチル化ゲニンとともに生じたメチル化糖を還元後、アセチル化

して得たそれぞれ 2 種の methylalditol acetate の構造から, 49 の糖部は glucose の C-3 にもう 1 個の glucose, 50 では glucose の C-6 に arabinose がそれぞれ結合した二糖類であることが分かった. このことは 49 と 50 の ^{13}C -NMR スペクトルを myricanol glucoside (46) のそれと比較した時, 49 の glucosyl 基の C-2, C-3 及び C-4, 50 では C-5 及び C-6 に glycosylation shift が見られたことから支持された. 以上の結果から, 49 及び 50 は myricanol (37) の C-5 の水酸基に, それぞれ glucosyl-(1 $\rightarrow$ 3)-glucosyl 基及び arabinosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-glucosyl 基の結合した配糖体と決定した. なお, 50 の arabinose はスペクトルデータの検討により, α -L-arabinofuranose であることを確認している (Chart 15).

2. ヤマモモ近縁植物の成分 ヤチヤナギ *Myrica gale* L. var. *tomentosa* C. DC. はセイヨウヤチヤナギ *M. gale* L. の変種で, 本州中部からシベリア東部の亜寒帯の湿原に分布し, 尾瀬ヶ原に群生が見られる. ヤマモモは常緑高木であるが, ヤチヤナギは高さ 1 m 位の落葉低木である. 成分については報告はない. 最近, 北海道から植物を入手できたので, 茎の成分を検索した.⁴³⁾

トリテルペンとして myricadiol (44), myricolal (45), oleanolic acid と ursolic acid の混合物及び両者と caffeic acid とのエステルの混合物のほかに, 天然物としては初めての 28-O-acetyl-myricadiol 及び新トリテルペン 1 種が得られた. Diarylheptanoid としては myricanone (24) 及び galeon (39), その他 caffeic acid と高級アルコール (C_{16} - C_{24}) とのエステルの混合物, β -sitosterol が単離された. これらの成分のうち, 44, 45 及び 24 はヤマモモからも得られており, 39 はセイヨウヤチヤナギと共通の成分であり, ケモタクソノミーの観点から, ヤチヤナギはヤマモモやセイヨウヤチヤナギと極めて近縁な植物といえることができる.

III. メグスリノキ及びヤマモモの樹皮の生物活性

1. メグスリノキ及びヤマモモの樹皮の肝障害防護効果 メグスリノキ樹皮に含まれる diarylheptanoid は珍しい構造をもっているため, これらには特有の生物活性があるのではないかと期待していた. かなり以前になるが, aceroside I (14) について種々の生物活性のスクリーニングを行ったことがあるが, 特に著明な活性が見られず, 大変残念に思っていた. しかし, 我々がメグスリノキの研究を始めた頃から, 樹皮を慢性肝炎の民間薬として使用する地方があることを知った. 一方, 本学の生化学教室 (篠田雅人教授) では, 数十種の生薬について肝障害防護効果のスクリーニングが行われ, 楊梅皮に高い防護効果が見出されたことから, メグスリノキ⁴⁴⁾とヤマモモ⁴⁵⁾の樹皮の肝障害防護成分の検索について, 生化学教室と共同研究を行うことになった.

効力試験はラットを用い, 主として四塩化炭素肝障害に起因する血中漏出酵素の変動に対する防護効果を指標として行った.

まずメグスリノキ樹皮のメタノールエキスを強い防護効力が認められたので, これをエーテル, ブタノール及び水可溶部に分画した結果, エーテルとブタノール可溶部に効力が見られ, 水可溶部は無効であった. エーテル可溶部は石油エーテルで抽出すると, 効力は不溶部に移行したので, これをシリカゲルカラムで分離を試みた結果, (+)-rhododendrol (3) を主成分とするフラクションに効力が見られた. そこで 3 について効力試験をしたところ, 有効性が認められたので, 3 がエーテル可溶部の効力の本体であることが分かった. ブタノール可溶部の主成分は aceroside I (14), III (15), epirhododendrin (1) 及び apiosylepirhododendrin (2) であるが, これらと 14, 15 のアグリコンである acerogenin A (4) には効力が認められなかった. したがって, ブタノール可溶部についてもシリカゲルカラムを用いて有効成分の分離に努めたが, いまだ単離には至っていない. しかし, (+)-rhododendrol (3) が活性の一端を担う成分であることは確かである.

我々がメグスリノキ樹皮の肝障害防護効果について, 日本生薬学会 (1983 年) で発表したところ, 早速, それを引用してメグスリノキの樹皮や小枝などを配合した健康茶が販売されていることを知

り驚いている。

次に、楊梅皮については Chart 13 に示したように、順次ベンゼン、酢酸エチル及びメタノールで抽出し、各可溶部について防護効力を調べた結果、ベンゼンと酢酸エチル可溶部には効力が認められず、有効成分はメタノールエキスを經て水可溶部へ移行した。これを Amberlite XAD-4 に吸着させ、水溶出部とメタノール溶出部に分けたところ、両溶出部とも強い効力を示した。メタノール溶出部には種々の myricanol 配糖体が含まれているが、このうち myricanol galloylglucoside (47) には四塩化炭素肝障害のほかに、 α -naphthylisothiocyanate 肝障害による胆汁流量の減少に対する防護効果のあることも認められた。しかし、メタノール溶出部の効力の強さを考慮すれば、47 は有効成分の 1 つであり、これ以外にも有効な成分の存在が示唆されている。また、水溶出部には効力のかなり強い成分が含まれているので現在検索中である。

メグスリノキ及びヤマモモの樹皮から、肝障害防護効果を示す成分を見出したが、両樹皮ともより活性の強い成分の存在が認められており、今後の研究に期待している。

2. Myricanol 及び Acerogenin A の化学修飾と生物活性並びに Isomyricanone の構造訂正

環状 diarylheptanoid を化学修飾によって生物活性物質に誘導する研究が永井教授を中心として行われてきた。⁴⁶⁾ すなわち、楊梅皮やメグスリノキの樹皮から比較的収量よく得られる myricanol (37) 及び acerogenin A (4) を原料として、これらの水酸基をケトンに酸化、次にオキシムとした後、還元してアミノ基に変換する計画が立てられた。酸化方法は Oppenauer 酸化が採用され、これによって、それぞれのケトン体である myricanone (24) 及び acerogenin C (18) が収量よく得られた。

一方、Begley ら²⁰⁾は 24 に BF_3 を作用させると isomyricanone (51) と命名した化合物に転位し、その構造は Chart 16 に示した 51a であると報告している。我々はこの 51 についてもアミノ誘導体をつくりたいと考え、彼らの方法に従って 24 に BF_3 を作用させて 51 を得た。なお、 BF_3 の代りに Lewis 酸として AlCl_3 を用いると好収率で 51 が得られることも見出した。さて、51 の構造式であるが、種々の実験データから検討したところ、その構造は 51a ではなく、51 であることが明らかとなった。⁴⁰⁾ その理由としては、 ^{13}C -NMR スペクトルにおいて 24 の 2 個のメトキシル炭素は δ 60.5 と 60.9 ppm にシグナルが見られるが、51 のそれらは δ 55.7 と 60.7 ppm に現れる。一般にオルト位に二置換基をもつ anisole のメトキシル炭素は δ 60 ppm 附近にシグナルを与えるが、オルト位に一置換基をもつか、又は置換基のない場合には、それは δ 55 ppm 附近に現れることが報告されている。⁴⁷⁾ また 51 が Gibbs 試薬に陽性であることから、パラ位に置換基のないフェノールであることが示された。以上の事実を考慮すれば、isomyricanone (51) の構造は 51 が正しいことは明らかであり、51 はアルキル基 (C-7) の転位ではなく、フェニール基 (C-1) の C-19 への転位で生成することが分かった。

次に、3 種のケトン (24, 51, 18) をヒドロキシルアミンを用いてオキシムとした後、 LiAlH_4 で還元し、Chart 17 に示したアミノ誘導体 (52, 53, 54) を得た。さらに 24 のオキシムはギ酸と加熱

Chart 16

し Beckmann 転位によって生成したアミド (55) を得た。

現在までのところ、これらのうち 52 と 53 について行動薬理試験を行った結果、ともに塩酸塩 10 mg/kg (i.v.) で著しい運動量の低下と若干の鎮痛、筋弛緩、体温低下を示し、また、塩酸塩 10 mg/kg (i.p.) で hexabarbital 誘導睡眠時間延長効果試験では、コントロール (saline) の平均睡眠時間を 3 倍強に延長することが分かった。

おわりに

メグスリノキ及びヤマモモの diarylheptanoid を中心として概説し、薬理学的な研究についても述べたが、メグスリノキの名前の由来である目薬としての効用については、いまだ研究はなされていない。しかし、一般にカエデ科植物にはタンニンが存在することが知られており、前述のごとく、メグスリノキの葉や樹皮からもタンニンやその関連化合物が得られていることから、目薬としての効力は恐らくタンニンの収れん性と抗菌性が関与しているものと考えている。

メグスリノキの研究を始めて以来、diarylheptanoid に関心をもち、植物におけるそれらの分布について調べたので、その一端を述べて本稿を終えたいと思う。

Diarylheptanoid は我々が研究してきたカエデ科とヤマモモ科のほかには、モクマオウ科 (Casuarinaceae) の *Casuarina* 属,⁴⁸⁾ カバノキ科 (Betulaceae) の *Alnus*, *Betula*^{21,41)} 及び *Ostrya* 属,⁴⁹⁾ マメ科 (Leguminosae) の *Centrolobium* 属,^{11,50)} カンラン科 (Bruseraceae) の *Garuga* 属,⁵¹⁾ ヤマノイモ科 (Dioscoreaceae) の *Dioscorea* 属,⁵²⁾ ショウガ科 (Zingiberaceae) の *Alpinia*⁵³⁾ 及び *Curcuma* 属⁵⁴⁾ に分布が知られている。植物の種類から見ると、カバノキ科が最も多く、10 種以上の植物から単離されている。また、構造から見ると、一般に鎖状型が広く分布しており、ショウガ科はすべて鎖状型である。環状 diphenyl ether 型はカエデ科 (メグスリノキ) とヤマモモ科に存在するが、最近、カンラン科にもその存在が見出された。2 つの型を含むものにはカバノキ科 (鎖状及び環状 biphenyl 型) とヤマモモ科 (環状の biphenyl 型及び diphenyl ether 型) があるが、3 つの型を含むものには、現在のところメグスリノキのみである。

最後に、これらの研究に終始、熱心に協力していただいた本学生薬学教室の永井正博教授、桜井信子講師を始め、助手並びに大学院生の諸氏に深く感謝申し上げます。

引用文献及び注

- 1) a) 井上隆夫, 石館八重子, 藤田正雄, 久保正良, 福島美雪, 永井正博, 薬誌, **98**, 41 (1978);
b) 石澤純子, 南雲清二, 井上隆夫, 永井正博, 日本生薬学会第 38 回年会講演要旨集, 神戸, 1991 年 9 月, p. 94.
- 2) T. Okuda, T. Yoshida, T. Hatano, Y. Ikeda, T. Shingu, T. Inoue, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4075 (1986).
- 3) 古川尚子, 南雲清二, 井上隆夫, 永井正博, 生薬, **42**, 163 (1988).
- 4) M. Nagai, M. Kubo, K. Takahashi, M. Fujita, T. Inoue, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1923

Chart 17

- (1983).
- 5) H. Thieme, H.-J. Winkler, *Pharmazie*, **24**, 703 (1969).
 - 6) W. H. Tallent, *J. Org. Chem.*, **29**, 988 (1964).
 - 7) J. H. Brewster, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5475 (1959) 及び引用文献.
 - 8) O. Červinka, E. Kroupová, O. Bělovský, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **33**, 3551 (1968).
 - 9) 我々が **1** ((+)-体) を *S* 配置と報告した後, Klishies らは *Betula alba* などを用いて (–)-rhododendrol の生合成研究を行い, その結果から (–)-体は *S* であると報告しており, 我々の結果とは一致していない [M. Klishies, M. H. Zenk, *Phytochemistry*, **17**, 1281 (1978)].
 - 10) M. Nagai, M. Kubo, M. Fujita, T. Inoue, M. Matsuo, *Chem. Commun.*, **1976**, 338; *idem*, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2805 (1978).
 - 11) A. A. Craveiro, A. de C. Prado, O. R. Gottlieb, P. C. W. de Albuquerque, *Phytochemistry*, **9**, 1869 (1970).
 - 12) A. L. Kranzfelder, J. J. Verbanc, F. J. Sowa, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 1488 (1947).
 - 13) M. Nagai, N. Kenmochi, M. Fujita, N. Furukawa, T. Inoue, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1056 (1986).
 - 14) S. Ohta, M. Koyama, T. Aoki, T. Suga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 2423 (1985).
 - 15) M. Kubo, T. Inoue, M. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1300 (1980).
 - 16) M. Kubo, M. Nagai, T. Inoue, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1917 (1983).
 - 17) M. Fujita, M. Nagai, T. Inoue, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1151 (1982).
 - 18) S. Seo, Y. Tomita, K. Tori, Y. Yoshimura, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3331 (1978); 田中治, 薬誌, **105**, 323 (1985).
 - 19) a) 久保正良, 高橋邦夫, 井上隆夫, 永井正博, 第 22 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 福岡, 1979 年 10 月, p. 283; b) 梶 紀裕, 石澤純子, 南雲清二, 久保正良, 井上隆夫, 永井正博, 日本薬学会第 111 年会講演要旨集 2, 東京, 1991 年 3 月, p. 179.
 - 20) M. J. Begley, R. V. M. Campbell, L. Crombie, B. Tuck, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 3634.
 - 21) M. Nomura, T. Tokoroyama, T. Kubota, *Phytochemistry*, **20**, 1097 (1981) 及び引用文献.
 - 22) 南雲清二, 石澤純子, 井上隆夫, 永井正博, 日本生薬学会第 36 回年会講演要旨集, 熊本, 1989 年, 10 月, p. 96.
 - 23) 石澤純子, 南雲清二, 井上隆夫, 永井正博, 日本薬学会第 111 年会講演要旨集 2, 東京, 1991 年 3 月, p. 178.
 - 24) 石澤純子, 南雲清二, 井上隆夫, 永井正博, 日本薬学会第 112 年会講演要旨集 2, 福岡, 1992 年 3 月, p. 162.
 - 25) M. Nagai, E. Matsuda, T. Inoue, M. Fujita, H.-J. Chi, T. Ando, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1506 (1990).
 - 26) P. J. Roughley, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1973**, 2379.
 - 27) P. Henley-Smith, D. A. Whiting, A. F. Wood, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1980**, 614.
 - 28) R. Thomas, *Chem. Commun.*, **1971**, 739; J. M. Edwards, R. C. Schmitt, U. Weiss, *Phytochemistry*, **11**, 1717 (1972); A. D. Harmon, J. M. Edwards, R. J. Highet, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4471.
 - 29) T. Inoue, N. Kenmochi, N. Furukawa, M. Fujita, *Phytochemistry*, **26**, 1409 (1987).
 - 30) K. E. Malterud, T. Anthonsen, *Phytochemistry*, **19**, 705 (1980).

- 31) T. Anthonsen, G. B. Lorentzen, K. E. Malterud, *Acta Chem. Scand.*, **B29**, 529 (1975).
- 32) K. E. Malterud, T. Anthonsen, J. Hjortås, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3069.
- 33) Y. Takeda, T. Fujita, T. Shingu, C. Ogimi, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2569 (1987).
- 34) D. Sun, Z. Zhao, H. Wong, L. Y. Foo, *Phytochemistry*, **27**, 579 (1988).
- 35) G. Nonaka, M. Muta, I. Nishioka, *Phytochemistry*, **22**, 237 (1983).
- 36) 竹本常松, 高橋 和, 廻 治雄, 脇本文資, 薬誌, **74**, 1271 (1954); 竹本常松, 矢萩 和, 日本薬学会近畿支部例会, 京都, 1960 年 3 月 [薬学研究, **32**, 352 (1960)].
- 37) N. Sakurai, Y. Yaguchi, T. Inoue, *Phytochemistry*, **26**, 217 (1987).
- 38) Y. Yaguchi, N. Sakurai, M. Nagai, T. Inoue, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1419 (1988).
- 39) 井上隆夫, 新井洋子, 永井正博, 薬誌, **104**, 37 (1984).
- 40) N. Sakurai, Y. Yaguchi, T. Hirakawa, M. Nagai, T. Inoue, *Phytochemistry*, **30**, 3077 (1991).
- 41) T. Aoki, S. Ohta, T. Suga, *Phytochemistry*, **29**, 3611 (1990) 及び引用文献.
- 42) T. Yoshida, T. Hatano, T. Okuda, M. U. Memon, T. Shingu, K. Inoue, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1790 (1984).
- 43) 細野靖之, 桜井信子, 井上隆夫, 永井正博, 日本生薬学会第 38 回年会講演要旨集, 神戸, 1991 年 9 月, p. 149; 日本薬学会第 112 年会講演要旨集 2, 福岡, 1992 年 3 月, p. 221.
- 44) 篠田雅人, 太田節子, 熊坂昌子, 藤田正雄, 永井正博, 井上隆夫, 生薬, **40**, 177 (1986).
- 45) 太田節子, 桜井信子, 鴨川 旭, 矢口佳克, 井上隆夫, 篠田雅人, 薬誌, **112**, 244 (1992).
- 46) 平川哲郎, 永井正博, 鈴木 勉, 井上隆夫, 日本薬学会第 108 年会講演要旨集, 広島, 1988 年 4 月, p. 707.
- 47) M. Fujita, M. Yamada, S. Nakajima, K. Kawai, M. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2622 (1984).
- 48) N. Kaneda, A. D. Kinghorn, N. R. Farnsworth, P. Tuchinda, J. Udchachon, T. Santisuk, V. Reutrakul, *Phytochemistry*, **29**, 3366 (1990).
- 49) 安江保民, 今村博之, 木材会誌, **12**, 226, 231 (1966).
- 50) L. V. Alegrio, R. Braz-Filho, O. R. Gottlieb, *Phytochemistry*, **28**, 2359 (1989).
- 51) A. K. Mishra, M. M. Haribal, B. K. Sabata, *Phytochemistry*, **24**, 2463 (1985); H. Kalchhauser, H. G. Krishnamurty, *Magn. Reson. Chem.*, **27**, 635 (1989).
- 52) 八山しづ子, 宮原一元, 川崎敏男, 日本薬学会第 99 年会講演要旨集, 札幌, 1979 年 8 月, p. 205.
- 53) H. Itokawa, H. Morita, I. Midorikawa, R. Aiyama, M. Morita, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4889 (1985) 及び引用文献.
- 54) V. Ravindranath, M. N. Satyanarayana, *Phytochemistry*, **19**, 2031 (1980) 及び引用文献; 木村孟淳, 米光美知子, 日本生薬学会第 26 回年会講演要旨集, 東京, 1979 年 11 月, p. 7.