リファマイシンに関する研究

塚本 悟郎*・相川 法男**・田口 雅裕*

Studies on Rifamycins.

Goro TSUKAMOTO*, Norio AIKAWA** and Masahiro TAGUCHI*

Rifamycins are important antibiotics. This article describes the studies on rifamycins; i) the formation of dihydropyrimidorifamycins in the reaction of rifamycin S with hexahydro-1,3,5-triazines, ii) the formation of dihydropyrimidorifamycins from 3-formylrifamycin S and 3-formylrifamycin SV, iii) the reduction of the iminium bond of dihydropyrimidorifamycins, and iv) the reaction of 3-formylrifamycin S with Schiff bases and aminomethylethers.

1. はじめに

1959年, Sensi らは St. Raphael (フランス) の土から分離した放線菌の培養液から抗生物質リファマイシン B (1) を単離した¹⁾。1 は過酸化水素でリファマイシン O (2) に酸化され, 2 はアスコルビン酸で 1 に還元される²⁾。さらに Sensi らは 1 と 2 の水溶液を放置しておくことと抗菌活性が徐々に増大することを認め, 両水溶液中にリファマイシン S (3) が生成していることを見出した³⁾。3 はアスコルビン酸でリファマイシン SV (4) に還元され, 4 は過酸化水素で 3 に酸化される⁴⁾。1964 年, Prelog らは化学的分解による方法で 3 の構造を明らかにした⁵⁾。同じ年, Brufani らは X 線解析で 1 の *p*-ヨードアニリド誘導体の構造を明らかにした⁶⁾。今日では種々のリファマイシン誘導体の X 線解析がなされている⁷⁾。1 は芳香族環に脂肪族鎖が橋状に置換した構造をとっている。Prelog と Oppolzer は, このような構造の一連の抗生物質をアンサマイシンと名づけた⁸⁾。アンサ鎖 (ansa-chain) と称される脂肪族鎖の部分は近年不斉合成

の恰好の目標となっている⁹⁾。また, 芳香族環部分に関する報告もある¹⁰⁾。3 の全合成は 1980 年に岸らによって達成された¹¹⁾。ところで, Sensi らは抗菌スペクトルの拡大および経口吸収性の改善をめざして, 1~3 に種々の化学的修飾をほどこし多くの誘導体を合成した¹²⁾。なかでもリファンピシン (5) は経口吸収性に優れ, また結核症に対して優れた効果を発揮することがわかり¹³⁾, 今日, 結核の特効薬として世に計り知れない貢献をしている。以下, リファマイシンの反応性に関する筆者らの知見を紹介する。

2. リファマイシン S (3) とヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジン (6) との反応

2.1. ジヒドロピリミドリファマイシン Marsili らは 3 に *N,N*-ビス (アルコキシメチル) アルキルアミン (7) を作用させると深青色のオキサジノリファマイシン誘導体 (8) が生成すると報告している¹⁴⁾。

筆者らは 7a ($R' = C_2H_5$) を用いて Marsili らの反応を追試し, 深青色の化合物 A を得た。次に, 7 に替えてヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジン (6a) と 3 との反応を試みた。その結果, A と同一の深青色の化合物が得られた。筆者らは当初, Marsili らに従って, A はオキサジノリファマイシン誘導体 8a であると考えた。しかし以下に述べるように, 正しくはジヒドロピリミドリファマイシン誘導体 9a であることがわかった^{15~17)}。

2.2. 構造 Ferrari と Gallo は多数のリファマイシン誘導体の IR スペクトルを測定し, (i) キノン型リファマイシンのフラノン $\nu_{C=O}$ は 1740 cm^{-1} 付近にあらわれ

* 鐘紡 (株) 薬品研究所合成研究部 ()

** 鐘紡 (株) 薬品調査部 ()

* Section of Organic Chemistry, Pharmaceuticals Research Center, Kanebo, Ltd. ()

** Department of Patent, Pharmaceutical Division, Kanebo, Ltd. ()

Fig. 1

Fig. 2

るがヒドロキノン型リファマイシンでは 1650 cm^{-1} 付近にあらわれること, (ii) キノン型リファマイシンのアミド $\nu_{\text{C(15)=O}}$ は 1700 cm^{-1} 付近にあらわれるがヒドロキノン型リファマイシンでは 1650 cm^{-1} 付近にあらわれることを見出した¹⁸⁾。ヒドロキノン型リファマイシンでフラノン $\nu_{\text{C(11)=O}}$ とアミド $\nu_{\text{C(15)=O}}$ が低波数側にずれるのは分子内水素結合 $\text{C(11)=O} \cdots \text{HO-C(4)}$, $\text{C(1)-OH} \cdots \text{O=C(15)}$ による。ところで構造 8 にはこのような分子内水素結合はあり得ない。従って 8a が A の正しい構造とする

ならば, A のフラノン $\nu_{\text{C(11)=O}}$ およびアミド $\nu_{\text{C(15)=O}}$ はキノン型リファマイシンの場合と同じ波数領域にあらわれる筈である。しかし, A の 25-O-デアセチル誘導体 B の IR スペクトル (CHCl_3 溶液) は 1740 および 1700 cm^{-1} 付近には吸収を示さず, 1660 cm^{-1} 付近に強い吸収を示した (B を用いたのは 1740 cm^{-1} 付近にあらわれる 25 位アセトキシ基の $\nu_{\text{C=O}}$ を取り除くためである)¹⁶⁾。また, Maggi らが報告しているジヒドロピリミドリファマイシン誘導体 10 d ($\text{R}''=\text{CH}_3$) の UV と $^1\text{H-NMR}$ スペクトルが

AとBのそれらに酷似していることがわかった。これらのことからAとBはオキサジン構造8aではなくジヒドロピリミジン構造10a(R'=H)をとっていると考えられる。しかし構造10にはC(11)=O...HO-C(4)の分子内水素結合は存在せず、フラノン $\nu_{C(11)=O}$ に関するIRが説明できない。そこで、筆者らは10の構造を一部手直ししてエノール構造11aを提案した^{15,16}。しかし、最近Bの¹³C-NMRスペクトル(CDCl₃溶液)から1位はもとより4位のフェノール性水酸基も解離していないことがわかった。即ち、 δ 14.59 および δ 16.44 のプロトンをデカップすると、前者の場合3位と10位の炭素の多重度が、また後者の場合1位と2位の炭素の多重度が変化した。このことから、 δ 14.59 および δ 16.44 のプロトンはそれぞれ4位および1位のフェノール性水酸基に帰属される。従ってAとBの正しい構造は8位のフェノール性水酸基が解離したジヒドロピリミジン構造9aであると結論される¹⁷。

2.3. 生成機構¹⁷⁾ 3と6aとの反応をTLCで追跡すると、反応初期に中間体C(=12a)が生成しているのが観察された。またTLC分析により、Cはアスコルビン酸でD(=13a)に還元されること、DはMnO₂で酸化されてCに復帰すること、9aにNaBH₄を作用させるとDが生成することが明らかになった。これらのことからCとDはそれぞれ12aおよび13aで示される構造をとっていると考えられる。一方、14aに6aを反応させると、14aは直ちに消失してC(=12a)が生成し、次いで9aが生成するのが観察された。以上のことから9aの生成機構は次のように考えられる。まず、3と6aが反応してマンニヒ塩基14aが生成する。次いで14aは更に6aと反応して環化成績体12aに変化する。最後に12aがプロトトロピーにより9aに異性化する(式1)。とこ

ろで、この反応では9aが生成する他に4と15aが副生した。これは遊離した *t*-ブチルアミンにより9aの

Fig. 3

一部がアミノリシスを受けて18aとなり、次いで18aと残存している3とのredox反応により4と15aが副生したと考えられる。事実、3の存在下9aに *t*-ブチルアミンを作用させると4と15aが生成した。なお、第一級アミンによる9から18へのアミノリシスは特にH₂Oの存在下容易に進行する(4.1. 参照)。3と種々の6との反応結果を表1にまとめた¹⁷⁾。6c~eの場合、4と13c~eが主成績体であった。これはイミニウム結合に対する6c~eの還元作用に起因する(4.2. 参照)。

ところで、12に見られるプロトトロピーによるキノン型リファマイシンからヒドロキノン型リファマイシンへの異性化は14の場合にも見られ、14は15と19に不均化する¹⁷⁾(式2)。

また Maggi らは16dが酸性条件下16d, 17, 20d, 21

Table 1 Reaction of 3 with 6.

$\frac{6}{R}$	Reaction Conditions ^{a)}		Yield (%)
	(°C)	(hr)	
<i>t</i> -butyl	63	1.5	9a : 38
<i>t</i> -amyl	40	3.5	9b : 48
methyl	r.t.	48	9c : 2
ethyl	r.t.	48	9d : 2
cyclohexyl	r.t.	3.5	9e : 4

a) Pyridine was used as a solvent.

の混合物へと変化することを認め、この機構として、まず 16d が酸化的不均化により 20d と 22 に変化すると考えた¹⁹⁾ (式 3)。しかしこの場合にも、先のプロトトロ

ピーと同じく 16d がまず 23 へ異性化すると考えることで説明できる (式 4)。

なお、Gianantonio らは MnO_2 共存下、3 にホルムアルデヒドとホルムアルデヒドに比し過剰量の *t*-ブチルアミンとを作用させて 15a を高収率で得た²⁰⁾。3 から 12a を経て生成した 9a が H_2O の存在下 (Gianantonio ら

はホルムアルデヒドとしてホルマリンを用いているので反応系には H_2O が含まれている) *t*-ブチルアミンによりアミノリシスを受けて 18a になり、最後に MnO_2 で酸化されて 15a が生成すると考えられる。

3. 3-ホルミルリファマイシン S (17) と第二級アルキルアミンとの反応²¹⁾

先に述べたプロトトロピーは二重結合を介しても進行する。即ち、17 に第二級アルキルアミンを作用させると、24~28 が生成した (表 2)。イミニウム塩 29 の生成、29 のプロトトロピーによる 30 への異性化、そして 30 の開環により生成すると考えられる (式 5)。30 の存在は、17 とジエチルアミンあるいはジブチルアミンとの反応で 21 と 31 ($\text{R}'' = \text{CH}_3$ あるいは C_3H_7) が副生すること、17 とオクタメチレンイミンとの反応で 31 ($\text{R}'' = \text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{-CHO}$, 収率 5.5%) が得られることから支持される。

ところで、24 と 25 には 2' 位の不斉炭素に基づく 2 つのエピマーが可能であるが、実際には一方のエピマー (2'S 体) しか生成しなかった。一方、26~28 の場合、2 つのエピマー (2'R 体 32 と 2'S 体 33) が生成した。26~28 の (2'R)-エピマー 32 と (2'S)-エピマー 33 の収率は、26 と 27 においては前者のほうが、28 においては後者のほうが高い。また、24 と 25 においては (2'S)-エピマーしか生成しない。これらは次のように説明することができる。シクロアルカンからシクロアルケンが生成するとき二重結合の立体配置は環員数によって影響され、7 員

Table 2 Dihydropyrimidorifamycins 24~28 from 3-formylrifamycin S (17) and secondary amines.

Amine (mol ratio to 17)	Reaction Conditions ^{a)}		Yield (%)
	Solvent	Time(min)	
Diethylamine (5.9)	AcOEt	25	(2'S)-24 : 15
Diethylamine (2.0) ^{b)}	CHCl ₃	30	25-O-deacetyl-(2'S)-24 : 17
Dibutylamine (6.5)	AcOEt	40	(2'S)-25 : 62
Hexamethyleneimine (2.2)	CHCl ₃	40	(2'R)-26 : 17, (2'S)-26 : 6
Heptamethyleneimine (1.0)	CHCl ₃	40	(2'R)-27 : 42, (2'S)-27 : 4
Octamethyleneimine (2.5)	CHCl ₃	15	(2'R)-28 : 3, (2'S)-28 : 42

a) The reaction was carried out at r.t.

b) The 25-O-deacetyl derivative of 17 was used.

環および8員環の場合にはシスオレフィンが、9員環の場合にはトランスオレフィンが有利に生成する²²⁾。30

の生成においても同様に考えると、26と27の中間体としては34が、また28の中間体としては35が有利に生

成する。24 と 25 に関しては、35 の場合と同様に 36 が有利に生成すると考えられる。34~36 が閉環する場合、アミドの窒素原子のイミニウム炭素への付加方向としてはイミニウム炭素の手前から(a方向)と背後から(b方向)の2通りがある。これらの方向は、イミニウム炭素がクロモフォア平面の上と下のどちら側に位置するかによって決まり、下側に位置するときはa方向に、上側に位置するときはb方向に決まる。ところでアンサ鎖はクロモフォア平面の上側に位置している。従って、イミニウム炭素がクロモフォア平面の上側に位置するコンホメーションはアンサ鎖との立体反発のため不利になり、付加方向の割合はb方向よりもa方向のほうが多くなると予想される。以上から、26 と 27 の場合には(2'R)-エピマー 32 が、また 28 の場合には(2'S)-エピマー 33 が多く生成すると考えられる。24 と 25 の場合には(2'S)-エピマーしか生成しない。これは 36 のイミニウム炭素が、置換基 R' とアンサ鎖との間の大きな立体反発によりクロモフォア平面の上側に位置することが極めて不利になるためと考えられる。

4. ホルマリン共存下における 3-ホルミルリファマイシン SV(21)と第一級アルキルアミンとの反応²³⁾

4.1. ジヒドロピリミジニウム環形成反応 さきに述べたジヒドロピリミドリファマイシン(2. 参照)は、21 にシッフ塩基を作用させても生成する。例えば、21 に 6c をピリジン中、40°C で 2 時間作用させると 21 のホルミル基とアミド基、および 6c との間でジヒドロピリミジニウム環形成反応が進行して 9c(収率 51%)が得られた。また、N-メチレン-*tert*-オクチルアミンを作用させ

ると、9h(収率 88%)が得られた。以上の反応はホルマリン共存下に第一級アルキルアミンを作用させても進行する。但しこの場合、ホルマリンは第一級アルキルアミンに比して過剰量を用いる必要がある。逆の量的関係では環形成反応は進行しない。これは、水の存在下、第一級アルキルアミンにより 9 が 18 へと容易にアミノリシスされることによる。21 にホルマリンと種々の第一級アルキルアミンとを作用させて 9 を得た結果を表 3 にまとめた。

4.2. イミニウム結合の還元 さきの反応で α 位に 1~3 個の水素原子を有する第一級アルキルアミンあるいはこのようなアミンから誘導された 6 を用いると 9 のイミニウム結合が還元され、13 が副生する。これに対して *tert*-ブチルアミンや *tert*-オクチルアミンを用いた場合には 13 は副生しない。このことから還元にはホルムアルデヒドとアミンとから生成する還元性物質のアミン残基の α 位の水素原子が使われていると考えられたが、以下にのべるようにホルムアルデヒド由来の水素原子であることがわかった。

21 に重ホルマリンと *n*-オクチルアミンとを反応させたのち(72°C, 2.25 hr), 酸加水分解して 37 を得た。一方、*n*-オクチルアミン存在下、21 に NaBH₄ を作用させて 19f を得た。19f の ¹H-NMR スペクトル(CDCl₃ 溶液)は δ 3.76 (1 H, d, $J=12$ Hz) および δ 4.20 (1 H, d, $J=12$ Hz) にメチレンプロトン(3-CH₂NHC₈H₇)に帰属される 2 個のダブレットを示した。37 ではこのうち δ 4.20 のダブレットが消失し、 δ 3.76 のダブレットはシングレットに変化していた。これは、イミニウム結合の還元によりホルムアルデヒド由来の水素原子が使われていること、また還元は立体選択的に進行していることを示している。

Table 3 Dihydropyrimidorifamycins 9 from 3-formylrifamycin SV(21), alkylamines, and formalin.

Amine	Reaction Conditions ^{a)}		Yield (%)
	(°C)	(hr)	
<i>t</i> -Butylamine	42	3	9a : 69
Methylamine	42	3.5	9c : 68
Ethylamine	66	0.33	9d : 90
Cyclohexylamine	42	3	9e : 85
<i>n</i> -Octylamine	r.t.	4.75	9f : 56
<i>s</i> -Octylamine	r.t.	5	9g : 70
<i>t</i> -Octylamine	43	4.5	9h : 83
1-Adamantylamine	r.t.	2.75	9i : 90
1,1-Dimethyl-2-hydroxyethylamine	45	3	9j : 78

a) Pyridine was used as a solvent.

Fig. 6

還元が立体選択的に進行するのは、還元性物質 (例えば 6 には還元作用があることが報告されている²⁴⁾) がアンサ鎖との立体障害のため一方 (α 面) からしかイミニウム炭素に接近できないことによると考えられる。なお、9f に NaBD_4 を作用させても同様の立体選択的還元反応が進行する。ところで、 n -オクチルアミン存在下、21 に NaBD_4 を作用させると δ 3.76 と δ 4.20 にシグレットを示す 38 が得られた。39 と 40 の 2 種のコンホメーションの存在により見かけ上非立体選択的に還元反応が進行したと考えられる。 α 位に水素原子がないアミンの場合にイミニウム結合が還元されないのは、還元性物質のアミン由来の残基と 9 の置換基 R との間の立体障害のため、還元性物質がイミニウム炭素に接近できないことによると考えられる。

5. 3-ホルミルリファマイシン S (17) と Schiff 塩基との反応²⁵⁾

さきに述べたジヒドロピリミジニウム環形成反応 (4. 参照) は 17 でも進行する。即ち、17 の酢酸エチル溶液に Schiff 塩基 6a, 6c あるいは N -メチレン- t -オクチルアミンを加えると 17 は消失した。次いでアスコルビン酸を加えると黄褐色であった溶液が直ちに深青色に変

Fig. 7

Table 4 The reaction of 3-formylrifamycin S (17) with Schiff bases following by reduction with L-ascorbic acid.

Schiff Base	Time(min) ^{a)}	Product : Yield (%)
6 a	10	9 a : 62
6 c	20	9 c : 50
b)	10	9 h : 37

a) The reaction was carried out at r.t. in AcOEt.

b) N -methylene- t -octylamine.

化し、それぞれ 9a, 9c および 9h が生成した。41 が生成し、次いで 9 へ還元されたと考えられる。結果を表 4 にまとめた。しかし次に述べるように、Schiff 塩基に類似のアミノメチルエーテルを作用させるとマンニッヒ反応が進行した。

6. 3-ホルミルリファマイシン S (17) と アミノメチルエーテルとの反応²⁶⁾

酢酸エチル中、17 に 3~4.5 倍モルのアミノメチルエーテル 42d あるいは 42 ($\text{NR}_2 = 1\text{-pyrrolidinyl}$) を作用

Fig. 8

Table 5 The reaction^{a)} of 3-formylrifamycin S (17) with aminomethyl ether following by reduction with L-ascorbic acid.

Aminomethyl Ether (mole ratio to 17)	Time (hr)	Product : Yield(%)
42d(4.5)	1	20d : 40
b)(3.0)	0.5	c) : 51

a) The reaction was carried out at r.t. in AcOEt.

b) 42 (NR₂=1-pyrrolidinyl)

c) 20 (NR₂=1-pyrrolidinyl)

させるとそれぞれ 16d あるいは 16 (NR₂=1-pyrrolidinyl) が生成した。これらは不安定であるため、アスコルビン酸で還元して 20d および 20 (NR₂=1-pyrrolidinyl) に導いた。結果を表 5 にまとめた。43 の場合には重水素化された 44 が得られることから、17 とアミノメチルエーテルとの間にマンニッヒ反応が進行して 45 が生成し、次いでホルミル基がギ酸メチルとして脱離すると考えられる。

5. おわりに

以上リファマイシンの反応性に関して筆者らの知見を紹介した。この中でリファマイシンの反応性についてその一端を明らかにすることができたものと考えている。

なお、本研究を進めるにあたり多々ご指導頂きました岡山理科大学大饗茂教授に感謝致します。

(平成元年 2 月 28 日受理)

文 献

- 1) P. Sensi, P. Margalith, M.T. Timbal, *Farmaco Ed. Sci.*, **14**, 146 (1959); G.G. Gallo, L. Chiesa, P. Sensi, *Anal. Chem.*, **34**, 423 (1962); P. Sensi, *Rev. Infect. Dis.*, **5**, S463 (1983)
- 2) P. Sensi, R. Ballotta, A.M. Greco, *Farmaco Ed. Sci.*, **15**, 228 (1960)
- 3) P. Sensi, M.T. Timbal, G. Maffii, *Experientia*, **16**, 412 (1960)
- 4) P. Sensi, R. Ballotta, A.M. Greco, G.G. Gallo, *Farmaco Ed. Sci.*, **16**, 165 (1961)
- 5a) W. Oppolzer, V. Prelog, P. Sensi, *Experientia*, **20**, 336 (1964); J. Leitch, W. Oppolzer, V. Prelog, *ibid.*, **20**, 343 (1964)
- b) W. Oppolzer, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta*, **56**, 2287 (1973)
- 6) M. Brufani, W. Fedeli, G. Giacomello, A. Vaciago, *Experientia*, **20**, 339 (1964); M. Brufani, S. Cerrini, W. Fedeli, A. Vaciago, *J. Mol. Biol.*, **87**, 409 (1974)
- 7) P.M. Gadret, M. Goursolle, J.M. Leger, J.C.

- Colleter, *Acta Crystallogr., Sect. B*, **31**, 1454 (1975); S.K. Arora, *ibid.*, **37**, 152 (1981); M. Brufani, L. Cellai, S. Cerrini, W. Fedeli, A. Segre, A. Vaciago, *Mol. Pharmacol.*, **21**, 394 (1982); S.K. Arora, *ibid.*, **23**, 133 (1983); S.K. Arora, P. Main, *J. Antibio.*, **37**, 178 (1984); M. Brufani, L. Cellai, S. Cerrini, W. Fedeli, E. Marchi, A. Segre, A. Vaciago, *ibid.*, **37**, 1623 (1984); S.K. Arora, *J. Med. Chem.*, **28**, 1099 (1985)
- 8) V. Prelog, W. Oppolzer, *Helv. Chim. Acta*, **56**, 2279 (1973)
- 9) E.J. Corey, T. Hase, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 335; E. J. Corey, G. Schmidt, *ibid.*, **1979**, 2317; M. Nakata, Y. Ikeyama, H. Takao, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 3252 (1980); M. Nakata, T. Sakai, K. Tatsuta, M. Kinoshita, *ibid.*, **54**, 1743 (1981); M. Nakata, H. Takao, Y. Ikeyama, T. Sakai, K. Tatsuta, M. Kinoshita, *ibid.*, **54**, 1749 (1981); M. Nakata, H. Enari, M. Kinoshita, *ibid.*, **55**, 3283 (1982); S. Masamune, B. Imperiali, D.S. Garrey, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5528 (1982); S. Hanessian, J.-R. Pougny, I.K. Bossenkool, *ibid.*, **104**, 6164 (1982); *idem.*, *Tetrahedron*, **40**, 1289 (1984); W.C. Still, J.C. Barrish, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2487 (1983); B. Fraser-Reid, L. Magdzinski, B. Molino, *ibid.*, **106**, 731 (1984); A.V. Rama Rao, J.S. Yadav, V. Vidyasagar, *Chem. Commun.*, **1985**, 55; P.A. Bartlett, J. Myerson, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3950 (1978)
- 10) K.A. Parker, J.J. Petratis, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 397 (1981); T.R. Kelly, M. Behforouz, A. Echavarren, J. Vaya, *ibid.*, **24**, 2331 (1983); M. Nakata, M. Kinoshita, *ibid.*, **25**, 1373 (1984); M. Nakata, S. Wada, K. Tatsuta, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 1801 (1985)
- 11) H. Nagaoka, W. Rutsch, G. Schmid, H. Iio, M.R. Johnson, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7962 (1980); H. Iio, H. Nagaoka, Y. Kishi, *ibid.*, **102**, 7967 (1980); H. Nagaoka, G. Schmid, H. Iio, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 899 (1981); H. Nagaoka, Y. Kishi, *Tetrahedron*, **23**, 3873 (1981); Y. Kishi, *Pure Appl. Chem.*, **53**, 1163 (1981)
- 12) N. Maggi, R. Pallanza, P. Sensi, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1965**, 765; P. Sensi, N. Maggi, S. Furesz, G. Maffii, *ibid.*, **1966**, 699; 住木論介, 抗生物質 補遺 I, pp.1185-1207 (1970) 東京大学出版会; 住木論介, 抗生物質 補遺 II, pp.1365-1386 (1973) 東京大学出版会; G. Lancini, W. Zanichelli, "Structure-Activity Relationships among the Semisynthetic Antibiotics" (D. Perlman ed.) pp.531-600 (1977) Academic Press, Inc.; M.

- Brufani, "Topics in Antibiotic Chemistry" (P.G. Sammes ed.), Vol.1, pp.91-212 (1977) Ellis Horwood Ltd.
- 13) V. Arioli, P. Pallanza, S. Furesz, G. Carniti, *Arzneim.-Forsch.*, 17, 525 (1967); R. Pallanza, V. Arioli, S. Furesz, G. Bolzoni, *ibid.*, 17, 529 (1967); S. Furesz, R. Scotti, R. Pallanza, E. Mapelli, *ibid.*, 17, 534 (1967); S. Furesz, *Antibiot. Chemother.*, 16, 316 (1970)
- 14) レオナルド・マルジリ, カルミネ・レナート・バスカルチ, 日特開昭50-41,897;50-42,021 (1975)
- 15) 塚本悟郎, 相川法男, 田口雅裕, 日本薬学会第100年会, 東京, 講演要旨集, p.207 (1980)
- 16) G. Tsukamoto, N. Aikawa, M. Taguchi, *Chem. Lett.*, 1979, 1313
- 17) M. Taguchi, N. Aikawa, G. Tsukamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 2431 (1988)
- 18) P. Ferrari, G.G. Gallo, *Farmaco Ed. Sci.*, 30, 676 (1975)
- 19) N. Maggi, G.G. Gallo, P. Sensi, *Farmaco Ed. Sci.*, 22, 316 (1967)
- 20) アナクレト・ジアナントニオ, アルド・ファブルッチ, セルジオ・サツエルドチ, アレアンドラ・ソウツオ, 日特公昭47-23,303;昭47-44,757 (1972)
- 21) M. Taguchi, N. Aikawa, G. Tsukamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 4388 (1984)
- 22) E.L. Eliel, "Stereochemistry of Carbon Compounds" (1962) McGraw-Hill Book Company, Inc. [島村, 右田, 徳丸, 吉田訳, 炭素化合物の立体化学, p.295 (1965) 東京化学同人]
- 23) G. Tsukamoto, M. Taguchi, N. Aikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 28, 2309 (1980)
- 24) H. Mohrle, V. Scharf, *Pharmazie*, 33, 784 (1978)
- 25) 塚本悟郎, 相川法男, 田口雅裕, 内海 勇, 日特開昭56-16,487 (1981)
- 26) 相川法男, 田口雅裕, 塚本悟郎, 日本薬学会第101年会, 熊本, 講演要旨集, p.532 (1981)

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)