

# 有機分子触媒による 直接的交差アルドール反応 - 抗エイズ薬共通中間体の 実用的製造法の開発 -

住友化学(株) 精密化学品研究所  
池本 哲哉  
渡邊 要介

## Process Development of a Key Building Block for Anti-AIDS Drugs by Organocatalyzed Enantioselective Direct Cross-Aldol Reaction

Sumitomo Chemical Co., Ltd.  
Fine Chemicals Research Laboratory  
Tetsuya IKEMOTO  
Yosuke WATANABE

We have been trying to apply environmentally benign organocatalysts to the synthesis of various kinds of pharmaceutical compounds. We herein report a practical synthesis of (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol (BFOL), a key building block for HIV protease inhibitors. The route is based on an enantioselective proline catalyzed direct cross-aldol reaction between aldehydes.

### はじめに

2000年、List、Barbasらによって、プロリンを用いる分子間の直接的不斉アルドール反応が報告されて以来<sup>1)</sup>、金属を含まない有機分子触媒が注目を集めるようになってきている<sup>2)-6)</sup>。我々は、当初よりこの有機分子触媒に着目し、医薬化学品の効率的な合成法へ応用展開を図ってきた<sup>7), 8)</sup>。今回、安価で環境にもやさしいL-プロリンを有機分子触媒として用いた直接的不斉交差アルドール反応を鍵反応に利用することにより、抗エイズ薬の共通中間体 (3*R*,3*aS*,6*aR*)-ヘキサヒドロフロ[2,3-*b*]フラン-3-オール(略称: BFOL) (Fig. 1)の実用的な製造法を開発した<sup>9)</sup>ので紹介する。

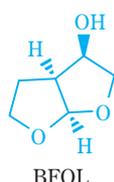


Fig. 1 Chemical Structure of BFOL

### 抗エイズ薬中間体「(3*R*,3*aS*,6*aR*)-ヘキサヒドロフ ロ[2,3-*b*]フラン-3-オール(BFOL)」の合成研究

#### 1. 開発の経緯

(3*R*,3*aS*,6*aR*)-ヘキサヒドロフロ[2,3-*b*]フラン-3-イル基は、2000年ごろから、次世代型HIVプロテアーゼインヒビター中の部分骨格に、しばしば見られるようになり<sup>10)-14)</sup>、その特徴的な骨格に対して興味を覚えた。本中間体は3つの不斉中心を有し、合成は容易ではないことが予想されたが、調査してみると、やはり当時知られていた合成法は、工業的な製造法とは言い難いものであった。そこで、工業的に安価に製造することができれば、大きなビジネスチャンスが生まれると考え、研究に着手することにした。

#### 2. 既知合成法の紹介

研究開始時には、(1)、(2)、(5)の方法が知られているのみであったが、その後、様々な合成法が報告されているので、これまで学術文献に報告された合成法を、最近の報告も含めて以下に紹介する。

(1) Ghoshらの方法(i)<sup>15)</sup> (Fig. 2)

酵素による速度論的光学分割法である。ラセミ体の合成は、比較的短工程であり、少量の合成としては優れた方法であるが、ラジカル環化、オゾン酸化などを含み、大量合成には適さない。

(2) Ghoshらの方法(ii)<sup>16)</sup> (Fig. 3)

非天然のD-リンゴ酸エチルを出発物質にするキラルプール法である。工程が長い上、LDA, LiAlH<sub>4</sub>など、高価な試剤を使用している。オゾン酸化も含まれる。

(3) Ghoshらの方法(iii)<sup>17)</sup> (Fig. 4)

酵素による速度論的光学分割法で得られる(S)-1-(ベンジルオキシ)-3-ブテン-2-オールを原料にして、Grubbs触媒によるオレフィンメタセシスや、光ラジカル付加反応を経て合成する方法である。学術的には興味ある製法である。

(4) Ghoshらの方法(iv)<sup>18)</sup> (Fig. 5)

不斉補助基を利用した、ジアステレオ選択的なチタンアルドール反応を鍵反応とする方法である。Swern酸化、オゾン酸化を含み、量論的に必要な不斉補助基も高価である。

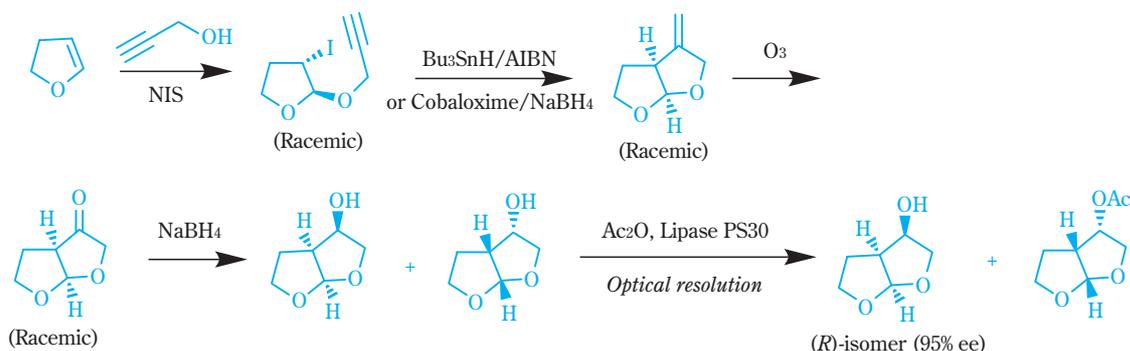


Fig. 2 Synthetic method by Ghosh's group (i)

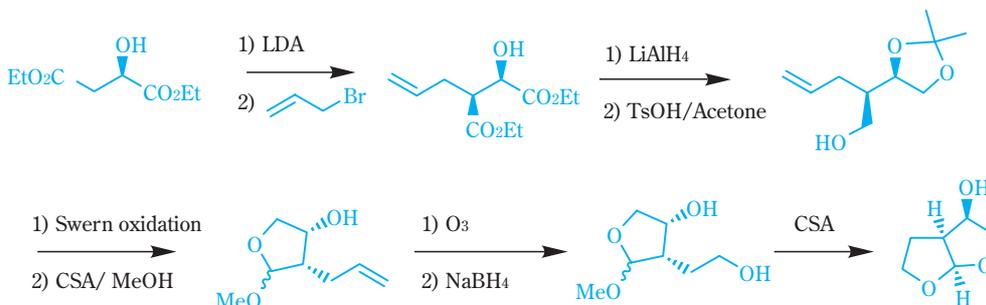


Fig. 3 Synthetic method by Ghosh's group (ii)

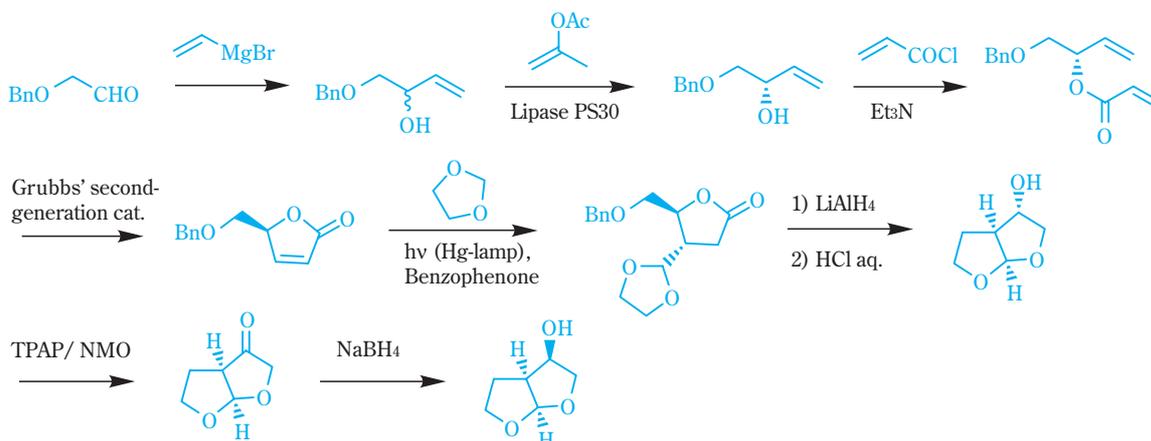


Fig. 4 Synthetic method by Ghosh's group (iii)

(5) Uchiyama らの方法<sup>19)</sup> (Fig. 6)

学術的に興味ある反応であるが、有機セレン化合物を使用しており、工業製法としては適さない。

(6) Quaedflieg らの方法<sup>20)</sup> (Fig. 7)

L-アスコルビン酸から誘導できる (S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-カルバルデヒドを出発原料とするキラルプールの法である。魅力的な製法であるが、工

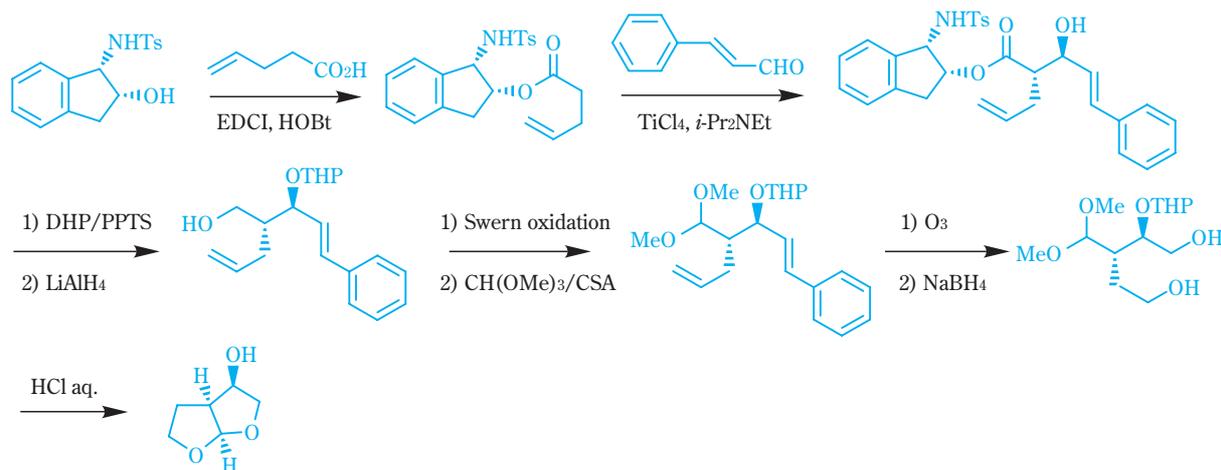


Fig. 5 Synthetic method by Ghosh's group (iv)

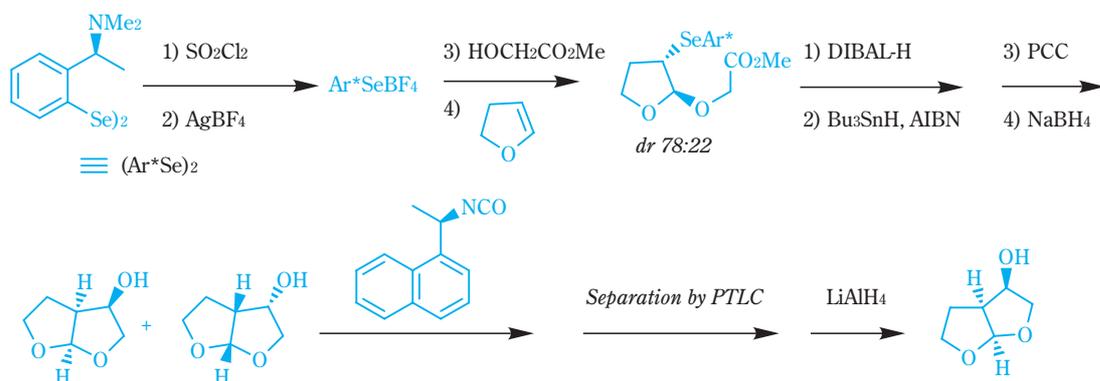


Fig. 6 Synthetic method by Uchiyama's group

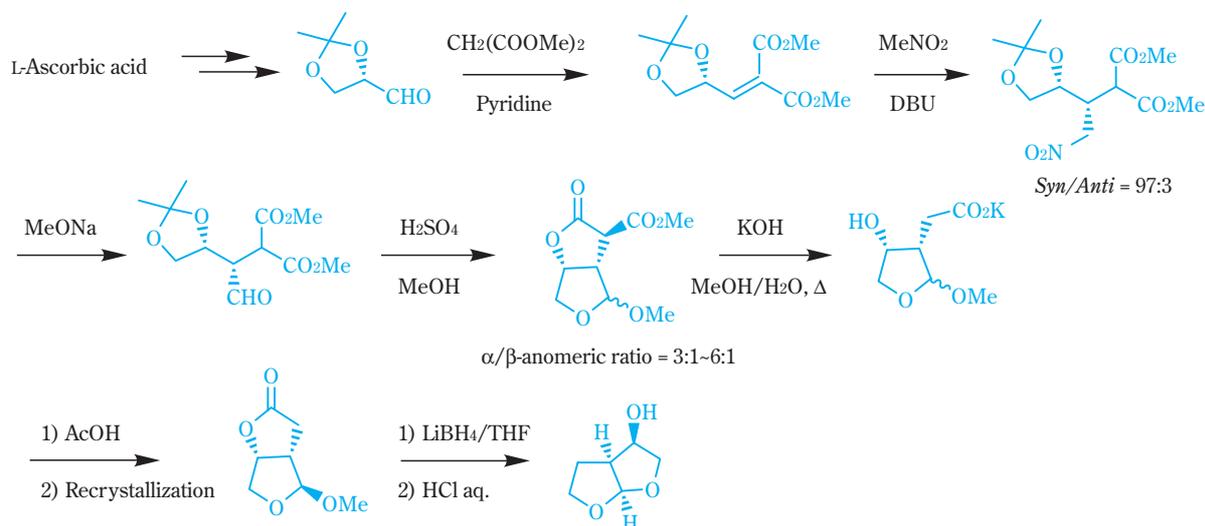


Fig. 7 Synthetic method by Quaedflieg's group

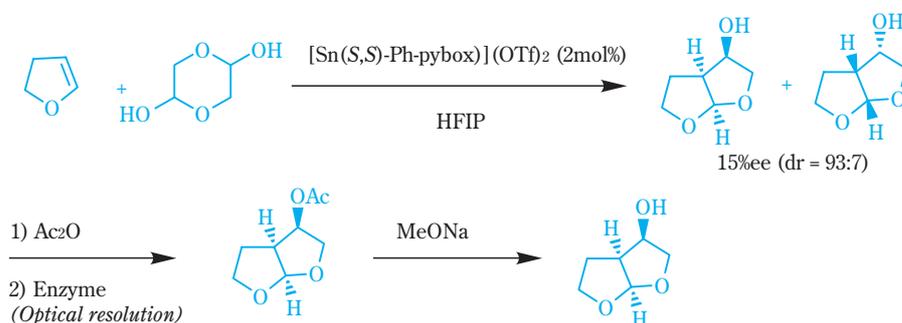


Fig. 8 Synthetic method by Canoy's group

程がやや長く、高価な $LiBH_4$ の使用や、ニトロメタンなどの安全上配慮すべき試剤の使用がある。

(7) Yu, Canoyらの方法<sup>21), 22)</sup> (Fig. 8)

最近、2つのグループが、独立に報告した、短工程で魅力的な方法である。BOX系の不斉触媒を用い、不斉合成を目指したものであるが、何れも、ジアステレオ選択性は高いものの、光学収率が低いため、酵素などによる光学分割工程が必須である。

3. 我々のアプローチ

(1) ジアステレオ選択的アルキル化法<sup>23)</sup> (Fig. 9)

4-ベンジルオキシアセト酢酸エチルの不斉還元

よって容易に得られ、工業的にも入手可能な (*R*)-4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシブタン酸エチルを出発原料にし、Seebachらの方法<sup>24)</sup>により、ジアステレオ選択的アルキル化を行った後、ベンジル基を脱保護しながら、同時にジオールをアセトナイド保護し、続いて、DIBAL還元、環化によってBFOLを得る方法を開発した。本法は、工業的にも入手可能な (*R*)-4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシブタン酸エチルから比較的短工程でBFOLが得られるものの、*Syn/Anti*選択性を向上させるため、アルキル化した後に加水分解したカルボン酸で再結晶を行う必要があること、また、前半工程で高価なLDAを2当量以上使用する必要があるなどの問題があった。

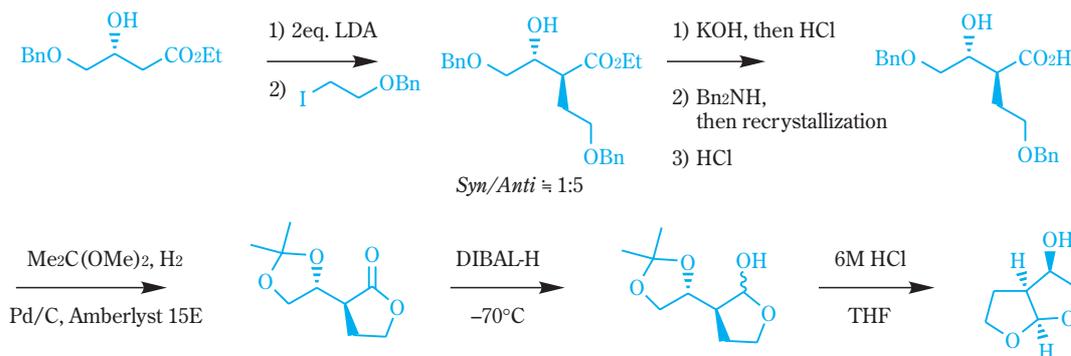


Fig. 9 Our synthetic approach (1) via diastereoselective alkylation

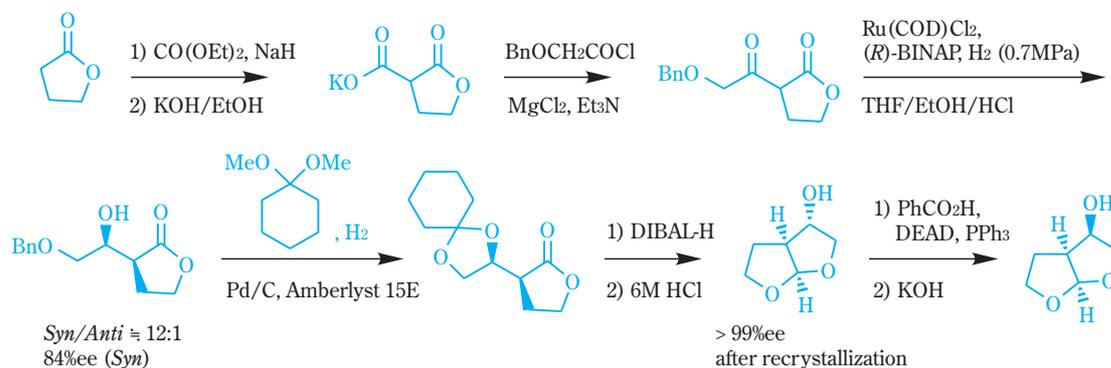


Fig. 10 Our synthetic approach (2) via DKR asymmetric hydrogenation

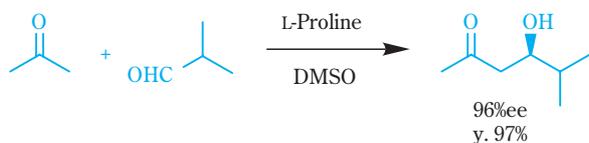
(2) DKR不斉水素化法<sup>25)</sup> (Fig. 10)

(1) において問題であったLDAの使用を避けるため、 $\alpha$ -ベンジルオキシアセチル- $\gamma$ -ブチロラク톤のBINAP触媒による動的速度論分割(DKR)を利用した不斉水素化を鍵反応とする、ジアステレオ選択性とエナンチオ選択性を同時に制御する方法を開発した。還元基質である $\alpha$ -(ベンジルオキシ)アセチル- $\gamma$ -ブチロラク톤については、 $\gamma$ -ブチロラク톤から容易に合成できる方法を見出し、安価な原料から出発することが可能となった。しかしながら、不斉水素還元後の立体が*Syn*体となるため、後に水酸基の反転工程が必要であるなどの問題があった。

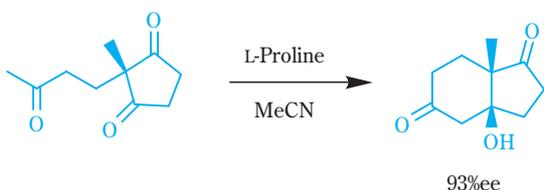
4. 有機分子触媒を用いた新規製造法の開発

(1) 有機分子触媒について

2000年、List, Lerner, Barbasらが、プロリンを用いた分子間の直接的不斉アルドール反応<sup>1)</sup> (Fig. 11)を報告して以来、プロリンに代表される金属を含まない不斉有機分子触媒が注目を集めるようになった<sup>2)-6)</sup>。プロリンを用いる分子内不斉アルドール反応については、Listらの報告の約30年前に、Hajos, Parrish, Eder, Sauer, Wiechertらによって既に報告されていた<sup>26), 27)</sup> (Fig. 12)ものの、例外的な反応として認識されたのであろうか、その後30年近く注目を集めることはなかった。しかしながら、Listらの報告を契機に、一気にプロリンに代表される不斉有機分子触媒に注目が集まるようになった。当時は、不斉触媒といえば、専ら有機金属錯体触媒が研究対象であり、その触媒設計も、複雑化の一途をたどっていた時期でもあったため、筆者自身も、シンプルなアミノ酸であるプロリンが、非常にマイルドな条件下、巧みに設計さ



**Fig. 11** Proline catalyzed intermolecular asymmetric direct cross-aldol reaction between ketone and aldehyde



**Fig. 12** Proline catalyzed intramolecular aldol reaction between ketones

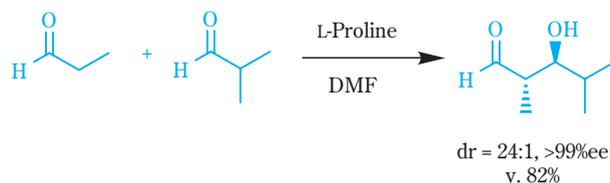
れた有機金属錯体触媒を凌駕するような光学純度を与えるという論文を読み、唖然としたことを覚えている。その後、現在に至るまで、様々な有機分子触媒が設計されるようになり、今では、有機金属触媒と研究領域を二分するまでに発展している。

(2) 医薬化学品合成における有機分子触媒の魅力

金属錯体触媒を用いた場合、しばしばPd, Rhなどの重金属が最終原薬中にppmオーダーで残留することが問題となるが、有機分子触媒は、そもそも金属を含まないため、その様な問題が発生しない。反応条件は、一般にマイルドであり、高温や低温反応を必要とせず、また、後処理も一般に簡便であるため、設備面での制約が少ない。また、有機分子触媒は、アルドール反応、マンニッヒ反応、ヘンリー反応、アザヘンリー反応、マイケル反応、森田-ベイリスヒルマン反応、ディールスアルダー反応といった反応式上は副生物の出ない付加反応系を得意としており、グリーンケミストリーの観点からも魅力的である。一方、有機分子触媒反応は、反応がマイルドであるが故に一般に活性が低く、反応の完結に時間を要するなどの問題点もあり、工業化を考える上では一つの課題である。

(3) アルデヒド間の直接的不斉交差アルドール反応

Listらの報告から2年後の2002年、MacMillanらは、アルデヒド間の直接的交差アルドール反応が収率、光学純度よく進行することを報告した<sup>28)</sup> (Fig. 13)。この報告は、Listらの報告以上に、これまでの常識を覆すような衝撃的な報告であった。というのも、アルデヒド間の直接的な交差アルドール反応は、通常、選択性がでないと考えるのが常識であり、この種の生体が行っているような反応が、酵素反応ではなく、有機化学的に収率よく進行することなどは、そもそもありえないと思っていたからである。ところが、本報告によると、プロリンという非常にシンプルな触媒で、収率よく、交差アルドール体が、しかも99% ee以上という極めて高い光学純度で得られていたのである。



**Fig. 13** Proline catalyzed intermolecular asymmetric direct cross-aldol reaction between aldehydes

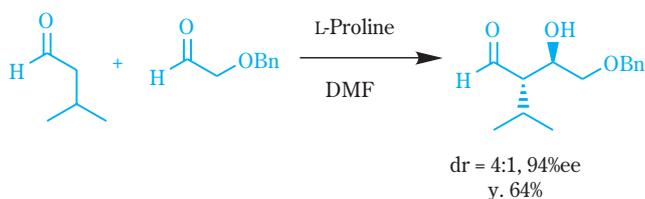
我々は、すぐにこの反応について追試を行うとともに、考えられる様々な基質を用いて、合成を試みた。ただ、実際に行ってみると、文献で紹介されている基質では確かにうまくいくものの、基質の組み合わせによっては、必ずしも満足な結果を与えず、基質特異性が高い反応であることがわかった。また、本反応を工業的に応用しようとした場合には、以下のような問題点があると感じた。

- i) 一見収率が良さそうに見えるが、一方のアルデヒドを大過剰に用いる必要があり、反応液中の実際の目的物の含量は低いという点。
- ii) 副生物は、主に、自己アルドール付加物、多種の交差アルドール付加物、及びそれらの脱離物であるため、物性が似通っており、分離が困難であると考えられる点。
- iii) 目的物は、不安定な $\beta$ -ヒドロキシアルデヒド体である点。

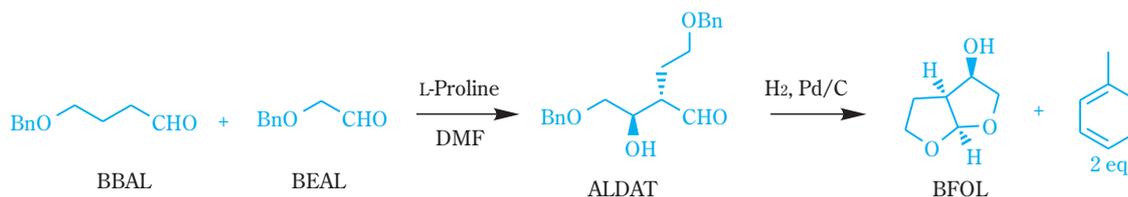
したがって、実験室的なクロマトグラフィーによる分離はどうか可能かもしれないが、工業的な分離は極めて難しいであろうと考えていた。

#### (4) プロリンを用いた新規製造法の開発

MacMillanの直接的交差アルドール反応については、工業的な応用は難しいと感じながらも、非常に魅力的な反応であったため、様々なテーマに対して、その合成法を考える際に、常に頭に入れていた。そういった中、MacMillanらは、2004年、ベンジルオキ



**Fig. 14** Proline catalyzed intermolecular asymmetric direct cross-aldol reaction between benzoyloxyacetaldehyde and isovaleraldehyde



**Fig. 15** Our approach for the synthesis of BFOL using proline catalyzed intermolecular asymmetric direct cross-aldol reaction

シアセトアルデヒドが、直接的交差アルドール反応の良好なアルドール受容体になることを報告した<sup>29)</sup> (Fig. 14)。

我々は、本論文を見た瞬間、MacMillanアルドール反応は、BFOLの工業的な合成に応用できると直感した。つまり、仮に、BBALとBEALの交差アルドール反応が進行して、ALDATが主生成物として得られれば、脱保護、環化することにより、立体選択的にBFOLに導くことが可能となり (Fig. 15)、このものは、副生するであろう自己、交差アルドール付加物やその脱離物とは全く物性が異なるため、蒸留などの工業的な分離も可能になると感じたからである。

そこで、早速、L-プロリンを触媒とするBBALとBEALの交差アルドール反応、及び、続く脱保護、環化反応を試みた。その結果、収率が30%程度と低いながらも、BFOLが光学純度よく得られることがわかり、本格的な検討を開始することにした。

## 5. 工業化に向けた研究

### (1) 不斉交差アルドール反応

BBALとBEALのモル比について様々な検討を行った結果、BBALに対して60%以上の収率を確保しようとした場合、BEALは、BBALに対して少なくとも2当量必要であることがわかった。その原因は、過剰に存在する効果を出すためというよりは、反応中にBEALが自己縮合によって消費されることにより、反応後期にBEALが不足するためである。BEALを2当量より多く使用した場合は、確かにBBALに対する収率は向上していくが、BEALに対する収率という面では、明らかに減少する方向であり、反応液中の目的物の含量が落ちていった。

触媒量に関しては、L-プロリンの添加量を30mol%以上にすると、脱離物等の副生物が増加する傾向にあり、15mol%以下では反応が完結しなかった。添加タイミングについても、初期に一括添加するよりも、分割添加の方が収率が向上する傾向にあった。これは、途中でL-プロリンが失活していくためであると考えている。

## (2) 脱保護、環化反応

こうして得られたアルドール付加体は、まず、抽出、濃縮して、次の脱保護、環化工程に導くこととした。ただし、濃縮時の熱安定性を取得したところ、予想どおりALDATは不安定で、30分であっても、長時間では、徐々に分解していくことが明らかとなった。したがって、濃縮は困難と判断し、必要最小限の抽出溶媒を用い、濃縮せずにそのまま低温で保管して、次工程に導くこととした。

脱保護、環化工程については、Pd/C触媒存在下、同時に酸を添加して、接触水素添加反応を行うことにより、環化まで一気に進行することがわかった。酸触媒は種々検討したが、塩酸が最も良好な結果を与えた。実用的な水素添加スピードを得るためには、水素圧力は0.5MPa程度必要であったが、通常行われるように、すべての試剤を仕込んだ容器へ水素をフィードしていく方法では、反応時間が延びるにすぎたが、収率と純度が低下した。この原因は、酸触媒存在下で、アルドール付加物が、時間とともに分解していているためであり、スケールアップは困難かと思われた。しかしながら、他のテーマで経験があった加圧条件下での基質滴下法を用いることで、この問題が解決できるのではないかと考えた。すなわち、アルドール付加体以外の全ての試剤を投入した反応容器に、予め0.5MPa程度の圧力を加えておき、さらに、それを上回る圧力で、アルドール付加体を滴下していくことにより、滴下と同時に安定なBFOLへと環化させることが可能であると考えたのである。そこで、早速試みたところ、予想通り、滴下時間が延びても、収率、品質が一定するようになり、スケールアップが可能となった。

このようにして得られたBFOLを含むクルード体を蒸留することにより、BFOLとそのエピ体 *Epi*-BFOLとの混合物として、他のアルドール付加体と、粗々分離が可能であった。しかしながら、BFOLと *Epi*-BFOLの分離は、精密蒸留によっても困難であった。そこで、速度論的分割を含め、様々な方法を試みたが、良い条件を見出すに至らなかった。ただ、仮に分割が可能になったとしても、エピ体を廃棄することになるため、エピ体も活用できる方法はないかと考えた。

## (3) 酸化、還元精製

本反応によって得られたBFOLは、99% eeと十分に高い光学純度を有していたため、仮に、そのエピ体である *Epi*-BFOL (96% ee) の縮環部の立体配置が、BFOLと同じであれば、まずこの混合物を酸化して、ケトン体 BFON に誘導して、立体選択的に還元することで、光学純度をほぼ保ったまま、BFOLにもど

すことが可能ではないかと考えた。そこで、実際に、工業的な酸化法であり、我々もしばしば用いているTEMPO酸化反応を試したところ、BFOLと *Epi*-BFOLは両方酸化され、約98% eeのBFONを与えることがわかった。また、さらに幸運なことに、BFONは結晶であり、一回の再結晶で、光学純度を99.9% ee以上に向上させることができた。

続くケトンの還元反応であるが、この反応については、先のGhoshらの報告<sup>15)</sup>があったため、ある程度立体選択的に還元できることは予想していたが、生成比の正確な記述はなかった。そこで、実際行ってみたところ、NaBH<sub>4</sub> -15 という条件で、drは98:2という高い選択性を示した (Table 1)。本ジアステレオマー比でも十分ではあったが、さらなる向上を目指して、種々の条件検討を行った。還元剤としてNaBH<sub>4</sub>を用いる限りは、低温にしてもあまり選択性の向上が見られなかったが、K-Selectride<sup>®</sup>を還元剤として用い、-70℃で反応させた場合は、dr 99.9:0.1という高い選択性を示すことがわかった。

Table 1 Reduction condition of BFON

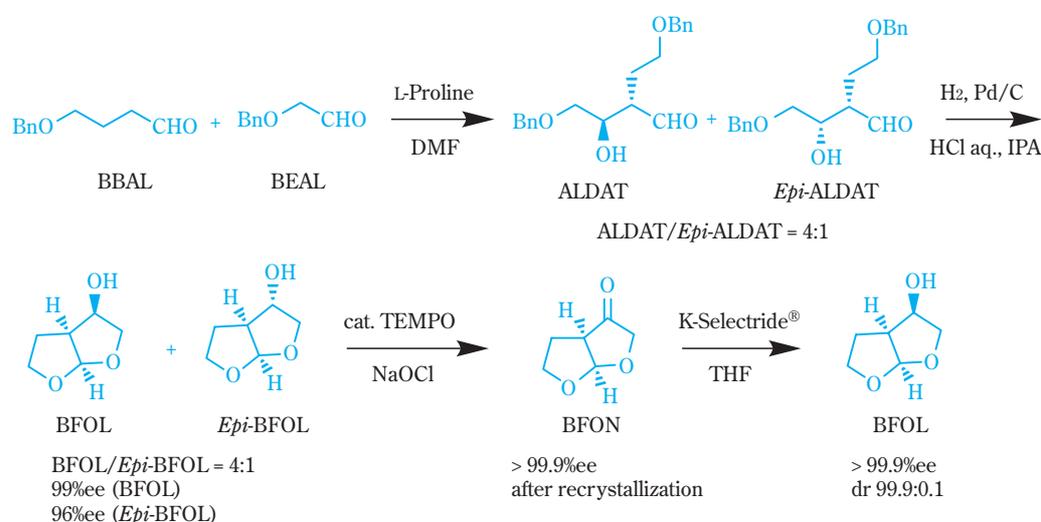
Reducing agent	Solvent	Temperature	Diastereomeric ratio <sup>a)</sup>
NaBH <sub>4</sub>	EtOH	-15°C	98.0/2.0
NaBH <sub>4</sub>	EtOH	-70°C	98.4/1.6
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	EtOH	-70°C	98.7/1.3
( <i>n</i> -Bu) <sub>4</sub> NBH <sub>4</sub>	EtOH	-70°C	98.0/2.0
K-Selectride <sup>®</sup>	THF	-70°C	99.9/0.1
BH <sub>3</sub> /THF	THF	-70°C	97.2/2.8
LiAlH <sub>4</sub>	THF	-70°C	99.5/0.5
DIBAL-H	THF	-70°C	98.4/1.6

a) Determined by GC analysis

## おわりに

我々は、当初より有機分子触媒の重要性に着目し、医薬化学品の効率的な合成法へ応用展開を図ってきたが、今回、L-プロリンという安価で環境にやさしい有機分子触媒を利用して、不斉点が3つ存在する複雑な抗エイズ中間体BFOLの簡便な工業的合成法を確立することができた (Fig. 16)。本反応は、反応式的には2モルのトルエンが副生するのみ (Fig. 15) であり、グリーンケミストリーの観点からも理想的な反応系である。

世界の大手製薬会社が、既に自前のプロセスを開発されている中で、我々の開発したプロセスをあえて採用して頂くためには、提案する製法が、既存製法に比べ、安価で、工程を短縮でき、将来にわたって競争力が持てるプロセスであることは言うまでも



**Fig. 16** Our method for the synthesis of BFOL using proline catalyzed intermolecular asymmetric direct cross-aldol reaction

ないことであるが、今後は、触媒自体が環境にやさしい、そもそも反応式的に廃棄物が少ない等、環境に対する配慮に関して、さらに次元をアップさせたプロセス開発を行う会社としても認知していただけるように努力していきたいと考えている。

## 引用文献

- 1) B. List, R. A. Lerner and C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395 (2000).
- 2) 林 雄二郎, *有機合成化学協会誌*, **63**, 46 (2005).
- 3) A. Berkessel and H. Gröger, "Asymmetric Organocatalysis, From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis", VCH, Weinheim (2005).
- 4) P. I. Dalko, "Enantioselective Organocatalysis, Reactions and Experimental Procedures" VCH, Weinheim (2007).
- 5) B. List, *Chem. Rev.*, **107**, 5413 (2007).
- 6) H. Pellisser, *Tetrahedron*, **63**, 9267 (2007).
- 7) O. Tokuda, T. Kano, W. -G. Gao, T. Ikemoto and K. Maruoka, *Org. Lett.*, **7**, 5103 (2005).
- 8) 池本 哲哉, 徳田 修, 高 衛国, 住友化学, **2005-II**, 27 (2005).
- 9) T. Ikemoto, Y. Watanabe, J. Tomokawa, T. Kawakami, Y. Uekita and I. Kurimoto, *Proceedings of the first international symposium on Process Chemistry*, 92 (2008).
- 10) A. K. Ghosh, J. F. Kincaid, W. Cho, D. E. Walters, K. Krishnan, K. A. Hussain, Y. Koo, H. Cho, C. Rudall, L. Holland and J. Buthod, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 687 (1998).
- 11) A. K. Ghosh, D. W. Shin, L. Swanson, K. Krishnan, H. Cho, K. A. Hussain, D. E. Walters, L. Holland and J. Buthod, *Farmaco*, **56**, 29 (2001).
- 12) J. F. Miller, C. W. Andrews, M. Brieger, E. S. Furfine, M. R. Hale, M. H. Hanlon, R. J. Hazen, I. Kaldor, E. W. McLean, D. Reynolds, D. M. Sammond, A. Spaltenstein, R. Tung, E. M. Turner, R. X. Xu and R. G. Sherrill, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 1788 (2006).
- 13) D. L. N. G. Surleraux, A. Tahri, W. G. Verschueren, G. M. E. Pille, H. A. de Kock, T. H. M. Jonckers, A. Peeters, S. De Meyer, H. Azijn, R. Pauwels, M. -P. de Bethune, N. M. King, M. Prabu-Jeyabalan, C. A. Schiffer and P. B. T. P. Wigerinck, *J. Med. Chem.*, **48**, 1813 (2005).
- 14) L. A. Soebera, J. Castaner and M. Bayés, *Drugs Future*, **30**, 441 (2005).
- 15) A. K. Ghosh and Y. Chen, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 505 (1995).
- 16) A. K. Ghosh, J. F. Kincaid, D. E. Walters, Y. Chen, N. C. Chaudhuri, W. J. Thompson, C. Culberson, P. M. D. Fitzgerald, H. Y. Lee, S. P. McKee, P. M. Munson, T. T. Duong, P. L. Darke, J. A. Zugay, W. A. Schleif, M. G. Axel, J. Lin and J. R. Huff, *J. Med. Chem.*, **39**, 3278 (1996).
- 17) A. K. Ghosh, S. Leshchenko and M. Noetzel, *J. Org. Chem.*, **69**, 7822 (2004).
- 18) A. K. Ghosh, J. Li and R. S. Perali, *Synthesis*, **18**, 3015 (2006).
- 19) M. Uchiyama, M. Hirai, M. Nagata, R. Katoh, R. Ogawa and A. Ohta, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4653 (2001).

- 20) P. J. L. M. Quaedflieg, B. R. R. Kesteleyn, P. B. T. P. Wigerinck, N. M. F. Goyvaerts, R. J. Vijn, C. S. M. Liebregts, J. H. M. H. Kooistra and C. Cusan, *Org. Lett.*, **7**, 5917 (2005).
- 21) R. H. Yu, R. P. Polniaszek, M. W. Becker, C. M. Cook and L. H. L. Yu, *Org. Proc. Res. Dev.*, **11**, 972 (2007).
- 22) W. L. Canoy, B. E. Cooley, J. A. Corona, T. C. Lovelace, A. Millar, A. M. Weber, S. Xie and Y. Zhang, *Org. Lett.*, **10**, 1103 (2008).
- 23) 住化ファインケム(株), 特開2004-107315 (2004).
- 24) D. Seebach, J. Aebi and D. Wasmuth, *Org. Synth.*, **63**, 109 (1985).
- 25) 住化ファインケム(株), 特開2005-008530 (2005).
- 26) Z. G. Hajos and D. R. Parrish, *J. Org. Chem.*, **39**, 1615 (1974).
- 27) U. Eder, G. Sauer and R. Wiechert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **10**, 496 (1971).
- 28) A. B. Northrup and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 6798 (2002).
- 29) A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche and D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 2152 (2004).

PROFILE



池本 哲哉

Tetsuya IKEMOTO

住友化学株式会社  
精密化学品研究所  
主席研究員 農学博士



渡邊 要介

Yosuke WATANABE

住友化学株式会社  
精密化学品研究所  
主席研究員