

鉄触媒不斉クロスカップリング反応による プロピオン酸系抗炎症化合物の合成

Iron-Catalyzed Enantioselective Cross-Coupling Reactions
for the Synthesis of Propionic Acid Anti-inflammatory Compounds

中村 正治 NAKAMURA Masaharu (Professor)

京都大学 化学研究所 教授
Institute for Chemical Research, Kyoto University

神 将吉 JIN Masayoshi (Associate Director)

第一三共株式会社 製薬技術本部 主査
Pharmaceutical Technology Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

岩本 貴寛 IWAMOTO Takahiro (Assistant Professor)

京都大学 化学研究所 助教
Institute for Chemical Research, Kyoto University

奥園 智絵美 OKUZONO Chiemi (Graduate Student)

京都大学 化学研究所 修士学生
Institute for Chemical Research, Kyoto University

キーワード ■ 鉄触媒、不斉クロスカップリング反応、医薬品

01

はじめに

遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応は官能基選択性が高く、立体特異的・立体選択的な反応も可能であることから有機化合物の骨格構築に極めて有用であり、機能性有機分子の開発および生産に広く利用されてきた(図1)¹⁾。しかし、触媒として用いられる遷移金属には重金属毒性が懸念され、特に医薬品産業では残留金属量を厳密に制御する必要がある。医薬品規制調和国際会議(ICH)から示されている、医薬品中の残留金属量の許容量は表1の通りである²⁾。

クロスカップリング反応の触媒として頻用されるパラジウムやニッケルは、表1に示すとおり規制値が厳しく、残渣の除去も容易ではないという技術的な問題がある。残留金属のppmオーダーでの除去法を開発するには多大な検討とコストが必要となることも多く、製造プロセス上の課題として今なお検討が進められている³⁾。一方、鉄触媒は同じ遷移金属でありながら低毒性であり、またその除去法も容易であることから(希塩酸による分液操作でppbオーダーまで除去可能)、医薬品のような残留金属の規制が厳しい化合物の製造に適した触媒となり得る⁴⁾。鉄触媒には、資源量が豊富であること、低価格であること等といった産業面でのメリットもあることから、鉄触媒クロスカップリング反応の産業応用も精力的に研究され始めている⁵⁾。

鉄触媒クロスカップリング反応の歴史は古く、Kochiらが1971年に報告した鉄触媒によるハロアルケンとアルキルGrignard反応剤とのクロスカップリング反応に遡る⁶⁾。パラジウムやニッケルに比べて反応制御が困難なことから長らく進展がなかったが、1998年にCahiezらは種々のアルキルおよびアリー

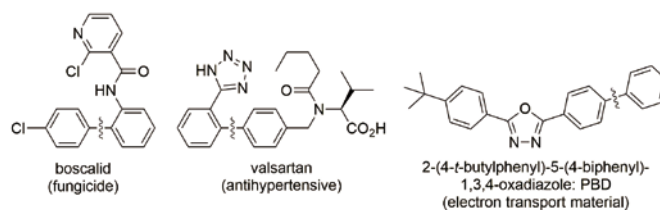


図1 農業・医薬品活性原体および有機電子材料の合成へのクロスカップリング反応の応用

表1 医薬品中の残留金属の許容量

金属種	経口薬 (ppm)	注射薬 (ppm)	吸入薬 (ppm)
Co	5	0.5	0.3
Ru, Rh, Pd	10	1	0.1
Ni	20	2	0.5
Cu	300	30	3
Fe	N/A ^{a)}	N/A ^{a)}	N/A ^{a)}

a) ICHの元素不純物ガイドライン Q3D(R1)には記載なし

ルGrignard反応剤を立体特異的にカップリングさせる方法を開発した⁷⁾。2002年にはFürstnerらによって芳香族塩化物およびスルホン酸エステルとアルキルGrignard反応剤とのクロスカップリング反応が報告された⁸⁾。2004年になると複数のグループからハロアルカンと芳香族Grignard反応剤とのクロスカップリング反応が報告されており⁹⁾、我々の研究グループもテトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)を添加物とする反応を報告した^{9a)}。基質として広範なハロアルカン類が利用可能となったことで、エナンチオ選択的・収束的なカップリング反応の開発が原理的に可能となった。すなわち、第二級あるいは三級のハロアルカンを基質として使い、適切な不斉配位子選択したならば、鉄触媒不斉カップリングが達成できるはずである。後述のようにニッケル、コバルト触媒を用いた不斉カップリング反応の例は知られている

が、鉄触媒不斉クロスカップリング反応は報告例がなかった¹⁰⁾。そこで我々は、鉄触媒クロスカップリング反応の精密制御による α -アリールプロピオン酸類の触媒的不斉合成に挑戦した。 α -アリールプロピオン酸類は後述するプロピオン酸系抗炎症薬の基本骨格である。

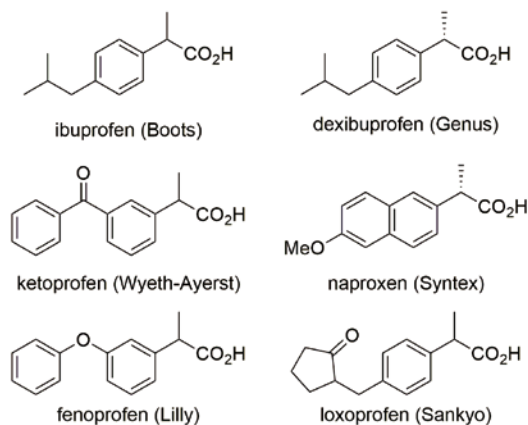


図2 代表的なプロピオン酸系抗炎症薬 (開発会社)

世界初のプロピオン酸系抗炎症薬であるイブプロフェンは、ステロイド系抗炎症薬やアスピリンよりも副作用の少ない抗炎症薬として開発され、1969年に発売された。その有効性や入手性の高さからWHO必須医薬品リストにも収載されており、今なお世界中で利用されている薬である¹¹⁾。その後もさまざまなプロピオン酸系抗炎症薬が開発され、医療の現場で用いられている(図2)。これらのプロピオン酸系抗炎症薬の合成方法は、当然それぞれの化合物によって異なり、また化合物ごとに様々な合成方法が開発されている。例として、イブプロフェン(図3)¹²⁾とナプロキセン(図4)¹³⁾の工業生産ルートを紹介する。これらプロピオン酸系抗炎症薬の多くはラセミ体として開発・販売されているが、活性体はエナンチオマーの*S*体である。こうしたことから、単一のエナンチオマーのみ(*S*体のみ)からなる医薬品も市販されており、デクスイブプロフェンやナプロキセンがそれにあたる。ナプロキセン合成の最終段階にある α -ハロプロピオン酸誘導体と芳香族Grignard反応剤との置換反応を、触媒的不斉カップリング反応にすることができれば、光学活性プロピオン酸系抗炎症薬の効率的な合成法となることは明白である。本稿では、筆者らが最近開発した鉄触媒不斉クロスカップリングによるエナンチオ選択的な α -アリールプロピオン酸類の合成法を開発について紹介する。本反応と簡便な脱保護および再結晶精製法を組み合わせることで、デクスイブプロフェンやナプロキセンのような医薬品が実用的な光学純度で合成可能となった。また同反応の開発の背景として、筆者らの研究室で開発してきた鉄触媒によるハロアルカンとGrignard反応剤とのクロスカップリング反応についてもその概要を紹介する。

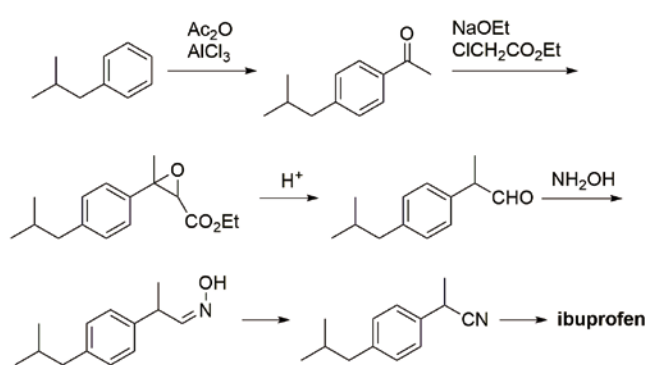


図3 イブプロフェンの工業生産ルート¹²⁾

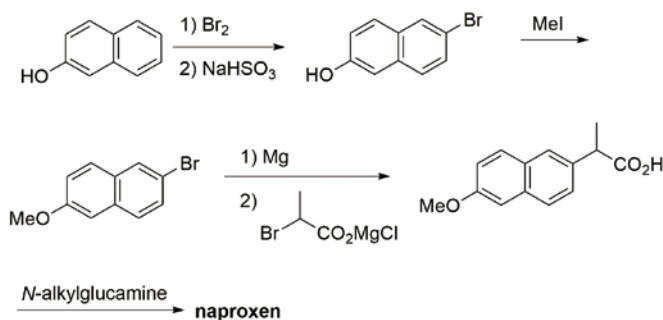


図4 ナプロキセンの工業生産ルート¹³⁾

02 化学量論量のジアミン配位子あるいは触媒量のビスホスフィン配位子を用いる鉄触媒クロスカップリング反応

脂肪族ハロゲン化物を求電子剤としたクロスカップリング反応は、現在広く用いられているパラジウム触媒が比較的苦手とする形式の反応である。筆者らは2004年に触媒量の塩化鉄(FeCl_3)の存在下、種々の芳香族マグネシウム反応剤と第一級および第二級ハロアルカンとの熊田-玉尾-Corriuカップリング反応が速やかに進行することを報告した(図5)^{9a)}。同反応では鉄に対する配位子としてジアミン配位子(TMEDA)の添加が鍵となっており、TMEDAを添加しない場合は低収率に留まる。また、触媒量の添加ではあまり効果がなく、マグネシウム反応剤に対して当量程度以上添加する必要があった。これは、TMEDAの鉄への配位とマグネシウムへの配位が競合するため、触媒量では十分に鉄触媒を制御できないためと考えられる。このような知見を元に、TMEDAを用い更なる反応開発を行った結果、芳香族垂鉛反応剤を用いた根岸カップリングも効率的に進行することを見出した¹⁴⁾。この際、求電子剤としてアルキルスルホン酸エステル¹⁵⁾、求核剤としてアルケニル垂鉛反応剤¹⁶⁾を用いることができるなど優れた応用性を確認している(図6)。有機垂鉛反応剤は、有機マグネシウム反応剤に比べて反応性が穏やかであり、官能基共存性に優れているため、複雑な分子構造を有する医・農薬およびその中間体の合成法として期待される。

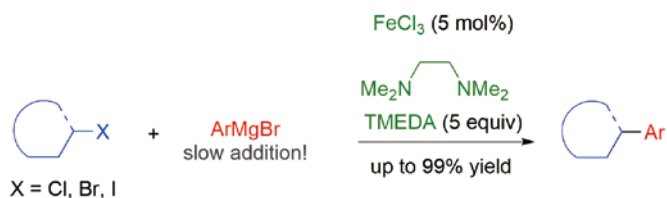


図5 脂肪族ハロゲン化物を用いたクロスカップリング反応

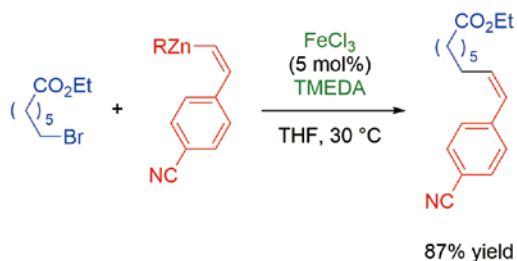


図6 アルケニル亜鉛反応剤を用いたクロスカップリング反応

このTMEDAを添加剤に用いるカップリング反応は、下図に示すように100 kgまでスケールアップ可能であり、小野薬品工業株式会社によって、喘息治療薬として開発されたゲミルカストの治験薬合成に応用されている。

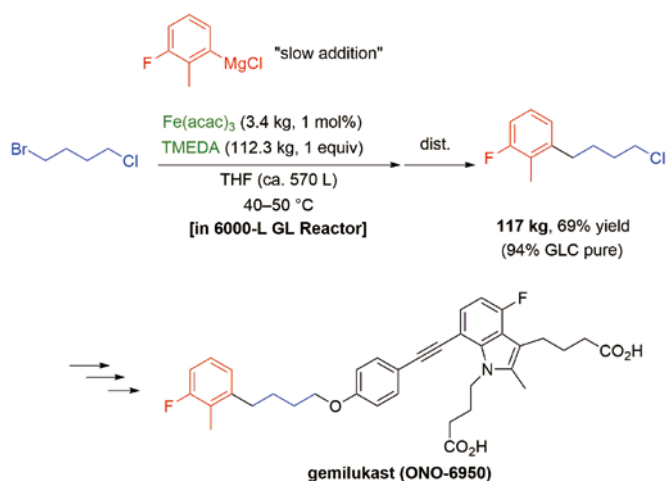
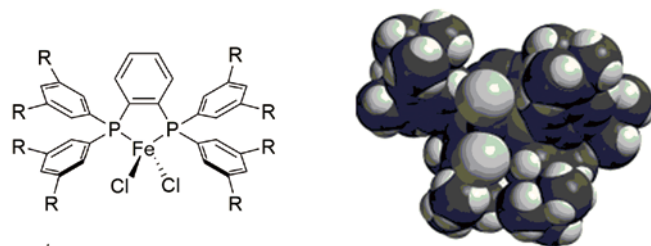


図7 鉄触媒によるハロアルカン熊田-玉尾-Corriuカップリング(大スケール合成)

筆者らは更に、鉄触媒クロスカップリング反応の触媒的精密制御を目指し、オルトフェニレン架橋構造を有するキレート型ビスホスフィン配位子、SciOPP (spin-control-intended ortho-phenylene bisphosphine) の設計・開発、さらにその鉄錯体の合成を行い、種々のクロスカップリング反応への応用を行った(図8)¹⁷⁾。この鉄錯体は、種々のハロアルカンを求電子剤とした根岸(Zn)カップリング反応^{14,15,16,18)}、根岸(Al)カップリング反応¹⁹⁾、菌頭カップリング反応²⁰⁾、鈴木カップリング²¹⁾の良い触媒となることが明らかとなっている。本稿ではGrignard反応剤とのカップリングの結果を紹介する。



R = ^tBu: FeCl₂(SciOPP)

R = TMS: FeCl₂(TMS-SciOPP)

X-ray structure of FeCl₂(SciOPP)

図8 鉄-SciOPP錯体の構造

鉄-SciOPP錯体を用いることで、第一級および第二級ハロアルカンとアリールGrignard反応剤とのクロスカップリング反応は収率よく進行し、またプロモアダマンタンのような第三級ハロアルカンも基質として用いることができる(表2)²²⁾。アリールGrignard反応剤の適用可能範囲も広く、かさ高いメシチルGrignard反応剤も利用可能である(entry 5)。

表2 鉄-SciOPPを用いたクロスカップリング反応

Alkyl-X		FeCl ₂ (SciOPP) (0.5-3.0 mol%) SciOPP (0.5-3.0 mol%)	ArMgBr (1.5 equiv)	Alkyl-Ar	
X = Br, Cl		THF, 0 °C	temperature slow addition time		
entry	Alkyl-X	ArMgBr	temp., time	yield (%)	
1			25 °C, 20 min	92	
2			40 °C, 3 h	82	
3			40 °C, 20 min	98	
4			25 °C, 20 min	98	
5			40 °C, 3 h	76	
6			40 °C, 3 h	81	

鉄-SciOPP触媒存在下、(ヨードメチル)シクロプロパン**1**を基質としてメシチルGrignard反応剤とのクロスカップリング反応を行うと、シクロプロパン部位が開環してメシチル化された**2**のみが得られ、シクロプロパン環を維持したカップリング体は得られない(図9)。本反応はアルキルラジカル中間体の生成を伴って進行しているものと考えられる。

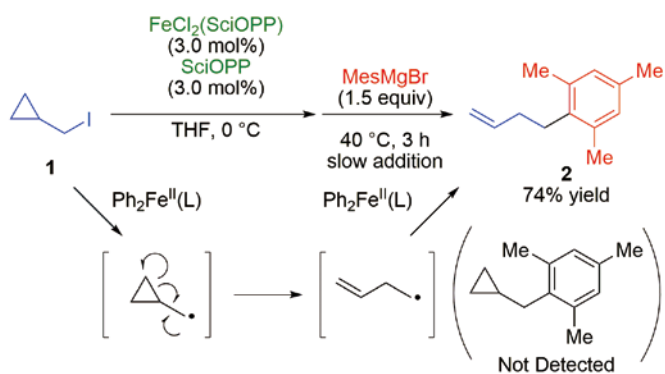
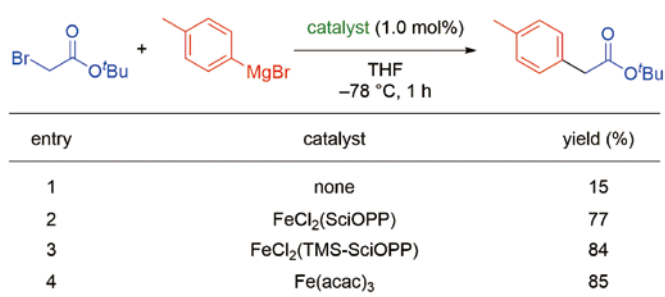


図9 (ヨードメチル)シクロプロパンとのカップリング反応

α -ブromo酢酸エステルを基質とした場合には、反応は $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ でも進行し目的とするカップリング体が収率良く得られた²³⁾。興味深いことに本反応は配位子を必要とせず、SciOPP配位子の有無に関わらず同様な収率でカップリング体を与えた(表3)。

表3 α -ブromo酢酸エステルとのカップリング反応



なお、配位子を添加しない本反応系は第一級ハロアルカンである α -ブromo酢酸エステルのみにも有効であり、第二級ハロアルカンである α -ブromopropionateを基質とした場合には著しい収率低下が見られた(図10)。第二級ハロアルカンを持つ α -ハロエステルの反応には、次節で述べるように配位子の添加が必須である。

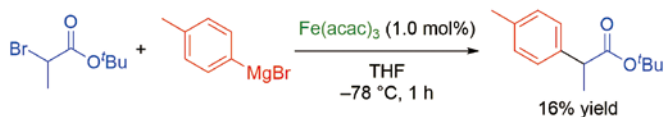


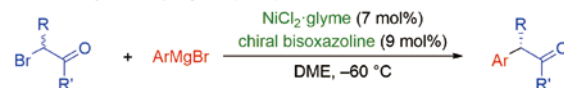
図10 α -ブromopropionateとのカップリング反応

03 鉄触媒不斉クロスカップリング反応による α -アリールプロピオン酸類の合成

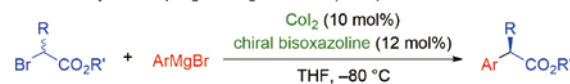
エナンチオ選択的・収束的なクロスカップリング反応は、不斉合成において強力な方法である。すでにニッケル²⁴⁾やコバルト²⁵⁾を触媒とする不斉クロスカップリング反応は報告されているが、鉄を触媒とする方法は開発されていなかった。今回我々は、Fe(acac)₃と(R, R)-BenzP*を触媒とする α -ハロプロピオン酸エステルとアリールGrignard反応剤との不斉クロスカップリング反応を開発した(図11)²⁶⁾。

Previous work: Enantioconvergent coupling with aryl Grignard reagents

Nickel-catalyzed coupling: Fu (2010)



Cobalt-catalyzed coupling: Zhong and Bian (2014)



This work: Iron-catalyzed enantioconvergent coupling with aryl Grignard reagents

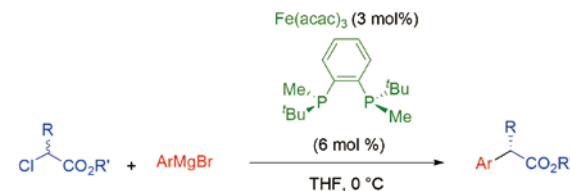


図11 触媒的不斉クロスカップリング反応

数多の不斉配位子のスクリーニングの結果、リン上に不斉点を有する嵩高いPキラル配位子²⁷⁾が有効である事を見出し、触媒としてFe(acac)₃と(R, R)-BenzP*を、基質として2,3,3-trimethylbutyl (theptyl) 2-chloropropionateを用いた場合に良好な収率・エナンチオ選択性で目的物が得られることを明らかにした。この最適条件を用いたときの基質の適用範囲を表4に示す。本反応では電子豊富および電子不足のアリールGrignard反応剤を用いることができ、2-クロロブタン酸エステルや2-クロロ-4-メチルペンタン酸エステルを基質とした場合にも良好な収率・選択性で目的物が得られた。さらにアルケニルGrignard反応剤も求核剤として利用可能であり、目的物が52%収率、91:9 erで得られた。

表4 不斉クロスカップリングの適用範囲

entry	product	yield (%)	er	entry	product	yield (%)	er
1		82	90:10	5		83	91:9
2		92	86:14	6		69	90:10
3		75	87:13	7		72	91:9
4		78	88:12	8		52	91:9

得られたカップリング体は、酸性条件下で容易に脱保護でき、さらにオクチルアミン塩として結晶化することで光学純度の高いカルボン酸を得ることができる。代表的な例としてデクスイブプロフェンの結果を紹介するが、光学的に純粋な目的物が得られた(図12)。

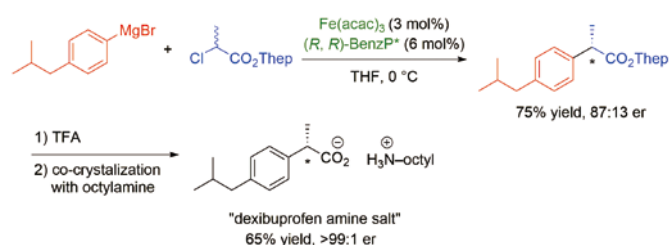


図12 不斉収束型カップリング反応と光学的に純粋なデクスイブプロフェンの合成

末端にオレフィンを持つラジカルプローブ型の求電子剤**3**を用いてクロスカップリング反応を行ったところ、通常のカップリング体**4**が収率12%、85:15 erで得られるとともに、環化生成物**5**がラセミ体の混合物として40%収率で得られた(図13)。環化生成物が得られていることから本反応はラジカル経路で進行していることが強く示唆される。また、通常のカップリング体でのみ不斉誘起が見られ環化生成物では不斉誘起が見られないことから、鉄触媒によって生成したラジカル中間体**6**および**6'**は溶媒ケージからいったん抜け出していると推定される。

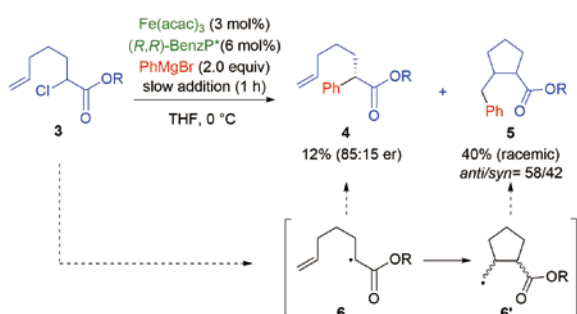
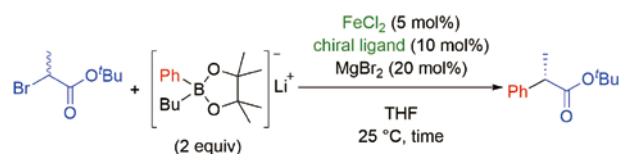


図13 ラジカルプローブを用いた反応

なお、本不斉クロスカップリング反応はアリールホウ素種を求核剤とする鈴木カップリングにも展開可能である²⁸⁾。興味深いことに、前述の熊田-玉尾-Corriuカップリングにおける最適配位子(*R,R*)-BenzP* (**L1**)を用いてもラセミ体得られるのみであり、エナンチオ選択的なカップリング反応を達成するには(*R,R*)-QuinoxP* (**L5**)を用いる必要がある(図14)。これは、(*R,R*)-BenzP*を用いた場合にはトランスメタル化が極めて遅いため不斉クロスカップリング反応は進行せず、配位子が脱離した鉄錯体がクロスカップリング反応を触媒しているためラセミ体のみが得られているものと考えられる。



chiral ligand

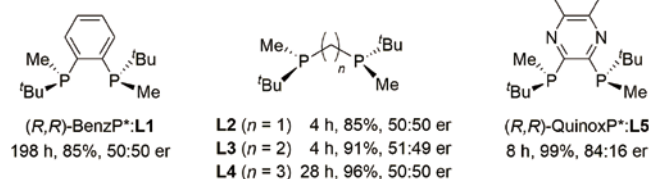


図14 鈴木カップリングにおける配位子の効果

この不斉鈴木カップリングにより、表5に示すような α -アリールプロピオン酸類が合成可能であり、医薬品であるイブプロフェンやナプロキセンのエナンチオ選択的合成も短工程で達成可能であった。

表5 不斉鈴木カップリングによるプロピオン酸系抗炎症鎮痛薬活性原体の合成

FeCl₂ (5 mol%)
(*R,R*)-QuinoxP* (10 mol%)
MgBr₂ (20 mol%)

THF
25 °C, time

TFA (10 equiv)
CH₂Cl₂
rt, 6 h

entry	product	time (h)	yield (%)	er
1	(<i>S</i>)-ibuprofen	5	95	82:18
2	(<i>S</i>)-fenoprofen	22	52	82:18
3 ^{a)}	(<i>S</i>)-naproxen	22	80	80:20

^{a)} FeCl₂ (1 mol%) and (*R,R*)-QuinoxP* (2 mol%) were used.

現在のところ、反応機構は図15に示すとおり、I/II/III価の鉄錯体とアルキルラジカル中間体**B**が関与するものと考えている²⁹⁾。Fe(acac)₃は系内で還元されるとともにリン配位子の配位を受けFe(I)錯体**A**が生成し、この錯体**A**が基質からハロゲンラジカル的に引き抜き、アルキルラジカル**B**とFe(II)錯体**C**が生成する。錯体**C**はアリールGrignard反応剤と反応しモノアリール鉄錯体**D**が生成し、さらにアルキルラジカル**B**が付加してIII価錯体**E**を与える。この錯体**E**から還元的脱離により光学活性なカップリング生成物が得られるとともに、Fe(I)錯体**A**が再生するというメカニズムである。なお、DFT計算によると、BenzP*を配位子として用いる不斉熊田-玉尾-Corriuカップリングでは上記還元的脱離の段階が、一方QuinoxP*を用いる不斉鈴木カップリングではラジカル付加の段階がエナンチオ選択性を決定する段階であることが示されている。配位子の電子的な効果の微妙な違いによって、還元的脱離から(形式的な)酸化的付加に立体選択性の決定段階が変化する例としても面白い。

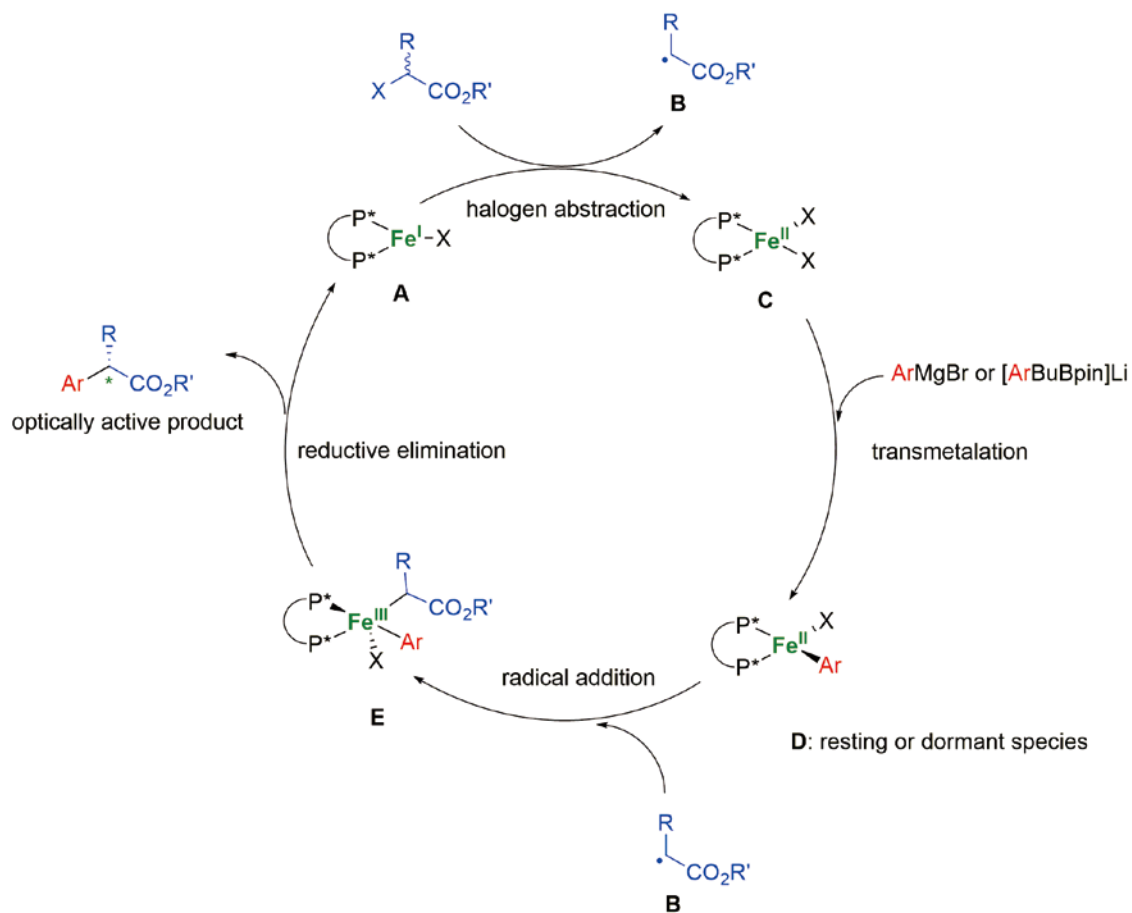


図15 推定反応機構

04 終わりに

以上述べてきたように、我々は鉄触媒による高選択的クロスカップリング反応の開発に取り組んできた。本稿で紹介した不斉クロスカップリング反応により、短工程でプロピオン酸系抗炎症薬を合成できるようになったことは産業界においても意義深いと思われる。我々は、不斉反応では無いが、ハロゲン化糖と芳香族亜鉛反応剤とのジアステレオ選択的な鉄触媒クロスカップリング反応を開発し、SGLT-2阻害型の糖尿病治療薬活性原体カグリフロジンの合成にも応用可能であることを示している³⁰⁾。従来、医薬品合成において不斉合成法はその触媒コストの高さや触媒回収・除去の難しさから必ずしも普及してこなかったが³¹⁾、鉄触媒であればこういった問題を回避できると考えられる。鉄触媒反応にも、入手容易な配位子の利用や反応の適用範囲の拡大といった課題があるものの、課題を解決し、医薬品に限らずさまざまな化合物の合成研究や誘導體展開に利用されることを期待して、今後も研究を進めていきたい。

参考文献

- 1) (a) N. Miyaura Ed. *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide* (Springer-Verlag, Berlin, 2002). (b) A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich Eds. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More* (Wiley-VCH, Weinheim, 2014) pp. 995-1066. (c) Nishihara, Y. Ed. *Applied Cross-Coupling Reactions* (Springer-Verlag, Berlin, 2013).
- 2) International council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH), "Guideline for elemental impurities, Q3D(R1)" https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R1EWG_Document_Step4_Guideline_2019_0322.pdf (参照 2020-08-24)
- 3) 最近の研究例については下記を参照されたい。(a) C. Affouard, R. D. Crockett, K. Diker, R. P. Farrell, G. Gorins, J. R. Huckins, S. Caille, *Org. Process Res. Dev.* **19**(3), 476-485 (2015). (b) J. Recho, R. J. Black, C. North, J. E. Ward, R. D. Wilkes, *Org. Process Res. Dev.* **18**(5), 626-635 (2014).
- 4) (a) A. Fürstner, *ACS Cent. Sci.* **2**(11), 778-789 (2016). (b) I. Bauer, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* **115**(9), 3170-3387 (2015). (c) E. Nakamura, T. Hatakeyama, S. Ito, K. Ishizuka, L. Ilies, M. Nakamura, *Org. React.* **83**, 1-209 (2014).
- 5) (a) 東ソ一株式会社, 特許第 3161360 号, 特許第 3216566 号, 特許第 4207243 号, 特許第 3972405 号. (b) 江口久雄, 西山正一, 石川真一, 曾我真一, 鯉江泰行, *有機合成化学協会誌* **70**(9), 937-946 (2012). (c) A. Piontek, E. Bisz, M. Szostak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **57**(35), 11116-11128 (2018). (d) J. Legros, B. Figadère, *Nat. Prod. Rep.* **32**(11), 1541-1555 (2015).
- 6) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **93**(6), 1487-1489 (1971).
- 7) G. Cahiez, H. Avedissian, *Synthesis* **8**, 1199-1205 (1998).
- 8) A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **124**(46), 13856-13863 (2002).
- 9) (a) M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **126**(12), 3686-3687 (2004). (b) T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **6**(8), 1297-1299 (2004). (c) R. Martin, A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **43**(30), 3955-3957 (2004). (d) R. B. Bedford, D. W. Bruce, R. M. Frost, J. W. Goodby, M. Hird, (24), *Chem. Commun.* 2822-2823 (2004).
- 10) 鉄触媒による不斉反応は以下を参照されたい。(a) A. Casnati, M. Lanzi, G. Cera, *Molecules* **25**(17), 3889 (2020). (b) K. Gopalaiah, *Chem. Rev.* **113**(5), 3248-3296 (2013).
- 11) K. D. Rainsford, *Int. J. Clin. Pract.* **67**(suppl. 178), 1-2 (2013).
- 12) N. J. Stuart, A. S. Sanders, *United States Patent*, 3,385, 886 (1961).
- 13) P. J. Harrington, E. Lodewijk, *Org. Process Res. Dev.* **1**(1), 72-76 (1997).
- 14) M. Nakamura, S. Ito, K. Matsuo, E. Nakamura, *Synlett* (11), 1794-1798 (2005).
- 15) S. Ito, Y. Fujiwara, E. Nakamura, M. Nakamura, *Org. Lett.* **11**(19), 4306-4309 (2009).
- 16) T. Hatakeyama, N. Nakagawa, M. Nakamura, *Org. Lett.* **11**(20), 4496-4499 (2009).
- 17) M. Nakamura, T. Hatakeyama, Y. Fujiwara, patent application; PCT/JP2009/054588, WO 2010/001640 A1.
- 18) T. Hatakeyama, Y. Kondo, Y. Fujiwara, H. Takaya, S. Ito, E. Nakamura, M. Nakamura, *Chem. Commun.* (10), 1216-1218 (2009).
- 19) (a) S. Kawamura, T. Kawabata, K. Ishizuka, M. Nakamura, *Chem. Commun.* 48(75), 9376-9378 (2012). (b) S. Kawamura, K. Ishizuka, H. Takaya, M. Nakamura, *Chem. Commun.* **46**(33), 6054-6056 (2010).
- 20) (a) T. Hatakeyama, Y. Okada, Y. Yoshimoto, M. Nakamura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **50**(46), 10973-10976 (2011). (b) T. Hatakeyama, Y. Yoshimoto, T. Gabriel, M. Nakamura, *Org. Lett.* **10**(23), 5341-5344 (2008).
- 21) (a) T. Hatakeyama, T. Hashimoto, Y. Kondo, Y. Fujiwara, H. Seike, H. Takaya, Y. Tamada, T. Ono, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **132**(31), 10674-10676 (2010). (b) T. Hashimoto, T. Hatakeyama, M. Nakamura, *J. Org. Chem.* **77**(2), 1168-1173 (2012).
- 22) T. Hatakeyama, Y. Fujiwara, Y. Okada, T. Itoh, T. Hashimoto, S. Kawamura, K. Ogata, H. Takaya, M. Nakamura, *Chem. Lett.* **40**(9), 1030-1032 (2011).
- 23) M. Jin, M. Nakamura, *Chem. Lett.* **40**(9), 1012-1014 (2011).
- 24) (a) S. Lou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **132**(4), 1264-1266 (2010). (b) G. C. Fu, *ACS Cent. Sci.* **3**(7), 692-700 (2017).
- 25) J. Mao, F. Liu, M. Wang, L. Wu, B. Zheng, S. Liu, J. Zhong, Q. Bian, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(50), 17662-17668 (2014).
- 26) M. Jin, L. Adak, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **137**(22), 7128-7134 (2015).
- 27) T. Imamoto, *Chem. Rec.* **16**(6), 2659-2673 (2016).
- 28) T. Iwamoto, C. Okuzono, L. Adak, M. Jin, M. Nakamura, *Chem. Commun.* **55**(8), 1128-1131 (2019).
- 29) (a) A. K. Sharma, W. M. C. Sameera, M. Jin, L. Adak, C. Okuzono, T. Iwamoto, M. Kato, M. Nakamura, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **139**(45), 16117-16125 (2017). (b) W. Lee, J. Zhou, O. Gutierrez, *J. Am. Chem. Soc.* **139**(45), 16126-16133 (2017).
- 30) L. Adak, S. Kawamura, G. Toma, T. Takenaka, K. Isozaki, H. Takaya, A. Orita, H. C. Li, T. K. M. Shing, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **139**(31), 10693-10701 (2017).
- 31) 新開一郎 監修「キラル医薬中間体のプロセス技術—開発・製造とアウトソーシングの動向—」(技術情報協会, 東京, 2001)