テルペノイド合成の現況

藤田 芳司・西田 卓司

クラレ中央研究所
(岡山県倉敷市酒津青山 2045-1)

Present Technical Situation of Terpenoids Industry

Yoshiji FUJITA and Takuji NISHIDA

Central Research Laboratory,
Kuraray Co., Ltd.
(2045-1, Sakazu Aoeyama, Kurashiki-shi)

はじめに

天然に広く存在するテルペノイド類は香料、化粧品基剤、色素、あるいは医薬品等の生理活性物質として有用なものが多く、有機合成化学の分野における合成目標として多くの研究がなされてきた。これらの合成法に関しては非常に多くの総説等で紹介されているので参照されたい^{1)~10)}。

Hoffmann La Roche 社がアセトン-アセチレン法による全合成ビタミン A, E 等を企業化してから約 10 年後に、BASF 社がイソブテン-アセトン-ホルマリン法を開発し、更に 10 年後、1970 年代に入ってから Rhone-Poulenc 社及びクラレがイソブレン法を開発した。これらはいずれも世界市場を対象とする規模であり、激しい技術競争の結果、1978 年には Rhone-Poulenc 社が製造を中止した。最近では Shell 社、大日本インキ、日産化学等が新規参入を試みており、中でも Shell 社は石油化学的発想を中心とした一連の研究を展開しており今後の動向が注目される。

ファインケミカルの粹とも言われるこの分野は、大量生産されるいくつかの高付加価値製品を核として、非常に多種類の製品群から成り立っている。これらの核となる製品に至るにはかなりの反応工程数が必要であり、スケールメリットを生かす上で中間体を有効に利用しなければならない。図-1 から明らかなように、リナロール (5)、ゲラニオール (6) 等の香料分野は中間体利用として位置づけられる。全合成法ではテルペン系香料単独での工業化が競争力が弱いのはこのためである。また、合成化学という立場から考えてみても多くの反応が巧みに組み立てられているため、部分的改良では競争力がなく、全体像を描いた合成戦略が重要である。一方、クラレが開発した化粧品基剤の全合成スクアラン (21) や FMC 社が企業化した農業用のピレスロイド系殺虫剤

NRDC-143 (37) のように新しい核をつくり出す努力も必要である。

本稿ではテルペノイド類がどのような市場を形成しているかを概観し、それらの合成において重要なプロセスがどのような背景のもとに改良されてきたかを考えてみる。同時に、新しい生理活性物質を創造する試みが医薬品を中心として活発に研究されているので、その一部を紹介することで第 2 世代のテルペノイド分野とも言うべき将来像を探る手懸かりとしたい。

1 テルペノイド工業

工業的に使用されるテルペノイドの種類は非常に多く、その生産量や価格も大幅に異なる。テルペノイド製品は炭素数 15 までの化合物は主に香料として、炭素数 20 以上は医薬品として大まかに分類することが可能である。

まず、香料として有用な炭素数 10 のモノテルペンについて述べる (図-2 参照)。ここでは全合成法とピネン法とがそれぞれの特徴を生かして競合している。香料は製品純度が高くても、採用するプロセスの原料や副生成する微量の不純物等によって価格が大きく影響される。ミルセン経由のピネン法リナロール (5) は微量のハロゲン臭やピネン臭によって香料としての価値が著しく低められ、主にイソフィートール (17) 等の合成原料として用いられている。かつて Glidden 社がピネン法リナロールを高純度化して香料に用いることを試みて失敗したのは周知のとおりである。全合成法リナロールは今でこそ香料としての地位を確保しているが、Roche 社をはじめとする企業の長年にわたる努力があったことを看過することはできない。

ゲラニオール (6) の場合はその合成時に香料としての価値が低いネロール (8) をかなり副生成することが問題であり、この利用に関してピネン法と全合成法とでは考

ン K₂ 及び補酵素 Q₁₀ は古くからその存在が知られていたが、医薬品として開発されたのは最近である。これらはキノン環とテルペン側鎖を単に縮合するだけでなく、立体化学やテルペン鎖伸長など多くの合成化学上の問題を含んでおり、種々の興味ある合成法が開発されてきた^{14)~18)}。

テルペノイド類の他の重要な用途として、 β -カロテン (22) に代表される共役ポリエンのカロテノイド系色素を見逃すことはできない。工業的に合成されているものとして canthaxanthin (27) [きのこ; 赤色], capsanthin (28) [パプリカの果実; 橙~赤色], β -apo-8'-carotenal (29) [オレンジ; 橙~黄色], ethyl β -apo-8'-carotenate (30) 及び citranaxanthin (31) 等が挙げられる。これら以外にもべにの木の子から抽出される bixin (32) とその Na, K 塩である水溶性 annatto [橙~黄色] や、くちなしの果実から得られる crocin とその加水分解物である crocetin (33) [黄色] が用いられているが全合成品ではない。これらは食用色素として直接的に使用されるだけでなく、(30) のように卵黄の色を改良するために鶏の飼料添加剤として用いられるものもある。これらの合成法を工業的観点からまとめた総説があるので参照されたい¹⁹⁾。タール系色素から天然系色素への移行が活発になってきた現在、これらを安価にかつ安定に供給する上でも勝れた合成法を確立しなければならない。

テルペノイド工業は『天然に存在する有用物質そのものを安価に合成する』ことから始まり、『天然物の欠点を改良して機能性を高めるためにその構造修飾を行う』方向へとすそ野を広げてきた。天然ピレスロイドである pyrethrin I (34), cinerin I (35), jasmolin I (36) 等はモノテルペン的一种であり、古くから家庭用殺虫剤として用いられてきた。一方、有機リン化合物、有機塩素系あるいはカーバメイト系の農薬は高活性であるが虫の抵抗性の問題、毒性の問題、あるいは残留性の問題を有していた。そこでこん虫に対しては高活性であるが高等動物に対しては低毒性のピレスロイドを農薬として用いる研究が行われた。しかし、ピレスロイドは分解性が良い反面、屋外で使用する上で光安定性や抗酸化性が特に問題となった。これは Elliot らの NRDC-143 (37) 及び住

友化学のスミサイジン (38) の開発によって解決された^{20)~21)}。前者の場合、農業用として使用するための安価な製造法がなかったが、近藤らによってプレノール (1) を用いる簡便な合成法が確立されたことにより FMC 社で企業化された²²⁾。なお、(37) は他の工業的合成法もいくつか開発されていることから、この国際市場をめぐる今後の動向が注目される^{23)~24)}。

深海ぎめの肝油中に含まれる天然スクアレン (39) の場合も光・熱・酸化安定性が悪いためそのままでは化粧品基剤としては用いられず、水素添加したスクアラン (21) が使用されている。クラレはイソフィトール (17) の合成中間体であるグラニルアセトン (11) とアセチレン製造時の副生成物であるジアセチレンを原料として (21) の工業的製造法を確立した¹⁰⁾。

また、後述するように医薬品の開発においてもテルペン化合物の構造修飾は重要な役割を果たしており、今後の展開が期待される。

2 基本骨格の合成法

基本骨格の合成はイソプレン単位を単結合または二重結合で選択的に head to tail あるいは tail to tail に鎖伸長することである。この単純な命題に対して非常に多くの方法論が提唱されてきたが、工業的に採用されているのが少ないのは、『安価な原料を用いて、簡便かつ効率的な操作で、収率良く有用な目的物（高付加価値）を作る』という有機合成化学の判断基準に合わないからである。まず、全合成法における基本原料であるメチルヘプテノン (3) の合成とビタミン A (19) 等の環状化合物への分岐点であるプソイドヨノン (12) の合成について述べる。

図-3 に各社のメチルヘプテノン合成法をまとめた。Roche 法は各工程とも高収率であるが、(2) の Carroll 転位反応の際に使われる高価なジケテンの量（薬品原単位；R.M.C.=Raw Material Consumption）が多く、経済性に問題があった。BASF 社も Roche 社と同様のプロセスを採用していたが、イソブテン-アセトン-ホルマリン法に切り換えた。しかし、この方法は高温・高圧の反応条件を必要とし、反応選択率も高くないため種々の改良が行われている。生成物 (40) は容易に異性化してメチルヘプテノン (3) とすることができるが経済的でなく、実際にはそのままエチニル化反応して (41) を得ているようである。これは次に述べるように、プソイドヨノン (12) の原料として (4) よりも (41) の方が適しているからである。Rhône-Poulenc 社及びクワレは塩化プレニル (42) とアセトンを縮合する方法を採用した。前者は非水系で行うため NaCl-触媒-NaOH の分離が難しくバッチ方式を採用しているのに対し、後者は水系であるので分離が容易で連続方式が採用できる。本反応では図-4 に示したように series reaction であり、最適条件下での反応には連続方式が好ましい。この際の副生成物 (43), (44) の有効利用はイソブレン法の経済性を高める上で重要な問題であるので後述する。

図-5 に各社のプソイドヨノン (12) 合成法をまとめた。Roche 法は反応収率は高いが、工程数が長く、比較的高価な無水酢酸を使用するため経済的とは言えない。ここで Roche 法の評価を行う際に考慮すべき点は、香料として需要の多いリナリルアセテート (46) を (45) の接触還元で行っていることである。(46) はリナロール (5) のエステル化反応でも合成できるが、酸触媒により容易にアリル転位を起こすので高度の技術が必要であるのに対し、(45) を用いる方法は異性化の問題がない。Roche 社は (46) の合成では有利性を持つ一方で、プソイドヨノン (12) 合成における経済性の不利を補うため、半合成法の chemical grade シトラールも一部使用しているようである。この問題の解決の糸口を作ったの

図-3

図-4

図-5

が Rhône-Poulenc 社であり、バナジウム触媒を用いてデヒドロリナロール (4) からシトラール (7) を直接合成する方法を開発した²⁵⁾。この方法は二重結合系での反応と比べて触媒使用量が多く、選択率の面から大過剰の溶媒を使用するなどの欠点があった。本反応は基本的には不可逆反応であるが、高選択率を維持するために変化率を抑える必要があり、従って (4) の recycle を行うことによる安全上の問題があった。Roche 社はトリアル

キルシラノールの存在下に本反応を行いシトラールを定量的に得ているが経済性に関しては疑問である²⁶⁾。高価な触媒を用いるため、その分離回収は重要である。(48)で表される触媒は VO(OR)₃ と比べて安定性が高く、原料(4)に対しては溶解性が良いが生成物(7)に対しては結晶分離するので回収の面でも勝れている。また、触媒を高分子に担持する方法も検討されているが工業的には採用されていない²⁷⁾。

シトラール(7)を経由する場合、アルドール縮合反応に用いるアルカリ水溶液の公害対策を必要とするため、BASF 社では Carroll 転位反応を利用してデヒドロリナロールから一挙にプソイドヨノン合成している。この際に 図-6 で示した ene-反応を伴うため収率も高くなく、また、高価なジケテン等の R.M.C. も大きい欠点があった。この ene-反応を抑制するために(41)を用いているようである²⁸⁾。生成物(49)はプソイドヨノン(12)と同様、酸触媒により閉環してヨノン(13)を与える。クラレはイソプレン法メチルヘプテノン合成時の副生成物である(43)、(44)をエチニル化反応して得られる(47)を acetylenic oxy-Cope 転位反応することにより、プソイドヨノンとその異性体(50)を合成する方法を開発した^{29)~30)}。この場合も 図-6 に示した ene-反応とそれに続く retro-ene 反応を伴うため収率が低かったが、N-メチルピロリドンや DMSO 等の溶媒効果を利用することで解決した。生成物(50)はヨノンへの閉環反応収率が低いためプソイドヨノン(12)へ異性化する必要があり、種々の改良法を開発した³¹⁾。本方法は高価なジケテン等を用いず、安価なメシチルオキシドを C-6 伸長剤として短工程でプソイドヨノンを製造するため、最も経済的であると考えられる。

次に全 E-体の共役ポリエンアルコールであるビタミン A(19)の合成法を考えてみる。この骨格合成はほとんどの可能性が検討され尽くしたと言っても過言ではない。しかし、近年の分析手段の発展によりその微細構造に関する知見が得られるにつれ、従来の合成法の再評価が必要となってきた。例えば 図-7 に示した Attenburrow 法³²⁾も、Roche 社の研究陣の追試により 9-Z 体であることがわかった³³⁾。本稿では Grignard 反応 [C, H, O] を用いる Roche 社の合成法、Wittig 反応 [C, H, P, O] を用いる BASF 社の合成法及びスルホンを利用する [C, H, S, Halo.] Rhone-Povlenc 社の方法に関してのみ述べる。

図-8 から明らかなように、いずれも β-ヨノン(13)を出発原料としているが、Roche 社のみが Darzens 反応により C-1 伸長を行っている点に注目してほしい。同時に、Kienzle が報

図-6

図-7

告³³⁾している共役ポリエン(54)の E-Z 異性化反応の難易度も参考にする。Roche 法が中間体(51)を経由するのは異性化反応が最も困難とされる 9-位の二重結合をアリル転位の際に E-体に制御できるからである。11-位及び 13-位の二重結合も同時に異性化するのはおもしろい。一方、ビタミン A は酸性条件下では容易に異性化してレトロ体(55)となる欠点があり、(51)を経る利点はこの問題を防ぐことも兼ねているようであるが、その反応操作はかなり高度の技術が必要とするようである。本プロセスの欠点は Darzens 反応における C-1 伸長効率が悪い事と、比較的煩雑な操作を必要とし cost 的にもかなりの比率を占めるであろう Grignard 反応を 2 回行う点である。前者に関しては (CH₃)₃S⁺Cl⁻ を用いる方法も検討されている。後者に関しては C-6 アセチレンアルコール合成に問題があり、メチルビニルケトン

図-8

通常の KOH 触媒下のエチル化反応が進行しにくく、アセチレン mono-Grignard 試薬も調整しにくい事から種々の改良が行われている。

BASF 社の Wittig 法は直接的であり、レトロ体を生成することなく目的物のみが高収率で得られる点で勝れている。しかし、中間体 (52) を経るためビタミン A の 9-位二重結合は Z-体を含み、その分離・精製や Z→E 異性化の問題がある。Z-(52) はトルエン等の溶媒中で加熱するだけで E-(52) に変換できるが完全には異性化できない。本方法の別の欠点としては、反応生成物系からのホスフィンオキシドの除去が困難なと、回収されたホスフィンオキシドの recycle system としてホスゲンを用いる方法が報告⁵⁾されているが、目的の反応を遂行するための補助手段としては大仰すぎる点である。

この Wittig 反応の欠点を補う目的で開発されたのがスルホン法であり、回収された反応補助剤のスルフィン酸ナトリウムはそのまま再使用できる利点がある。更に、中間体 (53) は E-体のみを再結晶で単離することができる。しかし、E-(53) を用いても脱硫工程の際に 9-Z 体の生成やレトロ体 (55) の生成を伴う欠点がある³⁴⁾。また、炭素-炭素結合を作るのに用いられる塩基としては、前述の Wittig 反応が NaOCH₃ や相間移動触媒系でも十分な収率が得られるのに対し、スルホン法では KOBu^t やアルキルリチウム等の強塩基でなければ高収率にならない点も問題であり、工業化には一層の努力が必要であろう。

以上述べた諸問題点から現在の製造プロセスは必ずしも満足しうるものでないことが明らかであり、今後、より勝れた方法が開発されるものと確信する。

最後に、最近の Shell 社の新しいテルペン合成法に関する特許の一部を紹介する³⁵⁾。図-9 に示したように、イソプレンの環状二量体 (56) をイソプテンを用いて不均化反応し、次いでオキシ反応することによりイソフィトール (17)、ヒドロキシシトロネラル (10) を合成し、また、(56) を水と反応した後に熱分解することにより α-リナロール (57) を合成するものである。本方法は不均化反応の STY (Space Time Yield) が低く、(10) や (17) を対象とする生産規模でのオキシ反応の経済性にも疑問が持たれるため工業化されてはいないが、テルペノイド合成に石油化学的手法を導入した点は高く評価でき、今後の展開に注目したい。

図-9

新しい合成プロセスの開発にあたり、その企業の特徴を加味するのは当然のことであろう。テルペノイド合成はアセチレン化学と言っても過言ではなく、BASF 社やクラレは世界有数のアセチレンメーカーとしての強みを持っている。ジアセチレンを利用したクラレのスクアラン合成法や、Wittig 反応のように BASF 社ならではのプロセスは各企業の特徴を出したものと言える。クラレがイソプレン法メチルヘプテノン合成で有利性を持っているのは、イソプレンモノマーを数万 t 製造している原料事情があるからである。しかし、どの合成法をとって考えてみても何らかの欠点があり、今後、新しい発想のもとでの研究が多く出てくることを期待したい。

3 新しいテルペン系生理活性物質

ビタミン以外の医薬品で市場性の大きなテルペン化合物として抗かいよう剤ゲファルナート (20) やウィンスロップ社で開発された benzomorphan 系の非麻薬性鎮痛剤ペンタゾシン (58)³⁶⁾ がある。また、Pierrel 社の抗かいよう剤 U-27(59)³⁷⁾、Angeli 社の抗炎症剤 Feprazone (61)、大正製薬の抗かいよう剤 SU-88 (63)、久光製薬の抗アレルギー剤 IG-10 (65) など臨床段階のものを含めると、今後かなりの製品が出てくることが予測される。

新しい医薬品の開発方法として、Angeli 社の Feprazone (61) のように、従来用いられてきた Phenylbutazone (60)³⁸⁾ の代表的副作用である消化管障害作用を軽減する目的で、アルキル基をテルペン骨格に置換することがある³⁹⁾。また、天然に存在するテルペン系活性物質を単離合成することもあるが、単離されたものが機能的 (活性・毒性・安定性など) に満足できない場合や、薬価に合う範囲内で工業的に合成しにくい場合には構造修飾を行うこともある。大正製薬では腔しゅよう、消腫止痛、消解熱毒などに用いられてきた中国産生薬『広豆根』から主要成分として sophoradin (62) をはじめとする 11 種の isoprenyl flavonoids を単離し、その化合物修飾と抗かいよう活性を検討した結果 SU-88 (63) に到達した⁴⁰⁾。また、久光製薬は化粧品やはり薬などのかぶれ止めとして効果のある甘草成分グリチルリチン (64) を構造修飾して、経口剤としても使用可能な抗アレルギー剤 (65) を開発した⁴¹⁾。

これら以外にも、三共では台湾産のとうだいぐさ科の薬用植物 croton sublyratus からジテルペンアルコール (66) を単離し、その抗かいよう活性を調べており⁴²⁾、オーソ Pharm. Corp. では『せんじじる』の形で人間に対する分娩誘発剤として 100 年近く用いられてきたメキシコ産野生かん木 Zoaptle からジテルペンア

ルコール (67) 及び (68) を単離し、医薬品としての開発を行っている⁴³⁾。Roche 社が海水藻から単離した (69) の中枢神経作用薬としての今後の展開や、Sandoz 社が開発中の肥満症処置剤 (70) は注目したい^{44), 45)}。テルペン系医薬品に関する研究ではエーザイの高血圧治療剤、コレステロール低下剤、抗かゆいよう剤をねらった一連の研究や、Roche 社の共役ポリエン化合物を利用する抗しゅよう剤等の開発研究を見逃すことはできないが、ここでは省略する。

このようにテルペン化合物を医薬品として開発しようとする動きが活発になっており、近い将来第2世代のテルペノイド分野というものが形成されるであろう。

おわりに

以上、テルペノイド化学の概略と、その合成における重要なプロセスがどのような問題点を含んで、それがどのように改良されてきたかを簡単に述べた。また、補酵素 Q₁₀ やビタミン K_{1,2} 等のように立体化学の問題を含むものも興味あるが、紙面の都合上別の機会に述べる。いずれにしてもテルペノイド分野は用途的にも非常に多岐にわたり、多くの反応を巧みに組み合わせなければ効率良く目標に到達できない。この意味で、有機合成化学者は単に従来法の modification に終わることなく、全

体像を明確に持って斬新な研究をすべきであろう。本稿が企業における合成法の判断基準の一面を知る上での参考になれば幸いである。同時に、新しいテルペン系生理活性物質が今後多く世に出てくることを期待したい。

(昭和55年5月22日受理)

文 献

- 1) 佐藤菊正, 井上誠一, 有合化, **29**, 237 (1971)
- 2) 秋山 孝, 石油誌, **17**, 95 (1974)
- 3) 須賀恭一, 渡辺昭次, 油化学, **23**, 653 (1974)
- 4) 須賀恭一, 渡辺昭次, 香料, **110**, 61 (1975)
- 5) H. Pommer, A. Nürrenbach, *Pure Appl. Chem.*, **43**, 527 (1975)
- 6) W.C. Meuly, *Am. Perfumer*, **85**, 123 (1970)
- 7) 川口敏雄, フレグランスジャーナル, **15**, 8 (1975)
- 8) 西田卓司, 藤田芳司, 糸井和男, 石油誌, **20**, 689 (1977)
- 9) 藤田芳司, 蛭川洋一, 西田卓司, 糸井和男, 有合化, **37**, 224 (1979)
- 10) 糸井和男, 川口敏雄, 油化学, **27**, 659 (1978)
- 11) W.G. Young, I.D. Webb, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 780, (1951); I.N. Nazarov, G.P. Gusev, V.I. Gunar, *Izv. Akad. Nauk. S.S.S.R., Otd. Khim. Nauk.*, **1957**, 1267
- 12) 蛭川洋一ら, 公開特許公告, 昭 48-92314, 昭 49-18809 (クラレ)
藤田芳司他, 公開特許公告, 昭 50-137910; 137909 (クラレ)
- 13) Y. Ejita, *Chem. Lett.*, **1978**, 533
T. Cuvigny, C.H. Penhoat, M. Julia, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 1331
村田淳雄ら, 公開特許公告, 昭 55-13230 (日産化学)
- 14) S. Inoue, R. Yamaguchi, K. Saito, K. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 3098 (1974)
K. Sato, S. Inoue, K. Saito, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1973**, 2289
L.S. Hegedus, B.R. Evans, D.E. Korte, E.L. Watterman, K. Sjöberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3901 (1976)
- 15) C.D. Snyder, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 8046 (1974)
- 16) Y. Naruta, K. Maruyama, *Chem. Lett.*, **1979**, 885
- 17) I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Ejita, H. Kawakubo, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2083
- 18) S. Terao, K. Kato, M. Shiraishi, H. Morimoto, *J. Org. Chem.*, **44**, 868 (1979)
- 19) F. Kienzle, *Pure Appl. Chem.*, **47**, 183 (1976)
- 20) 大野信夫, 板谷信重, 平野雅親, 大野 勲, 明田耕一, 吉岡宏輔, 第10回農薬科学シンポジウム, p. 38 (1977)
M. Elliot, "Synthetic Pyrethroids" ACS Symposium Series 42, *Am. Chem. Soc.*, Washington D.C. (1977)
- 21) M. Elliot, A.W. Farnham, N.E. Janes, P.H. Needham, D.A. Pulman, *Nature*, **244**, 456 (1973); *ibid.*, **248**, 710 (1974)
- 22) 松井清英, 高畑百合子, 近藤 聖, 日本化学会第31秋季年会, 仙台 (1974)
- 23) ビエール・マルティン, ダニエル・ベラス, 公開特許公告, 昭 54-81242; 53-121740 (チバ・ガイギー)
ラインハルト・ランツシュ, 公開特許公告, 昭 54-48754, 70258; 53-124239 (バイエル)
- 24) 藤田芳司ら, *US Pat.* 4053380, 公開特許公告, 昭 52-

- 23007 (クラレ)
- 25) P. Chabardes, E. Kuntz, J. Varagnat, *Tetrahedron*, **33**, 1775 (1977); *Brit. Pat.* 1204754, 特許公告, 昭 48-23407, 52-31845 (Rhône-Poulenc)
 - 26) H. Pauling, D.A. Andrews, N.C. Hindley, *Helv. Chim. Acta.*, **59**, 1233 (1976); 特許公告, 昭 51-23484 (H. La Roche)
 - 27) M.B. Erman, I.S. Aulchenko, L.A. Kheifits, V.G. Dulova, Ju. N. Novikov, M.E. Vol'pin, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2981
 - 28) W. Hoffmann, H. Pasadach, H. Pommer, W. Reif, *Ann. Chem.*, **747**, 60 (1971)
ハインリッヒ・パセダッハら, 特許公告, 昭 38-10123 (BASE)
 - 29) Y. Fujita, E. Wada, T. Onishi, T. Nishida, *Chem. Lett.*, **1977**, 943
 - 30) T. Onishi, Y. Fujita, T. Nishida, *Synthesis*, **1980**, will be published
 - 31) T. Onishi, Y. Fujita, T. Nishida, *Chem. Lett.*, **1979**, 765; Y. Fujita, T. Onishi, K. Hino, T. Nishida, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 1347
 - 32) J. Attenburrow, A.F.B. Cameron, J.H. Chapman, R.M. Evans, B.A. Hems, A.B.A. Jansen, J. Walker, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 1094
 - 33) G.L. Olson, H.C. Cheung, K.D. Morgan, R. Borer, G. Saucy, *Helv. Chim. Acta.*, **59**, 567 (1976)
 - 34) P.S. Manchand, M. Rosenberger, G. Saucy, P.A. Wehrli, H. Wong, L. Chambers, M.P. Ferro, W. Jackson, *Helv. Chim. Acta.*, **59**, 387 (1976)
 - 35) アーデルト・ヨハネス・デ・ヨンクラ, 公開特許公告, 昭 51-101902; 52-33611, 95603, 100409; 53-56636 (Shell);
ロベルト・ヴァン・ヘルデンら, 公開特許公告, 昭 52-62215 (Shell)
ロビン・トーマス・グレイら, 公開特許公告, 昭 52-105111 (Shell)
 - 36) S. Archer, N.E. Albertson, L.S. Harris, A.K. Pierson, J.G. Bird, *J. Med. Chem.*, **7**, 123 (1964)
玉置健太郎ら, 公開特許公告, 昭 52-3068 (協和醸酵)
 - 37) G. Guadagnin, G. Comi, S. Tricerri, A. Bianchetti, M. Riva, *Eur. J. Med. Chem.*, **10** (6), 585 (1975); *Brit.* 1403851 (Pierrel)
 - 38) H. Stenzl, *US Pat.* 2562830 (Geigy)
 - 39) S. Cassadio, G. Pala, E. Marrazzi-Uberti, B. Lumachi, E. Crescenzi, *Arzneim-Forsch.*, **22**, 171 (1972); 鶴見介登, 中野万正, 鈴木忠夫, 藤村 一, 応用薬理, **16**, 431 (1978); アルツロ・ドネティら, 公開特許公告, 昭 54-141770 (Angeli); *Brit. Pat.* 1301857
 - 40) 笹島道忠, 中根貞雄, 佐直隆一, 早乙女秀雄, 畑山勝男, 京極和旭, 田中一郎, 日薬理誌, **74**, 897 (1978); 日本薬学会第 99 年会講演要旨集 204 (1979); 京極和旭ら, 公開特許公告, 昭 50-108245; 52-97950; 53-116355 (大正製薬)
 - 41) 野田寛治ら, 公開特許公告, 昭 54-5949, 103845, 103846 (久光製薬)
 - 42) A. Ogisa, E. Kitazawa, M. Kurabayashi, A. Sato, S. Takahashi, H. Noguchi, H. Kuwano, S. Kobayashi, H. Mishima, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3117 (1978); S. Takahashi, E. Kitazawa, A. Ogiso, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3418 (1978)
三島 洋ら, 公開特許公告, 昭 52-62213 (三共)
 - 43) ラメッシュ・カノジャラ, 公開特許公告, 昭 53-65890; 54-14510, 49315, 49316; 55-9066; (オーソ・Pharm. Corp.)
 - 44) I. Spencer, D.D. James, K.M. Taylor, *Experientia*, **35**, 238 (1979)
R. Kazlauskas, D.T. Murphy, R.J. Wells, *Experientia*, **34**, 156 (1978)
 - 45) ウィリアム・ジョセフ・ホウリハン, 公開特許公告, 54-145664 (Sandoz)