総 合 論 文

リモネンを原料とした生理活性物質の合成

酒 井 浄*・末 宗 洋*

Synthesis of Biologically Active Compounds from Limonene.

Kiyoshi SAKAI*・Hiroshi SUEMUNE*

Starting with (+)- and (-)-limonenes as chiral synthons, syntheses of biologically active compounds such as prostaglandins, (+)-brefeldin A and nepetalactones have been studied. The key-step of these conversions is based on the stereoselective cyclization of 3,4-disubstituted 4-pentenals into *cis*-3,4-disubstituted cyclopentanones using the Rh(I)-complex.

Ring cleavage and reconstruction of five and six membered rings under acetalization conditions are also discussed.

1. はじめに

リモネン(1)は柑橘類より豊富に得られ、両鏡像体とも安価で入手容易であることから、光学活性天然物合成の出発原料としては大いにその利用が期待され得る天然資源である。しかし、これまでのところ1に関しては立体選択的変換反応が未だ十分に吟味されていないことから、その有する特徴が生かされていないというのが現状であった。

著者らの知る限りでは1を用いた代表的利用例として次の数例を挙げることができる。

1) リングシステムに変化のない例 p -メンタン骨格を有する化合物群、例えば α -terpineol (2), 4-terpineol (3), *l*-calvone (4), carveol (5), *l*-menthol (6) 等への変換が代表的なものである(図1)。これらに関しては総説¹⁾に詳しい。この他に10-位アルキル化による変換例がある^{2,3)}。

2) リングシステム変換例 Sonawane ら⁴⁾は1を硝酸タリウムと反応させビシクロ[3.2.1]オクタン誘導体7,8に導いているが、本反応は立体選択性に乏しい。Brocksom ら⁵⁾は(+)-1より導いた9とジハロカルベンとの反応に続いて環拡大反応を利用し、高選択的に11への変換に成功している。最もよく知られている変換

Fig. 1

ルートとしては、1の部分的酸化開裂により1,6-ジカルボニル化合物12とした後、縮合反応による5員環13の合成やその変法による14,15の合成である。これらを中間体としてイリドイド類⁶⁾、(-)-daucene⁷⁾、(+)-*cis*-homocaronic acid⁸⁾、(-)-acorenone⁹⁾の合成が報告されている(図2)。

3) 鎖状化合物への変換例 1の鎖状化合物への変換ルートは基本的に環内二重結合の酸化的開裂によるものであり、12のケトンとアルデヒドの反応性の差を利用した化学変換により isohomolavandulol¹⁰⁾、white peach scaleの性フェロモン¹¹⁾、24-アルキルステロイド類の側鎖合成に用いられたキラルシントン17¹²⁾の合成等に利用されている(図3)。

1の有効的活用は“天然資源の再利用”つまりキラルセクターの利用の観点から重要な意味を持つものと考えら

* 九州大学薬学部薬化学教室 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University ()

Fig. 2

Fig. 3

れる。本稿においては、1を出発原料とし、その有するキラルセンターを保持した形での生理活性化合物の合成について主に述べる。まずそれに先立ち、これらの合成の基盤となる不斉誘起反応として独自に開発したロジ

ウム(I)錯体を用いる3,4-ジ置換4-ペンテナールから *cis*-3,4-ジ置換5員環ケトンへの立体選択的変換反応がある。この反応について述べた後、生理活性物質の合成について紹介したい。

2. ロジウム(I)錯体による立体選択的5員環形成反応

著者らは先に、Tsuji らによる tris (triphenylphosphine)chlororhodium (I)を用いたアルデヒドの脱カルボニル化反応¹³⁾にヒントを得て、もし、アルデヒドの近傍に配位子となり得る官能基(例えば二重結合)が存在するならば新しいタイプの反応が生起するのでは、と考えた。4-ペンテナール誘導体 18 ならびに (+)-citronellal (21) を基質として反応を検討したところ、18 の場合5員環ケトン 19 と3員環誘導体 20 が約1:1の比率(収率60-65%)で得られることを見出した¹⁴⁾。21からは22, 23が3:1の比率(収率55%)で得られた(図4)¹⁵⁾。この二種の反応は基本的に異なった機構で進行するものと現在考えている(詳細検討中)。

Fig. 4

4-ペンテナール系における閉環反応はその後 Miller ら¹⁶⁾, Larock ら¹⁷⁾により検討された。また、5-ヘキセナール系に関しては Kampmeier ら¹⁸⁾による研究がある(図5)。光学活性5員環ケトンの合成例としては James ら¹⁹⁾により、キラルなホスフィン配位子を有するロジウム錯体を用いた(±)-24 から 25 への変換(エナンチオマー区

Fig. 5

Fig. 6

別反応)が報告されているが、その光学純度は52% e.e.にとどまる(図6)。

著者らは本反応の立体選択性について詳細に検討を加える目的で、(+)-1より導いた12についてロジウム(I)錯体との反応を試みたところ、高収率(84%)でしかも高立体選択的に *cis*-3,4-ジ置換5員環ケトン 35(表1, entry 1)を与えることが判明した。本反応の一般性を吟

味する目的で(+)-1, (+)-limonen-10-ol, 4より導いた光学活性3,4-ジ置換4-ペンテナル類26-34について同様の反応を試みた(表1)²⁰⁾。

表1より次の事項が結論される。

- 1) 本反応では18(図4)の場合と異なり5員環成績体の収率は高く、3員環成績体は得られない。
- 2) いずれの場合も高立体選択的に3,4-*cis*体が得られ、特に、4位置置換基がかさ高い場合(entry 4, 5)においても同様の選択性が認められた。
- 3) 6員環ラクトールの場合(entry 2, 10)でも閉環反応は進行するが、加熱条件を必要とする。これらの場合、水酸基をアセチル保護すると(entry 3, 9)室温でも好収率で閉環体を与える。

Table 1

Entry	Aldehyde	React. cond.	Time (h)	Product	Yield (%)
1		A	2.5		84
2		B	12		50
3		A	2.5		88
4		A	8		79
5		A	4		73
6		A	14		62
7		A	14		53
8		A	14		91
9		A	2.5		85
10		C	18		49

* React. cond. A) room temp. in CH_2Cl_2 . B) reflux in CH_2Cl_2 . C) reflux in CHCl_3 ; 0.9 mmol of Rh(I)-complex and 3 mmol of 4-pentenal in 5 ml of solvent.

閉環成環体の立体配置は標品との比較により決定した。本閉環反応の機構は Suggs ら²¹⁾により提唱されている脱カルボニル化反応と類似のルートを経るものと考えられる(図7)。即ち、中間体としてA→Bを経て進行するルートである。立体選択性発現の要因としては、Aにおいて二重結合が配位する conformation が立体障害のためA-Iに規制されるためと考えている。本機構は重水素化した45より46が得られることによっても支持された(図8)。

Fig. 7

Fig. 8

3. リモネンを出発物質とした生理活性物質の合成

前章の反応を利用することにより(+)-, または(-)-1より cis-3,4-ジ置換5員環ケトンが両鏡像体とも容易に且つ効率良く得られることが明らかになった。このことは異性化による trans 体の合成にも応用し得る可能性を示唆する(図9, ルートI)と共に、分子内アルドール縮合を利用することにより2種のビシクロ[3.3.0]オクテン類の合成(ルートII, III)にも応用可能である。これらの変換ルートを利用した生理活性物質の合成について以下述べる。

Fig. 9

3.1. 8-イソプロスタン酸, プロスタン酸の合成²²⁾
まず前記反応の応用例として1より primary PGsの基本骨格である8-イソプロスタン酸(57)およびプロスタン酸(62)の合成を行った。

8-イソプロスタン酸(57)………57の ω 側鎖導入を目的として、(+)-1の10位アルキル化を *s*-butyllithium-tetramethylethylenediamine (TMEDA) complex を用いて検討した(表2)²³⁾。本法は従来の *n*-butyllithium-TMEDA 法²⁾と比較してリチウム化に要する時間が著しく短縮(24-48 h $\rightarrow$ 2 h)されると共に、収率も上昇した。limonen-10-ol (53)の合成法としても現在のところ、最も有効である。

(+)-1のキラル中心を保持した51を4行程で54とした。3,4位に長側鎖を有する54もロジウム(I)錯体により立体選択的に環化して55(85%)に変換された。不必要な5員環上のケトンはチオアセタール化、脱硫により容易に除去できた。側鎖水酸基をケトンとした後、Baeyer-Villiger 反応、脱アセチル化、PDC酸化により56とした。Wittig反応により C_8 -カルボン酸ユニットを導入後、接触還元(H_2 /Pt, $-15^\circ C$)²⁴⁾等により57を得た(図10)。

プロスタン酸(62)………57の合成の場合と異なり(-)-1より合成した(-)-53を原料として6員環の開裂、続いてロジウム(I)錯体による5員環への環化により58に誘導した。5員環ケトンの除去、酸化等により59とした後、異性化(NaOMe/toluene)を行った。この過程は薄層クロマトグラフィーでは観測できなかったが、

Table 2

(+)-1 $\xrightarrow{s\text{-BuLi-TMEDA}}$ [Intermediate] $\xrightarrow{\text{Electrophile}}$ 47~53

Electrophiles	Product	R-	Yield (%)
PhCHO	47	PhCH(OH)-	81
CH ₃ CH ₂ CHO	48	CH ₃ CH ₂ CH(OH)-	62
	49		73
n-BuBr	50	n-Bu-	79
n-HeptylBr	51	n-Heptyl-	71
MeSSMe	52	MeS-	72
O ₂	53	HO-	48

Fig. 10

Fig. 11

¹H-NMR スペクトルにおける C₁-H ケミカルシフト (59 : δ 2.84, 60 : δ 2.31) より確認できた²⁵⁾。かくして 60 より各々側鎖を延長し 62 の合成に成功した (図 11)。

3.2. (+)-ブレフェルジン A の形式合成²⁶⁾ (+)-ブレフェルジン A²⁷⁾ は *Penicillium decumbens* や *P.*

brefeldianum 等の培養液から単離され、広範な生理活性を有する化合物として注目されている。光学活性体の合成研究は Mori ら²⁸⁾ を始めとしていくつかのグループ²⁹⁾ により報告されている。(+) -53 より導いた 42 を 63 に変換後、NaBH₄ 還元すると立体選択的に α-ヒドロキシ

体が得られた。水酸基をベンジル保護し(64), さらに官能基変換により 65 とした。C-1 位の異性化, 2-アセトキシエチル基からビニル基への変換により Mori 氏²⁸⁾の (+)-プレフェルジン A 合成中間体である 68 へ導くことができた(図 12)。

Fig. 12

3.3. カーバサイクリン中間体の合成³⁰⁾ プロスタサイクリン(PGI_2)の安定同族体として開発されたカーバサイクリン³¹⁾の合成中間体 76 への変換を行った。41 より導いた 69 を PCC 酸化によりケトアルデヒド 70 とし, 分子内アルドール縮合により 71 とした。脱 MEM 化後, KCN による 1,4-付加反応は分離困難な C-3 位ジアステレオマー混合物 72 を与えたが, ケトエステル 73+74 に変換後, 塩基処理により望ましい立体配置を有する単一の 74 に導くことができた。さらに, Baeyer-Villiger 反応, PCC 酸化によりカーバサイクリン中間体 76 に導いた(図 13)。

3.4. 11-デオキシ PG 中間体の合成³²⁾ (-)-1 より導かれる 77 から図 9, ルート III に示す分子内閉環反応を鍵段階として 11-デオキシ PG 中間体 86 への変換を行った。77 をベンゼン中 $KHSO_4$ 存在下, 加熱還流する

Fig. 13

ことにより位置選択的分子内アルドール縮合, 脱水, 二重結合の非共役化が one pot で進行し, 78 が 94% の収率で得られた。アルドール縮合の位置選択性にはビシナルな *cis*-置換基の寄与が大きいことがその後の検討(後述)により示唆された。C-4 位側鎖保護基の MEM 基への変換, ケトンの $NaBH_4$ による立体選択的還元, ベンゾイル保護により 79 とした。オゾン酸化, 塩基処理により 80 とした後, アルデヒドをエステルに変換した 81 を接触還元すると単一の *cis,cis*-体 82 を得た。82 は容易に異性化するため, この立体配置を保持したままでの Baeyer-Villiger 反応は困難であった。そこで 83 に変換後, Baeyer-Villiger 反応, 光延法による二級水酸基の反転を伴うラクトン化により 84 を経て 85 とし, さらに C-6 位置換基の立体配置を反転させ目的の 86³³⁾ に導いた(図 14)。

Fig. 14

Fig. 15

3.5. ネペタラクトン類の合成³⁴⁾ “イリドイド”と総称されるモノテルペン類の一種であるネペタラクトン類は *Nepeta cataria* L., *Nepeta mussini* 等から極めて強力なネコ科動物誘引嗜好成分として単離されたものであり、その酸化段階、立体配置により cis,cis-dihydronepetalactone (87), dihydronepetalactone (88), cis,cis-nepetalactone (89), nepetalactone (90) 等^{6,35)} が知られている。90 は最近, aphid sex pheromone³⁶⁾ としても単離されている。これらの化合物の合成は既にいくつかのグループ³⁷⁾ により報告されているが、3 個または 4 個の連続する不斉中心を完全に立体制御した合成ルートは少ない。

著者らは (-)-1 より導かれる 91 の分子内閉環により 92 を得、これを共通の合成中間体として 87, 88, ent-89, 90 を合成した。

92 の接触還元により立体選択的に 93 を得た。これは 87, ent-89 の合成に必要な立体配置を有するものである。93 の Baeyer-Villiger 反応では目的としない 94 のみが低収率 (40%) で得られたにすぎなかった。速度論支配に基づく enol ether 形成を目的とし、 -78°C で LDA, TMSCl を作用させ 95 を得た。オゾン酸化後、生じたオゾナイドを NaBH_4 還元、ラクトン化して 87 を得た。オゾナイドをジメチルスルフィドで還元して得られるアルデヒド-カルボン酸を酸処理して ent-89 を得た。一方、88, 90 の合成に必要な立体配置を有する 99 を得る目的で 92 より 96 を経て hydroboration, Swern 酸化 (97),

C-8 位の異性化, 段階的な C-7 位カルボニル基の除去を行った。99 から 100 を経て, 同様の手法により 88, 90 に導いた(図 15)。

4. 5 員環の開裂と再生反応³⁸⁾

以上, 3.1. ~3.5. の合成において, 1 の環内二重結合の酸化的開裂により得られる 4-ペンテナル誘導体を基質とするロジウム(I)触媒による立体選択的 5 員環形成反応を基本にしていることは繰り返し述べているが, 3.5. の合成過程で著者らは興味ある 5 員環開裂・再生の反応を見出した。

91 を BF_3 -etherate/ethylene glycol/methylene dichloride というアセタール化条件で反応させると, 91 のアセタール体は全く得られずシクロペンテン誘導体 101 (69%) が得られた(図 16)。本反応の一般性を吟味すべ

Fig. 16

く, 数種の基質について同様の反応を試みた(表 3)。結果を要約すると以下ようになる。

1) 5 員環 β 位に 3-オキソブチル基を有する場合 (entry 1, 2, 3, 4, 7), 5 員環成績体 (Compound I) および 6 員環成績体 (Compound II) を与える。

2) β 位置換基末端がかさ高い場合 (entry 5) および *cis*-3,4-ジ置換体の場合 (entry 6), 5 員環成績体 (Compound I) のみを与える。

Table 3

Entry	Substrate	Reaction time	Compound I	Compound II	Yield	Ratio (I : II)
1		2 hr			60%	65 : 35
2		1 hr			77%	74 : 26
3		2 hr			78%	80 : 20
4		2 hr			82%	72 : 28
5		1 hr			87%	
6		2 hr			69%	
7		1 hr			81%	69 : 31
8		2 hr			27%	
9		20 hr			73%	
10		2.5 hr			36%	

a) BF_3 -etherate (7 eq) and ethylene glycol (5 eq) were used.

b) In entry (8, 9, 10), the formation of seven membered rings was excluded by comparison of the ^1H -NMR spectra with 1-methyl-1-cycloheptene.

c) In compound I of entry 3, no olefinic protons were observed in ^1H -NMR.

d) Entry 8 and 10 resulted exceptionally in poor yield, because of the formation of the enone (a in entry 8 and b+c in entry 10).

Fig. 17

3) β 位置換基の C-4 位にケトン基を有する場合 (entry 8, 9), 環開裂体としては 6 員環成績体のみを与える。

4) 6 員環 β 位に 3-オキソブチル基を有する場合 (entry 10) も, 低収率ながら 5 員環成績体を与える。

5) Compound I は entry 3 を除いて二重結合の位置異性体混合物である。これは BF_3 により二重結合が移動したものと考えられる。

本反応の機構としては図 17 に示すルートが考えられる。ここで環開裂段階 (C) に着目すると, この過程は Grob 反応³⁹⁾の一形式とみなすことができ, C におけるアセタール酸素原子孤立電子対の軌道と開裂する $\text{C}_1\text{-C}_2$ 結合の σ 軌道が antiperiplanar な位置関係にあるという立体電子的要因により円滑に進行すると理解される。

本反応は 5 員環から 6 員環へ, また, 6 員環から 5 員環への環変換反応として利用できるのみならず, 例えば entry 3 の反応を利用してエナンチオマー間の変換も可能である。さらに, 反応の拡大, 天然物合成への応用について検討中である。

5. おわりに

光学活性リモネンを出発原料とする有機合成研究をさらに発展させるためには, 立体選択的変換反応の開発がより多く望まれる所である。その中で, 本稿で述べた立体選択的 5 員環形成反応は一つの重要な役割を果たすものと考えられる。

4 章で述べた新規環変換反応の天然物合成への利用についても, 今後の研究が興味深いところである。

なお, 本稿作成にあたり文献の脱落, 誤解, その他不備な点が多々あると思われるが, 読者の適宜な助言, ご叱正を賜れば幸いである。

最後に, 本研究に協力された当研究室の諸氏(引用文献に記載)に感謝致します。また本研究の一部は文部省科学研究費の助成を受けて行われた。ここに記して謝意

を表します。

(昭和 62 年 9 月 17 日受理)

文 献

- 1) B. Ravindranath, *J. Sci. Ind. Res.*, **42**, 82 (1983)
- 2) R.J. Crawford, W.F. Erman, C.D. Broaduss, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4298 (1972)
- 3) C. Gardrat, *Synthetic Commun.*, **14**, 1191 (1984)
- 4) A.V. Pol, V.G. Naik, H.R. Sonawane, *Indian J. Chem.*, **19B**, 604 (1980)
- 5) T.J. Brocksom, E.T. Canevarolo, F.T. Lopes, *An. Acad. brasil. Cienc.*, **57**, 159 (1985)
- 6) T. Sakan, S. Isoe, S.B. Hyeon, R. Katsumura, T. Maeda, J. Wolinsky, D. Dickerson, M. Slabaugh, D. Nelson, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 4097
- 7) M. Yamasaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 606
- 8) T.-L. Ho, S.-H. Liu, *Synthetic Commun.*, **12**, 995 (1982)
- 9) (-)-Acorenone: G.L. Lange, W.J. Orrom, D. J. Wallace, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4479; (-)-Acorenone B: J.F. Ruppert, M.A. Avery, J.D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 978
- 10) J. Kula, J. Pedlejski, *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 2098
- 11) R.R. Heath, R.E. Doolittle, P.E. Sonnet, J.H. Tumlinson, *J. Org. Chem.*, **45**, 2910 (1980)
- 12) F. Nicotra, L. Panza, F. Ronchetti, G. Russo, L. Toma, *ibid.*, **51**, 1272 (1986)
- 13) J. Tsuji, K. Ohno, *Synthesis*, **1972**, 1287
- 14) K. Sakai, J. Ide, O. Oda, N. Nakamura, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 1287
- 15) K. Sakai, O. Oda, *ibid.*, **1972**, 4375
- 16) C.F. Lochow, R.G. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1281 (1976)
- 17) R.C. Larock, K. Oertle, G.F. Potter, *ibid.*, **102**, 190 (1980)
- 18) J.A. Kampmeier, S.H. Harris, I. Mergelsberg, *J.*

- Org. Chem.*, 49, 621 (1984)
- 19) B.R. James, C.G. Young, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 1215
- 20) K. Sakai, Y. Ishiguro, K. Funakoshi, K. Ueno, H. Suemune, *Tetrahedron Lett.*, 25, 961 (1984)
- 21) J.W. Suggs, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 640 (1978)
- 22) H. Suemune, T. Kawahara, K. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 550 (1986)
- 23) H. Suemune, G. Iwasaki, K. Ueno, K. Sakai, *ibid.*, 32, 4632 (1984)
- 24) W. Boland, K. Mertes, L. Jaenicke, D.G. Muller, E. Folster, *Helv. Chim. Acta*, 66, 1905 (1983)
- 25) H.B. Kagan, "Stereochemistry", Vol. I, George Thieme Publishers, Stuttgart, 1977, p.92
- 26) K. Ueno, H. Suemune, S. Saeki, K. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 4021 (1985)
- 27) For a review; M. Harre, P. Raddatz, R. Walenta, E. Winterfeldt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 21, 480 (1982)
- 28) T. Kitahara, K. Mori, *Tetrahedron*, 40, 2935 (1984)
- 29a) C. Le Drian, A.E. Green, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 5473 (1982)
- b) Y. Koksai, P. Raddatz, E. Winterfeldt, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1984, 474
- c) H.J. Gais, T. Lied, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 23, 145 (1984)
- 30) Z.-F. Xie, Y. Ichikawa, H. Suemune, K. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 1816 (1987)
- 31a) W. Bartman, G. Beck, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 21, 751 (1982) and references cited therein
- b) K. Kojima, S. Amemiya, K. Koyama, K. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 2688 (1985)
- c) K. Mori, M. Tsuji, *Tetrahedron*, 42, 435 (1986)
- 32) H. Suemune, H. Maruoka, S. Saeki, K. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 4629 (1986)
- 33) E.J. Corey, B.B. Snider, *J. Org. Chem.*, 39, 256 (1974)
- 34) H. Suemune, K. Oda, S. Saeki, K. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.*, 36, 172 (1988)
- 35a) T. Sakan, F. Murai, S. Isoe, S.B. Hyeon, Y. Hayashi, *Nippon Kagaku Zasshi*, 90, 509 (1969)
- b) E.J. Eisenbraun, C.E. Browne, R.L. Irvin-Willis, D.J. McGurk, E.L. Eliel, D.L. Harris, *J. Org. Chem.*, 45, 3811 (1980)
- c) S.M. McElvain, E.J. Eisenbraun, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1599 (1955)
- 36) G.W. Dawson, D.C. Griffiths, N.F. Janes, A. Mudd, J.A. Pickett, L.G. Wadhams, C.M. Woodcock, *Nature*, 325, 614 (1987)
- 37a) J. Wolinsky, E.J. Eustace, *J. Org. Chem.*, 37, 3376 (1972)
- b) I. Fleming, N.K. Terrett, *Tetrahedron Lett.*, 25, 5103 (1984)
- c) J. Wolinsky, D. Nelson, *Tetrahedron*, 25, 3767 (1969)
- d) R. Trave, A. Marchesini, G. Luisa, *Gazz. Chim. Ital.*, 98, 1132 (1968)
- 38) H. Suemune, K. Oda, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.*, 28, 3373 (1987)
- 39) C.A. Grob, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 6, 1 (1967), and 8, 535 (1969)

本誌広告料金

表紙 2	1 頁	80,000 円	後付 1 頁	50,000 円
表紙 3	1 頁	60,000 円	〃 1 / 2 頁	30,000 円
表紙 4	1 頁 (2 色)	100,000 円	綴込 (1 枚)	100,000 円現物持込
英文目次下	1 / 2 頁	35,000 円		(62. 1. 改訂実施)

詳細は下記一手取り扱い社へご照会下さい。

(株) 共栄通信社

本社 〒 104 東京都中央区銀座 8-2-1 (新田ビル) Tel. 03-572-3381 (代)
 大阪支社 〒 530 大阪市北区西天満 3-6-8 (笹屋ビル) Tel. 06-362-6515 (代)