コルチコイドの新規合成法

新 田 一 誠*・上 野 裕 明*

New Syntheses of Corticoids.

Issei NITTA* and Hiroaki UENO*

Corticosteroids are commercially produced from deoxycholic acid via a chemical process comprising many steps or from diosgenin and stigmasterol via a process involving a microbiological oxidation step at C-11. Recent advances in the microbiological degradation of cholesterol and abundant soya sterols allowed the production of androst-4-ene-3, 17-dione, 9 α -hydroxyandrost-4-ene-3, 17-dione, androsta-1, 4-diene-3, 17-dione, 21-hydroxy-20-methylpregna-1, 4-dien-3-one and 3-oxopregna-1, 4-diene-20-carboxylic acid which may be potentially useful starting materials for the syntheses of corticoids.

In this article, the new syntheses of corticoids from these new steroids have been reviewed.

1. はじめに

コルチコイド(糖質副腎皮質ホルモン)は副腎皮質束状帯より分泌されるステロイドホルモンであり、血糖や肝臓・筋肉のグリコーゲン量を調節する生体には欠かせない生理活性物質である。その発見は1927年に遡り、数百万頭の牛の副腎から分離精製され構造決定がなされた(Kendall, 1936年)。そして、全合成法の完成(Sarett, 1946年)とともに臨床応用への道が拓かれ、1949年のHenchとKendallによるリウマチ様関節炎に対する劇的な効果の発見によって一躍医薬として脚光を浴びる。その後、生体内コルチコイドのヒドロコチゾン、コチゾンに加えて、prednisolone(Herzog, 1955年)、9位にフッ素、16位にメチル基や水酸基を導入した triamcinolone (Squibb, Lederle, 1957年), dexamethasone (Merck, 1959年), betamethasone (Schering A. G. 1958年)などの高活性型合成コルチコイドが続々と開発されてきた。

現在までコルチコイド医薬の成分数は50種以上にのぼり内分泌疾患、リウマチ性疾患、アナフィラキシーショック、皮膚疾患、気管支喘息、アレルギー性鼻炎など多方面の治療に使用されてその国内市場は薬価ベースで

1100億円(ステロイド医薬全体の70~80%)以上とされている。そして、これらコルチコイド製剤の原体(バルク)の市場規模は上記市場の1/10程度、また、バルク生産量は、base corticoids (hydrocortisone, cortisone)を中心とするコルチコイドで各種合成コルチコイドの原料の性格ももち、価格は1ドル/g程度)と specialties(高活性型合成コルチコイドで少量多品種、価格は10~100ドル/g)に分類すると前者の割合が圧倒的に多く国内で3~4t程度と推定される(図1)。

Base Corticoids

Specialties

Derivatives

(Prednisolone etc.)

Derivatives

Fig. 1

base corticoidsの価格はMerck社がはじめて合成し、Mayo ClinicのKendallのもとに持ち込んだcortisoneは200ドル/gであった。それがUpjohn社の新製造法が開

* 三菱化成工業(株)総合研究所第二研究部門医薬研究所 ( )

* Mitsubishi Chemical Industries Limited, Research Center, Pharmaceuticals Laboratory. ( )

発される 1955~1958 年には 3.5~1.9 ドル/g に、現在は 0.8~0.9 ドル/g にまで低減している。メーカーは Upjohn 社 (米国), Schering A. G. 社 (独国), R. Uclaf 社 (仏) などであり、これら 3 社で世界市場はほぼ独占されている。

最近、ステロイド医薬の原料に新原料が登場した。従来、ステロイド医薬の原料はメキシコの子芋 *dioscorea* より生産される diosgenin であったが、乱獲、人件費の高騰、石油に端を発した資源戦争の影響などにより、1973~1976 年にかけて約 10 倍に急騰した。このため diosgenin に代る新原料の探索研究が大いに進み、コレステロール発酵による androsta-1, 4-diene-3, 17-dione (ADD と略す)、大豆ステロール (シトステロール) 発酵による androst-4-ene-3, 17-dione (4AD と略す) の生産が開始され、性ステロイド医薬の分野でこれら新原料への転換がかなり進んでいる。この間の事情は今田と筆者の総説¹⁾を参照願いたい。そして、コルチコイドの分野でも新原料への転換が検討されつつある。

本総説ではコルチコイドとくに hydrocortisone, pre-

dnisolone について現行製造法を概説し、続いて新原料からの新規製造法の研究・開発状況を紹介したい。

2. ハイドロコーチゾンの現行製造法

ハイドロコーチゾンの現行製造法は出発原料のちがいに胆汁酸を原料とする方法 (R.Uclaf 社), stigmasterol を原料とする方法 (Upjohn 社), diosgenin を原料とする方法 (Schering A. G. 社, 中国) の 3 法に大別できる。

2.1. 胆汁酸ルート 胆汁酸は牛胆を加水分解して得られる。収率は 5~6%, desoxycholic acid も加えると 6~7% で両者の混合物のまま使用される。図 2 にルートを示すが Merck 社がはじめてコーチゾンを合成したルートを基本にしている²⁾。全工程 33 工程、前段 13 工程は 12 α -OH 基の 11-オキシ基への変換、続く 21 工程まではプレグナン系への側鎖切断、27 工程まで 17 α -OH 基の導入、そして A 環への二重結合の導入、11-オキシ基の還元と続き一貫収率は約 3% である。現在の R.Uclaf 社の製造法の詳細は判らないが 22 工程程度まで合理化されていると言われている。

Fig. 2

2.2. Stigmasterol ルート 大豆油の精製段階で生ずる蒸留残渣には10~15%の soysterol (β -sitosterol : campesterol : stigmasterol = 59 : 22 : 19) が含まれており、この混合物から約17%で stigmasterol が分離される。図3に本ルートを示す。

stigmasterol 27 より 28 に導かれ、オゾン酸化される。 Δ^4 に優先して Δ^{22} の不飽和結合が酸化され、 -55°C の低温では90%以上で 29 が得られる³⁾。29 は銅触媒共存下に空気酸化すると脱炭酸反応が起こり、progesterone 30 が収率よく得られる⁴⁾。続く工程は 30 への発酵法による 11 α -OH 基の導入であり本法の特徴でもある。

Upjohn 社は *Rhizopus nigricans* により 31 を生産し、合成・発酵の両法を組合せた本法を完成させた⁵⁾。11 α -OH 基は一旦ケトン 32 に酸化し、再度還元して 11 β -OH 基に転換する。17 位側鎖は Favorsky 転位後還元して 35 とし四酸化オスミウムで酸化してコルチコイド

側鎖とする。四酸化オスミウムは高価なうえ揮発性が高く毒性があるので触媒量使用するように工夫されており、製品への混入、環境汚染などの危険からも回収には特別の工夫がこらされている⁶⁾。

Merck 社からは四酸化オスミウムに代えて過マンガン酸カリ酸化法が報告されており⁷⁾ 図4にそのルートを示す。

2.3. Diosgenin ルート diosgenin はヤマイモ科の *dioscorea* の根塊に含まれているサボゲニンでありメキシコ産、中国産のそれに多く2~6%と言われている。図5に本ルートを示す。

diosgenin 42 をアセトリシスして 43、クロム酸酸化後、酢酸中で加熱して 16-dehydropregnenolone 44 とする⁸⁾。44 はエストロン、プロゲステロン等の女性ホルモン、テストステロン等の男性ホルモン、スピロノラクトン(利尿降圧剤)など多くのステロイド医薬の中間原料として重要視されてきた。44 はエポキシ化して 45、ブ

Fig. 3

Fig. 4

ロム化, 水素化分解して **47**, ブロム化後, アセトリシして **49**, 更にエステル化して triacetate **50** (TRIAC)

を得る。以下, 発酵法で, 即ち *Flavobacterium dehyd-rogenans* で **51** に, *Curvularia lunata* で 11β -OH 基を直

接導入して 52 とし hydrocortisone が生産される。

11 β -OH 化工程の *Curvularia lunata* の基質としては 17 位にアセトキシ基のある 51 が最適であり、合成化学的には 17 位アセトキシ基のみを残して加水分解すること

とが困難であるため *Flavobacterium dehydrogenans* で選択的加水分解を行い、同時に 3 位をオキシ基に酸化する発酵法がとられている¹⁾。本ルートでは 2 工程の発酵工程が必要である。

Fig. 5

Fig. 6

diosgenin に代る原料として solasodine, sarsasapogenin が検討されたが成功しなかった。hecogenin は 12 位がオキシ基であり胆汁酸ルートと同様発酵工程を必要としない。しかも 17 位は diosgenin のそれと等しく胆汁酸ルートに比べ側鎖変換はより容易である。図 7 にそのルートを示すが原料の供給面に問題があるのか、betamethasone (Glaxo 社) などの少量生産型の specialties

の生産に利用されているにすぎない。

3. 最近の研究動向

大豆ステロールより stigmasterol を分離する際、約 3 倍量の sitosterol が副生する (図 3)。従来、有効な用途もないまま山積されていた sitosterol から 4AD が大量、安価に生産されるようになり diosgenin に代って男性ホ

Fig. 7

ルモン系医薬の原料に広く使用されるようになった。また、wool grease や fish oil からのコレステロールから ADD も生産され女性ホルモン系医薬の原料に使用され始めた¹⁾。

これらの新原料の出現によりコルチコイドの分野でも 4AD, ADD などからの新規合成法の研究が活発化した。既ち、17 位オキソ基からコルチコイド側鎖(ジヒドロキシアセトン基)をいかに効率よく構築するかが研究のポイントとなる。また、図 8 に示す 22-hydroxy-22, 23-

bisnorchola-1, 4-dien-3-one, bisnorcholanic acid 誘導体等の新中間体も報告されており⁹⁾、それらの 17 位側鎖からの変換も興味ある課題となる。以下にこれら新原料からのコルチコイド合成法を紹介する。

3.1. ハイドロコチゾンの製造法

3.1.1. 4AD を原料とする方法 4AD を原料とする場合には 17 位にコルチコイド側鎖を導入したのち、現行 diosgenin ルート(図 5)と同様に発酵法で 11 β -OH 基を導入することになる。

(1) Pregna-4, 17(20)-diene 経由法

Fig. 8

筆者らは 4AD をエチニル化して **70**, アセチル化して **71**, 水添して **72**, $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ 錯体触媒で転位させ **73** を得た。各工程 90% 以上と高収率である¹⁰⁾ (図 9)。**73** の pre-gna-4, 17(20)-diene 系からのコルチコイド側鎖への変換は stigmasterol ルート (図 3) に既にその例があるので, 従来 **73** の合成法が多く提案されてきた。例えば, 図 10 に示す **80** を酸触媒下に転位させる方法¹¹⁾, **84** あるいは **86** を還元する方法^{12, 13)} などあるがいずれも収率は低く満足のゆくものではなかった。

73 の酸化オスミウムによる酸化は 25% と極めて低く, 11-オキソ体のそれ (65~75%) とは著しく異なる。A 環を保護した **75** の過マンガン酸カリ酸化でも **74** が得られるがやはり 22% と低かった。**73** をエポキシ化すると **76** が高収率で得られる。しかし, **76** の臭化水素によるエポキシ環の開環では脱水生成物 **78** が, その他の酸触媒ではメチル基の転位した **79** が生成しジオール **77** は得られなかった。結局, Pregna-4, 17(20)-diene 系からの有効な変換方法は見出されておらずそのような方法の開発が望まれる。

Fig. 9

Fig. 10

pregna-4, 17(20)-diene 系として図 11 に示すアレン構造が考えられる。87 を diglyme 中、亜鉛還元するとアレン 88 が生成する。MCPBA でエポキシ化すると 90 を経て 91 が得られるがモノエポキシドからの 92 も副生し収率は低い¹⁴⁾。87 を AgClO_4 共存下に転位させると 93 が得られ、MCPBA でエポキシ化すると 94 が得られる。この場合もジエポキシド経由の 95 が副生する¹⁵⁾ (図 11)。即ち、アレン構造はエポキシ化によって容易にコルチコイド側鎖に変換できるがモノエポキシドあるいはジエポキシドの選択的合成法が確立されねばならない。

20 位に官能基をもつ pre-gna-4, 17(20)-diene 系ではエポキシ化により容易にコルチコイド側鎖に変換できる。D. H. R. Barton らの方法を図 12 に示す。96 に diethyl α -isocyanoethylphosphonate を縮合させて isocyanide 97 を得ている。加水分解して 98, エポキシ化して 99, 転位, 脱水して 101, ブロム化して 102 とし 97 から 60~70%, 69 から 74 までの一貫収率は約 50% で全工程 9 工程と工程数も少ない¹⁶⁾。

L. Nédélec らは ethyl isocyanoacetate を縮合させ 105 を合成し還元して 106 に導いたがエポキシ化はできず、四酢酸鉛で酸化しコルチコイド側鎖を合成した¹⁷⁾ (図 13)。

その他、4AD からではないが 17-オキソ基からの転

Fig. 11

換例として A. R. Daniewski と W. Wojciechowska の方法が注目される¹⁸⁾ (図 14)。111 に Cl_3CCOOEt を Reformatsky 型反応で縮合させ 112 を得る。続いてメタノリシスで 113, DIBAL 還元で 114, MCPBA でエポキシ化し一貫約 70% 収率でコルチコイド側鎖の導入に成功しており当然 4AD への適用も考慮されるべきであろう。

G. Neef らは $\text{LiCH}(\text{OMe})\text{COOMe}$ を縮合させ 116, 還元して 117 を得ている¹⁹⁾。Hoechst 社は 1, 2-dimethoxyethylene から導かれるカルバニオンを縮合させている²⁰⁾。他に, propionitrile-LDA²¹⁾, $(\text{EtO})_2\text{POCH-CNMe}$ ²²⁾, $\text{NCCH}_2\text{COOEt-KF}$ ²³⁾ を作用させて 121 または 122 とする方法も提案されている。121, 122 または 123 ではシアノ基の強い電子吸引性のためにエポキシ化は困難で過マンガン酸カリ酸化が行われる²⁴⁾ (図 15)。

(2) Pregn-16-en-20-one 経由法

筆者らは ethisterone 17-acetate 124 にヨウ素と過酢酸を作用させ 125, トルエチルアミンの酢酸塩と加熱してモノヨード体とし, 酢酸カリ共存下に加熱して良好な収率で 126 を得た。126 は Wilkinson 触媒共存下にヒドロシリル化して 127, 過酸でエポキシ化して 74 が得られる (図 16)。

126 は現行 diosgenin ルート (図 5) の 44 と構造的に類似するため各種の方法が提案されてきた (図 17)。Gist 社の 128 を経由する方法²⁵⁾, Upjohn 社のクロロビニル

Fig. 12

Fig. 13

Fig. 14

Fig. 15

Fig. 16

エーテルを縮合させる方法²⁶⁾, R. Uclaf 社のニトロメタンを縮合させる方法²⁷⁾が報告されている。

(3) シアンヒドリン経由法

4AD に酢酸中、青酸カリを作用させると 13 位メチル基の立体障害のためにシアノイオンはもっぱら α 面より攻撃し定量的に 17 α -シアノ体が得られる。しかし、コルチコイド側鎖形成には β 配位のシアノ基が必要でありこのままでは使用できない。一晩放置すると結晶が析出

Fig. 17

し、これが 17 β -シアノ体 **135** であった。17 α -シアノ体と 17 β -シアノ体は平衡状態にあり幸運なことに目的とする 17 β -シアノ体の溶解度が低くこれが析出し、順次平衡が移動して 17 α -シアノ体が全て 17 β -シアノ体に転換したものと考えられる。**135** は 3 位オキソ基、17 位水酸基を保護したのちメチルリチウムを反応させると良好な収率で **138** が得られた²⁸⁾。**138** は Stork's のヨード化法²⁸⁾, Wyeth 社のエナミン保護後のプロム化法²⁹⁾によって **74** に導ける (図 18)。

Upjohn 社は **137** から, MeMgBr を作用させたのち無水酢酸と反応させて **141** を得ているが収率の記載がない³⁰⁾。筆者らの知見ではシアノ基のメチル化は MeLi では容易に進行するが工業的に望しい MeMgBr では良好な収率が得られない。今後の工夫が望まれる。

3.1.2 9-OH-AD を原料とする方法 Upjohn 社は sitosterol から *Micobacterium fortuitum* の mutant による 9 α -hydroxyandrost-4-ene-3, 17-dione (9-OH-AD) の産生を発表し、これからの hydrocortisone の製造法を発表した³¹⁾ (図 19)。

Fig. 18

9-OH-AD 145 を脱水して 146, エチニル化して 147, sulfonyl chloride を作用させ 148, -40°C に昇温すると sigmatropic rearrangement が起こり allene sulfoxide 149, メタノール溶媒中 NaOMe を反応させて 150, 150 と平衡関係にある 151 を $\text{P}(\text{OMe})_3$ によりトラップして 152 を得る。臭素を付加させたのちアセトキシ化して 153, ブロムヒドリン化したのち $\text{Cr}(\text{OAc})_2$ で還元脱ブ

ロム化して hydrocortisone 21-acetate を得る。本法では $9\alpha\text{-OH}$ 基を足掛かりに $11\beta\text{-OH}$ を導入できるので発酵工程は必要としない。最終工程の脱ブロム化反応は Pd 触媒などによる還元脱ブロム化では 153 を得るのみで 155 は得られない。

153 を得る類似方法が同じく Upjohn 社より特許出願されている³²⁾(図 20)。

Fig. 19

Fig. 20

3.2. プレドニソロンの製造法

3.2.1. ADD を原料とする方法 三菱化成はコレステロールを原料に androsta-1, 4-diene-3, 17-dione (ADD) を生産している。現在, ADD は estrone に転換され estradiol, norethisterone などの女性ホルモン製剤の原料に使用されている。

prednisolone は多くの場合, hydrocortisone から *Arthrobacter simplex* による発酵法で Δ^1 の二重結合を導入して生産されるが, ADD では元々 Δ^1 の二重結合が

あるためにその必要は無くコルチコイド側鎖と $11\beta\text{-OH}$ 基の導入ができれば良い。しかし, $\Delta^1\text{-}^4$ 系の 3 位オキシ基は Δ^4 系に比べ非常に安定であり保護が難しいので前節に述べたコルチコイド側鎖導入法の多くは使用できない困難さもある。筆者らは図 21 に示すルートを提案した³³⁾。

ADD をエチニル化して **164**, 硝酸エステル化後, 硝酸銀を触媒としてエチニル基を反転させ **166** を得る。 Cu^+ でも同様の反応が起るが収率は 70% 程度に低下す

る。167 としたのちヨウ素-過酢酸を作用させて 168, triethylammonium acetate 共存化に加熱すると 169 が高収率で得られる。169 の 21 位ヨウ素原子の置換反応は 17 位アセトキシ基の立体障害のために著しく抵抗し高温などの過酷な条件下では 17 位アセトキシ基の脱離反応が起った。acetate イオンの求核性を高めて, tetramethylammonium acetate を非プロトン性溶媒中で反応させ 77% 収率で 170 を得た。次工程の 11 β -OH 化の基質には 17 α 位のアセトキシ基は必須であり 170 は基質

としては好適である。先述の diosgenin ルートの 11 β -OH 化と比較すると $\Delta^{1,4}$ 型の 170 では極めて成績は悪かった。しかし、改良の結果、三菱化成の mutant では 85% 以上の収率が達成できる。

Schering A. G. 社は 17 位立体配置の反転とエチニル基の水和反応を同時に行って直接 173 とする方法³⁴⁾ を発表した。本反応は水銀を触媒とするため公害上の懸念があったが、最近 174 としたのち銀触媒で 175 とする改良法を特許出願している³⁵⁾ (図 22)。

Fig. 21

Fig. 22

3.2.2. 21-Hydroxy-20-methylpregna-1,4-dien-3-one を出発原料とする方法 三菱化成はコレステロールから *Mycobacterium* sp. の mutant によって 21-hydroxy-20-methylpregna-1,4-dien-3-one **177** が発酵生産されることを見出した³⁶⁾。**177** を dimethyl sulfide-*N*-chlorosuccinimide で酸化して **178**, 銅触媒で酸化脱炭酸して **179**, オキシム化して **180**, アセチル化, 加水分解して **181**, エポキシ化して **183** が得られる。**185** まで一貫収率 28% である³⁷⁾ (図 23)。

3.2.3. Bismorcholanolic acid 誘導体を出発原料とする

方法 Henkel 社はステロール類から 3-oxo-pregna-1,4-diene-20-carboxylic acid (BNC) **186** の発酵生産を特許出願している³⁸⁾。**186** からは図 24 に示すルートあるいは, α -methylthiocarboxylic acid を経由する酸化的脱炭酸反応³⁹⁾によって **179** に導ける。

179 からの変換に対して現行の stigmasterol ルート (図 3), Merck 社法⁷⁾ (図 4), Wyeth 社法²⁹⁾, R. M. Moriarty らの方法⁴⁰⁾ などが参考となるが 3 位オキソ基の保護が難しい **179** ではそのまま適用できないものと考えられる。

Fig. 23

Fig. 24

最近, deoxycholic acid から 12 α -OH をもった各種中間体が発酵生産されることが報告されている⁴¹⁾。

例えば, 12 α -hydroxy-3-oxo-pregna-1,4-diene-20-

carboxylic acid **189** であり, 12 α -OH 基を足掛りに 11-oxo 基を導入できる利点がある。R. Uclaf 社の方法⁴²⁾ を図 25 に示す。

Fig. 25

5. おわりに

本稿で紹介した新原料からの各種新法の競争力はどうなのだろうか。原料、助剤、ユーティリティーなどの変動費、設備等の固定費など、詳細な比較が必要であろうが工程数と一貫収率による大凡の比較を試みる。

現行法の代表例として diosgenin ルート (図 5) を取り上げると、中間体 16-dehydropregnenolone **44** の価格 (約 0.12 ドル/g) は 4AD の価格にほぼ等しく、そして 11 β -OH 化発酵工程の前段まで、発酵工程 1 工程を含む全 7 工程、一貫収率は約 54% である。従って、4AD からのコルチコイド側鎖の導入には少なくとも 7 工程以下、一貫収率 50% 以上の成績が期待される。新法のいくつかはこのレベルを超えているであろう。そのうえ、これら新法の原料 4AD は大豆ステロールを原料とするので原料面の不安がなく、今後価格の低下も期待でき優位性は増すものと思われる。また、Upjohn 社の 9-OH-AD からの hydrocortisone, ADD および $\Delta^{1,4}$ 型原料からの

prednisolone の合成ではそれぞれ 11 β -OH 化発酵工程、 Δ^1 化発酵工程を必要とせず更に有利である。Schering A. G. 社は 4AD からの新法を計画中とか、Upjohn 社は既にパイロットプラントの段階は終了し一部新法への切替を行なっているとも聞き、今後新法への転換が急速に進むものと推測される。

研究面においても安価に変換に適した原料を求めてステロール発酵産物の探索が続けられるであろうし、コルチコイド側鎖合成の新規ルート探索も続くであろう。また、発酵法の導入はコルチコイド製造に大きく寄与して来たが生産性が低い、設備投資が大きく少量生産には不向きであるなどの欠点もあり、発酵法に代る化学合成法の開発にも注意が払われるべきであろう。R. Breslow の remote oxidation の応用⁴³⁾、Y. Mazur と Z. Cohen の 9 位の選択的クロル化反応⁴⁴⁾、R. Uclaf 社、W. S. Johnson ら、中村、桑嶋らの全合成法⁴⁵⁾の進歩にも期待が寄せられる。

発酵技術の進歩が性ステロイドの製法転換を促進し、

続いてコルチコイドの製法転換を促しつつある。そして今後、少量多品種型の specialties と呼ばれるコルチコイドの製造においても改良が進むかもしれない。

革新技術の芽は往々、他分野から生れ漸次浸透して巾広い技術の進歩をもたらす。次の革新技術は何か。巾広い視野が求められている。

(昭和61年12月17日受理)

文 献

- 1) 今田幸男, 新田一誠, 発酵と工業, **38**, 1117 (1980)
- 2) L. F. Fieser, M. Fieser, "Steroids" p.634 (1959) Reinhold
- 3) G. Slomp, Jr., J. L. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 915 (1958)
- 4) V. V. Rheenen, *Tetrahedron Lett.*, **12**, 985 (1969)
- 5) 引用文献2) p.672
- 6) W. P. Scheider, A. R. Hanze, *USP* 2,769,823 (1956); I. S. Forsblad, *USP* 3,455,973 (1969); J. Harkema, *USP* 3,582,270 (1971)
- 7) G. I. Poos, R. M. Lukes, G. E. Arth, L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5031 (1954)
- 8) 引用文献2) p.549, p.679
- 9) 今田幸男, 有合化, **41**, 1008 (1983)
- 10) 新田一誠, 春山敏夫, 井上伸哉, 日特開 昭56-147,799 (1981)
- 11) H. Sakamoto, M. Kato, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 828 (1976); D. O. Olsen, J. H. Babler, *J. Org. Chem.*, **40**, 255 (1975); G. Ortar, E. Morera, A. Romeo, *ibid.*, **43**, 2927 (1978)
- 12) J. H. Fried, P. A. Calif, *USP* 3,374,253 (1968); K. A. Parker, R. W. Kosley, Jr., *USP* 4,059,575 (1977); R. Marbet, G. Saucy, *USP* 3,057,888 (1962); M. B. Erman, I. S. Aulchenko, L. A. Kheifits, V. G. Dulova, Ju. N. Novikov, M. E. Volpin, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2981 (1976); H. Pauling, D. A. Andrews, N. C. Hindley, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 1233 (1976); R. H. Wollenberg, R. Peries, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 297
- 13) H. Heusser, K. Eichenberger, Pl. P. Plattner, *Helv. Chim. Acta*, **33**, 1088 (1950); *ibid.*, **33**, 370 (1950); D. Magrath, D. S. Morris, V. Petrow, R. Royer, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 2393
- 14) M. Biollaz, W. Haefliger, E. Velarde, P. Crabbé, J. H. Fried, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 1322
- 15) P. Crabbé, *USP* 3,793,350 (1974); P. Crabbé, E. Velarde, *USP* 3,681,410 (1972); W. R. Benn, *J. Org. Chem.*, **33**, 3113 (1968)
- 16) D. H. R. Barton, W. B. Mothherwell, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 774
- 17) L. Nèdelec, V. Torelli, M. Hardy, *ibid.*, **1981**, 775
- 18) A. R. Daniewski, W. Wojciechowska, *J. Org. Chem.*, **47**, 2993 (1982)
- 19) G. Neef, U. Eder, A. Seeger, R. Wiechert, *Chem. Ber.*, **113**, 1184 (1980)
- 20) ヘニング・ハイネマン, ヴォルフガング・クライザー, 日特開 昭53-71,054 (1978)
- 21) D. J. Aberhart, C. Hsu, *J. Org. Chem.*, **43**, 4374 (1978)
- 22) R. W. Freerksen, M. L. Raggio, C. A. Thoms, D. S. Watt, *J. Org. Chem.*, **44**, 702 (1979)
- 23) G. Haffer, U. Eder, G. Neef, G. Sauer, R. Wiechert, *Chem. Ber.*, **111**, 1533 (1978)
- 24) G. I. Poos, R. M. Lukes, G. E. Arth, L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5031 (1954); R. W. Rreerksen, M. L. Raggio, C. A. Thoms, D. S. Watt *J. Org. Chem.*, **44**, 702 (1979); M. Gumulka, A. Kurek, J. Wicha, *Pol. J. Chem.*, **1982**, 56 (4-5-6), 741; *CA*, **100**: 22886d
- 25) D. Leusen, A. M. Leusen, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2581 (1984); 日特開 昭59-206,398 (1984)
- 26) エドワード・ジェームズ・ヘスラー, バーラン・ヘンリー・バン・リーネン, 日特開 昭54-154,751 (1979)
- 27) デレク・ハロルド・リチャード・バートン, ウィリアム・ブランク・マザウエル, 日特開 昭58-152,822 (1983)
- 28) I. Nitta, S. Fujimori, H. Ueno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 978 (1985); 日特開 昭57-062296 (1982), 57-062298 (1982), 57-062299 (1982), 57-062300 (1982)
- 29) B. Gadsby, M. R. G. Leeming, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1968**, 596; 日特開 昭51-2,460 (1976)
- 30) バーラン・ヘンリー・バン・リーネン, 日特開 昭60-181,097 (1985)
- 31) V. V. Rheenen, K. P. Shephard, *J. Org. Chem.*, **44**, 1582 (1979)
- 32) ジェリー・アーノルド・ウォーカー, 日特開 昭57-193499 (1982), 昭57-193500 (1982)
- 33) I. Nitta, S. Fujimori, T. Haruyama, S. Inoue, H. Ueno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 981 (1985)
- 34) ハンス・デトレフ・ベルント, 日特開 昭46-6,369 (1971); H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert, *Chem. Ber.*, **111**, 3086 (1978); アンナ・ボール, ヨゼフ・テス, タマス・セン,

- ラスロ・ガーボル, 日特開 昭 57-181100 (1982)
- 35) ヘルムート・ホーフマイスター, ヘンリー・ラウレント, 日特開 昭 60-34,990 (1985)
- 36) 今田幸男, 高橋勝彦, 日特開 昭 54-67094 (1979); 54-67095 (1979)
- 37) I. Nitta, T. Haruyama, S. Fujimori, S. Inoue, H. Ueno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 1081 (1985)
- 38) フランク・ヒル, ヴォルフガング・プロイス, ヨアヒム・シンドラー, 日特開 昭 54-145,287 (1979), 昭 55-127,991 (1980)
- 39) B. M. Trost, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3101 (1977)
- 40) R. M. Moriarty, L. S. John, Pin C. Du, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 641
- 41) 杉浦勉, 文野正恭, 辻正男, 原田ヒデミ, 市原好博, 日特開 昭 58-71,895 (1983), 昭 58-188,730 (1983), 昭 59-157,100 (1984), 昭 59-186,998 (1984), 昭 59-186,999 (1984), 昭 59-187,000 (1984), 昭 59-205,396 (1984)
- 42) ジャン・ビュアンディア, ミシェル・ビバ, 日特開 昭 60-237096 (1985)
- 43) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.*, **1980**, 170
- 44) Y. Mazur, Z. Cohen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **17**, 281 (1978)
- 45) 堀口良昭, 中村栄一, 桑嶋功, 第 48 回有機合成シンポジウム講演要旨集, p.47 (1985); 新田一誠, 春山敏夫, “生理活性物質の不斉合成技術, ステロイド” p.137, シーエムシー社刊

書 評

高分子新材料

古川淳二著
化学同人発行
271ページ; 4,200円

本書は京都大学名誉教授の古川淳二氏の「高分子物性」, 「重分子合成」に続く高分子シリーズの第3巻である。第1章「高分子工業の構造」は序論として書かれたもので, 労働設備率と生産量や次世代の基盤研究開発を含む4節から成っている。続く第1部「合成ゴム」は汎用ゴム, 耐油性ゴムおよび熱可塑性ゴムの各章から成っていて, 同博士の最も得意とされる分野である。第2部は「合成樹脂」は汎用樹脂, エンジニアリングプラスチックの総論と各論の3章から成り立っており, 高活性チーグラ-触媒やポリマーブレンド理論から液晶ポリマーまで述べられている。第3部「繊維と複合材料」は熱硬

化性樹脂, 繊維・フィルム, 複合材料の3章から成り, 第4部「高分子溶液材料」は塗料・コーティング・印刷インキと接着剤の2章から成るオリゴマー応用分野である。第5部「電子・光機能材料」は電気・電子材料と光機能性高分子の2章から成り, 第6部「化学・メデイカル・バイオ機能材料」は分離機能材と医療用高分子・高分子触媒の2章から成っていて, 最近進歩の激しい新分野が分り易く盛り込まれている。引用文献数も多く, ただ単に学生の参考書に止まらず, 企業人によっても好個の入門書として推薦に値するものである。

(平川芳彦)