

## De la Diastereoselectividad a la Catálisis Asimétrica. Relevancia del Nobel de Química 2001

CARMEN AVENDAÑO

*Académica de Número de la Real Academia de Farmacia*

Los descubrimientos realizados por los laureados con el Premio Nobel de Química 2001, el Profesor K. Barry Sharpless del Scripps Research Institute, la Jolla, California, EEUU, el Dr. William S. Knowles, que trabajó en la compañía Monsanto en San Luis, EEUU, y el Profesor Ryoji Noyori, de la Nagoya University, Chikusa, Nagoya, Japón, muestran que la distancia entre la investigación básica y su aplicación industrial puede ser muy corta. Al Prof. Sharpless se le ha adjudicado la mitad del premio por sus aportaciones a las reacciones de oxidación asimétrica catalizadas, compartiendo la otra mitad los Doctores Knowles y Noyori por sus aportaciones a las reacciones de reducción asimétrica catalizadas.

Estos métodos han tenido un gran impacto en la investigación académica, ya que han hecho accesibles miles de compuestos quirales, y han permitido el desarrollo de nuevos fármacos y materiales así como su síntesis industrial.

La **quiralidad** es una característica estructural por la que una molécula no puede superponerse con su imagen en un espejo. Nuestras manos son objetos quirales, mientras que un martillo no lo es.

Así pues, la **quiralidad es una propiedad de la molécula, no de sus átomos**. Sin embargo, la causa más frecuente de quiralidad



Figura 1. Prof. K. B Sharpless.



Figura 2. Dr. W.S Knowles y Prof. R. Noyori.

es la existencia en una molécula de centros estereogénicos o estereocentros, que son átomos enlazados a grupos diferentes entre sí. El **átomo estereogénico** más frecuente es el carbono enlazado a cuatro sustituyentes distintos. Otra posible causa de quiralidad son los **ejes estereogénicos**.

Si una molécula es quiral porque posee un carbono estereogénico, puede existir como dos entidades especulares que se denominan enantiómeros. Ambos compuestos tienen la misma fórmula molecular y presentan la misma conectividad entre sus átomos, pero se diferencian en la forma en que los sustituyentes se disponen en el espacio. La **configuración absoluta** define la disposición de los grupos alrededor de un carbono estereogénico o de otro elemento de quiralidad, y se designa con los términos **R** o **S** siguiendo las normas de Cahn, Ingold y Prelog para clasificar la prioridad de los sustituyentes.

Si la relación de ambos enantiómeros  $R/S = 1:1$  tenemos una **mezcla racémica**, pero si esta relación es distinta, tenemos una

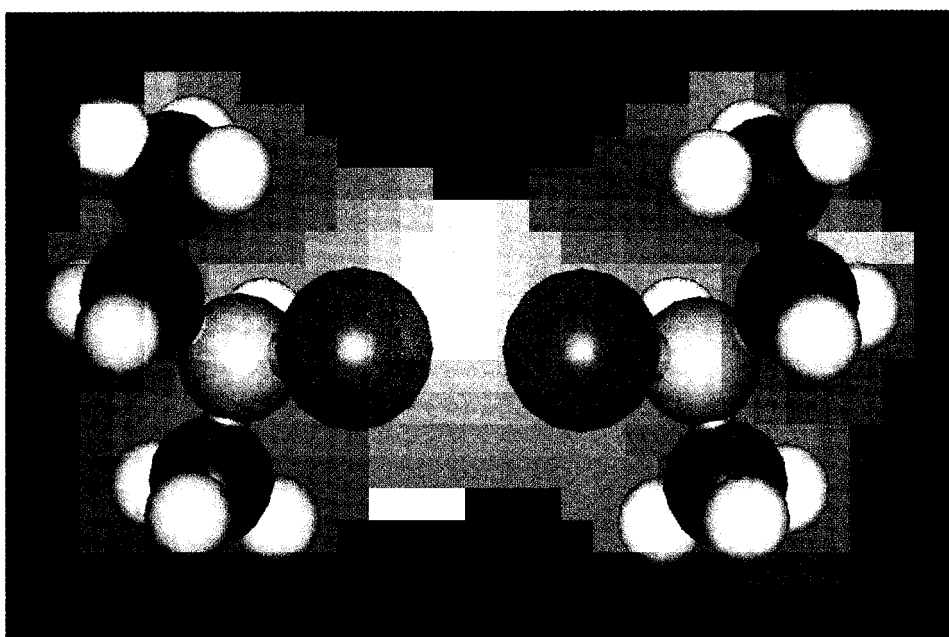


Figura 3. Enantiómeros R y S del 2-bromobutano.

mezcla enriquecida en uno de los enantiómeros cuya **pureza enantiométrica** se determina por la diferencia entre sus porcentajes.

Exceso enantiomérico (*ee*): %*R* - %*S* (o %*S*-%*R*)

Dentro de los **estereoisómeros**, o isómeros en el espacio, encontramos, además de los enantiómeros que ya hemos definido, a los **diastereoisómeros**. Son ejemplos de enantiómeros la D-eritrosa y la L-eritrosa, mientras que la D-eritrosa y la D-treosa son diastereoisómeros. Aunque existen diversos tipos de diastereoisómeros, dado que en todos ellos las distancias interatómicas son diferentes, sus propiedades físicas así como su reactividad química también son diferentes.

Sin embargo, los **enantiómeros** tienen las mismas propiedades y sólo difieren entre sí cuando interaccionan con otras entidades quirales. La propiedad más conocida que distingue a dos enantiómeros es su **actividad óptica**, que se determina por el polarímetro. Cuan-

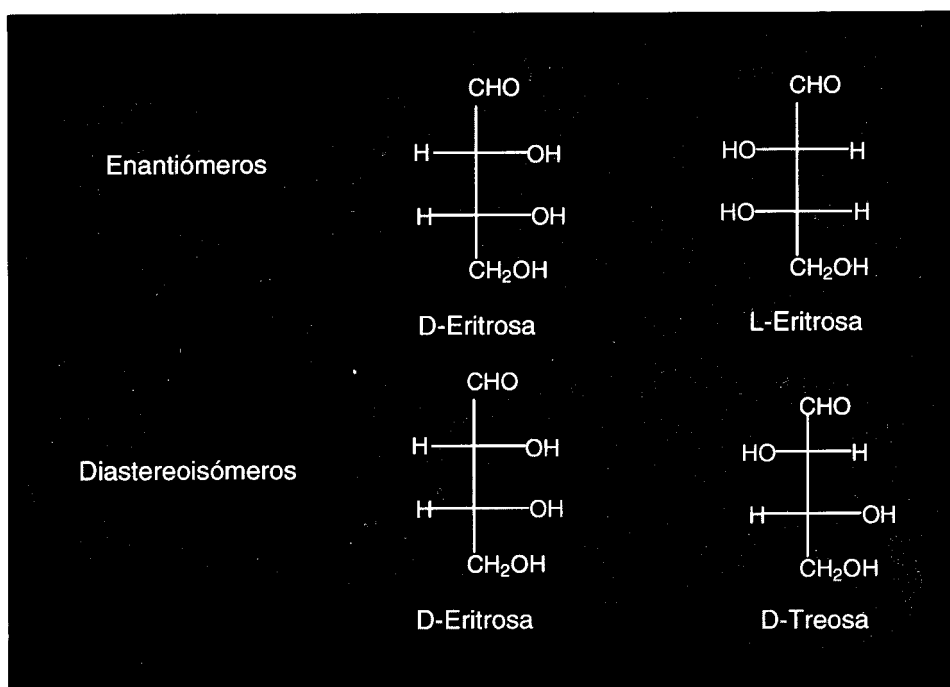


Figura 4. Estereoisómeros.

do en 1.848 separó Pasteur de forma manual dos formas cristalinas diferentes de una mezcla racémica de tartrato sódico amónico, y observó que al disolverlas por separado tenían actividad óptica opuesta (desviaban el plano de luz polarizada en una misma magnitud pero en sentido opuesto), quedó definitivamente unido el concepto de pureza enantiomérica al de pureza óptica. Sin embargo, la determinación de la pureza enantiomérica se realiza hoy por otras técnicas más rigurosas y fiables, ya que el poder rotatorio varía con el disolvente, la concentración, la longitud de onda de la fuente, la temperatura, etc.

Cuando interacciona con la luz polarizada el enantiómero dextrógiro (+), la desvía a la derecha un cierto ángulo, mientras que el levógiro (-) produce la misma desviación en sentido contrario.

La propiedad más importante de los enantiómeros es que en su interacción con macromoléculas quirales, como son las dianas farmacológicas, se originan diastereoisómeros, lo que suele traducirse en una actividad biológica diferente. La diferente interacción de dos enantiómeros con los receptores del gusto o del olfato se pone también de manifiesto en un distinto sabor o aroma. Así el (*S*)-limoneno es el aroma de las piñas de abeto, que recuerda a la trementina, mientras que el (*R*)-limoneno es el responsable de la aroma de la naranja.

Son moléculas quirales las enzimas, los anticuerpos, los hidratos de carbono, el ADN, las hormonas esteroideas, muchos neurotransmisores, y otras moléculas fundamentales para la vida, y estas moléculas no funcionarían si no tuvieran la quiralidad correcta. Los fármacos con estructura quiral (más de la mitad de los que actualmente se utilizan) también tienen que tener la disposición espacial correcta para interaccionar correctamente con sus dianas moleculares. Un fármaco debe interaccionar específicamente con su receptor en la célula, por lo que con frecuencia sólo uno de los enantiómeros tiene interés y, en ciertos casos, el otro enantiómero puede ser peligroso. Por ejemplo, la **S-(+)- penicilamina** es un fármaco útil en el tratamiento de la artritis reumatoide, mientras que su enantiómero *R* es muy tóxico y causa neuritis óptica.

El 1 de octubre de 1.957 la Chemie Grünenthal, una pequeña compañía alemana, lanzó la **talidomida** al mercado. En 1961 este

# Journal of Chemical Education

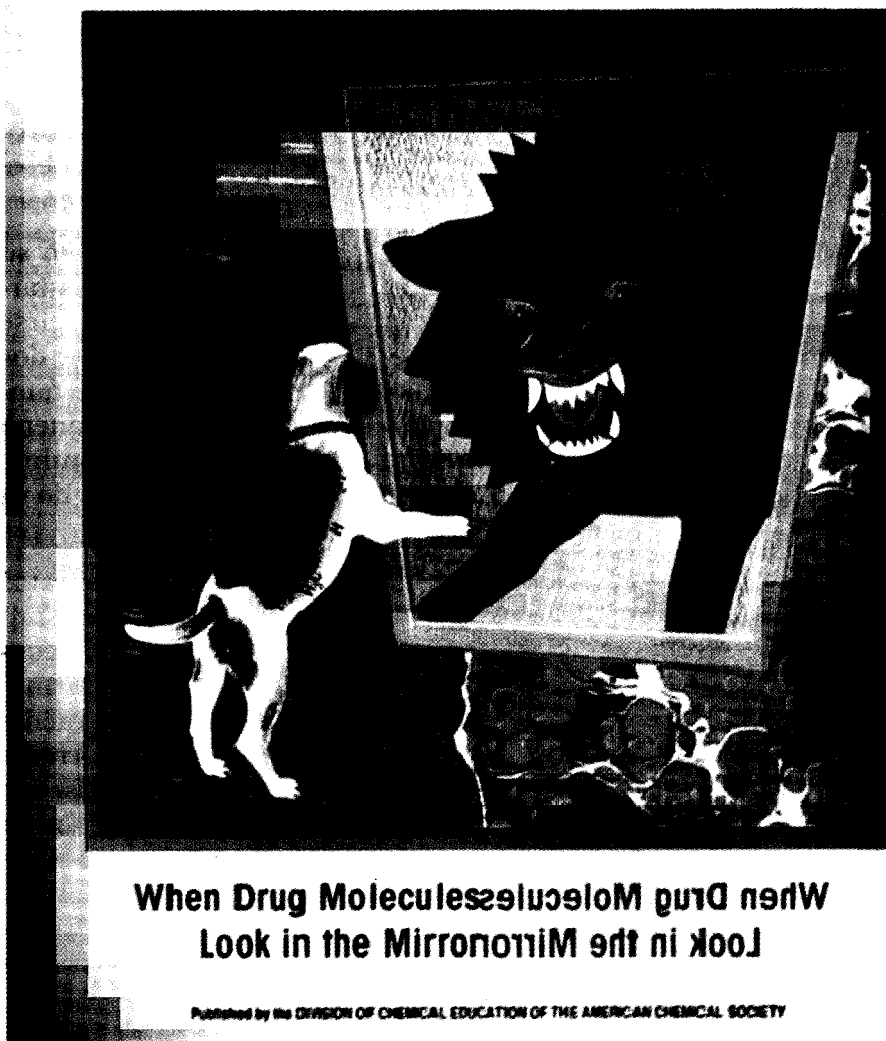


Figura 5

fármaco llegó a ser el más vendido en el Reino Unido y en Alemania para inducir al sueño. Sin embargo, hacia 1960 empezó a observarse un número inusual de nacimientos de niños en los que las manos y los pies estaban unidos directamente al tronco (focomelia). A los pocos meses, la **focomelia** se relacionó con la utilización de la talidomida por sus madres y, finalmente, fue retirado. Estudios posteriores indicaron que esta gran actividad teratogénica se debe al enantiómero *S*, pudiendo ser útil el enantiómero *R*, especialmente por sus efectos antiangiogénicos, aunque hay que tener en cuenta que ambos se interconvierten fácilmente en el organismo (1).

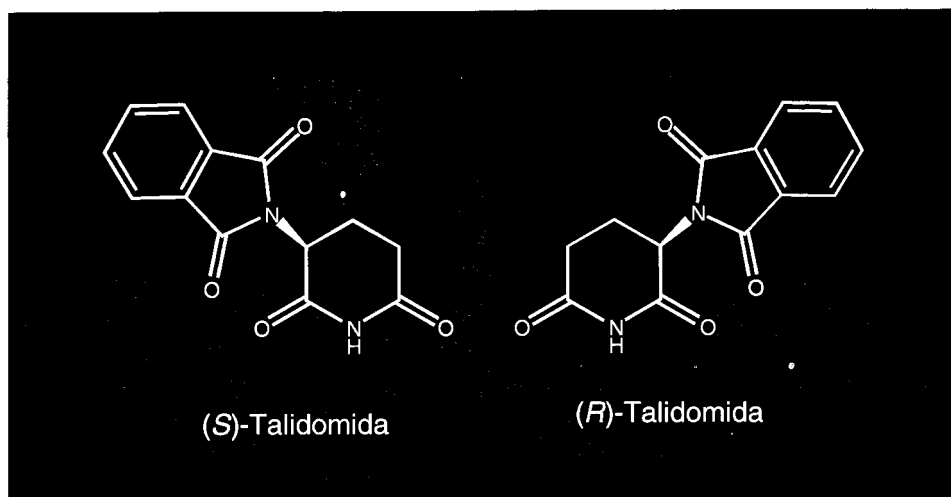


Figura 6

Desde entonces, las compañías farmacéuticas han de investigar la actividad biológica y la toxicidad de los dos enantiómeros de un fármaco si éste es quiral, y sólo se puede comercializar como racémico si se demuestra que el enantiómero menos activo (también denominado **distómero**) no es tóxico e incluso puede ser beneficioso. Por esta razón, es de enorme utilidad disponer de los dos enantiómeros de un fármaco y, en su caso, fabricar el enantiómero activo o más activo (**eutómero**). La industria requiere métodos eficaces, de bajo coste y que originen la menor cantidad posible de residuos, por lo que la **separación de una mezcla racémica**, que se basa en convertir una mezcla racémica en una mezcla de diastereoisómeros

por interacción con un reactivo quiral enantioméricamente puro o con cualquier entidad quiral, no es en general adecuada porque supone en principio la pérdida de la mitad del producto inicial.

La **síntesis asimétrica**, esto es, la obtención de un enantiómero con preferencia al otro, no es posible en la síntesis orgánica convencional si no existe en la reacción algún componente quiral. Así la adición de fenillitio a la 1,3,3-trimetil-4-piperidona origina un nuevo centro estereogénico que soporta la función hidroxilo, pero ambos enantiómeros se obtienen en igual proporción. Por el contrario, si se realiza la misma reacción con una cetona quiral, como la 1,3-dimetil-4-piperidona, el ataque del nucleófilo a ambas caras del doble enlace C=O no está igualmente favorecido, produciéndose el alcohol resultante del ataque ecuatorial, *anti* respecto al grupo metilo en posición contigua. Pero obsérvese que estamos ante una reacción diastereoselectiva. Es decir, para dirigir la estereoquímica de un centro estereogénico es necesario pasar por estados de transición diastereoisoméricos, o lo que es igual, la síntesis asimétrica requiere estados de transición diastereoisoméricos.

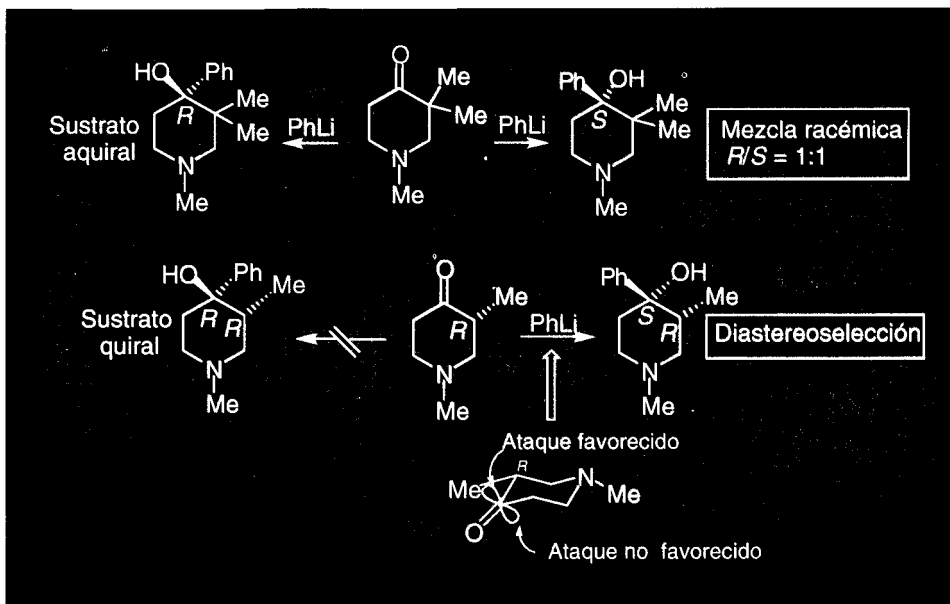


Figura 7.ª La diastereoselección es la base de la síntesis asimétrica.



Utilizando diagramas de energía puede racionalizarse este resultado teniendo en cuenta que, en el primer caso (cetona no quiral) al ser los dos estados de transición que conducen a los productos *R* y *S* enantiómeros, tienen el mismo nivel energético, requieren la misma energía de activación y, por tanto, se produce el mismo número de moléculas de uno y otro enantiómero (una mezcla racémica). Por el contrario, en el caso de la cetona quiral, los dos estados de transición que conducen a los productos son diastereoisómeros, no tienen el mismo nivel energético, no requieren la misma energía de activación y, por tanto, se produce mayoritariamente el producto que requiere menor energía de activación.

Ya hemos dicho que la síntesis asimétrica requiere estados de transición diastereoisoméricos y, por tanto es necesario introducir en la reacción un componente quiral que puede ser un sustrato, reactivo, auxiliar o catalizador, fundamentalmente. Esta tarea, ha ocupado a muchos químicos orgánicos en los últimos 20-30 años, y entre ellos a los galardonados con el Nobel de Química de 2001, quienes demostraron que la quiralidad de un catalizador puede transferirse a un sustrato proquiral, permitiendo así síntesis asimétricas aplicables a la industria.

Los galardonados, junto con otros químicos han encontrado estructuras que funcionan como las enzimas, que son los catalizadores quirales naturales, de forma que una sólo molécula de catalizador pueda dirigir la estereoselección de millones de moléculas de producto quiral en reacciones muy productivas y económicas.

Generalmente, estas estructuras son ligandos quirales enantioméricamente puros que forman complejos en los que interviene también el sustrato de la reacción con un metal de transición. En 1968 **Knowles**, que trabajaba en la compañía Monsanto, demostró por primera vez que un catalizador quiral basado en el uso del metal de transición rodio (I) podía transferir la quiralidad a un sustrato no quiral y originar un producto quiral con uno de sus enantiómeros en exceso (2). Esta idea tuvo su origen en dos hallazgos previos: el descubrimiento de los primeros catalizadores de hidrogenación solubles y la síntesis de fosfinas quirales.

En la hidrogenación de dobles y triples enlaces se utilizan generalmente catalizadores heterogéneos, principalmente paladio sobre

carbón, pero Osborn y Wilkinson desarrollan un complejo de cloruro de Rh (I) y trifenilfosfina que permitía la hidrogenación de olefinas no impedidas (3). Por su parte Horner y Mislow encontraron de forma independiente métodos para preparar fosfinas con tres sustituyentes diferentes (fosfinas quirales) con un exceso enantiomérico del 69% (4,5).

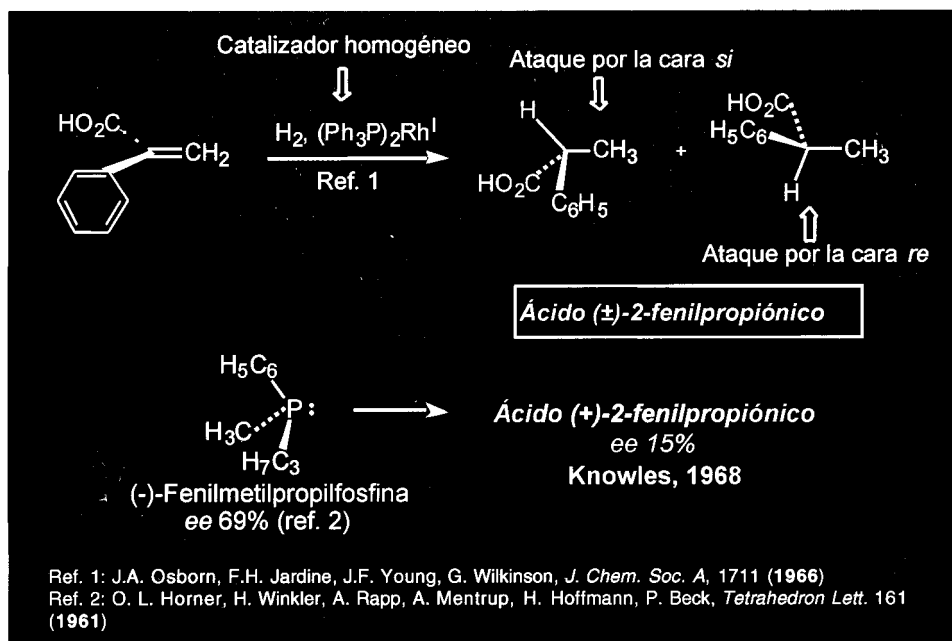


Figura 8. Hidrogenación Asimétrica Catalizada.

Lo que hizo **Knowles** fue sustituir la trifenilfosfina de Osborn y Wilkinson por esta fosfina quiral en la hidrogenación del ácido  $\alpha$ -fenilacrílico. Obtuvo así el ácido (+)-hidratrópico con un *ee*=15%. Desde el punto de vista de la estereoselección el resultado fue muy «pobre» (hay que tener en cuenta que la fosfina empleada no era ni mucho menos enantioméricamente pura) y por tanto carecería de utilidad, pero demostraba por primera vez que era posible la **hidrogenación catalítica asimétrica**.

Había que conseguir que el sustrato y el catalizador permitieran mayor pureza enantiomérica en el producto de reacción. El equipo

de Knowles encontró que los *N*-acilderivados de las enaminas de  $\alpha$ -aminoésteres eran buenos sustratos, y que un **complejo con una difosfina quiral, el ciclooctadieno (COD) y Rh(I): [Rh((*R,R*)-DiPAMP)COD]  $^+BF_4^-$** , era mejor como catalizador de la hidrogenación quiral que la fosfina anteriormente utilizada. De esta forma, desarrollaron la primera síntesis industrial de la **L-DOPA**, un fármaco que se utiliza en la terapia de reemplazamiento de la enfermedad de Parkinson. El **procedimiento Monsanto se comercializó en 1974**. Fue la primera síntesis asimétrica catalizada que se utilizó en la industria, tuvo un éxito extraordinario, y contribuyó enormemente al desarrollo de otras reacciones asimétricas utilizando catalizadores quirales (6).

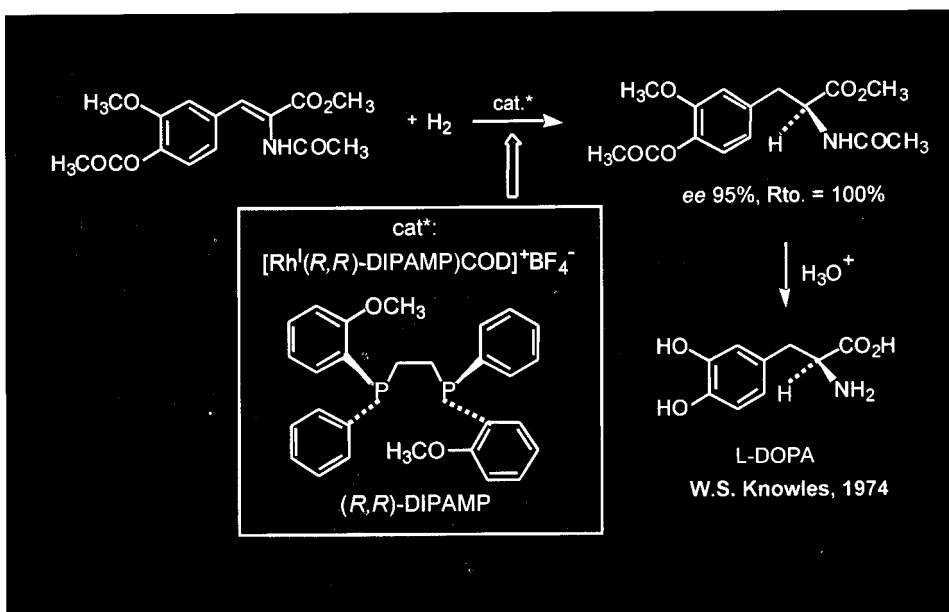


Figura 9. Procedimiento Monsanto para la L-DOPA.

Halpern propuso un **mecanismo** para racionalizar la hidrogenación asimétrica anteriormente mencionada (7). Según éste, las moléculas de disolvente (S), son desplazadas por la olefina sustrato para dar un complejo en el que el doble enlace y el oxígeno carbonílico interaccionan con el Rh(I). El hidrógeno se adiciona de forma

oxidante al metal para formar un hidruro de Rh(III) y, posteriormente, los dos hidrógenos de este quelato de cinco miembros (estabilizado por el oxígeno del grupo acetilamino) se transfieren del metal a los dos carbonos del doble enlace.

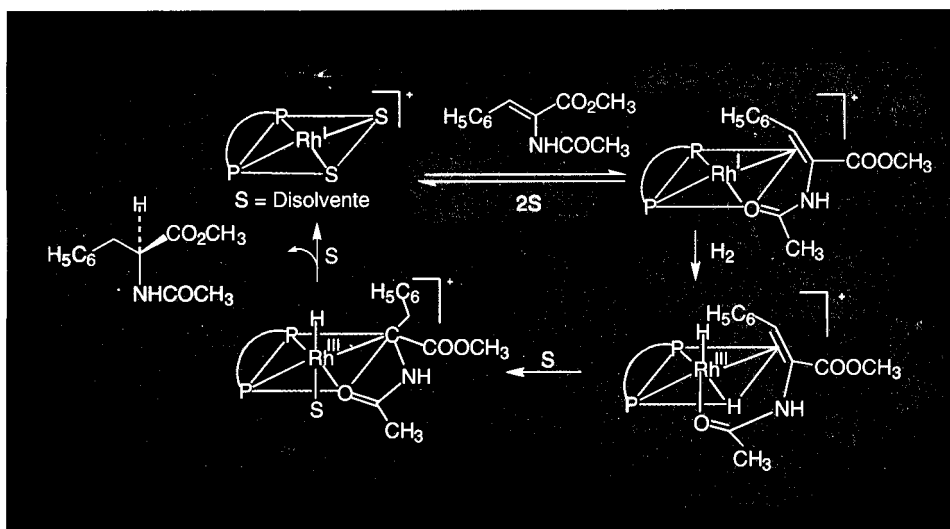


Figura 10. Mecanismo del Proceso Monsanto.

Hay que tener en cuenta que la olefina podría haber interactuado por ambas caras del doble enlace: **la cara *re*** y **la cara *si***, por lo que se podrían haber originado dos complejos de Rh(III), activados diastereoisómeros en los que la transferencia de hidrógeno daría ambos enantiómeros. Por eso, si se quiere conseguir un gran exceso enantiomérico en la hidrogenación de cualquier olefina, había que encontrar fosfinas quirales con una estructura para la que la diferencia de energía entre ambos complejos activados sea muy grande. El investigador que desarrolló esta idea fue el Profesor Ryoji Noyori, también laureado con el Nobel de Química.

Noyori y Takaya descubrieron en 1980 una **difosfina quiral por atropisomería** (8) denominada **BINAP** [(*S,S*) o (*R,R*)-1,1'-binaftil-2,2'-bis-difenilfosfina], cuyos complejos con Rh(I) son muy eficaces en la hidrogenación asimétrica formando un molde disimétrico con el metal (9).

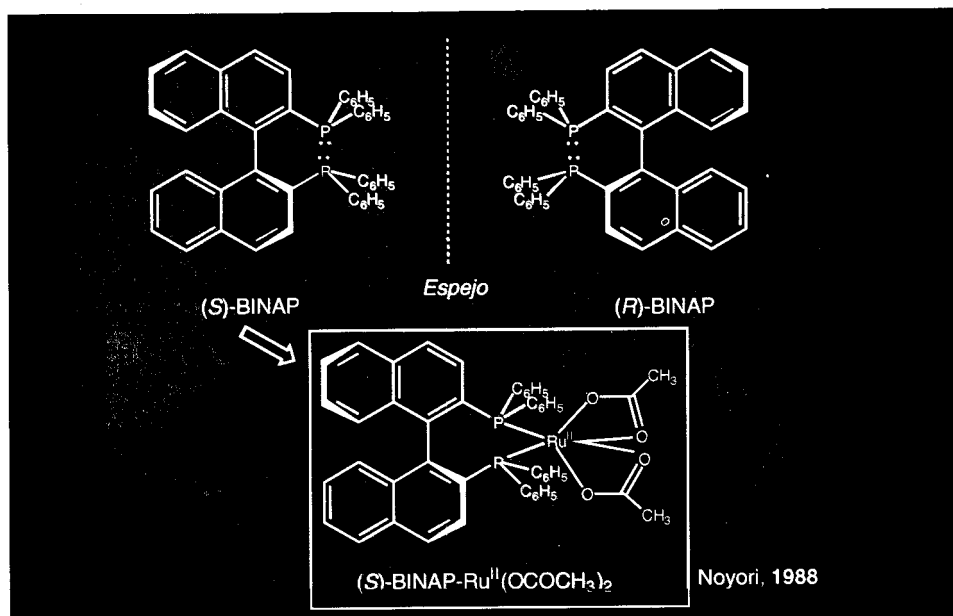


Figura 11. Catalizador para la Hidrogenación de Olefinas.

Noyori descubrió posteriormente que los complejos de esta fosfina con **rutenio (II)** eran todavía mejores, y los aplicó a infinidad de reacciones de hidrogenación asimétrica como la que conduce al antiinflamatorio **naproxeno**.

Esta reacción transcurre a través de un monohidruro, en lugar del dihidruro en el caso del Rh(I), y es mucho más enantioselectiva.

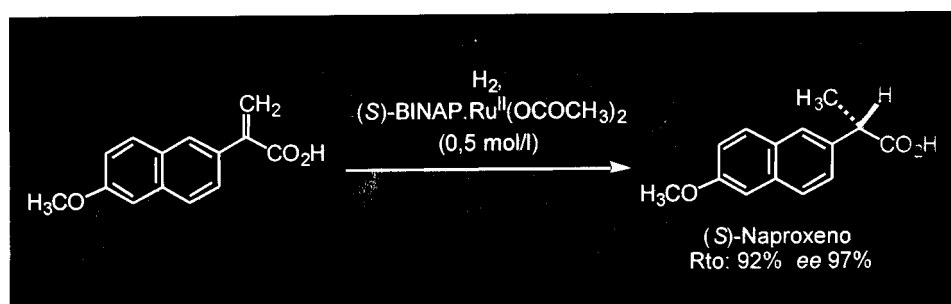


Figura 12. Ejemplo de Hidrogenación Asimétrica Catalizada.

Además, los complejos que contienen halógenos permiten la hidrogenación asimétrica de muchas cetonas, como ocurre en la síntesis del **(S)-1,2-propanodiol**, un reactivo que se utiliza en la preparación del antibacteriano **levofloxacino** (10).

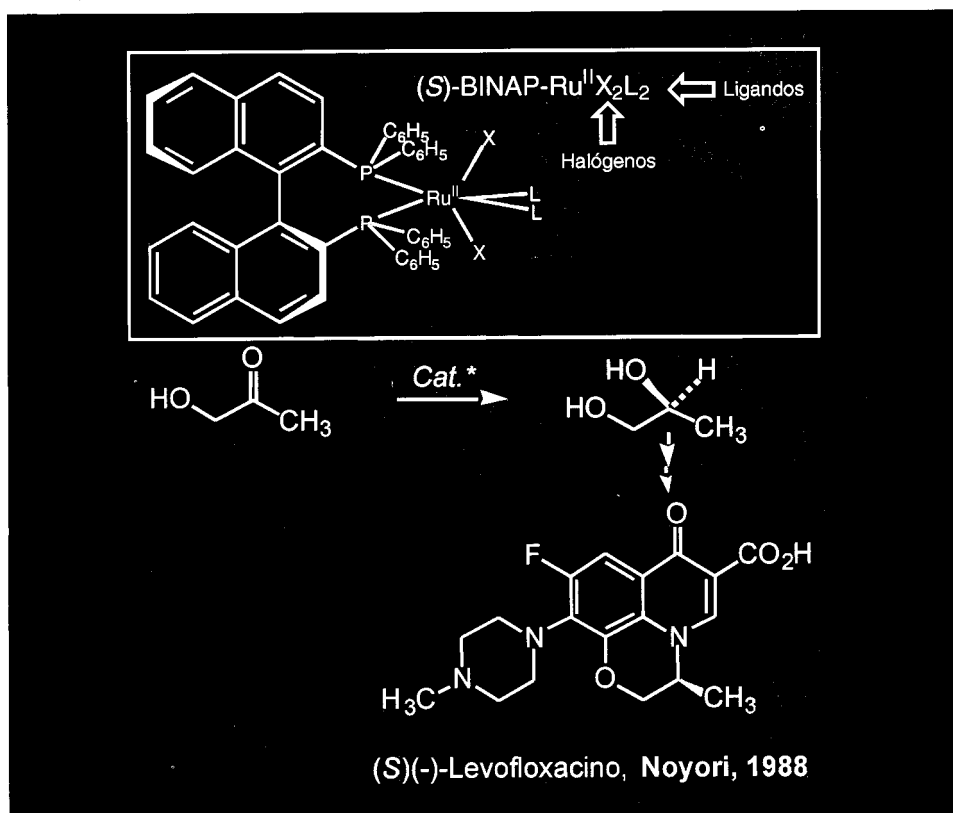


Figura 13. Hidrogenación Asimétrica de Cetonas.

Los nuevos complejos de Noyori son muy eficaces para la hidrogenación asimétrica de gran variedad de olefinas y de cetonas y pueden obtenerse ambos enantiómeros según se emplee  $(R)$  ó  $(S)$ -BINAP. Por ejemplo, su utilización en la hidrogenación de  $\beta$ -cetoésteres origina  $\beta$ -hidroxiésteres con excesos enantioméricos del 100%, lo que permite la síntesis de fármacos, productos para la agricultura, aromas y fragancias en procesos que son escalables, desde menos de

100 mg a más de 100 kg. También se han utilizado en la síntesis de  $\beta$ -metilcarbapenemos a través de una azetidionona quiral (11).

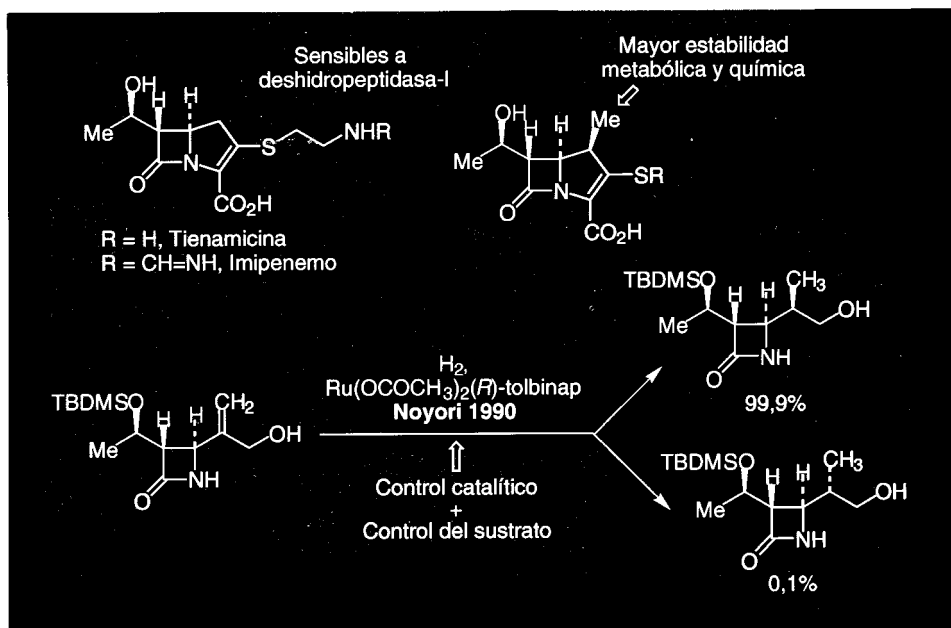


Figura 14. Otras aplicaciones del Catalizador de Noyori.

Por otra parte, la mayoría de los catalizadores homogéneos y heterogéneos favorecen la hidrogenación de dobles o triples enlaces con preferencia a la del doble enlace C=O de una cetona. Pero **Noyori revirtió esta quimioselectividad adicionando a la reacción una pequeña cantidad de una diamina como base**. Así pueden hidrogenarse cetonas que contienen dobles enlaces, para dar alcoholes alílicos quirales como el que se indica, el cual se utiliza en la síntesis de la vitamina E (12).

En paralelo a los progresos realizados en las hidrogenaciones asimétricas catalizadas, **Sharpless desarrolló catalizadores quirales para efectuar oxidaciones**. Su investigación se ha centrado también en el desarrollo de catalizadores homogéneos con metales de transición. En **1980**, descubrió que el doble enlace de los alcoholes alílicos podía epoxidarse enantioselectivamente **utilizando un**

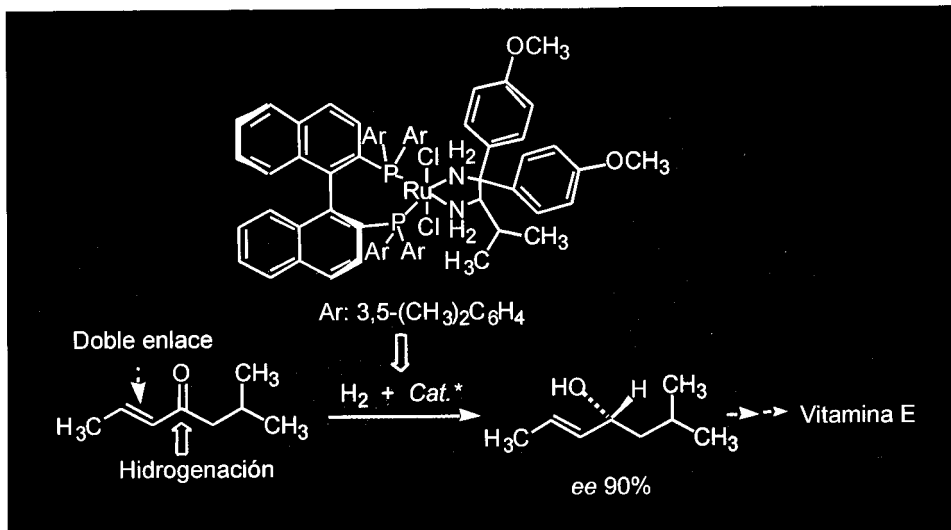


Figura 15. Hidrogenación Quimioselectiva de Cetonas.

**complejo de titanio (IV) y un tartrato de dialquilo enantioméricamente puro como fuente de quiralidad** e hidropéroxido de *terc*butilo como oxidante (13). Los resultados estereoquímicos son muy predecibles. Cuando se utiliza D-(-) tartrato de dietilo como ligando (DET) el átomo de oxígeno se adiciona a la cara superior del doble enlace si se representa el alcohol alílico como se indica en la figura (el grupo OH en la parte inferior derecha), mientras que si se utiliza el L-(+) -tartrato de dietilo el oxígeno se adiciona por la cara inferior.

Esta estereoselección puede racionalizarse según un mecanismo que transcurre a través de la formación de un complejo en el que intervienen dos átomos de titanio y dos moléculas de tartrato, además de ligandos isopropóxido. Cuando dos de estos ligandos se intercambian por una molécula de sustrato a través de su grupo alcohol y una de reactivo oxidante (hidropéroxido de *terc*butilo) y finalmente, se transfiere el oxígeno del segundo al primero, lo hace por la cara que se encuentra próxima (y no por la opuesta). Si se hubiera utilizado el tartrato enantiómero, el complejo se dispondría de tal forma que el oxígeno se transferiría por la cara opuesta del doble enlace, que estaría ahora situada en sus proximidades.



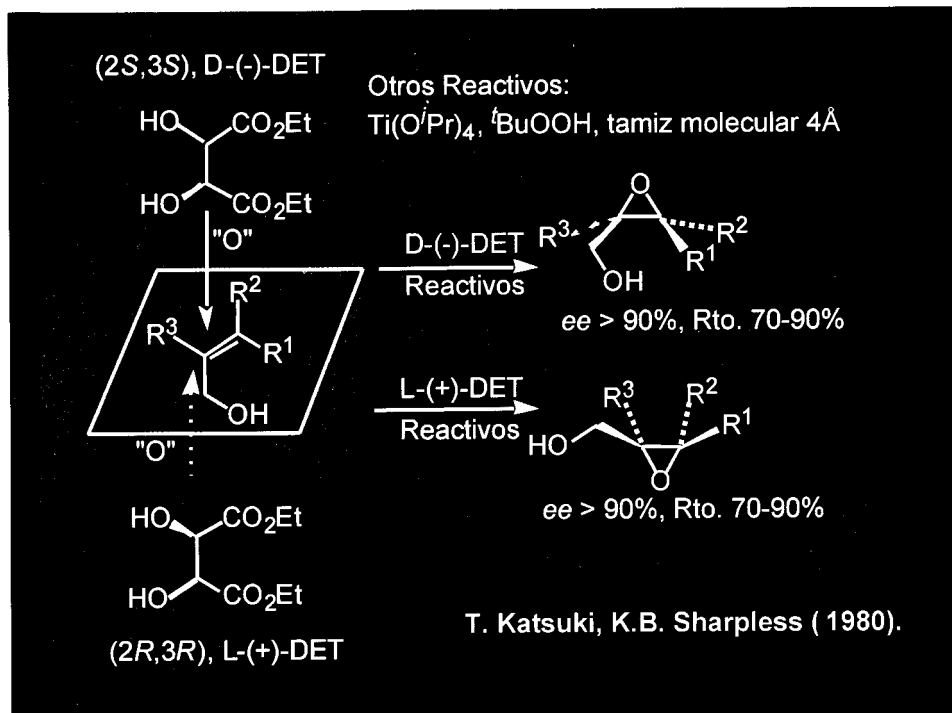


Figura 16. Epoxidación de Sharpless.

Esta reacción muestra una enantioselectividad enantiofacial muy grande y permite la síntesis de muchos **2,3-epoxialcoholes** con grandes excesos enantioméricos, los cuales son **productos de partida muy versátiles**, que pueden emplearse en la síntesis de una gran variedad de sustancias quirales. Su interés industrial aumentó enormemente cuando el grupo de Sharpless descubrió que el complejo de titanio quiral podía utilizarse en **cantidades catalíticas** si se añadía a la mezcla de reacción tamiz molecular de 4 Å para evitar el agua (14). Su primer éxito industrial fue la síntesis de la (7R, 8S)-(+)-**disparlura**, una feromona de la polilla *Lymantria dispar* que se utiliza en USA para el control de este insecto.

En el terreno de los fármacos, debemos mencionar la obtención de  $\beta$ -**bloqueantes** homoquirales, como el (2S)-**propranolol**, utilizando un procedimiento para fabricar (S) o (R)-glicidol a escala de toneladas (15). El cloruro de glicidol S se hace reaccionar *in situ* con

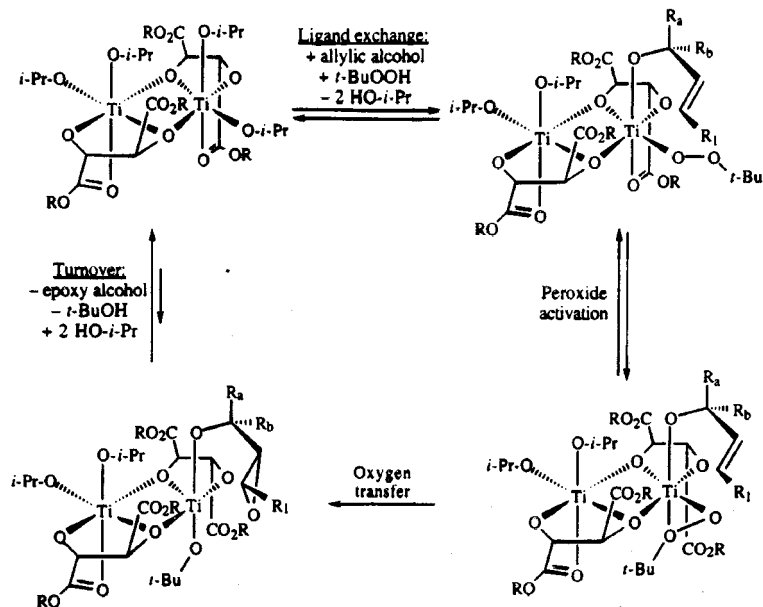


Figura 17. Epoxidación de Sharpless: Mecanismo.

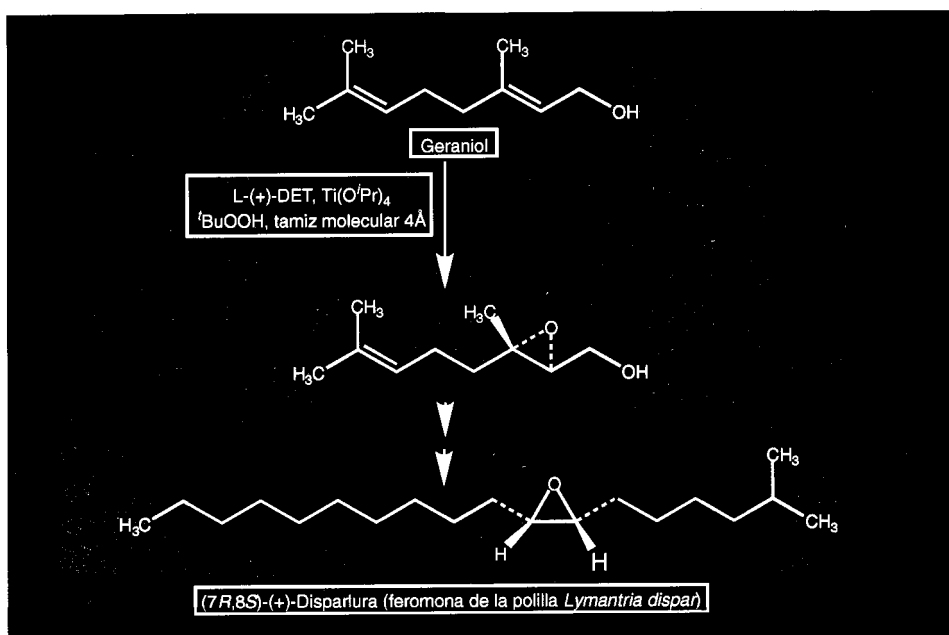


Figura 18. Síntesis industrial de (+)-Dispalura.

naftóxido sódico, mientras que el glicidol *R* se trata primero con cloruro de tosilo y después se prosigue para llegar por ambas rutas al mismo producto.

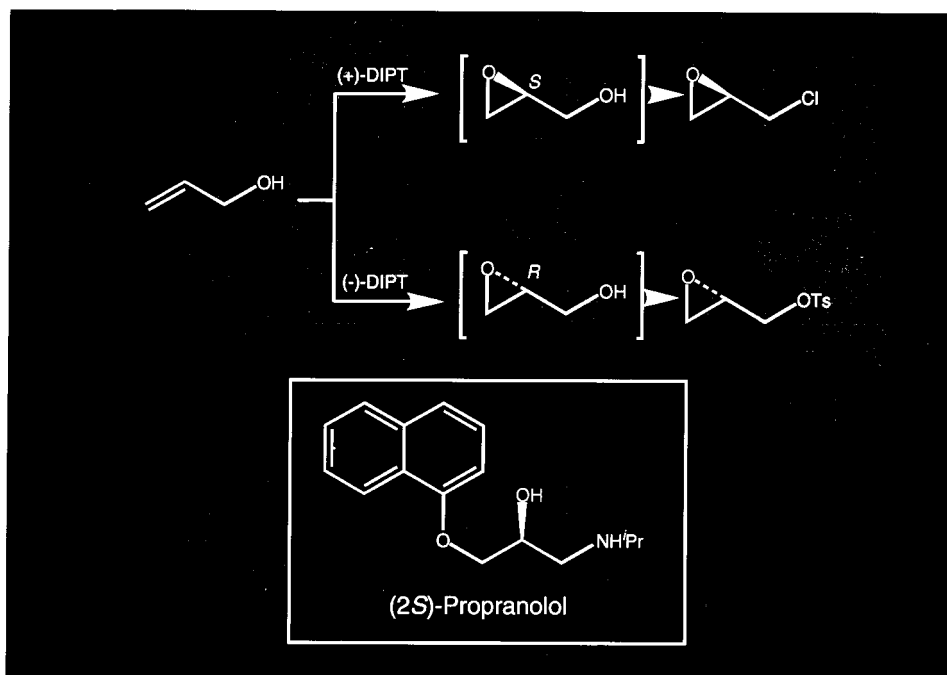


Figura 19. Síntesis de (2S)-Propranolol.

Otro de los grandes hallazgos de Sharpless ha sido la **dihidroxiación asimétrica catalizada de olefinas**. La *cis*-dihidroxiación de olefinas se llevaba a cabo tradicionalmente con cantidades estequiométricas de tetraóxido de osmio, un reactivo caro, volátil y tóxico. Naturalmente, si se producen compuestos quirales éstos se obtienen como racémicos.

A través de los años se intentaron procedimientos catalíticos. Así, se observó que la adición de piridina aumentaba la velocidad de la reacción, presumiblemente porque ésta forma un complejo con el osmio. También se descubrió que el *N*-óxido de la *N*-metilmorfolina era un cooxidante muy útil cuando se adicionaba estequiométricamente. En los primeros intentos para hacer esta síntesis asimétrica

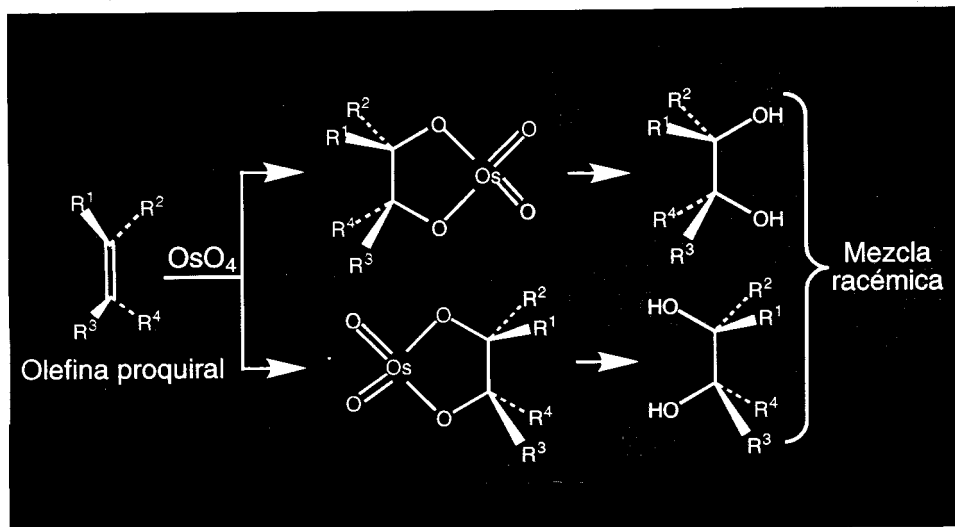


Figura 20. Dihidroxilación de olefinas.

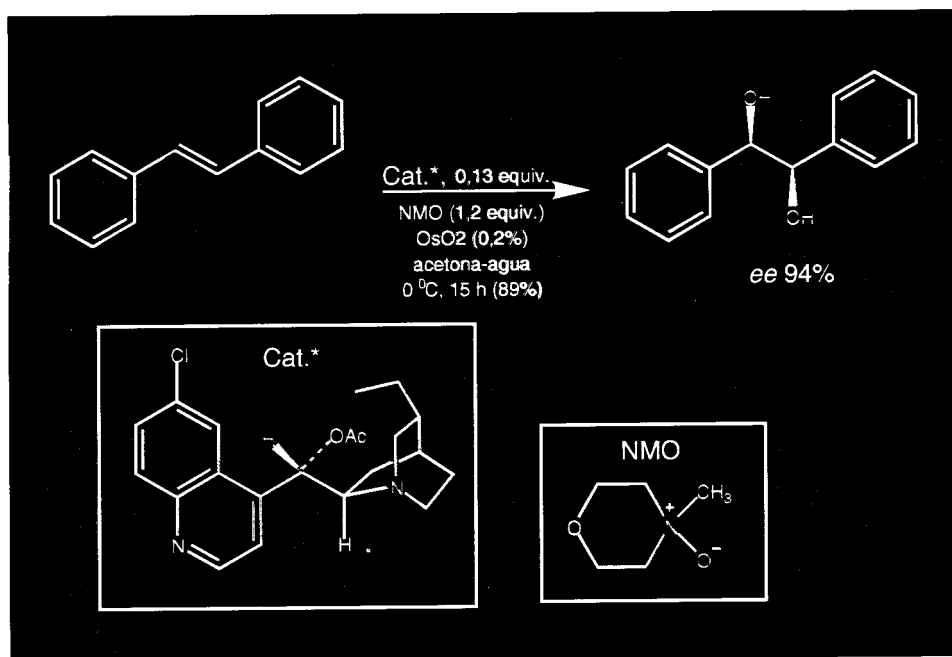


Figura 21. Dihidroxilación asimétrica de olefinas.

se utilizó una piridina enantioméricamente pura para determinar si inducía asimetría en el diol, pero la reacción tuvo lugar con un exceso enantiomérico moderado. Sin embargo, Sharpless pensó en la adición de **alcaloides de la quina como ligandos del metal**, con lo que el resultado fue mucho mejor (16).

El mecanismo de esta reacción se ha estudiado, y se han encontrado **mejores ligandos** para sintetizar diversos compuestos quirales de gran interés industrial con elevados excesos enantioméricos. Entre los muchos ejemplos, podemos citar **la síntesis de la cadena lateral en C-13 del taxol** (17).

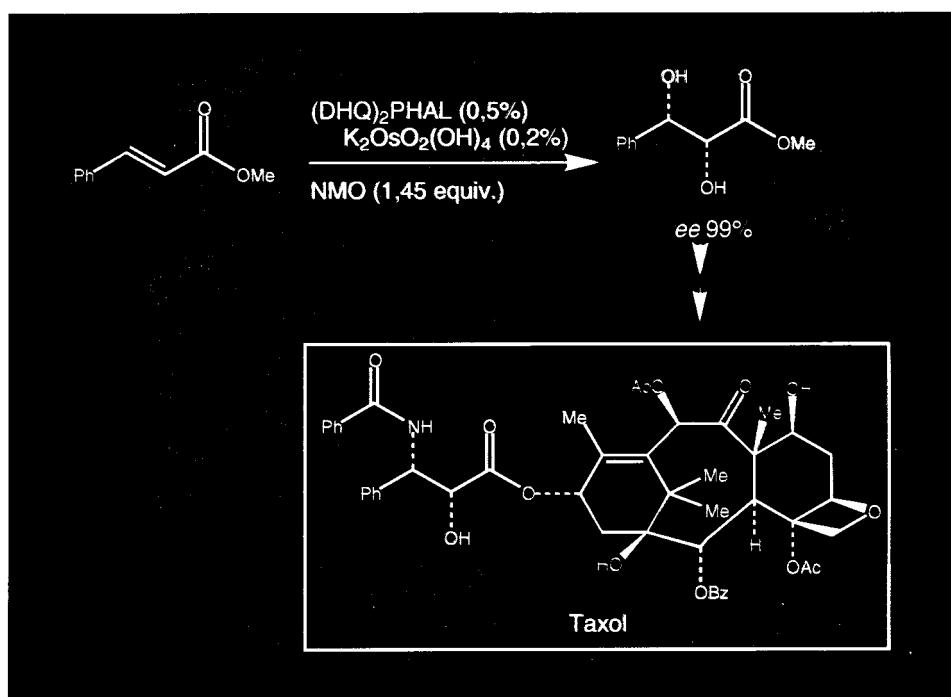


Figura 22. Aplicación a la síntesis del taxol.

Confío en que, a pesar de la escueta presentación que se ha hecho de las aportaciones a la síntesis asimétrica de los galardonados, haya sabido transmitirles la relevancia de éstas. Los que nos dedicamos a la Síntesis Orgánica nos sentimos impresionados por su enorme capacidad de innovación y trabajo.

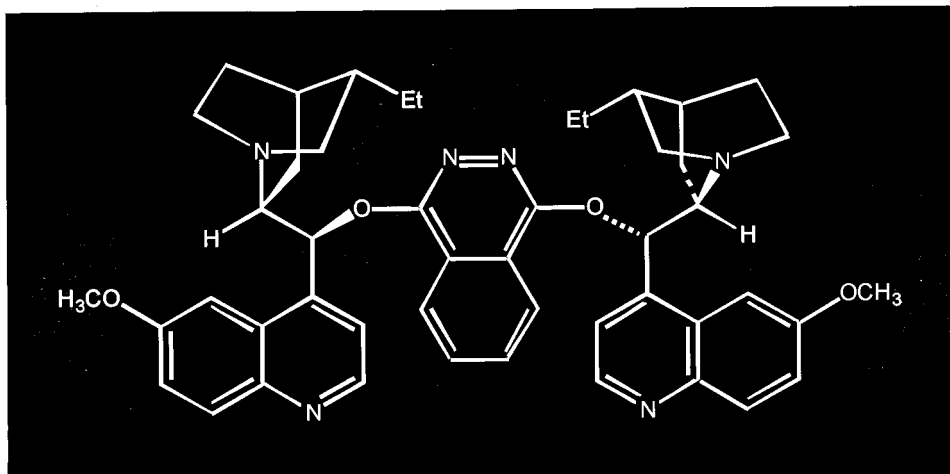


Figura 23. (DHQ)<sub>2</sub>-PHAL, Ligando Quiral para la Dihidroxiación Asimétrica.

### BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA \*

- (1) T. Stephens, «Reinventing thalidomide», *Chem. Brit.* (2001) 37, 38
- (2) W.S. Knowless; M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* (1968) 145
- (3) J. A Osborn; F.H Jardine; J.F Young; G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* (1966), 1711.
- (4) L. Horner; H. Winkler; A. Rapp; A. Mentrup; H. Hoffmann; P. Beck, *Tetrahedron Lett.* (1961) 161.
- (5) O. Korpium; K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* (1967) **89**, 4784.
- (6) W.S. Knowless, *Acc. Chem. Res.* (1983) **16**, 106.
- (7) J. Harlpern, «Asymmetric Catalytic Hydrogenation: Mechanism and Origin of Enantioselection», en «Asymmetric Synthesis», J.D Morrison (ed), 1985 Vol.2, Cap.2, Academic Press.
- (8) La atropisomería es un tipo de estereoisomería que ocurre en los sistemas en los que la rotación a través de un enlace sencillo, generalmente biarilos con sustituyentes voluminosos en posición *orto*, está impedida de tal modo que permite diferenciar y aislar los estereoisómeros: I.G Moss, *Pure Appl. Chem* (1996), 68, 2193.
- (9) A. Miyashita; A. Yasuda; H. Takaya; K. Toriumi; T. Ito; T. Souchi; R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* (1980) **102**, 7932.
- (10) M. Kitamura; T. Ohkuma; S. Inoue; N. Sayo; H. Kumobayashi; S. Akutagawa; T. Otha; H. Takaya; R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* (1988) **110**, 629.
- (11) M. Kitamura; N. Nagai; Yi Hsiao; R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* (1990) **31**, 549.
- (12) T. Ohkuma; H. Ooka; S. Hashigushi; T. Ikariya; R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* (1995) **117**, 2675.

- (13) T.Katsuki; K.B Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* (1980) **102**, 5974.
- (14) R.M. Hanson; K. B Sharpless, *J. Org. Chem.* (1986) **51**, 1992.
- (15) J.M Klunder; S.Y. Ko; K.B Sharpless, *J. Org. Chem.* (1986) **51**, 3710.
- (16) E.N. Jacobsen; I. Markó; W.S Mungall; G. Schröder; K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* (1988) **110**, 1968.
- (17) Z-M Wang; H.C Kolb; K.B Sharpless; *J. Org. Chem.* (1994) **59**, 5104.

Para ver los *curricula* completos de los profesores Sharpless y Noyori pueden consultarse las direcciones de Internet:

<http://www.scripps.edu/news/press/101001>

<http://www-noyori.os.chem.nagoya.u.ac.jp/00>