

ジフェニルカーボナートを使用する α -アミノ酸 N-カルボキシ無水物(NCA)のホスゲンフリー合成法

Phosgene-free Synthesis of α -Amino Acid N-Carboxyanhydride (NCA) by Using Diphenylcarbonate

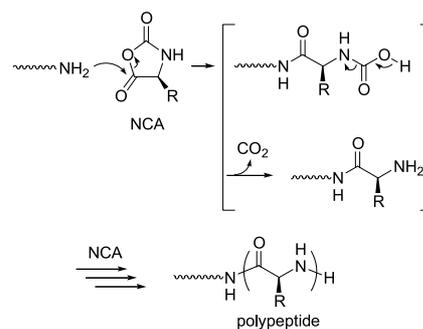
遠藤 剛 須藤 篤 古賀孝一
Takeshi Endo Atsushi Sudo Koichi Koga

N-Carboxyanhydrides of α -amino acids (NCAs) are a highly important class of cyclic monomers, which undergo the living ring-opening polymerization to give the corresponding polypeptides with defined molecular weights. The conventional synthesis of NCA has relied on utilization of phosgene, its dimer or trimer, which are highly reactive but lethally toxic to limit their use only in laboratory scales. This work deals with our successful development of a new phosgene-free route for synthesizing NCAs with using diphenyl carbonate (DPC) as an inexpensive and less toxic carbonyl source. The route consists of 1) derivation of α -amino acids into the corresponding imidazolium salts, which have amino group free from protonation and are highly soluble in organic solvents, 2) their reactions with DPC to afford the corresponding urethanes, and 3) selective cyclization of the urethanes into the corresponding NCAs. The final step was achieved by addition of acetic acid, which effectively activated the urethanes and prevented the polymerization of the formed NCAs.

1 はじめに

α -アミノ酸-N-カルボキシ無水物(NCA)はポリペプチドを合成する上で非常に有用なモノマーであり、今後ポリペプチドを材料として応用展開する上で鍵となる化合物として期待されている¹⁾。NCAは極めて求電子性が高く、アミンを開始剤とするリビングアニオン開環重合によって分子量の揃ったポリペプチドを与える(スキーム1)。開始剤であるアミンはポリペプチドの末端に導入されることから、多官能アミンや側鎖もしくは末端にアミノ基を有するポリマーを開始剤として用いることで種々の星形ポリマーやグラフト共重合体・ブロック共重合体の精密合成が可能である^{2)~4)}。得られるポリペプチドは生体適合材料として期待されるだけでなく、ポリペプチド特有の α -ヘリックスや β -シート構造に起因

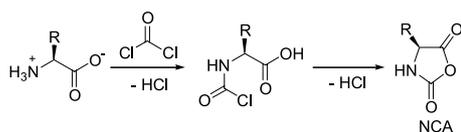
する特異な自己組織化とそれに基づく機能発現にも高い関心が集まっている(スキーム1)^{5),6)}。特に光学特性、圧電特性、分子透過性、熱応答性などの機能が発現すること



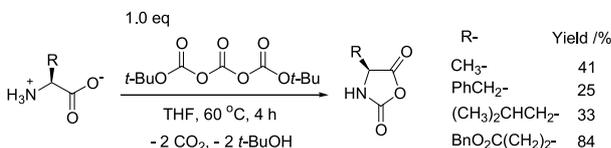
Scheme 1

から、電子材料、液晶材料、気体透過性材料、さらには高機能繊維といった次世代材料としての期待が高まっている。

現在、NCAの合成およびその開環重合を利用した材料開発研究は、未だに実験室レベルにとどまっているが、その最大の理由はホスゲンをういたNCAの合成法にある(スキーム2)⁷⁾。この方法は効率の良い方法ではあるが、ホスゲンが極めて毒性の強いガスであること、さらにアミノ酸との反応によって塩化水素が発生することが工業的なスケールでのNCA生産の妨げとなっている。このような背景から、NCAの工業スケールでの生産を可能にし、それによってポリペプチドの機能性材料としての応用展開を促進することを目標に“NCAのホスゲンフリー合成ルートの開拓”を目指して研究をスタートさせた。既に著者らはホスゲン代替反応剤としてジ-*t*-ブトキシトリカーボナートを利用したNCA合成法を開発しており、この方法は二酸化炭素と-*t*-ブチルアルコールだけが副生するクリーンな方法であったが(スキーム3)⁸⁾、ジ-*t*-ブトキシトリカーボナートはホスゲンから合成するため厳密にはホスゲンフリーな方法とは言えない⁹⁾。一方、近年、ジフェニルカーボナート(DPC)はポリカーボナートの製造プロセスにおいてホスゲンに代わる反応剤として使用され、さらにDPC自体もホスゲンを使用せずに生産可能である¹⁰⁾。そこで、著者らはこの安価で安全性の高いDPCをホスゲン代替反応剤として用いる新しいホスゲンフリー合成法の開発を目指した。



Scheme 2

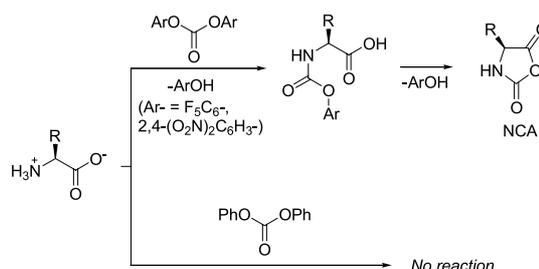


Scheme 3

2 ビスアリールカーボナートをホスゲン代替反応剤として用いたNCAの合成

ジフェニルカーボナート(DPC)を用いたNCA合成法開発に着手するにあたり、著者らはDPCを含めたいくつかのビスアリールカーボナートを用いて反応をおこない、それらの求電子性とNCA生成の効率の相関について検討した

(スキーム4)。その結果、ペンタフルオロフェニル基や2,3-ジニトロフェニル基などの電子求引性置換基を有するカーボナートはアミノ酸と円滑に反応してNCAを与えるが、DPCはアミノ酸と全く反応しなかった(スキーム4)¹¹⁾。確かに検討したカーボナートの中ではDPCの反応性は最も低いことが予想されたが、例えばブチルアミンなどはDPCと反応してウレタンを与えることから、アミノ酸のアミノ基とDPCの反応によるウレタンの生成は不可能なものとは考えにくい。ここで考えられるのは、アミノ酸の以下のような特徴である。即ち、アミノ酸は通常は双性イオンの状態で存在しており、有機溶媒に対する溶解性は極めて低い。さらにそのアミノ基はカルボン酸によるプロトンーションによって求核性を失っており、これらがDPCと反応しない理由として考えられる。そこで、アミノ基がプロトン化されていないフリーな状況を作り出せばDPCと反応するのではないか、という仮定に基づいてその実現を模索した。

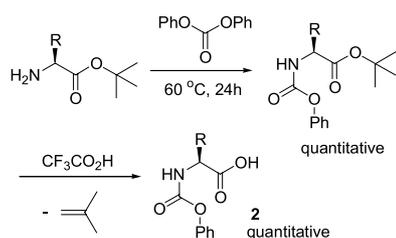


Scheme 4

3 アミノ酸誘導体とジフェニルカーボナートの反応によるウレタン誘導体の合成

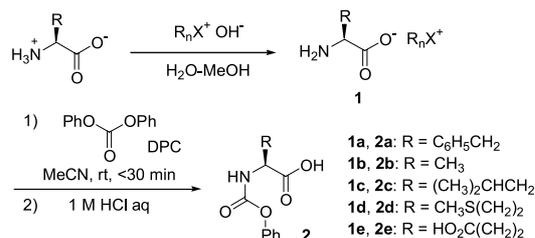
前述のようにアミノ酸そのものはジフェニルカーボナート(DPC)とは反応せず、これは双性イオンの状態においてアミノ基がプロトン化されているためであると予想した。そこで著者らはアミノ酸の-*t*-ブチルエステルに着目し、そのDPCとの反応を検討することにした。アミノ酸-*t*-ブチルエステルはカルボン酸部位が保護されているためにアミノ基はフリーな状態であり、これとDPCとの反応を行った後に-*t*-ブチル基をトリフルオロ酢酸によって除去することで目的のウレタン誘導体2を得る合成ルートを設計した(スキーム5)。この設計をもとに、反応を行ってみるとアミノ基はDPCと効率よく反応し、-*t*-ブチル基の除去についても問題なく行うことができ、ホスゲンフリーでウレタン誘導体を得ることができた。なお、後述のようにこのウレタン誘導体は環化反応によってNCAを与える。すなわち、NCAの有用な前駆体ととらえることができ、その合成のさらなる効率化を目指して検討を

続けた。



Scheme 5

上述のアミノ酸*t*-ブチルエステルを用いる方法は保護・脱保護のステップを要する。そこで、より簡便な方法をめざし、反応基質としてアミノ酸のオニウム塩を利用することを着想した。スキーム6に示すように、アミノ酸を水酸化アンモニウムや水酸化ホスホニウムによって中和することで対応するオニウム塩を簡便に調製することができると考え、それと同時にプロトン化されていないアミノ基が生成し、かつこれらのオニウム塩は有機溶媒に可溶になると予想した。実際、大野らはアミノ酸と水酸化イミダゾリウムを混合することでアミノ酸イミダゾリウム塩を調製し、これらがクロロホルム、ジクロロメタン、アセトニトリルなどに可溶であると報告している¹²⁾。そこで、この報告に記載の方法に従ってL-フェニルアラニンイミダゾリウム塩**1a**へと誘導し、これとDPCとの反応を検討した(表1)。まず**1a**とDPCの反応を2-ブタン中室温で行った(entry1)。薄層クロマトグラフィーによって反応を追跡したところ、DPCは30分以内に消失した。また、複雑な混合物が得られたものの、微量ながらフェニルウレタン**2a**の生成が確認できた。つぎに溶媒としてテトラヒドロフラン(THF)を用いた場合には塩**1a**が全く溶解しないため、反応が進行しなかった(entry2)。一方、溶媒としてアセトニトリルを用いたところ反応は著しく加速され、しかも副反応が進行することなく高い収率で**2a**が得られた(entry3)。そこで、他のアミノ酸、ここではアラニン**1b**、ロイシン**1c**、メチオニン**1d**、ならびにグルタミン酸**1e**をイミダゾリウム塩へと誘導し、それらとDPCの反応を試みたところ、いずれの場合にも速やかに反応が進行して対応



Scheme 6

Table 1 Synthesis of Urethane-Derivatives **2** by the Reaction of Imidazolium Salts **1** with Diphenylcarbonate (DPC)^a

Entry	1	R-	Solvent	Time/min	Yield/% ^b
1	1a	C ₆ H ₅ CH ₂ -	2-butanone	120	trace ^c
2	1a		THF ^d	120	No reaction
3	1a		CH ₃ CN	10	88
4	1b	CH ₃ -	CH ₃ CN	20	81
5	1c	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	CH ₃ CN	30	82
6	1d	CH ₃ S(CH ₂) ₂ -	CH ₃ CN	20	80
7	1e	HO ₂ C(CH ₂) ₂ -	CH ₃ CN	30	79

Conditions: [1]₀ = [DPC]₀ = 0.1 M.^b Isolated by column chromatography.^c A complicated mixture containing a trace amount of **2a** was obtained. ^d**1a** was insoluble in THF.

するウレタン誘導体**2b-2e**が高収率で得られた(entries 4-7)。

このイミダゾリウム塩への誘導とウレタン化を足掛かりに、まずフェニルアラニンをアンモニウム、ホスホニウム、ならびにチオフェニウムといった種々のオニウム塩へと誘導し、それらのウレタン化を検討した(表2)。イミダゾリウム塩を用いた場合と同じ条件で塩への誘導とDPCによるウレタン化を行い、薄層クロマトグラフィーによってDPCの消失を確認した時点を超えて反応終了とした。その結果、いずれの場合にもウレタン化が選択的かつ速やかに進行し、高収率でウレタン誘導体を得ることができた(entries1-5)。そこでメチオニンからも種々のオニウム塩を調製してそれらとDPCの反応を行ったところ、いずれの場合にもウレタン誘導体

Table 2 Synthesis of Urethane Derivatives **2** by the Reaction of Onium Salts **1a** with Diphenylcarbonate (DPC)^a

Entry	1	R _n X ⁺	Time/min	Yield/% ^b
1	1a₁		10	88
2	1a₂	(<i>n</i> -Bu) ₄ N ⁺	20	78
3	1a₃	(<i>n</i> -Bu) ₄ P ⁺	15	73
4	1a₄	(<i>n</i> -Bu)Ph ₃ P ⁺	20	85
5	1a₅		30	80
6	1d₁		20	80
7	1d₂	Bu ₄ N ⁺	20	82
8	1d₃	Bu ₄ P ⁺	30	78
9	1d₄	BuPh ₃ P ⁺	50	83
10	1d₅		40	73

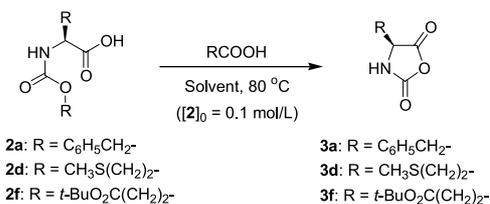
Conditions: [1a]₀ = [1d]₀ = [DPC]₀ = 0.1 M.^b Isolated by column chromatography.

が高収率で得られた(entries6-10). 以上のことから, アミノ酸のオニウム塩の種類により反応条件が限定されることなく, アミノ酸のアミノ基が速やかにカルバモイル化されることが明らかとなった.

4 ウレタン誘導体の環化反応によるNCAの合成

ここまで述べてきたように, アミノ酸そのものはジフェニルカーボナート(DPC)とは全く反応しないが, オニウム塩へと誘導することでアミノ基のプロトン化を解消することで速やかにウレタン化されることを見出した. 得られたウレタン誘導体の環化反応が円滑に進行すれば, これでNCAのホスゲンフリー合成ルートが完成するわけであるが, 実際には非常に困難な課題であった. たとえばフェニルアラニンから誘導したウレタン**2a**を2-ブタノン中80°Cで加熱したところ(スキーム7), 図1のプロット(白抜き菱形)が示すとおりNCAの生成は極めて遅く, 反応時間を延ばすと生成したNCAが重合するという問題が生じた. その結果, 反応時間30時間で収率は17%にとどまった(表3, entry1). 環化速度が遅い理由としてはウレタン部位の求電子性が低く, フェノールの脱離能が低いことが挙げられる. そこで, 反応温度や塩基性添加剤の使用などについて条件検討を重ねたが, 生成したNCAの重合を防ぐことは困難であった.

一方, 著者らは(4-ニトロフェノキシカルボニル)- γ -ベンジル-L-グルタメート, すなわち**2a**のウレタン部位のフェノキシ基がより脱離能の高い4-ニトロフェノキシ基であるウレタン誘導体を用いてその環化反応を検討しており, その場合に酢酸やジフェニル酢酸などのカルボン酸を添加することで生成したNCAの重合を防ぐことに成功していた¹³⁾. そこで, **2a**の環化反応に1当量のジフェニル酢酸を添加したところ, 環化反応が著しく加速され(図1, 白丸でのプロット), しかも生成したNCAが重合によって失われることなくほぼ定量的に得られることがわかった(表3, entry2). さらに酢酸の添加によっても同様の効果が得られることがわかった(図1, 中抜き四角によるプロット, および表3, entry3). 現在のところ, 酸によるウレタン誘導体の活性化メ



Scheme 7

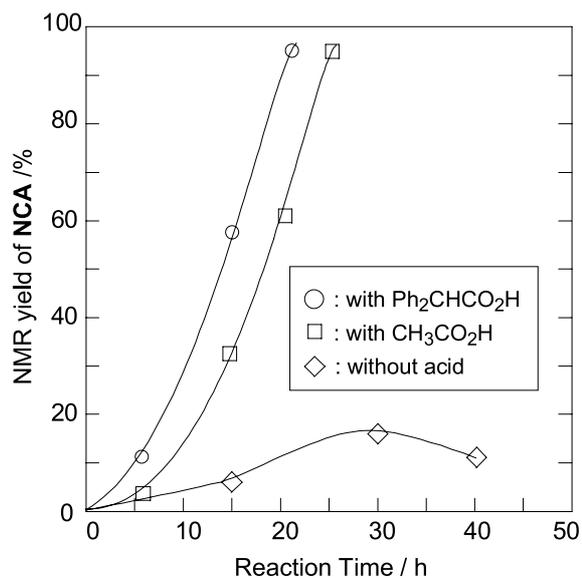


Figure 1 Time-dependences of yield of NCA **3a** in the cyclization reaction of urethane **2a** in 2-butanone ($[2a]_0 = 0.1M$, at 80°C).

Table 3 Synthesis of NCA **3a** by the cyclization reaction of urethane **2a** in the presence of carboxylic acid ^a

Entry	Solvent	RCO ₂ H (amount)	Time/h	Yield/% ^b
1	2-butanone	—	30	17
2	2-butanone	Ph ₂ CHCO ₂ H (1.0eq)	20	93
3	2-butanone	CH ₃ CO ₂ H (3.0eq)	25	95
4	MeCN	—	40	9
5	MeCN	Ph ₂ CHCO ₂ H (1.0eq)	30	95
6	MeCN	CH ₃ CO ₂ H (3.0eq)	29	94(78) ^c

^a Conditions: $[2]_0 = 0.1 M$. ^b Determined by ¹H-NMR. ^c Isolated via removal of activated charcoal.

カニズムは明らかになってはいないが, 会合状態にあるウレタン誘導体に極性の高いカルボン酸が作用することでその会合状態を解き, さらに酸によってウレタンのカルボニル基を活性化することで環化反応が促進されたのではないかと考えている.

さらに, 本環化反応はアセトニトリル中でも円滑に進行した. 反応条件は溶媒として2-ブタノンを用いた場合と同じである. まずカルボン酸を添加しない場合には環化反応は極めて遅く(図2, 白抜き逆三角でのプロット), 40時間後ようやく収率は9%に達した(表3, entry4). ここにジフェニル酢酸や酢酸を添加することで反応は著しく加速され, いずれの場合にもほぼ定量的にNCAが得られた(entries5, 6). この新たに見出された「酸の添加による環化反応の促進」をメチオニンおよび γ -*t*-ブチル-L-グルタメートのウレタン誘導体**2d**および**2g**へと適用したところ, いずれの

場合にも高い収率でNCAを得ることができた(図3, 表4).

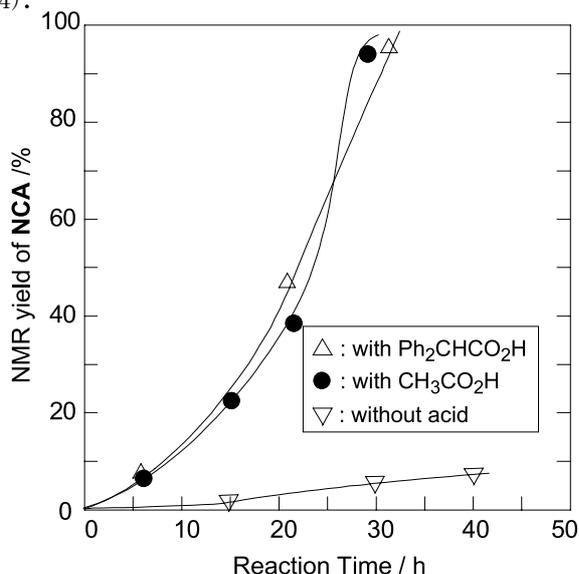


Figure 2 Time-dependences of yield of NCA **3a** in the cyclization reaction of urethane **2a** in acetonitrile ($[2a]_0=0.1\text{M}$, at 80°C).

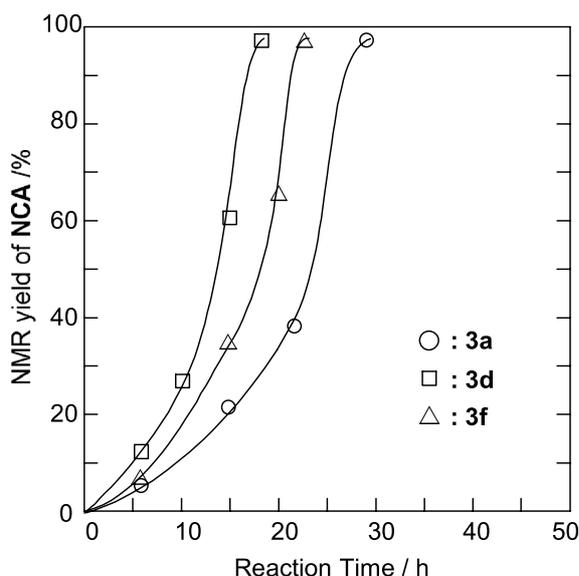


Figure 3 Time-dependences of yields of NCAs **3a**, **3d**, and **3g** in the cyclization reactions of urethanes **2a**, **2d**, and **2g**. $[2]_0 = 0.1\text{M}$, at 80°C , in the presence of 3.0 eq of $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$.

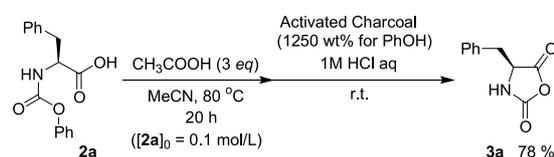
Table 4 Synthesis of NCA **3** by the the cyclization reaction of urethane **2** in the presence of acetic acid (3.0 eq)^a

Entry	2	R-	Time/h	Yield/% ^b
1	2a	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	29	99
2	2d	$\text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$	18	98
3	2g	$t\text{-BuO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2-$	20	97

^a Conditions: Solvent=MeCN; $[2]_0 = 0.1\text{M}$. ^b Determined by $^1\text{H-NMR}$.

5 NCAの単離

前述のように、カルボン酸を添加することでウレタン誘導体**2**の環化反応が円滑に進行し、NCAが高収率で得られることが明らかになった。この場合、環化反応によって1当量のフェノールが生成し、NCAの単離のためにはこのフェノールの効果的な除去法の開発が必要である。著者らは簡便かつ低コストな方法として活性炭による吸着に着目し検討を行った(スキーム8)。まずアセトニトリル中でウレタン**2a**の環化反応を行い、NCAが生成した後に活性炭のみを加えたところ、フェノールを完全に除去することはできなかった。この結果は活性炭とフェノールとの疎水性相互作用が有機溶媒であるアセトニトリル中では不十分であることを示唆している。そこで疎水性相互作用を強くするために水の添加を試みた。ただし、NCAは中性および塩基性条件下では水と速やかに反応するため、1Mの塩酸水溶液を添加した。これは、これまでNCAを取り扱ってきた中で、NCAは酸性条件下であれば大量の水が存在しても安定である、という知見に基づいている。その結果、選択的にフェノールを吸着・除去することでNCAを単離することができた。環化反応の溶媒としてアセトニトリルを用いたことで1M塩酸を加えても系は均一のままであり、このことが効率のよいフェノールの除去につながっている。



Scheme 8

6 ウレタン誘導体およびNCAの光学純度

NCAはポリペプチド合成のためのモノマーであり、その合成法には「ラセミ化がない」ことが求められる。そこで、L-フェニルアラニンのイミダゾリウム塩のウレタン化によって得られる**2a**の光学純度を検定した。ラセミのフェニルアラニンから**2a**のラセミ体を別途合成し、そのL体とD体を光学活性カラムを用いたHPLCによって分割識別することを試みたが、それに適した条件を見出すことは困難であった。そこで**2a**に対して乾燥メタノール中でトリメチルシリルクロリドを使用させることでメチルエステルへと誘導し¹⁴⁾、そのHPLC分析を行った。図4に示す通り、ラセミ体はD体とL体に明瞭に分割されており、またL-フェニルアラニンから得られたウレタン誘導体からはL体由来のピークのみが観察されたことから、イミダゾリウム塩への誘導およびDPCとの反応による

ウレタン化の段階でラセミ化は全く起きていないことがわかった。一方、ウレタン**2a**の環化反応によって得られたNCAの比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ は -29.2 (in chloroform, $c=1.0$)であり、L-フェニルアラニンからホスゲンによって直接合成したNCAの比旋光度 -28.4 とほぼ同等であったことから、環化反応でもラセミ化は起きていないことが明らかになった。

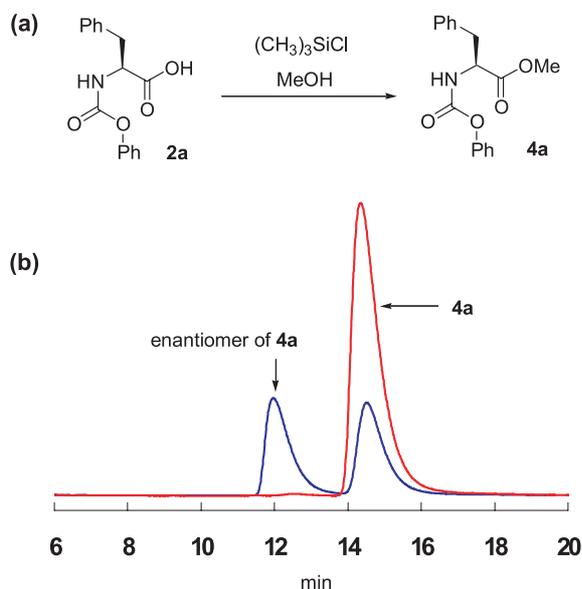


Figure 4 (a) Derivation of urethane **2a** into the corresponding methyl ester **4a**; (b) HPLC chromatogram of L-phenylalanine-derived methyl ester **4a** and that of DL-phenylalanine-derived methyl ester (column: Daicel Chiralpak OD-H, eluent: hexane/2-propanol=5/2(v/v)).

7 おわりに

以上のように、ジフェニルカーボネート(DPC)を使用した α -アミノ酸N-カルボキシ無水物(NCA)のホスゲンフリー合成法を確立した。DPCはホスゲンを使用せずに生産する手法が確立されていることから、本系は著者らが目指した真の「ホスゲンフリー」プロセスである。本手法は種々のアミノ酸からのNCA合成に適用可能であり、現在、パイロットスケールでの生産にむけたプロセス開発が進んでいる。この手法がポリペプチドを材料へ展開するための重要な基盤となることを期待している。

発表誌

1. Koichi Koga, Atsushi Sudo, Takeshi Endo, *Polym. Prepr. Jpn.*, **58**, 2509 (2009).
2. Takeshi Endo, Atsushi Sudo, Koichi Koga, *Polym.*

Prepr. Jpn., **58**, 2578 (2009).

3. Koichi Koga, Atsushi Sudo, Takeshi Endo, *Polym. Prepr. Jpn.*, **58**, 523 (2009).
4. Koichi Koga, Atsushi Sudo, Takeshi Endo, *Polym. Prepr. Jpn.*, **58**, 524 (2009).
5. Koichi Koga, Atsushi Sudo, Takeshi Endo, *Polym. Prepr. Jpn.*, **57**, 2262 (2008)..
6. Koichi Koga, Atsushi Sudo, Takeshi Endo, *Polym. Prepr. Jpn.*, **57**, 191 (2008)..

引用文献

- 1) H. R. Kricheldorf: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 5752 (2006).
- 2) (a) I. Hattori, A. Hirao, K. Yamaguchi, S. Nakahama, N. Yamazaki: *Makromol. Chem.*, **184**, 1355 (1983). (b) S. C. Chong, W. J. Byung, K. K. Joong, T. Komoto: *Macromol. Chem. Phys.*, **195**, 2195 (1994). (c) Y. Hirokawa, T. Hayashi: *Eur. Polym. Mater.*, **30**, 1397 (1994). (d) T. J. Deming: *Nature (London)*, **390**, 386 (1997). (e) K. R. Brezezinska, T. J. Deming: *Macromolecules*, **34**, 4348 (2001). (f) Y. Fan, G. Chen, J. Tanaka, T. Tateishi: *Biomacromolecules*, **6**, 3051 (2005). (g) M. Higuchi, T. Inoue, H. Miyoshi, M. Kawaguchi: *Langmuir*, **21**, 11462 (2005). (h) M. S. Jurgen, S. Peter, B. J. O. Matthijs, S. Sylvia, G. S. Hendrik, C. V. H. Jan: *Macromolecules*, **39**, 2989 (2006).
- 3) K. Aoi, M. Katsube, K. Tsutsumuchi, M. Okada: *Kobunshi Ronbunshu*, **59**, 742 (2002).
- 4) F. E. Appoh, D. S. Thomas, H. B. Kraatz: *Macromolecules*, **39**, 5629 (2006).
- 5) (a) M. Matzapetakis, V. L. Pecoraro: *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 18229 (2005). (b) G. A. Woolley: *Acc. Chem. Res.*, **38**, 486 (2005). (c) K. Yoshida, S. Kawamura, T. Morita, S. Kimura: *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 8034 (2006).
- 6) (a) M. T. Krejchi, E. D. Atkins, A. J. Waddon, M. J. Fournier, T. L. Mason, D. A. Tirrell: *Science*, **265**, 1427 (1994). (b) T. Koga, M. Matsuoka, N. Higashi: *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 17596 (2005).
- 7) A. C. Farthing, R. J. W. Reynolds: *Nature (London)*, **165**, 647 (1950).

-
- 8) A. Nagai, D. Sato, J. Ishikawa, B. Ochiai, H. Kudo, T. Endo: *Macromolecules*, **37**, 2332 (2004).
- 9) (a) C. S. Dean, D. S. Tarbell, J. R. Fehlner: *J. Org. Chem.*, **35**, 3393 (1970). (b) Y. Yamamoto, D. S. Tarbell, J. R. Fehlner, B. M. Pope, *J. Org. Chem.*, **38**, 2521 (1973).
- 10) (a) M. Inabe, K. Hasegawa, K. Sawa, T. Tanaka, H. Nagaoka: *Jpn. Patent*, 09-040616 (1997). (b) S. Fukuoka, H. Hachiya, K. Matsuzaki, H. Miyaji: *PCT Int. Appl.*, WO 2006022294 (2006). (c) S. Fukuoka, H. Miyaji, H. Hachiya, K. Matsuzaki: *PCT Int. Appl.*, WO 2006043491 (2006). (d) S. Fukuoka, H. Miyaji, H. Hachiya, K. Matsuzaki: *PCT Int. Appl.*, *PCT Int. Appl.*, WO 2006041075 (2006).
- 11) (a) Y. Fujita, K. Koga, H-K. Kim, X-S. Wang, A. Sudo, H. Nishida, T. Endo: *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **45**, 5365 (2007). (b) Y. Fujita, H. Nishida, A. Sudo, T. Endo: *US Patent* 2007/0015932 (2007).
- 12) (a) K. Fukumoto, M. Yoshizawa, H. Ohno: *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 2398 (2005). (b) H. Ohno, K. Fukumoto: *Acc. Chem. Res.*, **40**, 1122 (2007).
- 13) (a) K. Koga, A. Sudo, H. Nishida, T. Endo: *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **47**, 3839 (2009). (b) T. Endo, K. Koga, K. Matsumoto, H. Nishida: *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, JP 2009029774 A (2009). (c) T. Endo, K. Koga, K. Matsumoto, H. Nishida: *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, JP 2009029775 A (2009).
- 14) M. K. Edmonds, A. D. Abell: *J. Org. Chem.*, **66**, 3747 (2001).