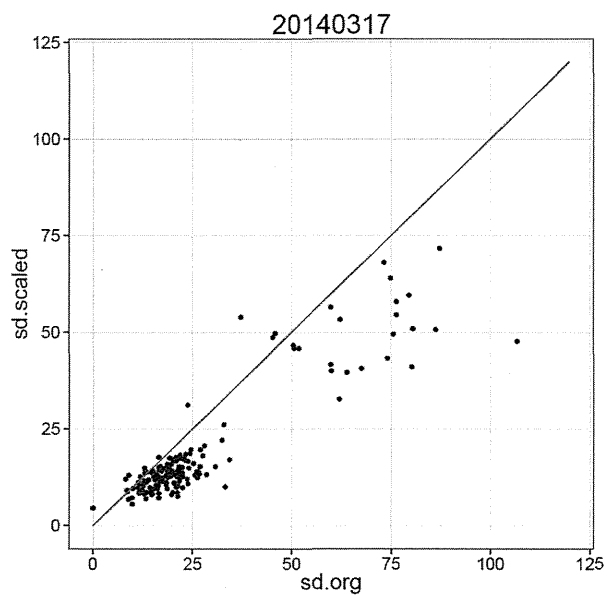
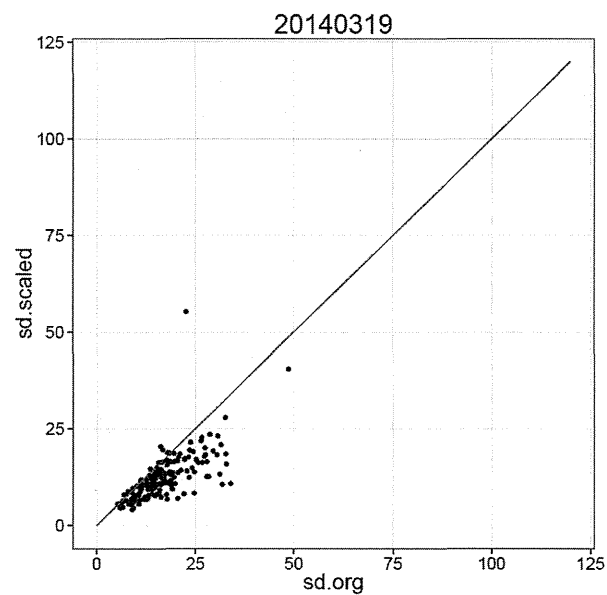


a



b



Extended Data Figure 6 | Scaling of the raw images. Standard deviations of the average pixel values calculated in the group belonging to the same crystal before and after scaling are plotted. X and Y axes indicate standard deviations obtained before and after scaling, respectively. Red line in the plot represents

the relationship $Y = X$. **a**, Plot of the images collected during the first half of the beam time (including the first half of the images for data set 1). **b**, Plot of the images collected during the last half of the beam time (including the rest of the images for data set 1 and all of the images for data set 2).

Extended Data Table 1 | Data collection and refinement statistics with the XFEL beam (data set 1 and data set 2) in comparison with the SR data

	XFEL (data set 1)	XFEL (data set 2)	SR
Experimental conditions			
Wavelength / Å	1.24357	1.24357	0.90000
Oscillation width / deg.	0	0	0.2
Step width / deg.	0.2	0.2	
Total dose / Gy	1.4E+06	1.4E+06	7.4E+05
Photon density per μm^2	2.6E+09	2.6E+09	2.8E+09
No. of screened crystals	254	82	1
No. of total collected images	5,592	2,058	900
No. of processed images	1,643	1,167	900
No. of images used for refinement	658	680	900
Data collection statistics			
Space group	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
Unit cell / Å	a=123.8, b=230.0, c=288.3	a=123.8, b=230.0, c=288.5	a=122.2, b=228.5, c=286.4
Resolution / Å	62.7 - 1.95 (2.06 - 1.95)*	62.3 - 1.95 (2.06 - 1.95)*	50 - 1.90 (1.97 - 1.90)*
No. of reflections	585,462 (83,527)*	586,125 (82,791)*	622,012
Completeness / %	98.7 (97.0)*	98.4 (95.9)*	99.6 (99.7)*
Redundancy	4.9 (4.6)*	5.1 (4.7)*	7.4 (6.7)*
$R_{\text{sym}} / R_{\text{mrg}}^\dagger$	0.330 (1.184)*	0.294 (1.579)*	0.060 (0.773)*
R_{pim}^\ddagger	0.172 (0.634)*	0.192 (1.070)*	
CC1/2 [§]	0.919 (0.166)*	0.929 (0.362)*	
$I/\sigma(I)$	3.5 (0.9)*	3.1 (0.6)*	21.6 (2.6)*
Refinement statistics			
R factor	0.198	0.188	0.174
R free	0.238	0.225	0.201
Average B (overall) / Å ²	34.3	35.9	35.2
Average B (OEC) / Å ²	22.2	25.0	25.6
RMSD bond length / Å	0.009	0.009	0.010
RMSD bond angle / deg.	1.44	1.44	3.05
Ramachandran plot			
Favored / %	97.7	97.9	98.4
Allowed / %	2.1	2.0	1.5
Outliers / %	0.2	0.1	0.1

* Values in parentheses indicate those for the highest resolution shells.

[†] R_{sym} was calculated with *scala* in CCP4³² for data set 1 and data set 2, R_{mrg} was calculated with *scalepack* in HKL2000 for the SR data¹.

[‡] $R_{\text{pim}} = \frac{\sum_{hkl} |I(hkl) - \langle I(hkl) \rangle|}{\sum_{hkl} I(hkl)}$

[§] CC1/2 is the correlation coefficient between two random half data sets.

^{||} Calculated with MolProbability.

Extended Data Table 2 | *B*-factor values of the individual atoms in the OEC of the XFEL structures

	data set 1		data set 2		XFEL		SR		
	A	B	A	B	Average	std	A	B	Average
Mn1D	20.2	24.7	21.4	27.4	23.4	3.3	22.6	26.0	24.3
Mn2C	22.1	22.9	23.2	25.3	23.4	1.4	22.9	26.7	24.8
Mn3B	19.6	21.5	22.1	25.0	22.0	2.2	23.5	25.5	24.5
Mn4A	21.5	22.8	24.2	25.2	23.4	1.6	26.3	28.7	27.5
Ca	28.3	34.0	32.5	37.4	33.0	3.8	24.6	27.5	26.0
O1	21.0	20.3	28.1	24.0	23.3	3.6	22.5	25.1	23.8
O2	24.2	19.6	23.6	22.9	22.6	2.1	25.2	27.3	26.3
O3	24.6	24.0	21.0	35.8	26.3	6.5	23.3	27.1	25.2
O4	20.0	18.9	23.8	20.3	20.7	2.1	26.6	27.7	27.2
O5	15.1	18.8	16.7	20.2	17.7	2.3	24.1	28.1	26.1
overall (OEC)	21.6	22.7	23.7	26.4	23.6	2.0	24.2	27.0	25.6

The individual absolute *B*-factor values of Mn, Ca and O atoms in the Mn₄CaO₅ cluster of both A and B monomers in the two XFEL structures (data set 1 and data set 2) are shown, together with the average *B*-factors calculated from four PSII monomers. For comparison, the *B*-factors in the SR structure are also shown.

Extended Data Table 3 | Mn–Mn, Mn–Ca, Mn–O, Mn–water, Ca–O, Ca–water, O5–water and ligand distances of the OEC in each PSII monomer of the two XFEL structures

	data set 1		data set 2		XFEL		SR
	A	B	A	B	Average	std	Average
Mn1D–Mn2C	2.67	2.61	2.74	2.68	2.68	0.05	2.8
Mn1D–Mn3B	3.24	3.18	3.27	3.10	3.20	0.08	3.3
Mn1D–Mn4A	4.95	4.97	4.97	4.89	4.95	0.04	5.0
Mn2C–Mn3B	2.70	2.67	2.73	2.71	2.70	0.03	2.9
Mn2C–Mn4A	5.17	5.18	5.21	5.27	5.21	0.04	5.4
Mn3B–Mn4A	2.86	2.83	2.88	2.91	2.87	0.03	3.0
Mn1D–Ca	3.51	3.45	3.49	3.43	3.47	0.04	3.5
Mn2C–Ca	3.35	3.29	3.33	3.32	3.32	0.03	3.4
Mn3B–Ca	3.47	3.39	3.41	3.33	3.40	0.06	3.4
Mn4A–Ca	3.76	3.86	3.71	3.76	3.77	0.06	3.8
Mn1D–O1	1.85	1.80	1.81	1.73	1.80	0.05	1.9
Mn1D–O3	1.94	1.93	1.80	1.80	1.87	0.08	1.8
Mn1D–O5	2.70	2.72	2.70	2.69	2.70	0.01	2.6
Mn2C–O1	1.83	1.72	1.88	1.83	1.82	0.07	2.1
Mn2C–O2	1.90	1.74	1.83	1.83	1.83	0.07	2.1
Mn2C–O3	1.95	2.06	2.01	2.07	2.02	0.06	2.1
Mn3B–O2	1.78	1.81	2.00	2.00	1.90	0.12	1.9
Mn3B–O3	2.08	1.99	2.14	2.02	2.06	0.07	2.1
Mn3B–O4	1.91	1.92	1.89	1.88	1.90	0.02	2.1
Mn3B–O5	2.17	2.01	2.32	2.30	2.20	0.14	2.4
Mn4A–O4	1.94	2.04	2.05	2.03	2.02	0.05	2.1
Mn4A–O5	2.32	2.30	2.38	2.33	2.33	0.03	2.5
Mn4A–W1	2.34	2.15	2.26	2.24	2.25	0.08	2.2
Mn4A–W2	2.15	1.97	2.14	2.14	2.10	0.09	2.2
Ca–O1	2.57	2.61	2.64	2.61	2.61	0.03	2.4
Ca–O2	2.67	2.58	2.73	2.69	2.67	0.06	2.5
Ca–O5	2.59	2.60	2.43	2.52	2.54	0.08	2.7
Ca–W3	2.61	2.60	2.59	2.59	2.60	0.01	2.4
Ca–W4	2.51	2.49	2.44	2.42	2.47	0.04	2.5
O5–W2	3.07	2.91	3.08	2.95	3.00	0.09	3.1
O5–W3	3.21	3.25	2.98	3.05	3.12	0.13	3.1
W2–W3	3.38	3.17	3.23	3.27	3.26	0.09	3.3
Mn1D–OE2 (Glu189)	1.78	1.76	1.81	1.81	1.79	0.02	1.9
Mn1D–NE2 (His332)	2.08	2.11	2.13	2.16	2.12	0.03	2.2
Mn1D–OD2 (Asp342)	2.16	2.19	2.26	2.25	2.22	0.05	2.3
Mn2C–OD1 (Asp342)	2.14	2.07	2.16	2.15	2.13	0.04	2.2
Mn2C–OXT (Ala344)	1.92	1.85	1.97	1.86	1.90	0.06	2.0
Mn2C–OE1 (Glu354*)	2.12	2.19	2.10	2.09	2.13	0.05	2.2
Mn3B–OE1 (Glu333)	2.03	2.08	2.04	2.08	2.06	0.03	2.1
Mn3B–OE2 (Glu354*)	2.12	2.12	2.16	2.12	2.13	0.02	2.2
Mn4A–OD2 (Asp170)	2.05	2.08	2.00	2.00	2.03	0.04	2.1
Mn4A–OE2 (Glu333)	2.07	2.10	2.06	2.10	2.08	0.02	2.2
Ca–OD1 (Asp170)	2.28	2.46	2.34	2.34	2.36	0.08	2.4
Ca–O (Ala344)	2.41	2.43	2.43	2.43	2.43	0.01	2.5

A and B represent distances in two monomers of two independent dimer structures (data set 1 and data set 2) obtained by XFEL crystallography, and the average distances and standard deviations are calculated from the four monomers. For comparison, the average distances from the SR structure are also shown.

*Residue from CP43.

Extended Data Table 4 | Assignment of valences of individual manganese atoms in the OEC in the S₁ state based on average ligand distance and distribution of Jahn–Teller axes

Axis pair of the ligands	Average distance (Å)	Deviation from the average (%)	Assigned valence
Mn1D			
O1/NE2 (His332)	1.96	-5.9	
O3/OE2 (Glu189)	1.83	-12.2	
O5/OD2* (Asp342)	2.46	18.1	
Average	2.08		III
Mn2C			
O1/OE1 (Glu354‡)	1.97	0.0	
O2/OD1 (Asp342)	1.98	0.4	
O3/OXT (Ala344)	1.96	-0.4	
Average	1.97		IV
Mn3B			
O2/OE1 (Glu333)	1.98	-3.1	
O3/O4	1.98	-3.0	
O5/OE2† (Glu354‡)	2.17	6.1	
Average	2.04		IV
Mn4A			
O4/W2	2.06	-3.6	
O5/W1†	2.29	7.3	
OD2 (Asp170)/OE2 (Glu333)	2.06	-3.6	
Average	2.14		III

Shown are the average distances for the pair of ligands in the same axis line in the six-coordination geometry (Extended Data Figs 4, 5), together with their deviations from the average distance. The valence of each Mn atom was assigned based on the average ligand distance and the existence of the possible Jahn–Teller axis.

* Plausible Jahn–Teller axis

† Possible Jahn–Teller axis

‡ Residue from CP43.



Self-propagated Lossen rearrangement induced by a catalytic amount of activating agents under mild conditions



Yujiro Hoshino*, Yuki Shimbo, Naoya Ohtsuka, Kiyoshi Honda*

Graduate School of Environment and Information Sciences, Yokohama National University, Tokiwadai, Hodogaya-ku, Yokohama 240-8501, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 August 2014

Revised 8 December 2014

Accepted 14 December 2014

Available online 19 December 2014

Keywords:

Lossen rearrangement

Hydroxamic acids

Amines

Activating agents

ABSTRACT

A mild self-propagated Lossen rearrangement induced by a catalytic amount of activating agents in medium to high polar organic solvents has been developed. The rearrangement of aromatic and aliphatic hydroxamic acids in the presence of a catalytic amount (0.01 equiv) of acetic anhydride and an equimolar amount of base such as well-dried potassium carbonate afforded the corresponding amines in high yields. This alternative to traditional Lossen rearrangement provides a simple and mild method for the synthesis of amines from free hydroxamic acids.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

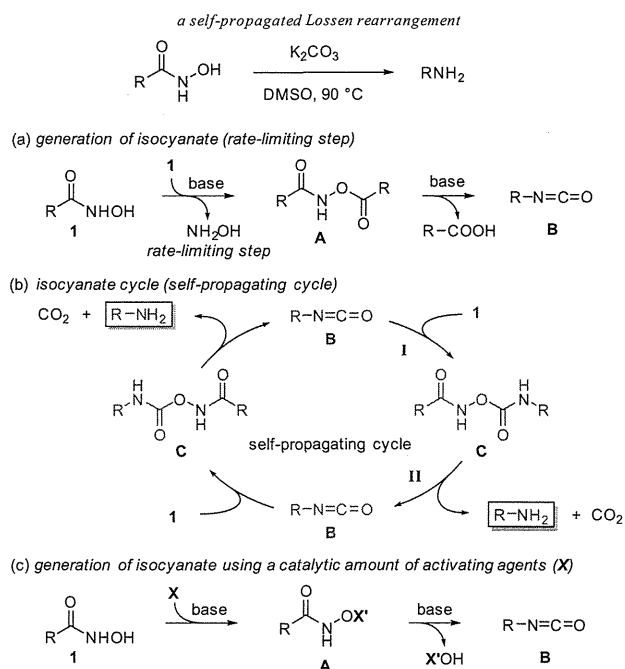
The Lossen rearrangement, the conversion of hydroxamates to the corresponding isocyanates, is a useful reaction for the synthesis of amine derivatives.^{1,2} While the related carbon to nitrogen migration procedures such as the Curtius and Hofmann rearrangements have been frequently applied in synthetic organic chemistry, the Lossen rearrangement has, however, received only little attention as a general synthetic method of amines mainly due to the need of preliminary stoichiometric *O*-activation of hydroxamic acids.³ In addition, undesirable products such as pseudo dimers or symmetrical ureas have been reported in some cases.⁴ Therefore, the development of highly selective synthesis of amines via Lossen rearrangement with in situ *O*-activation by a catalytic amount of activating agents under mild reaction conditions is warranted.

Recently, we have reported a base-mediated rearrangement of free aromatic hydroxamic acids, which highly selectively converts them to anilines in high yields under 90 °C in the presence of a catalytic or equimolar amount of bases.⁵ This migration protocol represents several features as follows: a simple procedure, only exclusion of carbon dioxide as a by-product, and permission of the utilization of a catalytic amount of base. We supposed that the in situ generation of a small amount of isocyanates, derived from self-condensation and migration, induces the *O*-activation of hydroxamic acids under the basic conditions, followed by the C-to-N migration to give anilines along with carbon dioxide (Scheme 1a and c). Based on this assumption, the initial step seems

to be the rate-limiting step and to limit the scope of the reaction, that is, the need to heat the reaction around 90 °C and to use high polar solvents such as DMSO and DMF. Therefore, we envisaged that the generation of a catalytic amount of isocyanates would be accelerated by addition of a catalytic amount of activating agents (Scheme 1c), allowing the reaction to be efficiently conducted at lower reaction temperature in medium polar solvents. Herein, we report the development of a mild self-propagation-type Lossen rearrangement induced by a catalytic amount of activating agents in medium to high polar organic solvents.

To find the optimal reaction conditions, we began to investigate the rearrangement of 2,6-dimethoxybenzohydroxamic acid as a model substrate. As shown in Table 1, hydroxamic acid **1a** readily underwent rearrangement to amine **2a** on treatment with K₂CO₃ (1 equiv) at 90 °C for only 5 min, while lowering the temperature to 50 °C resulted in significantly longer reaction time to obtain a satisfactory yield (entries 1–3). As expected above, adding a catalytic amount (0.01 equiv) of phenyl isocyanate to the reaction mixture moderately facilitated the rearrangement (entry 4). A twofold larger concentration also renders the shortening of the reaction time (entry 5). It is noteworthy that the utilization of well-dried K₂CO₃, dried under vacuum with a heating gun, distinctly shortens the time of the rearrangement (entry 6). The result seems to imply the retardation of the rearrangement by H₂O existing as impurity of K₂CO₃ probably due to the trap of isocyanate intermediate. Indeed, addition of 0.1 equiv of H₂O in the reaction lowered the yield of aniline **2a** (entry 7). Interestingly, the reaction can be carried out even at 25 °C within a reasonable reaction time using

* Corresponding authors. Tel./fax: +81 45 339 4434.
E-mail address: yhoshino@ynu.ac.jp (Y. Hoshino).



Scheme 1. Plausible reaction mechanism for self-propagated Lossen rearrangement.

well-dried K_2CO_3 (entry 8). K_3PO_4 is also a useful base for this reaction (25 °C, 2 h, 86% yield).

We then turned our attention to examine the scope of solvents, especially moderate to low polar solvents (Table 2). Fortunately, the rearrangement smoothly proceeded in acetonitrile, dichloroethane, and acetone at 50 °C to give aniline **2a** in good to high yields (entries 1–5). It should be noted that the relatively low polar solvent 1,2-dichloroethane also gave the desired aniline in good yields. From a practical viewpoint, it is advantageous to conduct the reaction in moderate to low polar solvents because of the water-immiscibility and the low boiling point, enabling simple extraction and evaporation processes. The low solubility of **1a** in

Table 1
Base-mediated rearrangement of hydroxamic acid **1a** using a catalytic amount of phenyl isocyanate^a

Entry	PhNCO (equiv)	Conditions	Yield (%)
1	—	90 °C, 5 min	98
2	—	70 °C, 1 h	96
3	—	50 °C, 27 h	90
4	0.01	50 °C, 10 h	96
5 ^b	0.01	50 °C, 5 h	88
6 ^{b,c}	0.01	50 °C, 10 min	92
7 ^{b,c}	0.01	50 °C, 10 min, H ₂ O (0.1 equiv)	66
8 ^{b,c}	0.01	25 °C, 2 h	90

^a Reaction conditions: hydroxamic acid (1.2 mmol), K_2CO_3 (1.2 mmol), PhNCO (12 μmol), DMSO (1 mL).

^b The reaction was performed in DMSO (0.5 mL) under otherwise identical conditions.

^c The reaction was performed with anhydrous K_2CO_3 that is dried under vacuum with a heating gun.

Table 2

The rearrangement of hydroxamic acid **1a** with a catalytic amount of activating agents

Entry	Additive	Solvent	Yield (%)
1	PhNCO	DMSO	92
2	PhNCO	DMF	93
3	PhNCO	MeCN	85
4	PhNCO	DCE	86
5	PhNCO	acetone	70
6	PhNCO	THF	14
7	PhNCO	Diethylene glycol	ND
8	DCC	DMSO	15
9	TsCl	DMSO	11
10 ^a	TsCl	DMSO	81
11	MsCl	DMSO	76
12	AcCl	DMSO	88
13	Ac ₂ O	DMSO	93
14	(CF ₃ CO) ₂ O	DMSO	58

^a The reaction was performed for 2 h.

THF may result in the low yield of **2a** (entry 6). In diethylene glycol no aniline was obtained probably due to the trap of isocyanate intermediate by the hydroxyl group of diethylene glycol.

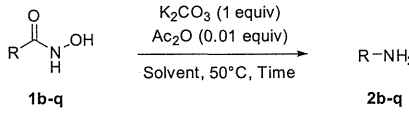






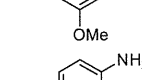
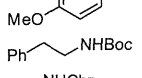
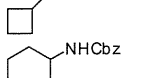
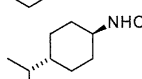
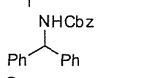
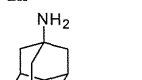
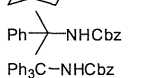
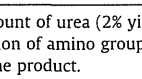
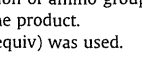


Finally several activating agents were evaluated (Table 2, entries 8–13). Using *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), a kind of cumulenes such as isocyanates, gave the corresponding aniline in a low yield (entry 8). When aryl and alkyl sulfonyl chlorides, which are well known as *O*-activating agents of hydroxamic acids,⁶ were employed, mesyl chloride gave better yields than tosyl chloride (entries 9 and 11). For tosyl chloride, the good yield was achieved if the reaction was carried out for 2 h (entry 10). After further trials, it was found that acetic anhydride gave the best result for the rearrangement (entry 13). Interestingly, the reactive trifluoroacetic anhydride gave the poor result (entry 14).

With the optimized conditions in hand, the scope of substrates was examined. As shown in Table 3, a variety of *o*-substituted aromatic hydroxamic acids gave the desired anilines in high yields (entries 1–6).⁷ On the other hand, those attached electron-donating groups at *m*- or *p*-positions, which are usually good substrates for classical Lossen rearrangement,⁸ resulted in poor yields (entries 7 and 8). The reason for these unexpected results is exactly unknown at the present time, but these observations are consistent with the ortho effect of the Lossen rearrangement, in which the presence of *o*-substituent, even the electron-withdrawing group, accelerates the rates of migration.⁸ Aliphatic hydroxamic acids were found to require longer reaction times to obtain the desired primary amine derivatives in moderate to good yields (entries 9–17). Increasing the catalytic amount of Ac₂O (0.02 equiv) slightly improves the yields (entries 13 and 14) and the use of acetonitrile as solvent facilitates the separation and purification of the products. It is noteworthy that no symmetrical aliphatic urea by-products are detected under these reaction conditions.

In conclusion, we have demonstrated a mild self-propagation-type Lossen rearrangement of aromatic and aliphatic hydroxamic acids, which is induced by a catalytic amount of activating agents such as acetic anhydride and phenyl isocyanate in medium to high polar organic solvents, that is, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, and DMSO. It was found that the lowering of the content of water dramatically accelerates the reaction rate. We anticipate that this alternative to traditional Lossen rearrangement will provide a simple and mild method for the synthesis of amines from various free

Table 3

The rearrangement of various hydroxamic acids in the presence of a catalytic amount (0.01 equiv) of Ac₂O

			
Entry	Amine 2	Solvent, time (h)	Yield (%)
1		DMSO, 2	99
2		DMSO, 2	99
3		DMSO, 2	94
4		DMSO, 2	68
5		DMSO, 2	71
6 ^a		DMSO, 2	89
7		DMSO, 2	3
8		DMSO, 2	5
9 ^b		DMSO, 2	46
10 ^{c,d}		CH ₃ CN, 24	78
11 ^{c,d}		CH ₃ CN, 24	52
12 ^{c,d}		DMSO, 24	33
13 ^c		DMSO, 6	37
14 ^{c,d}	2n 	CH ₃ CN, 6	46
15		DMSO, 2	67
16 ^{c,d}		DMSO, 24	70
17 ^{c,d}		CH ₃ CN, 24	28

^a A small amount of urea (2% yield) was isolated.

^b The protection of amino group with (Boc)₂O was carried out in order to easily isolate the amine product.

^c The protection of amino group with Cbz-Cl was carried out in order to easily isolate the amine product.

^d Ac₂O (0.02 equiv) was used.

hydroxamic acids, which can be easily prepared from carboxylic acid derivatives.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge General Sekiyu Research & Development Encouragement & Assistance Foundation for financial support. This work was also partly supported by the grant obtained from a project to develop 'innovative seeds' by Japan Science and Technology Agency (JST).

Supplementary data

Supplementary data (experimental procedures and characterization data for **1a–q** and **2a–q**) associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.12.084>. These data include MOL files and InChIKeys of the most important compounds described in this article.

References and notes

- (a) Pereira, M. M. A.; Santos, P. P. In *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids Part 1*; Rappoport, Z., Liebman, J. F., Eds.; John Wiley & Sons: Chichester, England, 2009; pp 480–498; (b) Lossen, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1872**, 161, 347; (c) Bauer, L.; Exner, O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 376; (d) Yale, H. L. *Chem. Rev.* **1943**, 33, 209.
- For recent publication regarding the Lossen rearrangement, see: (a) Thalluri, K.; Manne, S. R.; Dev, D.; Mandal, B. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3765; (b) Yoganathan, S.; Miller, S. *J. Org. Lett.* **2013**, 15, 602; (c) Kreye, O.; Wald, S.; Meier, M. A. R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 81; (d) Yadav, D. K.; Yadav, A. K.; Srivastava, V. P.; Watal, G. W.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2890; (e) Hamon, F.; Prié, G.; Lecornu, F.; Papot, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6800; (f) Dubé, P.; Nathel, N. F. F.; Vetelino, M.; Couturier, M.; Aboussafy, C. L.; Pichette, S.; Jorgensen, M. L.; Hardink, M. *Org. Lett.* **2009**, 5622.
- (a) Shioiri, T. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 6, pp 795–828; (b) Sandler, S. R.; Karo, W. In *Organic Functional Group Preparations*, 2nd ed. In ; Academic: New York, 1983; Vol. 1, pp 378–433; (c) Smith, P. A. S. *Org. React.* **1946**, 3, 337.
- (a) Bittner, S.; Grinberg, S.; Kartoon, I. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 1965; (b) Stafford, J. A.; Gonzales, S. S.; Barrett, D. G.; Suh, E. M.; Feldman, P. L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 10040; (c) Pihuleac, J.; Bauer, L. *Synthesis* **1989**, 61; (d) Nagarajan, K.; Rajappa, S.; Iyer, V. S. *Tetrahedron* **1967**, 23, 1049.
- Hoshino, Y.; Okuno, M.; Kawamura, E.; Honda, K.; Inoue, S. *Chem. Commun.* **2009**, 2281.
- (a) Daniher, F. A. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2908; (b) Samuel, D.; Silver, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1197.
- General procedure for the rearrangement of free hydroxamic acids to amines in the presence of a catalytic amount of acetic anhydride: To a mixture of *N*-hydroxy-2,6-dimethoxybenzamide (**1a**) (0.237 g, 1.2 mmol), K₂CO₃ (0.166 g, 1.2 mmol), and DMSO (0.5 mL) was added acetic anhydride (1.1 μL, 0.012 mmol) and heated to 50 °C. After stirring at that temperature for 10 min, the reaction mixture was cooled to 0 °C and then treated with 2 M HCl (ca. 2 mL). After the mixture became the clear solution, 2 M NaOH (ca. 2 mL) was added and extracted with Et₂O (15 mL × 3). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et₂O, 1:1) to yield 2,6-dimethoxyaniline (**2a**) (0.171 g, 93%) as a white crystalline solid.
- (a) Bright, R. D.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 618; (b) Berndt, D. C.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 916.

**平成26年度医療国際展開加速化促進事業
（中東での医療講座の実施編）
報告書**

平成27年3月

医療産業の海外展開促進協議体

平成25年度医療国際展開加速化促進事業
(中東での医療講座の実施編)

報告書

— 目次 —

第1章 本事業の概要.....	1
1-1. 本事業の背景.....	1
1-2. 本事業の目的.....	1
1-2. 実施体制.....	4
1-3. 実施内容.....	4
1) 教育講座の内容.....	4
2) 実施テーマ.....	5
3) 講師.....	5
4) 対象.....	5
第2章 中東での医療講座の実施内容.....	6
2-1. バーレーンの医療概要.....	6
1) バーレーンの医療支出.....	6
2) バーレーンの患者数.....	7
3) バーレーンの医師・ベッド数.....	7
4) バーレーンの医療戦略.....	8
2-2. バーレーン側との調整.....	9
1) バーレーン保健省.....	9
2) The National Health Regulatory Authority.....	9
3) Bahrain Defence Force Hospital.....	9
4) Royal College of Surgeons in Ireland Bahrain.....	10
5) バーレーン日本大使館.....	10
6) Bahrain Defence Force Hospital.....	10
7) King Abdullah Medical City.....	11
8) Salmaniya Medical Complex.....	11
9) King Hamad University Hospital.....	11
2-3. アブダビの医療概要.....	12
1) UAE の医療支出.....	12
2) アブダビの患者数.....	13
3) アブダビの医師・ベッド数.....	13
4) アブダビの医療戦略.....	14
2-4. アブダビ側との調整.....	16
1) Abu Dhabi Health Services Company (SEHA) の Academic Affair Division.....	16
2) Abu Dhabi Health Services Company (SEHA) の Corporate Medical Division.....	16
3) UAE 日本大使館.....	16
4) nmc specialty hospital.....	16
5) Gulf International Cancer.....	17
6) Mafraq Hospital.....	17

2-5. 教育講座の実施（バーレーン）	17
1) 教育講座開催要領.....	17
2) 教育講座・プログラム.....	18
3) 主催者・来賓挨拶.....	19
4) 発表内容.....	20
5) 質疑応答.....	23
6) アンケート結果.....	24
7) プレスリリース.....	27
8) 修了証.....	28
9) 教育講座事後ヒアリング結果.....	29
2-6. バーレーン保健省等表敬訪問.....	32
1) バーレーン保健省.....	32
2) バーレーン日本大使館.....	33
2-7. 教育講座の実施（アブダビ）	34
1) 教育講座開催要領.....	34
2) 教育講座・プログラム.....	34
3) 発表内容.....	35
4) 質疑応答.....	37
5) アンケート結果.....	39
2-8. UAE大使館表敬訪問.....	40
1) UAE日本大使館.....	40
2-9. 中東諸国の医療に関する課題調査.....	40
1) 中東諸国にとっての医療課題.....	40
2) 日本の中東医療分野における状況.....	42
3) 中東の医療分野における潜在的な能力.....	42
2-10. 日本の中東医療支援に関するポイント.....	43
第3章 まとめ.....	44
3-1. 本事業の成果.....	44
3-2. 課題と将来性.....	49
1) 課題.....	49
2) 将来性.....	51
3-3. 本年度のまとめ.....	53

第1章 本事業の概要

1-1. 本事業の背景

サウジアラビア、アラブ首長国連邦（UAE）、バーレーン、オマーン、カタール、クウェートで構成される Gulf Cooperation Council（GCC）は、急速な経済成長と人口増大に伴い日本企業にとって市場としての魅力が増している。特に医療分野は有望である。この地域で生活習慣病やがんなどの罹患率急増と医療費の高騰が大きな問題になっているためである。各国政府は、必ずしも高いとは言えない医療水準の向上、医療費高騰削減、さらには医療分野に新しい事業マーケットを見出そうとしており、国としての意気込みが大変強いものになってきている。つまり先進的な医薬品、医療機器、医療技術へのニーズは高い。

ただし、中東諸国では各国ともに依然として医薬品・医療技術を評価する機能を持っておらず、欧米で承認された医薬品を、自国民を対象とした臨床試験を実施することなく GCC 各国で医薬品として承認している。承認された医薬品は、安全性、用法、用量に係わる人種差を確認することなく現場の医師の判断に委ねて使用される。そのため当該地域では先進国以上に薬害が多く、結果として医療費高騰の一因ともなっている。かかる状況に対する問題意識は、現在、GCC 内で広く共有されており、その対策の一環として自国民を対象とした臨床試験を実施するための Good Clinical Practice（GCP；医薬品の臨床試験の実施の基準）^{註1}の導入が前向きに検討されている。

一方、日本とこの地域とは、石油産業も含めつながりが強いにもかかわらず、残念ながらこの分野における日本企業の存在感は大きくない。これは、この地域の医療現場に欧米人や欧米での留学経験を有する医師が多く、また、規制当局も主に欧米に倣って諸制度を導入してきたという事情による。制度上の相違や認知度の低さから日本製医薬品の輸入は欧米製に比べてハードルが高い。

ただ、医療分野における日本企業の浸透度は低いものの、Japan Brand に対する信頼度は高く潜在的な需要は大きい。また、安倍首相の訪問で医療分野の協力を積極的に促進するという政府間合意がなされたため、我が国の医薬品や医療器具を導入する具体的な機運が高まっている。この機を捉え、我が国として例えば GCP 導入支援等、現地のニーズに合うものを積極的に支援すれば、日本の医薬品、医療機器、医療技術に対する認知度を高めるばかりでなく、日本企業の進出を加速化するための制度的な改変にもつながるものと期待される。

1-2. 本事業の目的

我々の最終的な目標は、当該地域において日本の医療産業（医薬品、医療機器、医療技術）を紹介し普及・受け皿をつくること、またそのことで GCC 諸国の医療状況を向上させるとともに日本とのより密接な関係性を構築することである。そのためには医療分野における産官学の交流を促し、日本製医薬品・医療機器・医療技術の輸入促進のため環境整備を目指す必要がある。

本年度の活動の目的は、次のとおりである。

1. 現地の医療環境整備のための具体的な活動を行うとともに、現地の医療行政もしくは医療機関とのコミュニケーションをはかる。特に相互の医師等医療関係者での交流を促進する。
2. 上記活動を通じて現地医療事情を調査し、中東諸国がもつ具体的な医療課題、日本の中東医療への参画に際して抱える問題点、等を明らかにする。

3. 日本の優れた医療を域内展開するという最終目標に向け、短中期的かつ具体的なゴールビジョンを明らかにし、そのためのアクションプランを提案する。

なお、上記1の実施内容に当たっては、活動全体の主旨に照らし合わせると、現地のニーズに合致したものであり、かつお互いに一定の作業を分かちあえる、また実施結果を両者で共有できるものである必要があった。そこで昨年度までにコンソーシアム構成メンバー及び協力団体が独自に現地との関係性を構築し調査してきた情報をもとに、本年度は臨床試験を実施する体制の構築に必要な、GCP、トランスレーショナル・リサーチ^{注2}や治験の導入に関する教育講座（基礎的コースの一部）を行うこととした。

本教育講座については、現地の医療機関において最低限必要とされる環境整備の一環として考えられたものであり、今回、各々が独自に準備していたものを日本の医療分野における産官学一体として有機的に連携させることで効果的かつ速やかな実施を目指すものである。また、現地政府および行政機関の協力を得るべく努力したい。

さらに付け加えると、GCPに準拠した臨床研究体制を構築することは容易ではない。講義形式の教育も重要だが、実際の臨床研究を通じて経験的に訓練すべきことも多い。また、カウンターパートが学生ではなく現役の医療従事者であり、スキルや関心のレベルが一様でないことを踏まえれば、教育の形式・内容にも創意工夫が求められる。医療現場の実情やニーズを踏まえた実践的教育を施すためには対象国の医療事情を十分に把握する必要もある。つまるところ、GCP導入の第一歩は相手国の実情把握であり、専門家レベルで率直な意見交換ができる関係構築がその礎をなすものとなる。

<今回の事業対象国について>

GCCの人口はすでに6000万人を超えており、今後も持続的な経済成長と人口増が見込まれる。また、エネルギー供給国としての重要性から我が国とは今後あらゆる分野で関係が緊密化していくものと想定される。日本企業にとって魅力的な市場であることは間違いない。

今回のような事業内容はGCCにとってもはじめての試みと考えられるが、本年度の具体的な支援対象国はUAEとバーレーンとした。両国ともコンソーシアムメンバーが長年にわたって活動を続けており、現地との調整に際して具体的なカウンターパートが想定しやすいためである。また両国とも、近年の安倍首相の訪問に端を発し、わが国との間に医療分野での協力に関する覚書等が結ばれていることも一因といえる。

UAEは、我が国のエネルギー施策上、最も重要視すべき国のひとつである事は言うまでもなく、また経済の自由度が高いため日本企業にとってGCC加盟国中最も活動のしやすい国であるといえる。医療市場としても非常に大きな市場で今後の発展が期待される国であり、本分野での両国の関係強化は共通した課題と認識されている。さらに、64病院を統合運営する病院管理機構 Abu Dhabi Health Services Company (SEHA)をはじめとしてこれまでにコンソーシアムメンバーとの接点があることも大きな理由である。同組織には昨年研究部門と学術部門が新設され、医薬品・医療機器の研究開発のための受け皿が出来ている。

一方、バーレーンは、小国であるものの中東の中では自国民が中心となって実務を遂行しており、カウンターパート、キー・パーソンがわかりやすく、話を進めやすいのが特徴である。医療分野の実務能力も高くGCCの中で研究開発におけるHUB機能を期待されている国である。

Bahrain Defence Force Hospital (BDF ; バーレーン陸軍病院)、キングハマド大学病院などの主要

病院に加え Arabian Gulf University (AGU) や Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI) ら、国の代表的な医療機関、ならびに医療行政機関との良好な関係がすでに構築されている。また、駐日バーレーン大使ハリール・ビン・イブラヒム・ハッサン閣下が元保健大臣という経歴から日本との医療分野の関係強化に熱心なため、政府の積極的な支援が得られやすい環境がある。

1-2. 実施体制

本事業は、コスモ石油（株）、SBI ファーマ(株)、東京大学医科学研究所からなるコンソーシアム「医療産業の海外展開促進協議体」が実施した。

コンソーシアムの目的は以下の通りである。

「日本の医療産業（医薬品・医療機器・医療技術）のGCCでの受け皿づくり、さらにグローバルな治験を行う際の日欧米以外の新たなサイトをGCCにつくることを目標に、治験を実施するための制度構築の支援、その一環としてのGCP教育とGCPパイロット試験の実施、がん免疫療法等、非常に新規性のある日本医療技術のGCC諸国への紹介および事業展開の推進を目的として設立された」。

コンソーシアムの実施内容・役割

関係事業者	実施内容・役割
東京大学 医科学研究所	GCP教育カリキュラムの作成、GCP教育の実施、医療教育の現状等調査、日本医療・事業成果の普及（教育講座の実施）
SBIファーマ(株)	医療技術の普及活動、日本医療・事業成果の普及（教育講座の実施）、現地政府・協力団体との調整、
コスモ石油(株)	GCC医療の現状調査とアクションプランの作成、委託事業の運営管理、コンソーシアム全体の調整、日本医療・事業成果の普及（教育講座の実施）、現地政府・協力団体との調整

1-3. 実施内容

本年度の活動として、以下の2点を中心に実施した。

- ①現地へのGCP導入を目指した教育講座の実施
- ②現地医療事情ならびに日本の医療分野参画に対する課題の調査

現地の医療関係者を対象にして行う教育講座は以下のとおりである。

1)教育講座の内容

コンソーシアムメンバーによるこれまでの調査により、GCC諸国では創薬に関する治験が行われていないことから、治験を行うための守るべきルールとして日欧米を含めて厳密に設定されているGCPの概念が医療現場であまり実践されていないということがわかってきた。そこで、今回医療機関として今後は必要とされるであろう、GCP、トランスレーショナルリサーチ、治験、等の導入に対して必要となる教育講座を、具体的な題材として取り上げることにした。

今回の講座内容は、東京大学医科学研究所が治験責任医師や協力者など臨床試験あるいは臨床開発に係わる人を対象に基本事項を学ばせるために実際に実施しているプログラムから、特に初期段階に関する内容を抜粋し、特別に作成されたものである。

（通常、東大医科研では基礎的な内容を臨床試験の基礎知識、法規制等、生命倫理、ビジネス・知財の基礎知識、最近のトピックス、等に分けてベーシックコース（90分×6講座）として実施している。今回は、時間的な制約、要求レベルが不明なこと、等を鑑み、この中から更に抜粋した内容でお願いした。）

2)実施テーマ

1. 「臨床試験の概論・基礎知識」
2. 「医薬品開発と研究にかかる法・規制・ガイドライン」
3. 「医薬品開発と研究にかかる法・規制・ガイドライン（日本と米国の比較）」
4. 「臨床試験と生命倫理」

3)講師

総括・レビュー：東京大学医科学研究所附属病院 先端診療部 教授 山下 直秀

1. 特定非営利活動法人 ライフイノベーション総合支援機構 理事長 森田 豊
2. 国立保健医療科学院 政策技術評価研究部 部長 佐藤 元
3. 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 先端医療開発推進分野 教授
附属病院TR・治験センター センター長 長村 文孝
4. 東京大学医科学研究所 公共政策研究分野 特任准教授 神里 彩子

4)対象

実施に当たっては、コンソーシアムメンバーが長年にわたって活動を続け関係を構築した医療機関を中心に実施をお願いした。

UAE では、当初 SEHA をカウンターパートとして交渉を進めたが、SEHA そのものではなく、SEHA の紹介により SKMC を協賛として実施した。

一方、バーレーンでは、BDF、キングハマド大学病院などの主要病院に加え、AGU や RCSI 等の医療機関と調整した結果、キングハマド大学病院を統括するバーレーン保健省が協賛となった。

注1；治験を実施する際に守るべきルール。日本の場合、国際的に合意された臨床試験の実施に関する基準をもとにして、日本の環境を踏まえて日本で正しく治験を実施できるように厚生労働省により省令（法律を補う規則）として定められている。治験を実施する医療機関、人の役割や業務を詳細に決めており、治験を実施する場合は、それを守らなければならない。

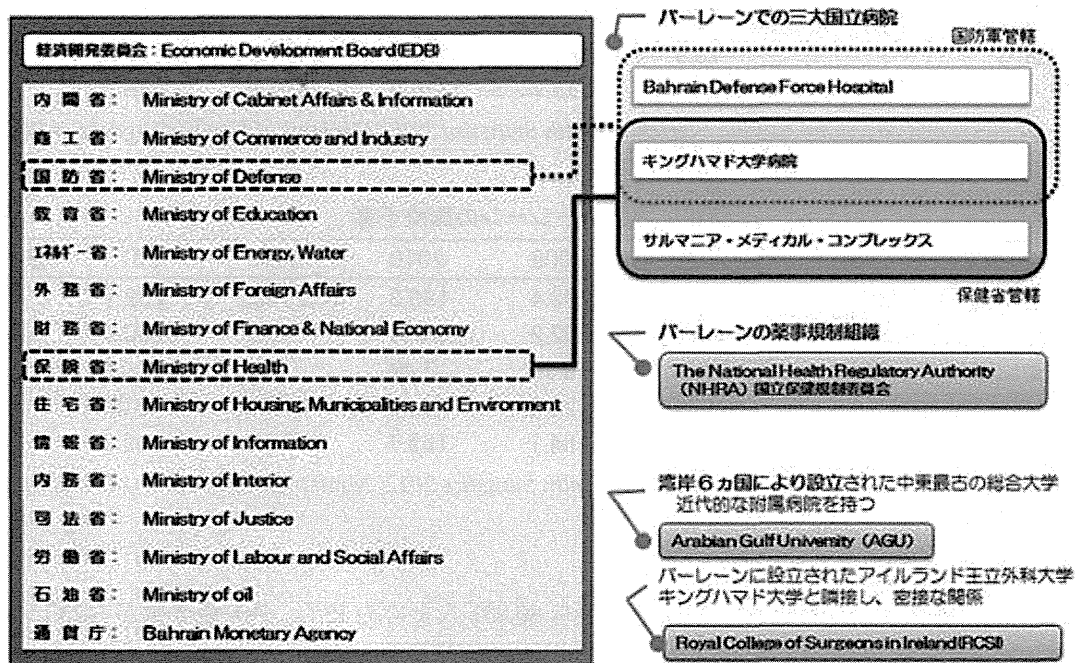
注2；医療におけるトランスレーショナルリサーチとは、新しい医療を開発し、臨床の場で試用してその有効性と安全性を確認し、日常医療へ応用していくまでの一連の研究過程をさす。広くは疾病の予防から診断までの改善をも含める。

第2章 中東での医療講座の実施内容

本プロジェクトでは、バーレーンおよびアブダビにおいて治験に関する教育講座を実施した。

2-1. バーレーンの医療概要

図表・1 バーレーンの医療関係機関



出所) 医療産業の海外展開促進協議体作成

バーレーン政府は、バーレーンに住む全ての住民が総合的な医療サービスを楽しむことができることを掲げ、疾病の予防と治療を、プライマリケア（一次治療）のネットワークと二次・三次治療を担う病院で提供している。公的医療サービスの提供を担っているのが保健省（Ministry of Health）で、民間部門の監督や調整も行う。現在では公共病院のサルマニヤ総合病院（SMC: Salmaniya Medical Complex）のほか民間病院の多くでも最新の機器を揃え、医療水準も高い。又、国防省傘下に軍事病院である Bahrain Defence Force Hospital がある。湾岸6カ国により設立された Arabian Gulf University にも近代的な付属病院が存在する。その他にも、アイルランド王立外科医学院（RCSI: Royal College of Surgeons of Ireland）・バーレーンのような医療教育機関も設けられている。バーレーンでは、公共の医療サービスが、医療支出額で約70%、患者数で約80%を占め、医療の大部分を担っている。

1) バーレーンの医療支出

バーレーンの医療支出は、2008年の273.4百万BDから、2012年には438.1百万BDと、過去5年間で約60%増と急増している。このうち、保健省の医療支出は、2008年の173.6百万BDから、2012年には232.1百万BDまで約34%増加している。又、一人当たりの支出も156.9BDから189.3BDまで、約21%増えている。バーレーンでは経済成長、人口増加と共に、糖尿病等、非伝染性疾患が急増しており、財政を圧迫しつつある。

図表・2 バーレーンの医療支出額

支出額	2008	2009	2010	2011	2012	増加率
支出額(百万BD)						
保健省	173.6	193.4	196.3	211.9	232.2	34%
その他政府部門	25.9	30.1	37.8	80.3	88.7	242%
政府部門計	199.5	223.5	234.1	292.2	320.9	61%
政府部門シェア	73%	70%	70%	71%	73%	
民間部門	73.9	93.6	101.7	117.2	117.2	59%
総計	273.4	317.1	335.8	409.4	438.1	60%

出所) Health Statistics 2012, Ministry of Health Kingdom of Bahrain

図表・3 バーレーンの医療予算

予算	2008	2009	2010	2011	2012	増加率
保健省支出(百万BD)	173.6	193.4	196.3	211.9	232.1	34%
公的支出(百万BD)	2060.3	2082.2	2635.4	2853	3260.9	58%
公的支出に対する割合	8.4%	9.3%	7.4%	7.4%	7.1%	-16%
GDPに対する割合	1.8%	2.2%	2.0%	1.9%	2.0%	11%
一人当たり支出	156.9	164.1	159.7	177.3	189.3	21%

出所) Health Statistics 2012, Ministry of Health Kingdom of Bahrain

2)バーレーンの患者数

この間、患者数は、入院患者が77,182人から80,881人まで約13%、外来患者数が5,235,544人から6,531,407人まで約25%増加している。近年は、民間部門のシェアが増えており、その役割が増している。

図表・4 バーレーンの患者数

患者数	2008	2009	2010	2011	2012	増加率
入院患者数						
政府部門	77,182	75,767	73,496	66,966	80,881	5%
政府部門シェア	79%	72%	75%	71%	73%	
民間部門	20,988	28,914	24,826	27,034	30,246	44%
計	98,170	104,681	98,322	94,000	111,127	13%
外来患者数						
政府部門	4,390,811	4,619,633	4,868,596	4,548,844	5,301,402	21%
政府部門シェア	84%	83%	83%	81%	81%	
民間部門	844,733	965,415	1,014,834	1,094,054	1,230,005	46%
計	5,235,544	5,585,048	5,883,430	5,642,898	6,531,407	25%

出所) Health Statistics 2012, Ministry of Health Kingdom of Bahrain

3)バーレーンの医師・ベッド数

医師数は、一万人当たり21.1人から27.9人へと順調に増加しており、世界平均14人に比べても高いレベルにある。一方、ベッド数は一万人当たり19.0床から20.4床まで増加傾向にあるものの、世界平均27床と比べれば、未だ不十分なレベルにある。

図表・5 バーレーンの医師・ベッド数

病院・ベッド数	2008	2009	2010	2011	2012	増加率
病院数						
政府部門	10	10	9	9	9	
民間部門	13	13	14	15	15	
計	23	23	23	24	24	
ベッド数						
政府部門	1,726	1,706	1,719	2,044	2,046	19%
政府部門シェア	82%	82%	81%	82%	82%	
民間部門	378	384	411	442	452	20%
計	2,104	2,090	2,130	2,486	2,498	19%

出所) Health Statistics 2012, Ministry of Health Kingdom of Bahrain

4)バーレーンの医療戦略

保健省は、2011年から2014年を対象期間とした新たな医療改善戦略を、2012年に定めている。この中で、以下の様な戦略を掲げている。

1. 健康促進と予防を通じて、住民の健康を維持する。
 - 1.1 早期発見と予防を通じて、一次医療体制を強化する。
 - 1.2 予防と非伝染性の制御のための国の政策や計画を確立し強化する。
 - 1.3 非伝染性疾患を減らすために、健康的なライフスタイルを推進する。
 - 1.4 伝染病と新興疾患に対する保護を強化する。
2. 保健システム全体のサービスを統合する。
 - 2.1 保健省内のサービスを統合する。
 - 2.2 保健省と他の政府機関とのサービスを統合する。
3. 品質強化
 - 3.1 保健省が、The National Health Regulatory Authority の要件に準拠する事を確かなものとする。
 - 3.2 保健省関連施設の認定を続行する。
 - 3.3 保健省の患者の安全性を最大化する。
 - 3.4 保健省の品質保証の文化を促進する。
4. 医療サービスへのアクセスを改善する。
 - 4.1 保健省のプライマリー医療ケア施設へのアクセスを改善する。
 - 4.2 保健省の二次および三次医療ケア施設のアクセスを改善する。
5. 保健省の政策決定とガバナンスにおける役割を強化する。
 - 5.1 保健省の政策決定における役割を強化する。
 - 5.2 サルマニア・メディカル・コンプレックスのガバナンスを国際的なベスト・プラクティスに合わせる。
 - 5.3 他の病院のガバナンスを国際的なベスト・プラクティスに合わせる。
 - 5.4 保健省の情報に基づいた意思決定を確かなものとする。
 - 5.5 保健省の健康情報の収集、利用を向上させる
 - 5.6 National Health Regulatory Authority の設立を支援する

- 5.7 民間部門とのパートナーシップを確立する
- 6. 健康サービスの持続発展
 - 6.1 新たな、医療システムの資金調達モデルを開発し採用する
 - 6.2 保健省内の金融資産の利用とコスト管理を改善する
 - 6.3 保健省の人材の可能性を最大化する
 - 6.4 保健省の調達や材料管理システムを改善する
 - 6.5 保健省のインフラを維持し改善する

2-2. バーレーン側との調整

2014年9月22日、23日、バーレーン保健省、The National Health Regulatory Authority, Bahrain、Defence Force Hospital、Royal College of Surgeons in Ireland Bahrain 等、バーレーンの医療関係当局、機関を訪問し、教育講座の主旨を説明するとともに協力を依頼した。

1)バーレーン保健省

(面談相手) : Mohammed Amin Al-Awadhi, Asst. Under Sec for planning and training 他数名

教育講座の主旨を説明し、協賛の快諾を得た。バーレーンでは英米がスタンダードになっており、日本の医療に関する情報は、時折新聞で読む程度との事であったが、日本が来た事を非常に歓迎してくれた。先方より国際的な催しものにしたいとの話も出たが、今回は初めての取り組みであり、次回以降規模を拡大していきたい旨説明した。又、日本の高額な医療機器を購入したものの、動かず、サポートも十分でなかったとの話もあった。他の機関でも話ができたが、バーレーン側は、ハードよりも、サポートや人材教育、育成等ソフト面での支援をより望んでいるとの事であり、機器販売と共に、そのサポートは非常に重要だと感じた。

2)The National Health Regulatory Authority

(面談相手) : Roaya Al Abbasi 他数名

教育講座の主旨を説明し、保健省が協賛に快諾してくれた事を伝えると、教育講座への出席者を募ってくれるとの返答を得た。当該機関は日本のPDMAに相当する機関であるが、医薬の承認を自らが行なうようになるのは、まだ相当の時間がかかるであろうとの事であった。

3)Bahrain Defence Force Hospital

(面談相手) : Maj. (Dr) Ahmed Mohamed Al Ansari

教育講座の主旨を説明し、先方から、「素晴らしい取り組みであり、医師のトレーニングセンターの設立を計画しているので、非常に興味がある。」との回答を得た。又、教育講座以外でも、是非、日本と協業出来る事があればやりたいとの要望があった。MEJの活動にも非常に興味を持ち、ベトナムでの内視鏡の教育講座に関し、内容の質問があり、又、教材があれば入手したいとの事であった。