

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26293001

研究課題名(和文) 二酸化炭素を炭素資源として用いる光学活性アミノ酸類の合成

研究課題名(英文) Synthesis of Chiral Amino Acids by Using CO₂ as a C₁ Source

研究代表者

佐藤 美洋 (SATO, Yoshihiro)

北海道大学・薬学研究院・教授

研究者番号：90226019

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、研究代表者がこれまで行ってきた二酸化炭素を炭素資源として有機合成化学において利用する一連の研究で浮き彫りとなった問題点を解決すべく検討を行い、(1) N-スルホニルイミンへのシリルアニオンの付加による α -シリルスルホンアミドの不斉合成法の開発、(2) 生成した光学活性 α -シリルスルホンアミドと二酸化炭素との反応による不斉転写をともなう光学活性 β -アミノ酸の合成、(3) ニッケル錯体を用いた分極したアルキン、イナミド及びイノールエーテルと二酸化炭素との立体選択的カルボキシ化及びロジウム触媒による不斉水素化を経由した β -アミノ酸及び γ -オキシカルボン酸の合成法の開発、等を行った。

研究成果の概要(英文)：Carbon dioxide (CO₂) is attractive to synthetic organic chemists as an abundant, cheap, and non-toxic carbon source. Although CO₂ is very stable chemical substances, it has mainly two reactivities; one is electrophilicity of the center carbon of CO₂, and the other is that C=O double bond can be activated by transition metal complexes. With respect to the former reactivity, we developed the synthesis of chiral α -amino acids through Cu-catalyzed asymmetric addition of silyl anion to N-sulfonyl imine followed by the reaction of the resultant chiral α -silyl N-sulfonamide with CO₂ in a stereoretentive manner. With respect to the latter reactivity, we developed the synthesis of a chiral β -amino acids or β -aryloxy carboxylic acids through a combination of nickel-catalyzed carboxylation of ynamides or aryl ynol ethers and rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of the resultant carboxylated product.

研究分野：有機合成化学

キーワード：カルボキシ化反応 β -アミノ酸 β -アミノ酸 不斉合成 ニッケル コバルト 二酸化炭素 カルボン酸

1. 研究開始当初の背景

二酸化炭素 (CO₂) は大気中に豊富に存在する「最も単純な含炭素化合物」の一つであり、植物が光合成によって様々な有機化合物を作り出しているように、CO₂を「炭素資源」として利用し、機能性物質や生物活性化合物などの有用有機化合物を効率よく作り出すことは、「有機合成化学」における大きな夢の一つであり、また化石資源の乏しい我が国においても重要な研究課題である。しかし、CO₂は最も酸化段階が高い炭素化合物であり、化学的には「極めて安定で反応性の乏しい化合物」である。そのため、「炭素資源」として利用するためには、どのようにその化学的な反応性を引き出すかが鍵となる。CO₂が本来保有する「化学的反応性」を大まかに分類すると、炭素-酸素二重結合の「**多重結合としての性質 (多重結合性)**」と、炭素-酸素原子間の電荷の偏りに由来する「**カルボニル基としての性質 (求電子性)**」とに分けて考えることができる。本研究の代表者は平成 23~25 年度において「炭素資源としての有効利用を志向した新規二酸化炭素固定化反応の開発と応用」という研究課題で「**基盤研究 B**」の交付を受け、上述の CO₂の「**多重結合性**」および「**求電子性**」を活用した CO₂固定化反応の研究を行ってきた。それらの研究を通して、「**求電子性**」を利用した反応としては、「ビスメタル試薬を用いた CO₂固定化反応によるイミン前駆体からの α-アミノ酸の合成法」の開発に成功し、また「**多重結合性**」を利用した反応としては、「**ニッケル触媒によるイナミドへの CO₂固定化反応による β-アミノ酸の合成法**」の開発に成功している。これらの成果は、「CO₂固定化反応を非天然型 α-アミノ酸及び β-アミノ酸の合成に展開」した意義のある研究成果であると自負しているが、まだまだ克服すべき課題が多かった。例えば、上述の反応ではいずれも「ラセミ体でのアミノ酸合成」にとどまっており、生命現象に重要な物質であるアミノ酸合成の意義から考えると「光学活性体での合成」、すなわち上記の反応の「**不斉反応化**」が必須である。また「α-アミノ酸の合成」では、アリール基置換アミノ酸 (フェニルグリシン誘導体) の合成においては良好な収率を与えるものの、アルキル基置換アミノ酸の場合は収率が低いことが欠点であった。一方、「β-アミノ酸の合成」においては、アミノ基の α 位に導入できる置換基の適用範囲が未だ不十分である点、及び β-アミノ酸の前駆体である三置換 β-アミノアクリル酸誘導体の合成に関しては、ニッケララクトン中間体を触媒的に還元できる条件の確立には至っておらず、直接的な加水分解による量論反応しか達成できていなかった。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、上述 1. の通り、本申請者が平成 23~25 年度において研究代表

者として行なった基盤研究 B「炭素資源としての有効利用を志向した新規二酸化炭素固定化反応の開発と応用」の研究の中で達成した「CO₂固定化反応による α-アミノ酸及び β-アミノ酸の合成反応」を更に大きく発展、展開させることを目的とし、特に触媒反応化及び不斉反応化を目指した。

3. 研究の方法

上述 2. の研究目的に従い、以下の計画と方法で研究を展開した。

(1) α-アミノメタル種と CO₂との反応による α-アミノ酸の不斉合成

先述の研究代表者らが見出した α-アミノ酸の合成反応では、イミンとビスメタル試薬との反応によって「α-アミノメタル種」が中間体として生成し、この中間体と CO₂とが反応することで α-アミノ酸が生成する。従って、本反応を不斉反応へと展開するためには、「イミンから光学活性 α-アミノメタル中間体を生成させ」、且つ「光学活性 α-アミノメタル中間体と CO₂との反応で α-アミノ酸が生成する際に不斉転写を効率よく起こさせる」という、2つの難問を解決する必要がある。後者の不斉転写の問題に関しては、本研究課題開始前の予備的実験から、光学活性 α-スタニルスルホンアミドを CsF 存在下 CO₂と反応させた場合、非極性溶媒を用いた際に比較的効率よく不斉転写が起こることを見出していた。一方、スズ化合物は毒性を有することから、本研究の初期段階では「光学活性 α-シリルスルホンアミド」の触媒的不斉合成法の開発と不斉転写反応の検討を行うこととした。

(2) ニッケル触媒を用いた分極したアルキンと CO₂との反応によるカルボン酸の不斉合成

上述 1. にも記したが、本研究課題開始前の検討から、ニッケル触媒存在下、イナミドと CO₂との反応により立体選択的に「ニッケララクトン中間体」が生成することを見出していた。このニッケララクトン中間体を加水分解すると、β-アミノ酸の前駆体である β-アミノアクリル酸誘導体が得られる。この β-アミノアクリル酸誘導体は、更にロジウム触媒を用いた不斉水素化反応によって光学活性 β-アミノ酸へと変換できる。本研究課題では、この反応の一般化と触媒化、及びイナミド以外の他の分極したアルキンをを用い、CO₂との反応による立体選択的ニッケララクトン中間体の生成の一般化を目指した検討を行なった。

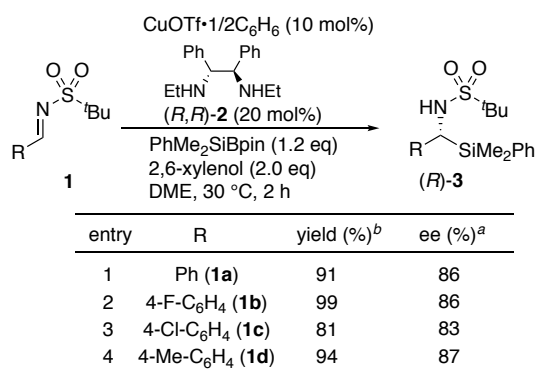
4. 研究成果

(1) α-シリルスルホンアミドと CO₂との反応による α-アミノ酸の不斉合成

先にも述べた通り、本研究課題開始前の予備的実験から、光学活性 α-スタニルスルホンアミドを CsF 存在下 CO₂と反応させた場

合, 不斉転写が起こることを見出していた。さこで, 毒性を持つスズ化合物の使用を回避するために, α -シリルスルホンアミドの触媒的不斉合成法の開発と不斉転写反応の検討を行なった。その結果, スルホニルイミン **1** に対して, Cu 触媒および配位子 (*R,R*)-**2** の存在下, PhMe₂SiSnBpin を反応させると対応する α -シリルスルホンアミド **3** が良好な収率及び鏡像異性体過剰率で得られることを見出した (表 1)。本反応において, 触媒再生のためにプロトン源の存在が必須であり, 検討の結果 2,6-xyleneol が最適であることもわかった。

表1. イミンからの α -シリルスルホンアミドの不斉合成

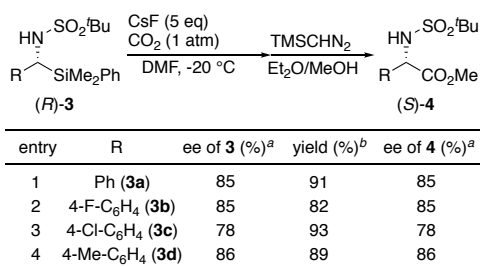


^a Isolated yields.

^b Ee's were determined by HPLC analysis.

次に, 表 1 の反応で得られた光学活性 α -シリルスルホンアミド **3** の CO₂ との反応における不斉転写を検討した (表 2)。その結果, 先にも述べた光学活性 α -スタニルスルホンアミドの不斉転写反応と同様に, CsF 存在下 CO₂ との反応を非極性溶媒中で行うと比較的効率よく不斉転写が起こり, 特に DME 中, -20 °C で反応を行うともっとも良い鏡像異性体過剰率で光学活性 α -アミノ酸誘導体が得られた。

表2. α -シリルスルホンアミドのカルボキシル化における不斉転写



^a Isolated yields.

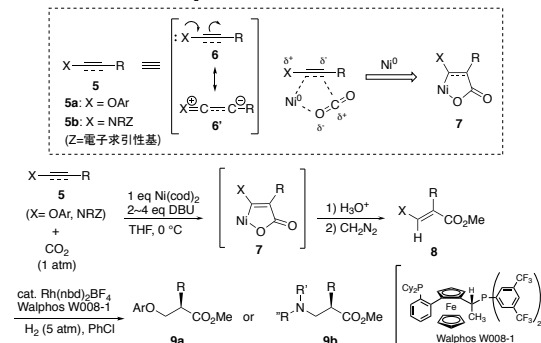
^b Ee's were determined by HPLC analysis.

(2) ニッケララクトンを経由する分極したアルキンと CO₂ との反応によるカルボン酸合成

一般に, 非対称アルキンと CO₂ との反応ではニッケララクトン中間体の異性体の生成が問題となる。一方, 先にも述べた通り, ニッケル錯体と分極したアルキン的一种であるイナミド **5b** 及び CO₂ との反応では, 立体選択的にニッケララクトン

ン中間体 **7b** が生成し, それを加水分解することにより対応する β -アミノアクリル酸誘導体 **8b** を得ることができる。**8b** をロジウム触媒による不斉水素化反応に付すと, β -アミノアクリル酸誘導体 **9b** を光学活性として得ることができた。一方, 分極したアルキンの一種であるイノールエーテル **5a** と CO₂ との反応でも同様に, 立体選択的にニッケララクトン中間体 **7a** が生成し, 加水分解することで β -オキシアクリル酸誘導体 **8a** が得られることを明らかとした。**8a** からロジウム触媒による不斉水素化反応により, 光学活性 β -オキシアクリル酸誘導体 **9a** へと変換することができた (図 1)。

図1. 分極したアルキンと CO₂ からの立体選択的ニッケララクトンの生成とカルボキシル化



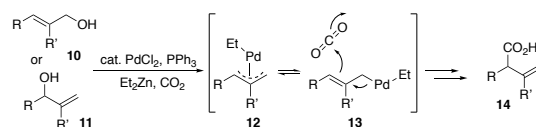
(3) その他の遷移金属触媒によるカルボキシル化反応の開発

本研究課題の関連研究として, 以下の 2 つの反応開発を行った。

①パラジウム触媒によるアリルアルコールのカルボキシル化反応の開発

アリル化合物がパラジウム錯体に酸化的付加し生成する π -アリルパラジウム錯体は, 一般に求電子性を有し, 求核剤と反応する。一方, この π -アリルパラジウム錯体を還元剤や低原子価の金属と反応させると極性転換が起こり, 求電子剤と反応するようになることが知られている。もし求電子剤として CO₂ を利用できれば, アリル化を伴うカルボキシル化反応へと展開できると考え, 検討を行った。その結果, アリルアルコール **10** または **11** とパラジウム錯体との反応で生成する π -アリルパラジウム錯体をジエチル亜鉛で還元することにより, 共通の構造を持つ求核性 π -アリルパラジウム錯体 **12** が生成することを見出した (図 2)。**12** は, σ -アリルパラジウム錯体 **13** との平衡状態にあり, **13** から CO₂ と反応することで, カルボン酸 **14** が立体選択的に得られることを見出した。

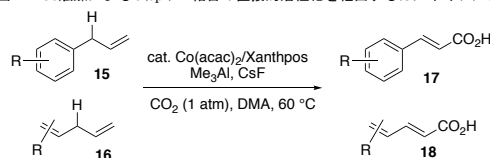
図2. Pd触媒による CO₂ を用いたアリルアルコールの立体選択的カルボキシル化反応



②コバルト触媒による C(sp³)-H 結合の活性化による直接的カルボキシル化反応の開発

一般に、炭素-水素結合 (C-H 結合) は様々な試薬に対して安定である。特定の部位の C-H 結合を選択的に活性化し、官能基化できれば、有機合成化学にとっては大きな進歩となる。そのため、C-H 結合活性化を経由する反応の開発は、数多くの研究者によって現在活発に研究が行われている分野である。C-H 結合活性化を伴う反応の中で、特に sp^3 炭素と水素との結合 (C(sp^3)-H 結合) の活性化が最も困難であるとされている。本研究では、C(sp^3)-H 結合を活性化し、その部位と CO_2 を反応させるという非常にチャレンジングなテーマに取り組んだ。その結果、化合物 **15** または **16** の中で、2つの sp^2 炭素に挟まれているため、通常の C(sp^3)-H 結合よりもやや反応性が高くなっている C(sp^3)-H 結合を Co 触媒によって活性化できることがわかった (図 3)。本反応では、 CO_2 との反応によりカルボン酸 **17** または **18** が立体選択的に収率よく得られた。本結果は、反応性が低く、その活性化が最も困難であるとされている C(sp^3)-H 結合を活性化し、反応性の低い CO_2 と反応させたことになり、大変意義がある。

図 3. Co触媒によるC(sp^3)-H結合の直接的活性化を経由するカルボキシ化反応



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 25 件)

- ① Tsuyoshi Mita, Satoshi Hanagata, Kenichi Michigami, Yoshihiro Sato "Co-Catalyzed Direct Addition of Allylic C(sp^3)-H Bonds to Ketones" *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5876–5879. 査読有 DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02871
- ② Ryohei Doi, Iman Abdullah, Takahisa Taniguchi, Nozomi Saito, Yoshihiro Sato "Nickel-Catalyzed Hydrocarboxylation of Ynamides with CO_2 and H_2O : Observation of Unexpected Regioselectivity" *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7720–7723. 査読有, DOI: 10.1039/C7CC03127K
- ③ Yuki Higuchi, Tsuyoshi Mita, Yoshihiro Sato "Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylative Carboxylation of Allenes with CO_2 for the Construction of 3-Substituted Indole-2-carboxylic Acids" *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2710–2713. 査読有 DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01055
- ④ Kenichi Michigami, Tsuyoshi Mita, Yoshihiro Sato "Cobalt-Catalyzed Allylic C(sp^3)-H Carboxylation with CO_2 " *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6094–6097. 査読有 DOI: 10.1021/jacs.7b02775
- ⑤ Nozomi Saito, Iman Abdullah, Kayoko Hayashi, Katsuyuki Hamada, Momoko Koyama, Yoshihiro Sato "Enantioselective Synthesis of β -Amino Acid Derivatives via Nickel-Promoted Regioselective Carboxylation of Ynamides and Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation" *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10080–10089. 査読有 DOI: 10.1039/C6OB01234E
- ⑥ Tsuyoshi Mita, Masumi Sugawara, Yoshihiro Sato "One-Pot Synthesis of α -Amino Acids through Carboxylation of Ammonium Ylides with CO_2 Followed by Alkyl Migration" *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5236–5243. 査読有, DOI: 10.1021/acs.joc.6b00837
- ⑦ Tsuyoshi Mita, Hiroyuki Tanaka, Yuki Higuchi, Yoshihiro Sato "Palladium-Catalyzed Carboxylation of Activated Vinylcyclopropanes with CO_2 " *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2754–2757. 査読有 DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01231
- ⑧ Tsuyoshi Mita, Keisuke Saito, Masumi Sugawara, Yoshihiro Sato "Stereoretentive Addition of *N-tert*-Butylsulfonyl- α -Amido Silanes to Aldehydes, Ketones, α,β -Unsaturated Esters, and Imines" *Chem. Asian. J.* **2016**, *11*, 1528–1531. 査読有, DOI: 10.1002/asia.201600270
- ⑨ Tsuyoshi Mita, Kenta Suga, Kaori Sato, Yoshihiro Sato "A Strained Disilane-Promoted Carboxylation of Organic Halides with CO_2 under Transition-Metal-Free Conditions" *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5276–5279. 査読有 DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02645
- ⑩ Tsuyoshi Mita, Yuki Higuchi, Yoshihiro Sato "Highly Regioselective Palladium-Catalyzed Carboxylation of Allylic Alcohols with CO_2 " *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16391–16394. 査読有, DOI: 10.1002/chem.201503359
- ⑪ Nozomi Saito, Zhongdong Sun, Yoshihiro Sato "Nickel-Promoted Highly Regioselective Carboxylation of Aryl

Ynol Ether and Its Application to the Synthesis of Chiral β -Aryloxypropionic Acid Derivatives"

Chem. Asian J. **2015**, *10*, 1170-1176.

査読有, DOI: 10.1002/asia.201403399

- ⑫ Tsuyoshi Mita, Masumi Sugawara, Keisuke Saito, Yoshihiro Sato
"Catalytic Enantioselective Silylation of N-Sulfonylimines: Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids from CO₂ via Stereospecific Carboxylation of α -Amino Silanes"
Org. Lett. **2014**, *16*, 3028-3031. 査読有
DOI: 10.1021/ol501143c
- ⑬ Tsuyoshi Mita, Hiroyuki Tanaka, Kenichi Michigami, Yoshihiro Sato
"Ruthenium-Catalyzed C-H Silylation of 1-Arylpyrazole Derivatives and Fluoride-Mediated Carboxylation: Use of Two Nitrogen Atoms of the Pyrazole Group"
Synlett **2014**, *25*, 1291-1294. 査読有
DOI: 10.1055/s-0033-1341230
- ⑭ Tsuyoshi Mita, Jianyang Chen, Yoshihiro Sato
"Synthesis of Arylglycines from CO₂ through α -Amino Organomanganese Species"
Org. Lett. **2014**, *16*, 2200-2203. 査読有
DOI: 10.1021/ol500701n
- ⑮ Nozomi Saito, Yasuyuki Sugimura, Yoshihiro Sato
"Nickel(0)-Promoted Carboxylation of Allenamides with Carbon Dioxide via a Nickelalactone Intermediate"
Synlett **2014**, *25*, 736-740. 査読有
DOI: 10.1055/s-0033-1340628
- ⑯ Tsuyoshi Mita, Yuki Higuchi, Yoshihiro Sato
"Carboxylation with CO₂ via Brook Rearrangement: Preparation of α -Hydroxy Acid Derivatives"
Org. Lett. **2014**, *16*, 14-17. 査読有
DOI: 10.1021/ol403099f

[学会発表] (計 88 件)

- ① 美多剛、道上健一、佐藤美洋、二酸化炭素を用いるアリル位 C(sp³)-H 結合の触媒的カルボキシル化反応、第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム、2017
- ② 石原義弘、大西英博、佐藤美洋、銅触媒によるシクロブタノールのエナンチオ選択的な C-C 結合切断を伴うカルボキシル化反応の開発、第 64 回有機金属化学討論会、2017
- ③ 石井聖、樋口裕紀、美多剛、佐藤美洋、二酸化炭素を一炭素源として利用したインドールカルボン酸誘導体の新規合成法

の開発、第 111 回有機合成シンポジウム、2017

- ④ Yoshihiro Sato, Synthesis of β -Aryloxy Carboxylic Acid and β -Amino Acid Derivatives via Regioselective Carboxylation of Polarized Alkynes with CO₂, *Catalysis & Fine Chemicals 2016 (C&FC2016)*, 2016
- ⑤ Yoshihiro Sato, Synthesis of α -amino acids through CO₂ incorporation, *The 11th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia*, 2016
- ⑥ Kenichi Michigami, Tsuyoshi Mita, Yoshihiro Sato, Cobalt-Catalyzed Carboxylation of Allylic C-H Bond with Carbon Dioxide, *The 11th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia*, 2016
- ⑦ 樋口裕紀、美多剛、佐藤美洋、求核性アリルパラジウム種を利用した新規二酸化炭素固定化反応の開発、第 46 回複素環化学討論会、2016
- ⑧ Iman Abdullah, Ryohei Doi, Takahisa Taniguchi, Nozomi Saito, Yoshihiro Sato, Nickel-Catalyzed Regioselective Hydrocarboxylation of Ynamides, 第 63 回有機金属化学討論会、2016
- ⑨ 道上健一、美多剛、佐藤美洋、コバルト触媒と二酸化炭素によるアリル位 C-H 結合カルボキシル化反応の開発、第 63 回有機金属化学討論会、2016
- ⑩ Takahisa Taniguchi, Nozomi Saito, Naoyuki Hoshiya, Katsumasa Fujiki, Satoshi Shuto, Hiromichi Fujioka, Mitsuhiro Arisawa and Yoshihiro Sato, Nickel-catalyzed Hydrocarboxylation of Alkynes and Styrenes Using Sulfur-modified Au-supported Nickel Nanoparticles Catalyst, *ICOMC 2016*, 2016
- ⑪ 菅原真純、美多剛、佐藤美洋、アンモニウムイリドのカルボキシル化を経由する CO₂ を用いた α -アミノ酸のワンポット合成、第 45 回複素環化学討論会、2015
- ⑫ Iman Abdullah, Nozomi Saito, Kayoko Hayashi, Katsuyuki Hamada, Momoko Koyama, and Yoshihiro Sato, Nickel-Mediated and -Catalyzed Carboxylation of Ynamide and Its Application to the Enantioselective Synthesis of β -Amino Acid Derivatives, *IKCOC 13*, 2015
- ⑬ Takahisa Taniguchi, Nozomi Saito, Naoyuki Hoshiya, Katsumasa Fujiki, Satoshi Shuto, Hiromichi Fujioka, Mitsuhiro Arisawa, and Yoshihiro Sato, Sulfur-Modified Au-Supported Nickel Nanoparticles Catalyst

- (SANi)-Catalyzed Hydrocarboxylation of Alkynes, IKCOC 13, 2015
- ⑭ Kenta Suga, Tsuyoshi Mita, Kaori Sato, and Yoshihiro Sato, Carboxylation of Halocarbons with CO₂ Using a Structurally Strained Disilane, OMCOS 18, 2015
- ⑮ Naoya Awaji, Naoto Taguchi, Nozomi Saito, Takahisa Taniguchi, and Yoshihiro Sato, Nickel-Promoted Carboxylation of Alkenes: Synthesis of Acrylic Acid Derivatives, OMCOS 18, 2015
- ⑯ 齋藤 望、孫 仲冬、佐藤美洋、ニッケル錯体によるイノールエーテルのカルボキシル化と不斉水素化を経由した、β-アリアルオキシカルボン酸類のエナンチオ選択的合成、第40回反応と合成の進歩シンポジウム、2014
- ⑰ H. Tanaka, K. Michigami, T. Mita, and Y. Sato, Ruthenium-Catalyzed C(sp²)-H Silylation of Arylpyrazoles Followed by Carboxylation with CO₂, ICOMC 2014, 2014
- ⑱ Y. Higuchi, T. Mita, and Y. Sato, One-Pot Synthesis of α-Amino Acids and α-Hydroxy Acids from Aldehydes and Carbon Dioxide, ICOMC 2014, 2014
- ⑲ Z. Sun, N. Saito, Y. Sato, Nickel(0)-Promoted Carboxylation of Aryl Ynol Ether with CO₂, ICOMC 2014, 2014

[図書] (計1件)

- ① 美多剛, 佐藤美洋, 二酸化炭素を用いた化学製造技術, p132-145 (杉本 裕監修 S&T 出版, 2016)

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
○取得状況 (計0件)

[その他]

- ① 上記 [雑誌論文] の項で記載の論文⑱は, *Chem. Asian J.*誌の Back Cover に採用された (Back Cover の DOI: 10.1002/asia.201590017).
- ② ホームページ URL:
<http://gouka.pharm.hokduai.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 美洋 (SATO, Yoshihiro)
北海道大学・大学院薬学研究院・教授
研究者番号: 90226019

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

齋藤 望 (SAITO, Nozomi)
大西 英博 (OONISHI, Yoshihiro)
美多 剛 (MITA, Tsuyoshi)
土井 良平 (DOI, Ryohei)