アジリジニウムイリドの分解によるエキソ アルキリデンの合成 (AzyI 法)

秦 美 輝*・渡 辺 正 道*

Exoalkylidene Synthesis via Aziridinium Ylid. (AzyI Reaction)

Yoshiteru HATA* and Masamichi WATANABE*

The synthesis of exoalkylidenes were accomplished *via* the formation of aziridinium ylid from carbonyl derivatives. The name "AzyI" reaction was proposed. AzyI reaction gave exoalkylidene derivatives in better yield with simpler process than the use of triphenylphosphine alkylidenes. The hindered or highly enolizable ketones were also converted easily to exomethylene derivatives.

1. はじめに

アジリジンはよく知られているように、生殖細胞に作用して突然変異を誘起したり、あるいは発がん性を示すはげしい生理作用をもつ化合物の一群である。このはげしい性質の原因となるメカニズムについての研究の中で生れてきたのが今から紹介するケトンのエキソオレフィン化反応である¹⁾。反応の中で4級アジリジニウム塩を通るが、この場合には生理的に特に危険な問題はないと考えられる。ただ実験例の不足が気になるのだが、今後の発展によって補なわれることを期待したい。

2. アジリジニウムイリド法 (以下 AzyI 法と呼ぶ) によるエキソメチレン合成の一般的手法

アジリジンにカルベンを反応させるとただちにオレフィンとイミンが生じるが、この反応の発見が AzyI 法によるエキソメチレン合成のきっかけであった²⁾。

この反応では途中にアジリジニウムイリド (2) の生成が考えられる。ところがこのイリドは普通のそれのように Stevens 転位をおこさないでただちに分解反応に進んでしまうのである。この分解反応を利用して、たとえば (3) のようなインモニウム塩にジアゾメタンを作用して

(4)を合成し、塩基で H^b を引抜けば (2) の場合と全く同様に分解してオレフィンを生じるはずである。インモニウム塩 (3) はケトンから簡単に合成できるからこの方法によってケトンからエキソメチレン化合物が合成できると予想された。しかし実際に実験を行ってみると、インモニウム塩 (3) を合成する時に使われるアミンの選択が問題であった。(5) のようなイリドを作るためには (4) に強い塩基を作用させねばならない。しかし (4) のアジリジン環上の水素 H^a はその強い環ひずみによって高い酸性を持っているために、アミンの H^b の反応性が低いと先に引抜かれてしまうのである。実験の結果、種々の理由から H^b を引抜やすい 3-ピロリンが最も適したアミンであった。

* 塩野義製薬 (株) 研究所 ()

* Shionogi Research Lab. Shionogi & Co., Ltd. ()

さて、反応に進むためには、3-ピロリンの過塩素酸塩がホウフッ化水素酸塩を用意しなければならない。この3-ピロリンは市販されているが、価格の高いのが AzyI 反応の最大の欠点といえる。

3-ピロリンを適当量のエタノールに溶解し、これを濃過塩素酸またはホウフッ化水素酸の 50% エタノール溶液で中和する。この中和溶液にさらに 3-ピロリンを 1~2 滴加えてからエタノールを留去すると、残りは白色粉末の 3-ピロリン塩である。それはそのままでも使用できるし、あるいはイソプロパノールから再結晶もできる、安定な長期保存のきく化合物である。

この 3-ピロリン塩を丸底フラスコに入れて粗製のシクロヘキサノンをつ滴下すると、一たん均一にとけた塩はたちまち反応してサッとフラスコの底でかたまってしまふ。反応の際の発熱はそれ程大きいものではなく、必要

な時間は約 1 分である。反応の進行には実はごく少量の水が必要である。粗製のシクロヘキサノンを使う場合には大抵わずかの水分が混じているので上のようにうまくいくが、精製したシクロヘキサノンと完全に乾いた 3-ピロリン塩とではたとえ加熱しても反応は進行しない。したがってケトンが少量しかない時や精製されている場合には 99% アセトニトリル水の溶媒を少量使用するのが便利である。いずれにしても反応が終ればエーテルで洗浄してインモニウム塩 (6) を白色結晶として取り出すことができる。

シクロオクタノンのようにインモニウム塩となった時に立体障害の比較的大きいケトンを使用した場合、99% アセトニトリル-水溶媒中に溶解したケトン、ピロリン塩の反応は室温で一夜放置すれば完了する程度の早さである。反応の進行の程度を知るには nmr が便利である。反応液の少量をとり DMSO-d₆ 中で測定すると、3-ピロリンの過塩素酸塩の δ 5.8 付近 (=CH), δ 3.9 付近 (CH₂) のピークが (6) に特徴的な δ 6.1, δ 4.75 にシフトしてくるため一目瞭然である。この場合アセトニトリルがあってもそれはもっと高磁場にピークをもつため邪魔にはならない。これらのピークの位置はケトンの種類に関係なく大体一定して観察される。

結晶として取りだされたインモニウム塩 (6) はそのまま次のステップに使用できるし、また酢酸エチル-アセトニトリルの混合溶媒から再結晶することも可能である。

基本的なインモニウム過塩素酸塩の mp. と赤外スペクトル

このようにして得られた塩 (6) の結晶はジクロロメタンあるいはアセトニトリルに溶解し、冷時ジアゾメタンのエーテル溶液によりアジリジニウム塩 (7) に導かれる。反応はジアゾメタンの黄色が残れば終りで数分で完

了するのが普通である。この溶液から減圧で溶媒を取り除き、残った結晶をエーテルで洗うとほとんど純粋な (7) の白色結晶を取り出すことができる。一般に 4 級アジリジニウム塩は熱に不安定で、(7) のようにシクロヘキサンからの化合物は室温でも数日は保存できるが、立体障害の大きい化合物やエノール化しやすいケトンからきた塩の中には 0° でも分解する程不安定なものも存在するから操作はなるべく早く行うことが望ましい。(6) がアジリジニウム塩 (7) に変ると 3-ピロリン部分の CH₂ の nmr ピークは再び δ 4.2 まで高磁場に逆もどりする。

(6) を合成する第一ステップも (7) を作る第二ステップも共にアセトニトリル中で行うことは可能である。nmr で反応の進行を見ながら容易にアジリジニウム塩 (7) まで達することができる。しかし (7) が生じたのちできるだけ低温でアセトニトリルを除かねばならない。シクロヘキサノンから導かれた塩 (7) はアセトニトリル中で 100° 付近まで加熱すれば約 1 時間で完全に (8) に変化してしまうが、もっと不安定なアジリジニウム塩の

場合には、この反応がさらにすみやかに起る可能性がある。あるいはまた、(7) があとで述べるように熱分解して3員環が開いてしまうことも多いからである。

アジリジニウム塩(7)の分解には BuLi-ヘキサンを使うのが最も便利であり、収率も高い。この強塩基によって(7)の3-ピロリン環のプロトンが引抜かれてイリド(9)になるが、このイリドは先にあげた不安定中間体(5)と同じ形であり、 -70°C 付近でもすばやく分解してオレフィンとピロールの異性体を与えるのである。

アジリジニウム塩(7)を少量の THF に懸濁し、試薬を過剰に加える場合はピペットで BuLi-ヘキサンを滴下し、反応が起らなくなった点を終末とする。水を加えて後、エーテル抽出すれば、エーテル層に目的物のエキソメチレン化合物とヘキサンだけで、蒸留によって簡単に分離することができる。

3-ピロリン塩とジアゾアルカンが手許にあれば、この AzyI 法によるケトンからエキソアルキリデンの生成までは、最後の蒸留を除くと、数 g の処理で約 10~15 分である。収率はほとんどの場合、トリフェニルフォスホニウムイリドを使った Wittig 反応のそれに較べてすぐれている。

3-ピロリンの代りにわれわれは下のようなアミンも試

みたが置換基のつけ根の水素が BuLi-ヘキサンで引抜けないため失敗した。先にのべたようにアミン環の水素がとれにくいとアジリジン環上に陰イオンが発生してしまうために別の反応がおこるのである。したがってもちろんピロリジンやモルホリンを3-ピロリンの代りに使うことはできない。3-ピロリンがこの反応に適しているのは窒素のとなりの水素の高い酸性と、反応終了後とれてゆくイミン部分がピロールという芳香環になってゆく時の安定化が力となっているのであろう。

BuLi-ヘキサンの代りに最近流行のスーパー塩基や *t*-BuOK, NaH など使ってみたがエキソメチレンの収率は充分ではなかった。最終生成物がエチレンシクロヘキ

サンのような低沸点の化合物の場合、BuLi の溶媒のヘキサンとの分離が困難なため液安-NaNH₂ を代りに使うべく試みだがこの場合もエキソメチレンの収率は好ましいものではなかった。しかしさらに適当な条件を見つければ実用になる可能性は存在する。

Table 1. Preparation of exoalkylidenes from ketones

No.	Ketone	Product	Yield (%) from AzyI- reaction	Yield from Wittig reaction Ph ₃ P=CH(R)
1			71	52 ^{b)}
2			47	5~10 ^{c)}
3			47	<5 ^{c)}
4			64	—
5			20 ^{a)}	—
6			82	38 ^{d)}
7			68	—
8			48 (cis 88% trans 12%)	—
9			87	68

a) Based on the initial amount of corresponding 3-pyrrolinium perchlorate used. Product 5 was too unstable to estimate the accurate yield.

b) G. Wittig, V. Schollkopf, *Ber.* **87** 1318 (1954)

c) A. Schriesheim, R.J. Muller, C.A. Rowe Jr., *J. Amer. Chem. Soc.* **84** 3164 (1962)

d) F. Sondheimer, R. McChoulam, *J. Amer. Chem. Soc.* **79** 5029 (1957)

3. 立体障害の大きいケトンから AzyI 法によるエキソメチレンの合成

シクロオクタノンはその分子のもつ大きいひずみのために Wittig 反応が利用できないカルボニル化合物の一つである。トリフェニルフォスフィンメチレンを使用した場合、目的のメチレンシクロオクテンの収率はわずかに数%にすぎない²⁾。したがってこれを反応液から取りだすためには非常に長時間と多量の原料が必要とされてい

る。ここで、たとえば 5 mmole の 3-ピロリン過塩素酸塩とやや過剰のシクロオクタノンに 1 ml の 99% アセトニトリル-1% 水に溶解し、一夜室温で放置すると 90% 以上の収率でインモニウム塩 (11) の白色結晶を得ることができる。この反応の際、アセトニトリル中の水分が 3% を越えると生じたインモニウム塩 (11) が加水分解されるために、その収率は大幅に低下するようである。得られた 8 員環の塩 (11) は先にあげた常法によってア

ジリジニウム塩とし、BuLi-ヘキサンを働かすと 47% の収率で目的物のメチレンシクロオクタンを与える。

ひずみの大きいカルボニル化合物からエナミンを作る方法は Stork らによってすでにいろいろ工夫されている⁹⁾。そのため 3-ピロリン過塩素酸塩で直接インモニウム塩を作りにくい化合物は上の (10) のようにエナミンを通して (11) に到達することが可能である。しかし (10) のような立体障害の大きいエナミンは直接過塩素酸やホウフッ化水素酸で (11) の塩にすることはできない。酸中の水によって加水分解されすぐに元にもどってしまうためである。そのため、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等で (10) を中和して塩を作り、AzyI 法でエキソメチレンに導く方法を試みたが塩が吸湿性のため収率は悪かった。しかしジフェニルアミン過塩素酸塩のアセトニトリル溶液で (10) を中和すると好都合に (11) の得られることが明らかとなった。(11) を取りだす際にエーテルで洗浄すれば余分のジフェニルアミンも流れ去るため、きれいな結晶の (11) を得ることができる。このような方法によって相当ひずみの大きいケトンでもエキソオレフィンに導くことが可能になった。

しかしこうした方法でもステロイド骨格をもつ (12) の C₁₁ 位カルボニル基のエキソメチレン化はうまく進行しなかった。Wittig 反応はもちろん、Grignard 反応も

うけつけないこれらのカルボニル基をエキソメチレンに導くためにはさらに強力なエナミン合成を考える必要があろう。

4. 非常にエノール化しやすいケトンの AzyI 法によるエキソメチレン化

β-テトラロン (13) は非常にエノール化しやすいカルボニル化合物であるといえよう。こうした種類の化合物にはトリフェニルホスフィンメチレンは普通役に立たない。これは多分メチレンイリドがエノール化しやすいプロトンを引き抜いてしまうために Wittig 反応に特有の環状遷移状態に進めないためと考えられる。こうしたカルボニル基は Grignard 試薬も受けつけないことが知られている位である。しかし、この β-テトラロン 1g を 3-ピロリン過塩素酸塩 1g と混合して 60~70° に 5 分間加

熱するとたちまち結晶化するため、これをエーテルで洗うと、1.7 g の安定なインモニウム塩 (14) を取りだすことができる。この (14) をジクロロメタンに溶かし、-20° でジアゾメタン、エーテル溶液を加え、そのまま溶媒を飛ばすと不安定なアジリジニウム塩 (15) が生成するから、ただちに低温のままごくわずかの THF に浸し、n-BuLi-ヘキサンを滴下し、氷水で分解、窒素気流中でエーテル抽出すれば粗製の β-メチレンテトラリン (16) 350 mg が簡単に得られるのである。生成したこのエキソメチレン化合物 (16) は非常に不安定で蒸留中에서도どんどん分解してゆくので精製にはよほど気をつけねばならない。

一般にこうしたエノール化しやすい化合物に AzyI 法を応用する場合、注意しなければならない点は、アジリジニウム塩 (15) が温度に大変敏感ですぐ分解することである。動きやすい α 位水素が移動してエノール化した

形の化合物 (17) に移ってしまうともうどうすることもできない。そのため (14)→(16) の操作はできるだけ低温でしかも手早くするのが目的物の収率を上げるために必須である。

5. AzyI 法によって生じた 2 重結合の立体特異性

アジリジニウム塩を合成する際に、ジアゾメタンの代りにジアゾエタンあるいはもっと大きいアルキル基をもつジアゾ化合物を反応に使うと、当然長い鎖をもつエキソアルキリデン誘導体を合成することができる⁹⁾。たとえば一般的手法にしたがって (6) のジクロロメタン溶液にジアゾブタンを作用させると、ブチリデンシクロヘキサン (19) を 87% の収率で得ることができる。もしシ

クロヘキサン環に置換基がついていれば、この置換基に対してシス、トランスの問題が生じてくるのはもちろんである。これについてはわれわれは次のような実験を行った。

3-ピロリン過塩素酸塩に少々過剰のブチルアルデヒドを滴下すると直ちに反応がおこってインモニウム塩 (20) が生成する。これにジクロロメタン中ジアゾブタン-エ

ーテル溶液を反応させ、BuLi で分解すると 4-オクテン (22) が 48% の収率で生成するが、この 4-オクテンは 88:12 と圧倒的に *cis* 体が多く含まれる面白い結果が得られた。

この報文の最初に紹介したように、以前からの我々の研究ではアジリジン環についた置換基は分解してオレフィンになっても常にその立体関係は変らない。たとえば次のように RR が *cis* に結合しているアジリジンを使った場合には生成オレフィンの RR も常に *cis* の関係を保っておりトランス体は検出能力の範囲において全く見

出されなかった。このことを考えると先の反応で生成オレフィンの 4オクテンが *cis* 優勢であるということは、中間のアジリジニウム塩 (21) ですでに *cis* 構造をもつものが多いということではなくてはならない。なぜ (21) は *cis* の置換基をもつことになるのであろうか。

シクロペンタノンを使った AzyI 法の実験では、われわれはシクロペンタン環の相当量が環拡大をおこして 6 員環になることを観察した。このことはジアゾアルカンが C=N⁺ へ付加する場合 (24A) のように CHR が環

炭素と結合するのが正常で (24B) のように結合するのではないことを証明している。そこでこの例と同様に先の (20) にジアゾブタンが結合したところを図にすると (23A) と (23B) の 2 種の間体の生れてくる可能性が考えられる。(23B) からそのまま N₂ が脱離すれば (21) を与えるようにみえるからもっともらしいが、ジアゾブ

タンが付加して立体障害の大きい (23B) を優先的に生成する理由が考えにくい。ジアゾブタンの $C=N^+$ への付加の時にはプロピル基の反撓のため (23A) の方が優先すると考えられるためである。しかし (23A) から窒素が脱離すればトランス置換した (21) ができるように思えるから何だかジレンマにおちいってしまう感じである。しかしこの問題の解決法として次の人々の実験は参考になる。

Crawford, Mishra の観察によると、3,5-ジメチル-1-ピラゾリンは熱によって下のような立体特異的な反応を示す⁶⁾。一般にこうした反応にはラジカル機構が考え

られているが、いずれにしろ N_2 が脱離したあと、残った炭素原子のいずれか一方だけが3員環に再結合する前にクルリと反転した形をとるのである。この原因については Hoffmann がすでに論じておりここでは述べないが⁷⁾、(23) の脱窒素の反応にも、環システムは多少異るとしても、このような反転があるのかも知れない。とすれば立体障害の面で有利な (23A) の付加物から (21) が優先的に生じ、ついでシス-4-オクテンとなる一方、わずかのトランス-4-オクテンの生成もうまく説明できるように思えるのである。

6. アジリジニウム塩に異性化をとまう反応

アジリジニウム塩が熱に対して不安定であることを利用して、これをジメトキシエタンのような不活性な溶媒

中で異性化させると次のような4級アミン (26), (27) が生成する。

この2種の化合物の内、(26) の方はこれ以上変化をうけないが (27) はさらに加温をつづけると徐々に異性化して (28) に移ってゆく。生成した (28) は構造から見てわかるように初めの塩 (6) から炭素数の一つ伸びたインモニウム塩にすぎない。そのため、この塩 (28) をもう一度 Azyl 法にかけてエチリデンシクロヘキサノンを合成する方法は試みたが実用化し得る程の収率をあげることではできなかった。反応条件に再考が必要のようである。むしろ (28) はそのまま水中に投入すればただちにアルデヒドとなるため、この方面の合成に利用するのが有利である。シクロヘキサノンからシクロヘキシルアルデヒドの収率は 60%、シクロヘプタノンからシクロヘプチルアルデヒドの収率は 50% であり、反応に必要な時間もわずかである。

ところでこの反応をくわしく検討してみると、生成アルデヒド中に常に 1~2% 程の環拡大アルデヒドの共生していることがわかった。しかもこの反応で環拡大したケトンとは全く見られないのである。この原因をしらべるため、シクロペンタノンから導いたインモニウム塩 (29) にジアゾメタンを作用させ加熱分解してみると驚いたことには 5,6,7 員環のアルデヒドの混合物が生成した。このアルデヒドの割合はジアゾメタンを作用させる時のわずかな条件の違いでずい分変化するがいずれにしろ、この中に環状ケトンは全く含まれていない。考えてみると、インモニウム塩 (29) にジアゾメタンが結合して窒素が去ってゆく時、一部は閉環してアジリジニウム塩 (30) となるが、他の部分はカルボニウムイオンをへてただちに環拡大を受けるのであろう。この環拡大インモニウム塩もすぐ過剰のジアゾメタンの攻撃をうけて (7) さらには (31) と変化してゆくと考えられる。Azyl 法に

よるエキソメチレンの合成の際にも、こうした環拡大は当然考えられるのだが、実際には生成したエキソメチレン化合物の中には環拡大された化合物は見出されてはいない。

7. アジリジニウムイリド分解の反応機構

以上に述べてきた AzyI 法によるエキソアルキリデン合成での心臓部にあたる反応は当然アジリジニウムイリドの分解反応のステップであるが、先にも少し述べたようにこの種のイリドの分解は常に立体関係を保持したままで進行する。このことは (32) のイリドで C_2-N と

る。

3員環、4員環、5員環を比較すると各々のイリドは全く違った反応を示すことがわかる²⁾。3員環の反応は

AzyI 法に応用したものだが、同じイリドを4員環上に作ると環拡大だけが起り、5員環ではアミンとカルベンに別れてしまうことが観察される。2本の結合の切れるのは3員環のイリドにだけ見られる特有の反応なのである。

ここでアジリジニウム塩 (7) からプロトンが一つ引抜

かれた後の形を立体的に眺めてみよう。

(33) は3員環を正面から見たところである。普通 $C^\ominus$ はピラミダルか平面か、よく議論のわかれるところだが、もし平面と考えると窒素原子のとなりが生じた $C^\ominus$ の軌道は3員環と平行にひろがることになる。この軌道は3員環 C-N 結合の外にはりだした軌道と (34) のように重なり合って C-N 結合を反結合とし、これと反対に C_2, C_3 間に強い π 軌道の重なりを生じる方向に働くことが計算されている²⁾。このことと、3員環のもつ大きいひずみエネルギーの解放がこのアジリジニウム塩の分解に大きい影響をあたえていることは明らかである。

8. AzyI 法によるエキソアルキリデン合成法の欠点と長所

今回見出されたアジリジニウムイリドの分解、すなわち AzyI 法によるエキソアルキリデンの合成反応での最も大きい欠点といえば、先にもあげたように 3-ピロリンが日本では比較的高価であるという点であろう。そのため多量に使用するためにはあらかじめピロールを選元して作っておかねばならない。2番目の欠点としてジア

ゾメタンは別として他の長鎖のジアゾアルカンの合成が比較的めんどうと思われていることである。これに関しては Kaufman らが報告しているジアゾアルカンの合成法が役に立つと考えられる⁵⁾。さらに他の欠点をひろえば立体障害の大きいケトンはいンモニウム塩を作りにくい点があげられようが、Wittig反応でもこうしたケトンは反応しにくい点から考えればまだ Azyl 法の方に有利さが残されていると見られるのである。長所は何といっても操作が簡単で短時間かつ収率がよいといった基本的な点があげられる。特に後処理が容易である。アジリジニウム塩を作った時にこの塩をエーテルでよく洗浄しておけば、BuLi で分解したあとに残る生成物は沸点の高い目的物だけという状態にすることができる。このことは特にステロイドのような高融点の化合物の場合有利である。たとえば 5 α -Androstan-17 β -ol-3-one (35) と 3-ピロリン 過塩素酸塩からアセトニトリル-水中でインモ

ニウム塩 (36) がごく簡単に作れるが、これをアジリジニウム塩とし、BuLi を加えてから水で分解するとただちに粗製の (37) が白い結晶となって水面に浮んでくる。比較のため $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ を使って同化合物をエキソメチレン化した生成物中にトリフェニルホスフィンオキシドが混じってくるため、この分離のために非常に長時間を要し、また目的物の収率も好ましいものではなかった。他の長所といえば先にもあげたように Wittig 反応では作りにくい立体障害の大きいあるいはエノール化しやすいケトンにも応用することが可能だといったところであろう。(昭和51年1月5日受理)

文 献

- 1) Y. Hata, M. Watanabe, *J. Amer. Chem. Soc.* **95** 8450 (1973)
- 2) Y. Hata, M. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1972** 3827, 4659
- 3) 表1の引用文献参照
- 4) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz, R. Terrell, *J. Amer. Chem. Soc.* **85** 207 (1963)
- 5) ジアゾアルカンの合成法は G.M. Kaufman, J.A. Smith, G.G. Vander Stouw, H. Shechter, *J. Amer. Chem. Soc.* **87** 935 (1965)
- 6) R.J. Crawford, A. Mishra, *J. Amer. Chem. Soc.* **87** 3768 (1965), **88** 3963 (1966)
- 7) R. Hoffmann, *J. Amer. Chem. Soc.* **90** 1475 (1968)
- 8) 山川, 未発表

書 評

応用高速液体クロマトグラフィー

「化学の領域」 増刊 109 号

波多野博行編 発行 南江堂

276 ページ; 3,300 円

Twett 以来、手仕事の域にあった固液クロマトグラフィーが装置化され、さらにそれに“高速”の文字が冠せられたのは、ごく最近のことである。しかしこの“高速”化(一成分あたりの平均所要時間1分)によって液体クロマトグラフィーは、ガスクロマトに遅れをとっていた部分を一気に挽回した観がある。本書はこの最近の進歩、特に応用面の進歩を網羅している。

液体クロマト実験の成否は、まず固定相の選択にかかっているが、それと同じ重さで移動相の選択にもかかっており、これがガスクロマトと趣きを異にする点であ

る。それだけに両相の組合せには苦心を要するが、本書にはこの問題に関して各分野の第一線研究者のデータが集約されている。実験に先立って本書の必要部分をべつすることは、計りしれない利益をもたらすだろう。本書の書き方は、「応用の仕方」と「応用の成果」に大別されているようだが、いずれも極めて具体的である。収録された応用分野を大まかに拾えば、無機化学、有機化学、高分子化学、天然物化学、生物化学、医学・臨床、農薬、公害分析などである。

(大田悦郎)