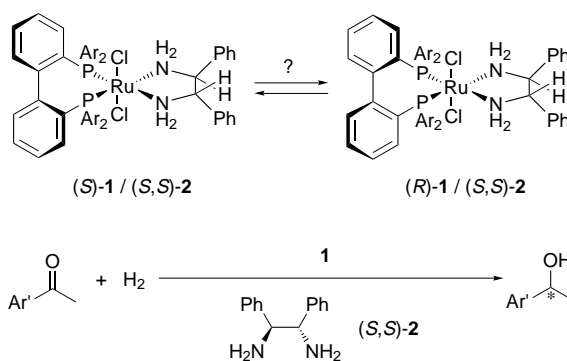


Konformativ flexible Biphenyl-Phosphanliganden für Ru-katalysierte enantioselective Hydrierungen**

Koichi Mikami,* Toshinobu Korenaga, Masahiro Terada, Takeshi Ohkuma, Trang Pham und Ryoji Noyori*

Racemische Katalysatoren liefern in asymmetrischen katalytischen Reaktionen^[1] nur racemische Produkte, nichtracemische Katalysatoren dagegen nichtracemische Produkte, wobei der Enantiomerenüberschuß des Produktes linear oder auch nichtlinear von dem des Katalysators abhängen kann.^[2] Wir berichteten jedoch bereits über eine konzeptionell neuartige Strategie zur asymmetrischen Synthese, bei der ein chirales Additiv eher ein Enantiomer des racemischen Katalysators aktiviert^[3] als das andere desaktiviert.^[4] Hier berichten wir über eine fortgeschrittene Strategie, die konformativ flexible 2,2'-Bis(phosphanyl)biphenyl(BIPHEP)-Liganden für einen Ru-Katalysator vorsieht;^[5] nach Aktivierung des Katalysators durch ein chirales Diamin^[3d, 6] erzielen wir eine hohe Enantioselectivität bei der Hydrierung von Carbonylverbindungen (siehe Schema 1). Durch Kombination einer racemischen BINAP/RuCl₂-Spezies (BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl) mit einem enantiomerenreinen Diamin in äquimolarer Menge erhält man ein 1:1-Gemisch aus zwei diastereomeren Diphosphan/Diamin-Komplexen.^[3d] Wird der BINAP-Ligand durch den flexiblen und proatropisomeren BIPHEP-Liganden ersetzt, werden die diastereomeren Komplexe prinzipiell in ungleichen Mengen gebildet. Wird mit dem Hauptdiastereomer eine höhere chirale Effizienz erzielt als mit dem Nebendiastereoisomer, ist diese Strategie nützlicher als der Einsatz von BINAP-Analoga mit ähnlichen Strukturen.

Die Hydrierung einer Carbonylverbindung mit dem Komplex, der aus [RuCl₂(dm-biphep)(dmf)_n] **1** (DM-BIPHEP = 2,2'-Bis[(3,5-dimethylphenyl)phosphanyl]biphenyl) und enantiomerenreinem (S,S)-1,2-Diphenylethyldiamin ((S,S)-DPEN; (S,S)-**2**)^[7] gebildet wurde, ist in Schema 1 dargestellt. Die Konformationsflexibilität der BIPHEP/RuCl₂/Diamin-Komplexe wurde ¹H-NMR-spektroskopisch bewiesen. Ein Gemisch aus **1** und **2** in CDCl₃ bei Raumtemperatur lieferte ein ¹H-NMR-Spektrum ähnlich dem des racemischen DM-BINAP/RuCl₂/(S,S)-DPEN-Komplexes.^[8, 9]



Schema 1. Enantioselective Hydrierung von Carbonylverbindungen zu optisch aktiven Alkoholen; als Katalysator dienten Ru-Komplexe mit konformativ flexiblen BIPHEP-Liganden. (S)-**1** und (R)-**1** (Ar = 3,5-Dimethylphenyl) werden jeweils in der angegebenen Konfiguration fixiert. Vor der Hydrierung wurde das chirale Amin (S,S)-**2** als Aktivator zum Komplex **1** gegeben.

Dies war ein Hinweis darauf, daß anfänglich ein äquimolares Gemisch aus (S)- und (R)-DM-BIPHEP/RuCl₂/(S,S)-DPEN-Diastereomeren in diesem Lösungsmittel gebildet wird (¹H-NMR (CDCl₃): (S)-DM-BIPHEP/RuCl₂/(S,S)-DPEN: δ = 3.42, 3.43, 4.33; (R)-DM-BIPHEP/RuCl₂/(S,S)-DPEN: δ = 3.28, 4.06, 4.59). Wurde dieses Gemisch allerdings mit [D₈]2-Propanol (CDCl₃/(CD₃)₂CDOD, 1/2) verdünnt und bei Raumtemperatur 3 h oder bei 80 °C 30 min stehengelassen, erhielt man ein 3:1-Gemisch aus dem S/S,S- und dem R/S,S-Diastereomer (Abbildung 1, Schema 2; ¹H-NMR (CDCl₃/(CD₃)₂CDOD, 1/2): (S)-DM-BIPHEP/RuCl₂/(S,S)-DPEN:

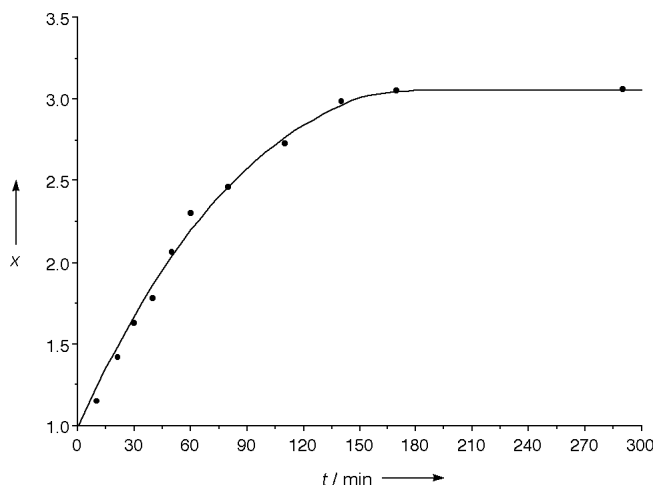
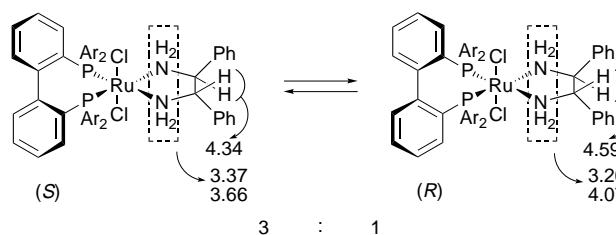


Abbildung 1. Inversion von DM-BIPHEP/RuCl₂/DPEN-Diastereomeren in CDCl₃/(CD₃)₂CDOD (1/2) bei 25 °C. x = Verhältnis von (S,S)-DM-BIPHEP/RuCl₂/DPEN zu (R)-DM-BIPHEP/RuCl₂/DPEN.



Schema 2. Zuordnung der ¹H-NMR-Signale der DM-BIPHEP/RuCl₂/(S,S)-DPEN-Diastereomere in CDCl₃/(CD₃)₂CDOD (1/2). In beiden Fällen ist die R- und S-Konfiguration fixiert; Ar = 3,5-Dimethylphenyl.

[*] Prof. Dr. K. Mikami, T. Korenaga, Dr. M. Terada
Department of Chemical Technology
Tokyo Institute of Technology
Ookayama, Meguro-ku, Tokyo 152-8552 (Japan)
Fax: (+81) 3-5734-2776
E-mail: kmikami@o.cc.titech.ac.jp

Prof. Dr. R. Noyori, Prof. Dr. T. Ohkuma, Dr. T. Pham
Department of Chemistry and Molecular Chirality
Research Unit, Nagoya University
Chikusa, Nagoya 464-8602 (Japan)
Fax: (+81) 52-783-4177
E-mail: noyori@chem3.chem.nagoya-u.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur gefördert (Nr. 07CE2004, 09238209 und 10208204). Wir danken Dr. H. Kumobayashi und Dr. N. Sayo von der Takasago International Corp. für die Bereitstellung der BINAP-Liganden.

$\delta = 3.37, 3.66, 4.34$; (*R*)-DM-BIPHEP/RuCl₂/(*S,S*)-DPEN: $\delta = 3.26, 4.07, 4.59$). Die Inversion des DM-BIPHEP/RuCl₂/DPEN-Komplexes könnte durch Brechen der Ru-P-Bindung, Rotation um die C1-C1'-Bindung unter Inversion der Konfiguration des Diphosphanliganden^[5a] und Rekoordination des P- an das Ru-Atom erfolgen.^[10] Alternativ könnte die Konfiguration des siebengliedrigen Diphosphanchelatrings direkt invertieren. Die Dichloro-Komplexe würden möglicherweise unter Hydrierungsbedingungen weiter zu aktiven Mono- oder Dihydrido-Ru-Verbindungen umgesetzt werden.^[11]

Nach Zusatz von KOH und einem Keton (z. B. **3**) zu einem Gemisch aus **1** und **2** wurde die enantioselective Hydrierung mit oder ohne vorheriges 30 min Erwärmen auf 80 °C durchgeführt [Gl. (1); Tabelle 1]. Der Vorteil der konformativ

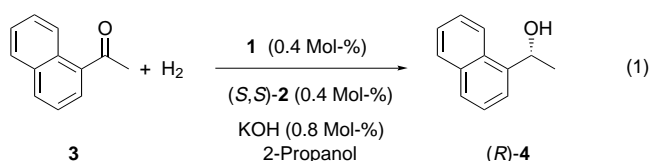


Tabelle 1. Ergebnisse der enantioselectiven Hydrierung des Ketons **3** zum Alkohol **4**. Die Reaktion [Gl. (1)] wird durch den Komplex katalysiert, der aus [RuCl₂(dm-biphep)(dmf)_n] **1** und (*S,S*)-1,2-Diphenylethylendiamin (*S,S*)-**2** gebildet wird.^[a]

Nr.	Phosphan	<i>S,S,S</i> : <i>R</i> / <i>S,S,S</i> ^[b]	<i>p</i> (H ₂) [atm]	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	<i>ee</i> [%]	Ausb. [%]
1	DM-BIPHEP	1:1	8	28	4	63	> 99
2	DM-BIPHEP	2:1	8	28	4	73	> 99
3 ^[c]	DM-BIPHEP	3:1	8	28	4	84	> 99
4	(±)-DM-BINAP		8	28	4	80	> 99
5 ^[c]	DM-BIPHEP	3:1	40	−35	12	92	> 99
6	(±)-DM-BINAP		40	−35	7	89	> 99

[a] Die Hydrierung wurde wie oben beschrieben ohne vorheriges Erwärmen durchgeführt (wenn nicht anders vermerkt). [b] Das Verhältnis von (*S*)-**1**/(*S,S*)-**2** zu (*R*)-**1**/(*S,S*)-**2** wurde ¹H-NMR-spektroskopisch ermittelt. [c] Eine Lösung von **1**/(*S,S*)-**2** in 2-Propanol wurde zuvor 30 min auf 80 °C erwärmt.

flexiblen BIPHEP/RuCl₂/Diamin-Komplexe wird deutlich, wenn man die vom Katalysator-Diamin-Verhältnis abhängige Enantioselectivität der Hydrierung von 1'-Acetonaphthon **3** mit der Enantioselectivität vergleicht, die mit der Kombination (±)-DM-BINAP/RuCl₂/(*S,S*)-Diamin erzielt wird (Tabelle 1, Nr. 1–3 bzw. Nr. 4). Mit dem 1:1-BIPHEP-Chelatkomplex wird eine niedrigere Enantioselectivität erreicht als mit dem 1:1-BINAP-Chelatkomplex (Nr. 1 bzw. 4) – ein Hinweis auf die unterschiedlichen sterischen Ansprüche der beiden Liganden. Die höhere Enantioselectivität, die mit dem 3:1-BIPHEP-Chelatkomplex (Nr. 3) erhalten wird, verdeutlicht den Vorteil des konformativ flexiblen BIPHEP-Liganden gegenüber dem 1:1-BINAP-Paar (Nr. 4).

Eine noch höhere Enantioselectivität wurde bei einer niedrigeren Reaktionstemperatur erzielt (−35 °C, Nr. 5). Die Enantioselectivität mit **1**/(*S,S*)-**2** war höher als die mit dem (±)-DM-BINAP/RuCl₂/(*S,S*)-Diamin-Komplex bei gleicher Temperatur und gleichem Druck (Nr. 6). So wurde quantitativ (*R*)-1-(1-Naphthyl)ethanol **4**^[12] mit 92 % *ee* erhalten. DM-BIPHEP/RuCl₂/DPEN kann auch zur Reduktion von *o*-Methylacetophenon mit H₂ (8 atm) eingesetzt werden. Die

Reaktion wurde mit KOH und 2-Propanol bei 0 °C (4 h) durchgeführt, wobei 1-*o*-Methylphenylethanol quantitativ mit 88 % *ee* entstand (zum Vergleich: die analoge Reaktion mit (±)-DM-BINAP/RuCl₂/(*S,S*)-DPEN liefert den Alkohol mit 86 % *ee*).

Wir haben eine enantioselective Hydrierung vorgestellt, die durch einen konformativ flexiblen BIPHEP-Ru-Komplex katalysiert wird, welcher einen chiralen Diamin-Liganden enthält. Die asymmetrische Aktivierung liefert eine allgemeine Strategie zum Einsatz nicht nur racemischer, sondern auch konformativ flexibler Liganden.

Experimentelles

4: In einen 100-mL-Autoklaven wurde festes **1** (11.4 mg, 0.012 mmol) und **2** (2.6 mg, 0.012 mmol) gegeben. 2-Propanol (3.3 mL) wurde unter Argon zugefügt. Die Lösung wurde 30 min auf 80 °C vorgeheizt, danach wurde eine Lösung von KOH in 2-Propanol (0.5 M, 48 µL, 0.024 mmol) innerhalb von 30 min unter Rühren bei Raumtemperatur zugetropft. 1'-Acetonaphthon **3** (0.46 mL, 3.00 mmol) wurde bei Raumtemperatur unter Argon zugesetzt und anschließend Wasserstoff (40 atm) zugeführt. Nachdem das Gemisch 12 h bei −35 °C heftig gerührt worden war, wurde die Lösung im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde durch Silicagel filtriert. Die Ausbeute und das Enantiomerenverhältnis von **4** wurden gaschromatographisch mit einer chiralen Säule ermittelt (> 99 %, (*R*)-**4**:(*S*)-**4** 96.0:4.0). Das Produkt **4** wurde auch säulenchromatographisch isoliert (510 mg, 99 %) (Silicagel, Eluent: Hexan/EtOAc, 5/1). $[\alpha]_D^{25} = +69.0$ (*c* = 1.0, CHCl₃; Literaturwert:^[12] $[\alpha]_D^{25} = +78.9$ (*c* = 1, CHCl₃), *R*-Isomer); GC (Säule: CP-Cyclodextrin-β-2,3,6-M-19, 0.25 mm × 25 m, CHROMPACK, Trägergas: Stickstoff (75 kPa), Säulentemperatur: 160 °C, Injektortemperatur: 190 °C, Split-Verhältnis: 100:1, Retentionszeiten *t*_R = 32.7 ((*R*)-(+)-**4**, 96.0 %), 31.6 ((*S*)-(−)-**4**, 4.0 %), 21.3 min (**3**, 0 %).

Eingegangen am 8. Juli,

veränderte Fassung am 3. November, 1998 [Z 12118]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 495–497

Stichwörter: Aktivierung • Asymmetrische Katalyse • Atropisomerie • P-Liganden • Ruthenium

- a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**; b) H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis*, VCH, Weinheim, **1993**; c) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**; d) H. B. Kagan, *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 8, Pergamon, Oxford, **1992**.
- Übersichtsartikel: R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49–69; H. B. Kagan, D. Guillaenex, D. Rainford, O. Samuel, S.-H. Zhao, *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 345–352; M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8, 2997–3017; C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3088–3127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2922–2959; Beispiele: a) D. Guillaenex, S.-H. Zhao, O. Samuel, D. Rainford, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9430–9439; C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2353–2357; b) M. Kitamura, S. Suga, M. Niwa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4832–4842; c) N. Oguni, Y. Matsuda, T. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7877–7877; d) K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2812–2820; K. Mikami, M. Terada, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5671–5680; M. Terada, K. Mikami, T. Nakai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1623–1624.
- a) K. Mikami, S. Matsukawa, *Nature* **1997**, 385, 613–615; b) S. Matsukawa, K. Mikami, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8, 815–816; c) *Enantiomer* **1996**, 1, 69–73; d) T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1086–1087.
- Für eine entgegengesetzte Strategie der Desaktivierung siehe: N. W. Alcock, J. M. Brown, P. J. Maddox, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*

- 1986, 1532–1534; J. M. Brown, P. J. Maddox, *Chirality* **1991**, 3, 345–354; K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 789–790; J. W. Faller, J. Parr, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 804–805.
- [5] a) Die Aktivierungsbarriere der axialen Drehung in selektiv deuteriertem BIPHEP beträgt nur (22 ± 1) kcal – ein Hinweis darauf, daß die axiale Rotation bei Raumtemperatur oder darüber stattfindet: O. Desponds, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 47–48, zit. Lit.; b) 6,6'-substituierte Analoga: G. Trabesinger, A. Albinati, N. Feiken, R. W. Kunz, P. S. Pregosin, M. Tschöner, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6315–6323, zit. Lit.
- [6] a) T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2675–2676; b) T. Ohkuma, H. Ooka, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10417–10418; c) H. Doucet, T. Ohkuma, K. Murata, T. Yokozawa, M. Kozawa, E. Katayama, A. F. England, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1792–1796; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1703–1707.
- [7] a) P. Mangeney, T. Tejero, A. Alexakis, F. Grosjean, J. Normant, *Synthesis* **1988**, 255–257; b) S. Pikul, E. J. Corey, *Org. Synth.* **1993**, 71, 22–29.
- [8] 3,5-Dimethylphenyl-BINAP: K. Mashima, Y. Matsumura, K. Kusano, H. Kumabayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 609–610.
- [9] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (S)-DM-BINAP/ RuCl_2 /(S,S)-DPEN: $\delta = 3.02, 3.16, 4.19$; (R)-DM-BINAP/ RuCl_2 /(S,S)-DPEN: $\delta = 2.62, 3.86, 4.43$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /(CD_3) $_2$ CO, 1/2): (S)-DM-BINAP/ RuCl_2 /(S,S)-DPEN: $\delta = 2.98, 3.36, 4.21$; (R)-DM-BINAP/ RuCl_2 /(S,S)-DPEN: $\delta = 2.60, 3.87, 4.42$.
- [10] Zwar wurde der DM-BIPHEP/ RuCl_2 /DPEN-Komplex mit DM-BINAP in 2-Propanol umgesetzt, doch wurde diese Verbindung $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nicht nachgewiesen.
- [11] R. L. Chowdhury, J.-E. Bäckvall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1063–1064; K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 297–300; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 285–288; R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97–102.
- [12] P. D. Theisen, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2374–2378; W. H. Pirkle, S. D. Beare, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5485–5487.

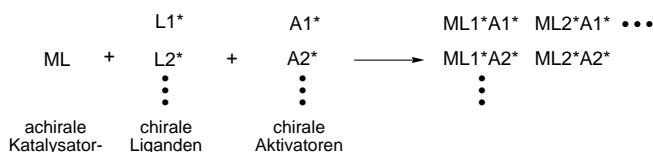
Super-High-Throughput-Screening chiraler Liganden und Aktivoren: asymmetrische Aktivierung chiraler Diol-Zink-Katalysatoren durch chirale Stickstoffaktivoren für die enantioselektive Addition von Diethylzink an Aldehyde**

Kuiling Ding, Akihiro Ishii und Koichi Mikami*

Die Kombinatorische Chemie hat sich als nützliche Strategie bei der Entdeckung und Optimierung von bioaktiven Wirkstoffen, Koordinationskomplexen und Festphasenmaterialien erwiesen.^[1] Von der Split-and-mix- und der Parallel-

matrix-Strategie ist letztere zur Optimierung von Leitstrukturen besser geeignet, und das Screening mit hohem Durchsatz (high throughput screening, HTS) ist für die Abstimmung vieler Modifikationen essentiell.^[2] Allerdings wurden bisher nur wenige Untersuchungen zur Optimierung chiraler Liganden für Metallkomplexe beschrieben.^[3] Es ist zeitraubend, die enantiomeren Produkte durch HPLC oder Gaschromatographie (GC) an chiralen Säulen zu trennen, um anschließend die Enantioselektivität von Reaktionen zu ermitteln. Durch Anwendung eines auf Circular dichroismus (CD) beruhenden Detektionssystems bei der HPLC an nichtchiralen stationären Phasen können zugleich das CD-Signal $\Delta\epsilon$, die Absorption ϵ sowie das Verhältnis beider Größen $g = \Delta\epsilon/\epsilon$ ermittelt werden. Der Anisotropiefaktor g ist unabhängig von der Konzentration und verhält sich linear zum Enantiomerenüberschuß.^[4] Mit dieser Methode konnte der Enantiomerenüberschuß des gewünschten Produkts innerhalb weniger Minuten ohne Trennung der enantiomeren Produkte bestimmt werden. Somit liefert die kombinierte Anwendung der automatisierten kombinatorischen Chemie (combinatorial chemistry (CC) factory, Dainippon Seiki, DNC) und der HPLC-CD-Technik eine hocheffiziente Screening-Methode, die wir im folgenden als Super-high-throughput-screening (SHTS) bezeichnen und die zum Auffinden des effektivsten Katalysators durch asymmetrische Aktivierung dient.

Durch asymmetrische Aktivierung eines chiralen Katalysators mit einem chiralen Additiv kann die Katalysatoreffizienz und -enantioselektivität erhöht werden.^[5] Der Vorteil dieses Ansatzes gegenüber der Desaktivierungsstrategie^[6] ist, daß der aktivierte Katalysator die Produkte mit höherem Enantiomerenüberschuß liefert als der enantiomerenreine Katalysator allein. Sharpless et al. belegten die Wichtigkeit der Beschleunigung durch chirale Liganden, indem sie aus einer achiralen Katalysatorvorstufe einen asymmetrischen Katalysator durch Austausch des Liganden gegen einen chiralen Liganden herstellten.^[7] Derartig hergestellte chirale Katalysatoren mit chiralen Liganden (L1^* , L2^* , ...) können mit chiralen Aktivoren (A1^* , A2^* , ...) zu katalytisch hochaktiven, enantioselektiven chiralen Katalysatoren weiterentwickelt werden (Schema 1).



Schema 1. Allgemeines Prinzip zur Herstellung eines Katalysatorsystems durch asymmetrische Aktivierung.

Wir berichten hier über das SHTS von parallel in Lösung erhaltenen Bibliotheken chiraler Liganden und Aktivoren für Diol-Zink-Katalysatoren für die Addition von Diethylzink an Aldehyde, wobei ein Automat zur kombinatorischen Synthese (CC factory) und die HPLC-CD-Technik verwendet wurden. Die enantioselektive Addition von Diorganozinkreagentien an Aldehyde ist eine der wichtigsten asymmetrischen Reaktionen zur Knüpfung von C-C-Bindungen.^[8] Seitdem Oguni und Omi erstmals darüber berichteten,^[9] wurden

[*] Prof. Dr. K. Mikami, Prof. Dr. K. Ding, A. Ishii
Department of Chemical Technology, Faculty of Engineering
Tokyo Institute of Technology
2-12-1 Ookayama, Meguro-ku, Tokyo 152 (Japan)
Fax: (+81) 3-5734-2776
E-mail: kmikami@o.cc.titech.ac.jp

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur unterstützt (Nr. 09238209 und Nr. 10208204). K.D. dankt der UNESCO für ein Forschungsstipendium. Wir danken Naotaka Sawada (Dainippon Seiki Co. Ltd.), Dr. Akito Tanaka (Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.) und Kenichi Kudo (JASCO Corp.) für die technische Unterstützung.