

トロポノイドおよび関連化合物の化学

The Chemistry of Troponoids and Related Compounds



阿部憲孝

山口大学大学院医学系研究科 (理学)
〒753-8512
山口市吉田 1677-1

Noritaka ABE
Graduate School of Medicine (Science),
Yamaguchi University
1677-1, Yoshida, Yamaguchi 753-8512, JAPAN

論文要旨：トロポノイド（とくにトロポロンおよびトロポロンに的を絞って）に関する基礎的な事項と最近の発展について、代表的な合成法、物性と機能性、および用途について解説する。アズレンと1-アザアズレンの代表的な合成法と性質および有用性についても簡単に述べる。

Abstract: Fundamental matters and recent progress of the chemistry of troponoids are reviewed. These include typical synthetic methods, properties, functionalities, and some uses (such as medicines, cosmetics, and liquid crystals) of tropones and tropolones. Syntheses and some uses of azulenes and 1-azaazulenes are also briefly described.

Key words: Tropone, Tropolone, Hinokitiol, Azulene, Azaazulene, Nonbenzenoid Aromatics

1 はじめに

トロポロン (2, 4, 6-シクロヘプタトリエノン) (1) やトロポロン (2-ヒドロキシ-2, 4, 6-シクロヘプタトリエノン) (2), アズレン (3) およびそれらの誘導体など7員環を有する化合物の化学は、スチピタチン酸 (4) やコルヒチン (5), ヒノキチオール (6) などの天然物の研究から始まっている (Fig. 1)。トロポロン (2) は、1946年に Dewar により命名され、1950年に野副を始めとする、日、英、米の4研究室で同時に合成がなされた。この7員環系の化学は、日本で野副のグループを中心に膨大な研究がなされ、理論化学の結果に導かれて、Hückel 則を満足させる芳香族化合物—非ベンゼン系芳香族化合物—として有機構造化学的視点から進展してきた。この7員環の化学から始まった非ベンゼン系芳香族化学は、最近では π -共役電子系の化学として、電気伝導性、磁性、光機能性などの追求に重点がおかれ、新規芳香族化学として発展している¹⁾。

本論文では、トロポノイド (ヘプタフルベン類は割愛

する) とアズレノイドの一部に焦点を絞って解説する。トロポノイドの化学について、Pietra が1979年に「Revival of Troponoid Chemistry」と標した²⁾が、その後の計算化学や測定装置の発展に伴いトロポノイド化学の見直しもなされ、また機能性の探究などから、近年さらに大きく発展している。トロポノイドやアズレノイドの化学については、多数の著書や総説²⁻²²⁾で詳細に論じられており、また、トロポノイドの合成法は高瀬により実験化学講座に詳しく述べられている²³⁾。詳細はそれらを参照していただき、本稿では最も基本的なことを簡略に説明・紹介するに留めるとともに、最近の動向についても若干触れるようにしたい。トロポノイドやアズレノイド化合物には有用物質が多く、薬、化粧品、光学材料等の機能性材料として広範に利用され、今後の発展の期待も大きい。これらの化合物の用途の一端についても紹介したい。また、著者が主として携わっている1-アザアズレンについても解説する。

2 トロポロンとトロポロン (トロポノイド) の化学

2.1 トロポロンの合成法と性質

トロポロンの合成法は様々な方法が報告されているが、

連絡者：阿部憲孝
E-mail: abe@yamaguchi-u.ac.jp

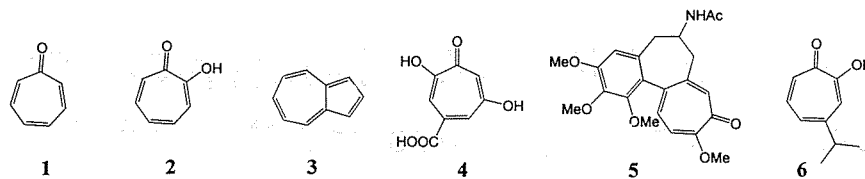


Fig. 1 Troponoid and Azulenoid Compounds.

その中で、トロピリデン (シクロヘプタトリエン) (7) の二酸化セレンによる酸化²⁴⁾、ジトロピルエーテル (8) の酸による不均化²⁵⁾、トリブロモシクロヘプタノン (9) の脱臭素化²⁶⁾ などが有用な合成法である。これらの方法は、誘導体の合成にも適用可能である。また、トロポン誘導体の有用な合成法としては、ハロケテンとシクロペンタジエンの縮環体 (10) の開環による方法²⁷⁾、1,3-ジブプロモケトンとプタジエン誘導体の反応により生成するシクロヘプテノン中間体 (11) の脱臭化水素による方法²⁸⁾ などがある。特異な反応を用いる方法として、アルコール存在下にトロピリデンを電極酸化する方法²⁹⁾ やジハロメチルシクロヘキサジエノン誘導体のトリブチルスズヒドリドによるラジカル還元³⁰⁾ なども有用であろう。主な合成法を Fig. 2 に示した。

トロポンは、当初は極性 6π 電子構造の共鳴構造をとり芳香族安定化すると考えられたが、理論的計算や各種測定結果から、共鳴安定化は小さく、ポリエノンの性質が強い化合物とされている。

トロポンは、古くから双極子モーメントが、 4.30 D ³¹⁾ または 4.17 D ³²⁾ と大きな値をとると報告され、また、*ab initio* (RHF/6-31 G*) 計算で 4.59 D の値が示されて

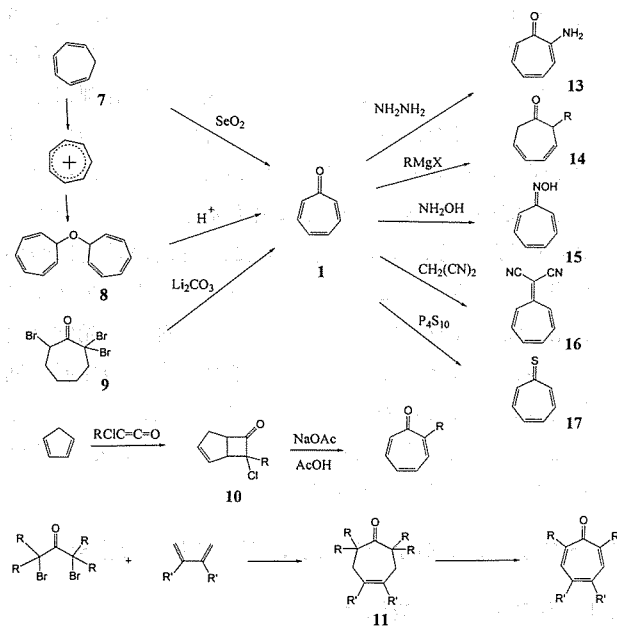


Fig. 2 Synthesis and Reactions of Tropones.

おり³³⁾、さらに、半経験的分子軌道法の MNDO, AM1 および PM3 や *ab initio* (RHF/6-31 G**) 計算などの分子軌道計算からも類似の結果が示された³⁴⁾ ことなどから、分極構造をとるとされていた。最近、町口により、ヘミハイドレートを含まない条件下で測定を行うと、双極子モーメントは 3.71 D となることが示され、また MP2/6-311 G**//RHF/6-311 G** を用いた計算では 3.758 D となり、これまでの結果は過大評価されていることが示され³⁵⁾、トロピリウムオキシド (1a) の共鳴寄与は小さいことが結論されている。しかしながら、トロポンが幾分か共鳴エネルギーを持つことは、相原により示されている³⁶⁾。NICS による計算の研究からは、トロポンの芳香族性は低い³⁷⁾ が、酸により容易にカルボニル酸素がプロトン化されてヒドロキシトロピリウムカチオン (12) となり (Fig. 3)、高い芳香族性を示すことが報告されている³⁸⁾。12 とトロポンの等量混合物は白色の結晶を生成し、この結晶は、IR スペクトルと分子軌道法による研究から、ほぼ対象な 3 中心の O-H-O 結合を持つ水素分子で橋かけしたトロポン 2 量体であることが示された³⁹⁾。

トロポンの ^1H NMR スペクトルでは、化学シフトからは若干の環電流が認められるが、結合定数からは明確な結合交替の存在が示唆され⁴⁰⁾、 -60°C での X 線結晶構造解析によって確認されている⁴¹⁾。

トロポンの反応で興味を持たれることは、求核試薬は、カルボニル炭素と反応するほかに、主に 2 位の炭素に反応が起こることである。反応生成物は、付加生成物を生じる時と、付加-脱離反応により結果的に置換生成物を生じる場合がある。主な反応を Fig. 2 に示した。

トロポンのカルボニル基はケトンとして反応し、ヒドラゾンやオキシム (15) を生成し、活性メチレンとは Knoevenagel 縮合反応する。また、五硫化リンとの反応によりトロポンチオン (17) を生成する。

トロポン誘導体の反応で興味を持たれることは、2 位

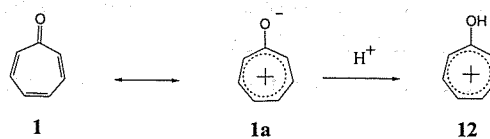


Fig. 3 Resonance of Troponone.

の置換基の違いにより、2位で反応が起こり *ipso* 置換体を与える場合と7位で反応が起こり *cine* 置換体⁴²⁾を与える場合、またノルカラジエン型中間体を経由して転位を起こす場合があり、これらの反応性についてはトロポノイドがカルボン酸誘導体と類似の性質を持つと考えることで理解される。一般に、2-アルコキシトロポンは *ipso* 置換が、2-ハロトロポンは *cine* 置換が優先し、2-トシルオキシトロポンは両者の競争的反応が生じやすい。反応の中間体として Meisenheimer 型錯体の存在が¹H NMR スペクトルで確認されている²⁾。最近の興味ある置換反応としては、NaOAc と NaI の存在下、DMF 中、2-クロロトロポンとアニリン誘導体との反応による2-アニリノトロポンの合成⁴³⁾、パラジウム触媒存在下の2-トリフラートロポンとアニリン誘導体との反応による2-アニリノトロポンの合成⁴⁴⁾、鈴木カップリングによる5-アールトトロポンの合成⁴⁵⁾、イオン液体中2-トシルオキシトロポンとリチウムハロゲン化物との反応による2-ハロトロポンの合成⁴⁶⁾などが挙げられる。

トロポンがポリエノンの性質を示すことから、付加環化反応は非常に興味深く多くの研究がなされてきた。熱や光、さらに高圧条件での検討がなされ、多彩な付加環化反応が生起することが報告されている。さらに、トロポンの金属錯体についても、 η^4 型配位体と η^5 型配位体の構造、安定性、反応性など多様な研究がなされている。これらについては、今回は割愛する。

2.2 トロポンの合成法と性質

序論でも述べたように、トロポロンは古く Dewar によって名付けられたもので、ヒドロキシトロポンの別名であり、水酸基の置換位置により、2-, 3-, 4-ヒドロキシトロポ (α -, β -, γ -トロポロン) の3種の異性体が存在し、一般に α -ヒドロキシトロポンをトロポロンと呼んでいる。ヒノキチオールはトロポロンの β 位でのイソプロピル置換体であり、イソプロピルトロポロンも α -, β -, γ -位の3種類の異性体を持ち、 α -, β -, γ -ツヤプリシンと呼ばれ、 β -ツヤプリシンがヒノキチオールと同一物である。また、ヒノキチオールの側鎖が不飽和となった化合物が β -ドラブリンである。

トロポロンの合成法も様々に報告されているが、有用な方法 (Fig. 4) は、2-アミノトロポ (13) のアルカリ加水分解^{47, 23)} とシクロペンタジエンとジクロロケテンの付加体 (18) の開環-加水分解による方法⁴⁸⁾ である。

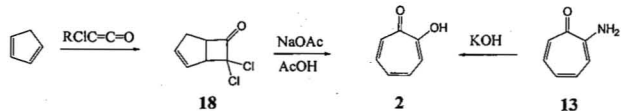


Fig. 4 Synthesis and Reactions of Tropolones.

後者は、各種置換基を有するトロポロン合成にも広く適用できる。また、反応後抽出液をスルホニル化剤で処理することにより、有用な2-スルホニルオキシトロポンを容易に合成できる⁴⁹⁾。

トロポロンの構造は、X線結晶構造解析の結果から、ほぼ平面で、若干の結合交替を持っており、イオン性共鳴寄与により大きな芳香族性を持っていることが示された⁵⁰⁾。興味あることに水素結合は枝分かれした形をとっており、分子内水素結合と2量体としての分子間水素結合の両方の性質を持つことが示されている⁵⁰⁾。

¹H NMR スペクトルおよび¹³C NMR スペクトルの測定からは、溶液中では分子内水素結合によって互変異性体の速い平衡にあると推定された⁵¹⁾。2-アセトキシトロポンでは、[1,9]-シグマトロピー転位による速い平衡が成立していることが示された⁵²⁾。

近年、単量体のトロポロンの振動スペクトルの詳細な解析がなされ、アルゴンと窒素のマトリックス中でのIRスペクトルの測定値と、(B3LYP)/6-31++G** および (MP2)/6-31+G* を用いてのDFT計算とはよい一致を示していることが報告された⁵³⁾。

トロポロン類はカルボニル基と水酸基を持つことから、両性物質であり、酸中ではジヒドロキシトロピリウムイオン (19) となり、一方、アルカリとの作用で塩を与える。とくに、一価のアルカリ金属とは安定な1:1塩を形成する。また、多価金属イオンとキレート化合物を生成する (Fig. 5)。

トロポロンは、かなりの芳香族性を有しており、またその構造から、一方で β -ジケトンのエノール型のピニローグと見なされ、他方、カルボン酸のピニローグとも見なすことができ、特徴ある反応性が認められる。トロポロンは 6π カチオン系の芳香族化合物と考えられるが、水酸基の電子供与性により、ハロゲン化、スルホン化、ホルミル化、ニトロ化、ニトロソ化、アゾカップリング等の典型的な求電子置換反応を受ける。一般には5位置換体が生成するが、臭素化では3位置換体と3,7位への二置換体が得られる。トロポロンが β -ジケトンのエノール型ピニローグ類似であることから、金属塩を用いる反応では錯体を形成して、反応が進行しないことが多い。また、濃硫酸のような強酸ではジヒドロキシトロピリウムイオン (19) を形成するためにスルホン化は進行

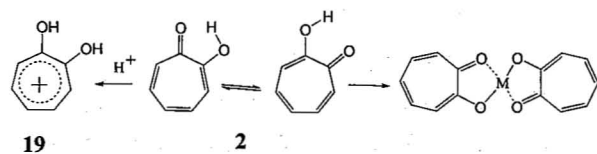


Fig. 5 Resonance and Tautomerism of Tropolone.

しない。

トロポロンと同様に、興味ある付加環化反応の研究がなされ、また金属錯体についても多様な研究がなされているが、これらについては、今回は割愛する。

2.3 トロポロン、トロポロン類の機能性と用途

トロポノイドの研究はスチピタチン酸 (4) やコルヒチン (5)、ヒノキチオール (6) 等に端緒を發しており、当初からこれらの化合物の生物活性に興味を持たれてきた。実際、トロポロンやヒノキチオールは強い抗菌活性⁵⁴⁾ や殺菌作用⁵⁵⁾ を持ち、また抗腫瘍性を示す⁵⁶⁾。その一方、動物への毒性が低いことも知られている⁵⁷⁾。最近、ヒノキチオールが紫外線によるダメージを防ぎ⁵⁸⁾、これはトロポロン誘導体が活性酸素の除去に効果があることによると報告されている⁵⁹⁾。また、トロポロンの植物の成長阻害作用の研究もなされた⁶⁰⁾。これらのことから、トロポロンやヒノキチオールそのものの利用とともに、多数の誘導体が合成され、医薬品としての利用や抗菌性を利用しての化粧品等への応用例が多く、膨大な特許も公開されているが、一部について述べる。医薬品としては、抗菌剤や殺菌剤としての応用⁶¹⁾、皮膚外用薬⁶²⁾、12-リポキシナーゼ阻害剤⁶³⁾、口腔疾患治療剤⁶⁴⁾、尿失禁治療薬⁶⁵⁾、虚血性疾患治療薬⁶⁶⁾ などがある。抗菌性を利用して、HPAI 家畜敷料⁶⁷⁾、食鶏肉の殺菌⁶⁸⁾、鮮度保持剤⁶⁹⁾ などにも用いられている。また、塗料⁷⁰⁾、インクジェット記録用シート⁷¹⁾ や樹脂の抗菌剤⁷²⁾ としても利用されている。さらには、白蟻防除⁷³⁾ やミミズ駆除⁷⁴⁾ にも用いられる。化粧品類としては、美白剤⁷⁵⁾、育毛剤⁷⁶⁾、パーマメントウエーブ用剤⁷⁷⁾ などがある。また、トロポロンがキレートを生成することを利用して、インジウム 111-トロポロン錯体を血球や血小板細胞などのラベルに用いる⁷⁸⁾ など、適用例は多い。

その他の機能性に着目したものとして、液晶としての利用⁷⁹⁾ があり、またクラウンエーテルなどと結合したトロポロン類は金属イオンの輸送可能であり⁸⁰⁾、水銀除去剤やハロゲン化銀溶剤⁸¹⁾ としても用いられる。

実用に供するために、トロポロン類の安定な乳化組成物や粉状組成物の作成法、気化方法、徐法性の改良、水溶性の改良、マイクロカプセル化、多孔質粒子への吸着、金属複合体の作成など、目的に応じて様々な製品化への工夫がなされている。

3 アズレン (アズレノイド) の化学

3.1 アズレンの合成法と性質

アズレンはナフタレンの異性体でありながら美しい青色を示すなど、特異な性質から多くの研究がなされてきた。本稿では、代表的な合成法と反応に触れるに留め、

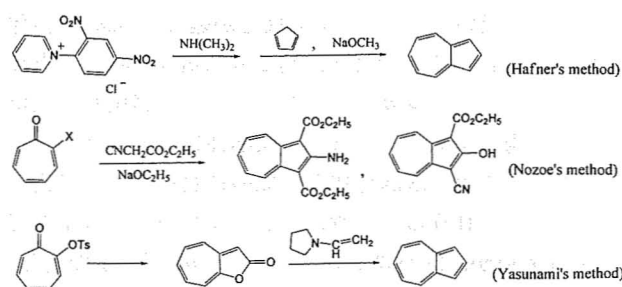


Fig. 6 Synthetic Methods of Azulenes.

物性や各種スペクトルによる解析については割愛する。詳しくは序論であげた総説類を参照していただきたい。

アズレンの合成法としては、Hafnerによる方法⁸²⁾、野副らによる方法⁸³⁾、高瀬・安並による方法⁸⁴⁾ がとくに有用である (Fig. 6)。

アズレン環は高い分極構造の寄与を有し (双極子モーメントは 1.08 D)、ベンゼン環に比べて小さいながら芳香族性を示す。その 1, 3 位はハロゲン化、ニトロ化、スルホン化、Vilsmeier-Haack ホルミル化などの求電子置換反応を受けやすく、4, 6, 8 位は有機リチウム試薬⁸⁵⁾ や Grignard 試薬などによる求核付加反応⁸⁶⁾ を受けやすい。また 2-, 4-, および 6-ハロゲン体などは容易に求核置換反応を受ける。これまで、2 位や 6 位への有用なアルキル置換基の導入法は少なかったが、最近、鈴木反応の適用など遷移金属触媒を用いた反応⁸⁷⁾ やアズレニルリチウムの合成法⁸⁸⁾ が開発されるなど、アズレン誘導体の合成法が飛躍的に発展している。

3.2 アズレン類の機能性と用途

グアイアク樹からグアイアズレンが、カミツレ油やニガヨモギからカマアズレンが精油成分として得られたことなどから、初期からアズレン誘導体はその生物活性に注目され、抗炎症・解熱作用⁸⁹⁾ や抗アナフィラキシー作用⁹⁰⁾、抗腫瘍性⁹¹⁾ などが認められていた。したがって、医薬品としての適用例が多い。グアイアズレンやそのスルホン酸塩などがとくに利用度が高く、抗潰瘍剤⁹²⁾、アラキドン酸代謝物起因疾患の治療剤⁹³⁾、糖尿病治療剤⁹⁴⁾、ピロリ菌の殺菌⁹⁵⁾、点眼剤、うがい薬、化粧品、抗ヒスタミン剤など様々に用いられている。

アズレン環は HOMO-LUMO ギャップが小さく、また高いイオン状態の安定化を示すことなどから、近年、色素や有機機能材料の開発を目指した研究が増えてきている⁹⁶⁾。とくに興味を持って開発されている分野は、液晶⁹⁷⁾、EL 素子⁹⁸⁾、電荷移動材料⁹⁹⁾、光学記録媒体¹⁰⁰⁾、電子写真感光体¹⁰¹⁾ などがある

4 アザアズレンの化学

4.1 アザアズレンの合成と性質

ナフタレンの炭素を窒素に置き換えたキノリンが複素環化合物として特異な性質を有し一大分野を築いているように、アズレンとアザアズレンの間でも同様の関係が成り立ち、アザアズレンの化学も興味ある分野をなしている¹⁰²⁾。中でも、アズレンの最も電子密度の高い1位を窒素で置き換えた1-アザアズレンは他のアザアズレンに比して安定であり、様々な反応や物性が調べられている。

1-アザアズレンの有用な合成法 (Fig. 7) は、古くは野副によるアミノトロポンからの合成法¹⁰³⁾ が知られているが、最近、新田らによるイミノホスホランを用いる方法¹⁰⁴⁾、奈良坂らによる方法¹⁰⁵⁾、小中原らによる方法¹⁰⁶⁾ などが相次いで提出され、この分野に大きな発展をもたらしている。

1-アザアズレンはアズレンよりも分極が大きく (双極子モーメントは 3.05 D)、アズレンよりも付加反応を受けやすく、特徴ある拡張双極性付加環化反応により縮合多環複素環化合物を生成する。アズレンと同様に、3位は求電子置換反応を受け、2位や7員環部のハロゲンは求核置換反応を受ける。3位のハロゲンは置換を受けなかったが、最近、鈴木反応、根岸反応、菌頭反応¹⁰⁷⁾ などの検討がなされ、有用な置換体の合成がなされている。

4.2 アザアズレン類の機能性と用途

アザアズレン誘導体もアズレンと同様にその生物活性に注目され、抗炎症作用¹⁰⁸⁾ や抗アレルギー作用¹⁰⁹⁾、抗腫瘍性¹¹⁰⁾ などが認められることから、医薬品としての検討がなされている。また抗菌作用・殺菌作用があることから農薬などの研究もなされている。

アザアズレンやそのカチオン体が高い電子移動性を有することから、光学記録媒体や電子写真材料などへの活用も行われている。

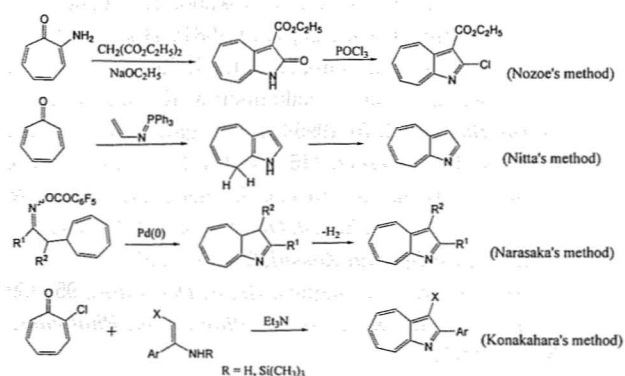


Fig. 7 Synthetic Methods of 1-Azaazulenes.

5 おわりに

トロポノイドやアズレノイドの研究は、日本の研究者が中心となり世界的に発展した分野であり、天然物としての研究から、物性の研究、そして近年は機能性の探究へとその対象と方法論を移しながら発展を続けている。今後のさらなる展開が期待される場所である。

本論文は小論でもあり、意を尽くしていないところや著者の誤解によることもあると思われるがご容赦をお願いしたい。

文 献

- 1) 簡単な解説として、「芳香族化学の新展開」化学と工業, 42 (6), 987-1035 (1989); 「共役電子系の化学—その新しい挑戦」化学と工業, 52 (5), 577-97 (1999).
- 2) F. Pietra, *Acc. Chem. Res.*, 12, 132 (1979).
- 3) T. Nozoe, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, 13, 232, Springer (1956).
- 4) P.L. Pauson, *Chem. Rev.*, 55, 9 (1955).
- 5) 野副鉄男, 有化協誌, 15, 497 (1956).
- 6) W. von Doering, *Theoretical Organic Chemistry, Kekulé Symposium*, Butterworths Sci. Publ. p. 35 (1958).
- 7) *Non-benzenoid Aromatic Compounds*, (D. Ginsburg edn.), Interscience (1959).
- 8) 野副鉄男ほか, 大有機化学, 小竹無二雄編, 13巻, 朝倉書店 (1960).
- 9) T. Nozoe, *Progress in Organic Chemistry*, (J.W. Cook edn.), 5, 132 (1961).
- 10) 村田一郎, 解説理論有機化学, 化学増刊, 21, 135 (1965).
- 11) D. Lloyd, *Carbocyclic Non-benzenoid Aromatic Compounds*, Elsevier (1966).
- 12) T. Nozoe, *Pure Appl. Chem.*, 28, 239 (1971).
- 13) T. Nozoe & I. Murata, *MTP Internat. Rev. Science, Vol. 3, Aromatic Compounds*, (H. Zollinger edn.), Butterworths, p. 201 (1972).
- 14) F. Pietra, *Chem. Rev.*, 73, 293 (1973).
- 15) 村田一郎, 理論有機化学 (構造編), 中川正澄編, p. 238, 化学同人 (1974).
- 16) W.J. le Noble, *Highlights of Organic Chemistry*, M. Dekker Inc., p. 301 (1974).
- 17) T. Nozoe & I. Murata, *Internat. Rev. Science, Series Two, Vol. 3, Aromatic Compounds*, (H. Zollinger edn.), Butterworths (1976).
- 18) 北原喜男, 浅尾豊信, 小田雅司, 新しい芳香族系の化学, 化学総説 15 (日本化学会) 伊東他編, 東京大学出版会, p. 82 (1977).
- 19) W.E. Truce & B.D. Dean, *Heterocycles*, 18, 343 (1982).
- 20) D. Lloyd, *Studies in Organic Chemistry 16: Non-benzenoid Conjugated Carbocyclic Compounds*, Elsevier (1984).
- 21) *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie*, 4th edn., Georg Thieme, Vol. V, Part 2 c (1985).
- 22) G. Fischer, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 64, 81 (1995); *Adv.*

- Heterocycl. Chem.*, 66, 81 (1996).
- 23) 高瀬嘉平, 新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応 [II], 向井利夫編, 丸善, p.901 (1977).
 - 24) G. Sunagawa, N. Soma, H. Nakano & Y. Matsumoto, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, 81, 1792, (1961); P. Radlick, *J. Org. Chem.*, 29, 960 (1964).
 - 25) T. Ikemi, T. Nozoe & H. Sugiyama, *Chem. Ind.*, 932 (1960); 野副鉄男, 池見敏明, 特公昭 37-016266(1962); A. P. ter Borg, R. van Helden, A.F. Bickel, W. Renold & A.S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta*, 43, 457 (1960); T. Machiguchi, *Synth. Commun.*, 12, 1021 (1982); I.D. Reingold & L.J. DiNardo, *J. Org. Chem.*, 47, 3545 (1982).
 - 26) G. Jones, *J. Chem. Soc., C*, 1230 (1970).
 - 27) W.T. Brady & J.P. Hieble, *Tetrahedron Lett.*, 3205 (1970); W.T. Brady & J.P. Hieble, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 4278 (1972).
 - 28) N. Noyori, S. Makino & H. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 1272 (1971); H. Tanaka, Y. Hayakawa, S. Makino & R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 1778 (1978).
 - 29) 庄野達哉, 野副鉄男, 柏村成史, 前川博文, 特願平 1-261345(1989); T. Shono, T. Nozoe, H. Maekawa, Y. Yamaguchi, S. Kanetaka, H. Masuda, T. Okada & S. Kashimura, *Tetrahedron*, 47, 593 (1991).
 - 30) M. Barbier, D.H.R. Barton, M. Devys & R.S. Topgi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 743 (1984); M. Barbier, D.H.R. Barton, M. Devys & R.S. Topgi, *Tetrahedron*, 43, 5031 (1987).
 - 31) A.D. Giacomo & C.P. Smyth, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 4411, (1952).
 - 32) Y. Kurita, S. Seto, T. Nozoe & M. Kubo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 26, 272 (1953).
 - 33) L.R. Redington, S.A. Latimer & C.W. Bock, *J. Phys. Chem.*, 94, 163 (1990).
 - 34) A.N. Pankratov, *Chem. Natur. Compd.*, 39, 553 (2003); A.N. Pankratov, *J. Serb. Chem. Soc.*, 65, 1 (2000).
 - 35) T. Minato, S. Yamabe, T. Hasegawa & T. Machiguchi, *Tetrahedron*, 51, 2507 (1995).
 - 36) J. Aihara, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 2750 (1976); T. Kurihara, S. Ishikawa, T. Nozoe & J. Aihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 63, 2531 (1990).
 - 37) R.W. Havenith, P.W. Foler & E. Steiner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 502 (2002).
 - 38) A. Ariafard & Z. Lin, *J. Organometal. Chem.*, 691, 4545 (2006).
 - 39) K.M. Harmon, B. Armstrong & E. Nikolla, *J. Mol. Struct.*, 691, 211 (2004).
 - 40) D.J. Bertelli, T.G. Andrews & P.O. Crews, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 5286 (1969).
 - 41) M.J. Barrow, O.S. Mills & G. Filippini, *Chem. Commun.*, 66 (1973).
 - 42) J. Suwiński & K. Świerczec, *Tetrahedron*, 57, 1639 (2001).
 - 43) T. Amano, K. Yoshikawa, J. Sawada & M. Sasajima, *Ger. Offen.*, DE 2912032 (1980).
 - 44) F.A. Hicks & M. Brookhart, *Org. Lett.*, 2, 219 (2000).
 - 45) J. Potenziano, R. Spitale & M.E. Janik, *Synth. Commun.*, 35, 2005 (2005).
 - 46) M. Cavazza & F. Pietra, *Tetrahedron Lett.*, 45, 3633 (2004).
 - 47) T. Nozoe, T. Mukai, J. Minegishi & T. Fujisawa, *Sci. Rept. Tohoku Univ., Ser. I*, 37, 388 (1953).
 - 48) H.C. Stevens, D.A. Reich, D.R. Brandt, K.R. Fountain & E.J. Gaughan, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5257 (1965); T. Asao, T. Machiguchi, Y. Kitamura & Y. Kitahara, *Chem. Commun.*, 89 (1970); P.D. Bartlett & T. Ando, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 7518 (1970); T. Asao, T. Machiguchi & Y. Kitahara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 43, 2662 (1970); K. Tanaka & A. Yoshikoshi, *Tetrahedron*, 27, 4889 (1971); 長門康浩, 清水克也, 特開 2003-300924 (2003); 石田賢哉, 藤原光彦, 平野弘剛, 特開 2004-285028 (2004).
 - 49) 詫摩勇樹, 岡本 謙, 瑞穂右二, 特開平 11-1465 (1999); 詫摩勇樹, 岡本 謙, 瑞穂右二, 特開平 11-60550 (1999).
 - 50) H. Shimanouchi & Y. Sasada, *Tetrahedron Lett.*, 2421 (1970); H. Shimanouchi & Y. Sasada, *Acta Cryst.*, B 29, 81 (1973).
 - 51) M.J. Cook & E.J. Forbes, *Tetrahedron*, 24, 4501 (1968); L. Weiler, *Can. J. Chem.*, 50, 1975 (1972).
 - 52) H. Takeshita, A. Mori, H. Watanabe, T. Kusaba, S. Sugiyama & M. Kodama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 60, 4335 (1987).
 - 53) H. Rostkowska, L. Lapinski, M.J. Nowak & L. Adamowicz, *Internat. J. Quant. Chem.*, 90, 1163 (2002).
 - 54) C.M. Southam, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 161, 391 (1946); B.J. Kamp, *Wood and Fiber Science*, 18, 421, (1986); T.J. Trust, *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, 7, 500 (1975); T.J. Trust & K.H. Bartlett, *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, 8, 381 (1975); N.A. Saleh, A. Zwiefak, M. Mordarski & G. Pulverer, *Zentralblatt fur Bakteriologie, Mikrobiologie, & Hygiene. Ser. A, Med. Microbiol., Infect. Diseases, Virol., Parasitol.*, 270, 160 (1988).
 - 55) T.J. Trust & R.W. Coombs, *Can. J. Microbiol.*, 19, 1341 (1973); K. Osawa, T. Matsumoto, T. Maruyama, T. Takiguchi, K. Okuda & I. Takazoe, *Bull. Tokyo Dent. Coll.*, 31, 17 (1990); M. Baya, P. Souloganga, E. Gelhaya & P. Gerardin, *Pest Management Science*, 57, 833 (2001).
 - 56) Y. Inamori, H. Tsujibo, H. Ohishi, F. Ishii, M. Mizugaki, H. Aso & N. Ishida, *Biol. Pharm. Bull.*, 16, 521 (1993); M. Yamato, K. Hashigaki, N. Kokubo, T. Tsuruo & T. Tashiro, *J. Med. Chem.*, 27, 1749 (1984), および同グループの一連の報告; N. Muto, A. Dota, T. Tanaka, N. Itoho, M. Okabe, A. Inada, T. Nakanishi & K. Tanaka, *Biol. Pharm. Bull.*, 18, 1576 (1995); Y. Nakagawa & K. Tayama, *Chemico-Biol. Interact.* 116, 45 (1998); D. Mesa-siverio, A. Estevez-braun, A.G. Ravelo, G. Angel, J.R. Murguia & A. Rodriguez-afonso, *Eur. J. Org. Chem.*, 4243 (2003).
 - 57) S. Ri, *Niigata Igakkai Zasshi*, 65, 566 (1951).
 - 58) A. Woodcock & I.A. Magnus, *Br. J. Dermatol.*, 95, 459 (1976); K. Danno & T. Horino, *Photochem. Photobiol.*, 45, 683 (1987).
 - 59) Y. Arima, A. Hatanaka, S. Tsukihara, K. Fujimoto, K.

- Fukuda & H. Sakurai, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 1881 (1997).
- 60) Y. Inamori, K. Nishiguchi, N. Matsuo, H. Tsujibo, K. Baba & N. Ishida, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2378 (1991).
- 61) マイケル・ロバート バーバカイン, 特表平 8-504205 (1996); 飯沼和三, 寺崎 哲, 吉中信二, 特開平 6-279271 (1994); 斎藤吉信, 田中昌仁, 特開 2006-1911 (2006); 清水克也, 特開 2001-131193 (2001).
- 62) 西山敏夫, 岩本 中, 特開平 5-262635 (1993); 古谷和久, 松浦洋一, 高原純夫, 特開 2002-371039 (2002).
- 63) 山本尚三, 野出 學ら, 再公特 WO 01-089504 (2001).
- 64) ポーリー・チュー・パン, メアリー・ベス・フィネガンら, 特表 2005-537294 (2005); 小島信雄, 小野富士夫, 特開 2002-3354 (2002); 小島信雄, 特開 2002-3355 (2002).
- 65) 古賀一郎, 成田和久, 岡田 敦, 再公特 WO 99-00366; 古賀一郎, 山崎弘子, 松本真一, 松本徹也, 再公特 WO 2003-097060 (2003).
- 66) 伊藤徳家, 国原峯男ら, 特許第 2512656 号 (1996).
- 67) 伊藤隼夫, 伊藤加織ら, 特開 2006-158361 (2006).
- 68) 森田泰弘, 浦かおりら, 特開 2004-267132 (2004).
- 69) 嵯峨孝一, 今井貴宏, 竹森信一, 特開 6-90661 (1994).
- 70) 清水克也, 山本伸一, 特開 2001-302980 (2001).
- 71) 妹尾季明, 梶原明敏, 特開 2003-251918 (2003).
- 72) 石井 亮, 鈴木三男ら, 特開 2004-18661 (2004).
- 73) 山下茂治, 特許第 3868992 号 (2006).
- 74) 高橋日出彦, 波羅 進, 特開平 7-238002 (1995).
- 75) 清水克也, 山本伸一, 特開 2002-47123 (2002); 清水克也, 山本伸一, 特開 2002-47167 (2002); 清水克也, 特開 2003-73250 (2003); 石川敬治, 久保秀一, 真弓 健, 筒井晃一, 特開 2004-123709 (2004).
- 76) リュック グルルーアン, アンリ サマン, 特開 2005-139184 (2005); 清水克也, 山本伸一, 特開 2002-47145 (2002); 古谷 力, 松浦洋一, 高原純夫, 特開 2003-201264 (2003).
- 77) 久保早苗, 中村文昭, 特開昭 59-84809 (1984); 久保早苗, 中村文昭, 斎藤雅昭, 阿部慎太郎, 特開昭 59-84810 (1984).
- 78) S.H. Saverymuttu, M.E. Crofton, A.M. Peters & J.P. Lavender, *Clinical Radiology*, **34**, 593 (1983).
- 79) 森 章, 竹下 斉, 有合化協誌, **53**, 197 (1995); 竹下 斉, 森 章, 特開 5-208941 (1993); 竹下 斉, 森 章, 特開 6-25097 (1994) など; E. Yamamoto, K. Kubo, A. Mori & S. Ujiie, *Chem. Lett.*, **100** (2002).
- 80) K. Kubo, J. Kubo, C. Kaminaga & T. Sakurai, *Talanta*, **45**, 963 (1998); E. Yamamoto, K. Kubo & A. Mori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 627 (2003).
- 81) 森 章, 竹下 斉, 小島哲郎, 特開平 5-294958 (1993).
- 82) K. Hafner & H. Kaiser, *Org. Synth. Coll. Vol. V*, 1088 (1973).
- 83) 野副鉄男, 瀬戸秀一, 高瀬嘉平, 松村進午, 中沢知男, 日化誌, **86**, 346 (1965).
- 84) 高瀬嘉平, 安並正文, 有合化協誌, **39**, 1172 (1981).
- 85) K. Hafner & H. Weldes, *Liebigs Ann. Chem.*, **606**, 90 (1957).
- 86) N. Abe, T. Morita & K. Takase, *Tetrahedron Lett.*, **3883** (1973); T. Morita, N. Abe & K. Takase, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 3063 (2000).
- 87) K. Kurotobi, H. Tabata, M. Miyauchi, T. Murafuji & Y. Sugihara, *Synthesis*, 1013 (2002); K. Kurotobi, M. Miyauchi, K. Takamura, T. Murafuji & Y. Sugihara, *Eur. J. Org. Chem.*, 3663 (2003); S. Ito, T. Terazono *et al.*, *Tetrahedron*, **60**, 5357 (2004).
- 88) K. Kurotobi, H. Tabata *et al.*, *Synthesis*, **30** (2003); S. Ito, T. Kubota, N. Mori *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 2891 (2004).
- 89) A. Herz, *Arzneimittel-Forschung*, **3**, 253 (1953); P. Stern & R. Milin, *Arzneimittel-Forschung*, **6**, 445 (1956); H. Yamasaki, S. Irino *et al.*, *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **54**, 362 (1958); Uda, *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **56**, 930 (1960).
- 90) T. Uda, *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **54**, 930 (1958).
- 91) S. Okabe, K. Takeuchi, K. Honda & K. Takagi, *Pharmacometrics*, **9**, 31 (1975); T. Yanagisawa, S. Wakabayashi, T. Tomiyama, M. Yasunami & K. Takase, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 641 (1988); S. Mochizuka, M. Matsumoto, S. Wakabayashi *et al.*, *J. Gastroenterol.*, **31**, 785 (1996).
- 92) M. Yasunami, T. Tomiyama, A. Tomiyama & T. Yanagisawa, EP 0147915; 富山 剛, 富山 格, 柳沢 隆, 高瀬嘉平, 安並正文, 特開昭 61-180761 (1986).
- 93) 富山 剛, 富山 格ら, 特開平 5-86016 (1993); 富山 剛, 富山 格ら, 特開平 5-132420 (1993); 富山 剛, 富山 格ら, 特開平 5-246979 (1993).
- 94) 富山 泰, 野田 淳ら, 再公特 WO 2004-013118 (2004).
- 95) 富山 泰, 宮沢紗貴ら, 特開 2004-217602 (2004).
- 96) 伊東俊司, 森田 昇, 久保貴弘, 有合化協誌, **62**, 766 (2004).
- 97) K. Praefcke & D. Schmidt, *Z. Naturforsch.*, **36 b**, 375 (1981); R. Brettle, D.A. Dunmur, S. Estdale & C.M. Marson, *J. Mater. Chem.*, **3**, 327 (1993).
- 98) M. Oda, N.C. Thanh *et al.*, *Chem. Lett.*, **34**, 754 (2005); 猪飼正道, 梶岡孝則ら, 特開 2006-96772 (2006); チェン チャン ピン, 特表 2006-506824 (2006).
- 99) ルイーズ ダイアン・ファランドら, 特開 2003-261481 (2003).
- 100) 浅尾豊信, 前田修一ら, 特開平 6-32726 (1994).
- 101) 水田泰史, 辻田充司ら, 特開平 5-105648 (1993); 水田泰史, 辻田充司ら, 特開平 5-105652 (1993).
- 102) 総説として, T. Nishiwaki & N. Abe, *Heterocycles*, **15**, 547 (1981); N. Abe, *Recent Res. Devel. Org. Bioorg. Chem.*, **4**, 17 (2001); N. Abe, *Trends in Heterocycl. Chem.*, **7**, 25 (2001); 木村 勝, 有合化協誌, **39**, 690 (1981); 木村 勝, 有機機能化学 第2版, 三共出版, p 107 (1989).
- 103) T. Nozoe, S. Seto, S. Matsumura & T. Terasawa, *Chem. Ind.*, 1356 (1954).
- 104) M. Nitta, Y. Iino, E. Hara & T. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 51 (1989).
- 105) S. Chiba, M. Kitamura, O. Saku & K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **77**, 785 (2004).
- 106) N. Sakai, N. Hattori, N. Tomizawa, N. Abe & T. Konakahara, *Heterocycles*, **65**, 2799 (2005).

- 107) N. Abe, H. Harada, Y. Imachi, H. Fujii, A. Kakehi & M. Shiro, *Heterocycles*, 72, 459 (2007).
- 108) 野副鉄男, 瀬戸秀一ら, 特公昭 32-2217 (1957).
- 109) M. Nagahara, J. Nakano, M. Miura, T. Nakamura & K. Uchida, *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 2491 (1994).
- 110) 石川 勉, 税本敦也, 特開平 11-255746 (1999).