有機触媒を利用するエナミン機構に基づく反応: アルドラーゼ抗体から低分子のアミノ酸およびアミン触媒まで

田中富士枝*
Carlos F. Barbas, III

Enamine-based Reactions Using Organocatalysts: from Aldolase Antibodies to Small Amino Acid and Amine Catalysts

Fujie Tanaka* and Carlos F. Barbas, III

Enamines are key intermediates in both organic chemistry and enzyme catalysis. Natural aldolase enzymes form an enamine intermediate from aldehydes and ketones in order to catalyze aldol reactions under mild ambient conditions. We have developed man-made aldolase catalytic antibodies and small peptides that catalyze aldol reactions, in which catalyst molecules form enamines from aldehydes and ketones in situ, like natural aldolase enzymes do. Through these studies, we have also developed small amine- and amino acid-catalyzed bond-forming reactions that use an enamine mechanism and that can be performed under mild ambient conditions. These low molecular weight amines form enamine intermediates in situ and the enamine reacts with electrophiles to afford products with high diastereo- and enantioselectivities. Our organocatalytic methodologies include catalytic asymmetric aldol, Mannich, Michael, and Diels-Alder reactions. Our catalysts, from aldolase antibodies to small organic amine and amino acid catalyst molecules, emulate many of the features of nature's enzymes.

Key words: enamines, aldol reactions, Mannich reactions, amino acids, catalytic asymmetric reactions, enantioselectivity, catalytic antibodies, catalytic peptides, proline, diamines

はじめに

自然界の中で、複雑な天然化合物の合成や、動物や植物の生命活動に必要な化合物の合成と分解に関わっているのは酵素である。多くの酵素は、水性緩衝液中穏和な条件下、一定の基質特異性を持って、高い選択性によって反応を触媒する。従って、有機化学反応においても酵素は有効な触媒として利用され、また、酵素を手本にした触媒設計も行われている。もちろん、目的化合物をフラスコ中で合成するためには、触媒の素材に制限はなく、酵素の素材である蛋白質以外のものを触媒に用いることができる。実際、有機化学で使用される多くの優れた触媒、反応試薬や方法は、酵素の行う機能を目指す時にも蛋白質を素材としていない。一方、生体内あるいは生きた細胞内で、天然に存在する酵素とは異なる基質特異性により目的の化学反応を行うには、DNA でコードできる蛋白質を触媒とすることが多くの場合都合良いと考えられる。私たちは、フラスコ中での合成反応に有用な反応と、生体内あるいは生きた細胞内で使用できる人工的な触媒を使う反応の両面から有機合成化学に取り組

んでいる。本稿では、酵素を手本にした、エナミン中間体を経る反応に関わる私たちの研究、生体内あるいは生きた細胞内でも用いることのできる蛋白質性およびペプチド性触媒の創製とその利用、および低分子有機化合物を触媒とする不斉合成反応について述べる。

1. エナミン機構に基づいてアルドール反応を触媒する抗体およびペプチド

1.1 酵素反応におけるエナミン中間体とアルドラーゼ抗体の創製

エナミン中間体は、有機化学においても酵素反応においても、炭素-炭素結合形成反応をはじめとする反応に用いられる重要なカルバニオン等価体である。エナミン中間体を反応に利用する天然のクラス I 型アルドラーゼ酵素は、活性部位のリジン残基の側鎖アミノ基を用いて、アルデヒドやケトンから直接エナミン中間体を生成し、アルドール成体体を生成する¹⁾。通常、リジン残基の側鎖アミノ基やN末端のアミノ基は、中性緩衝液中ではプロトン化されていて、求核的に反応することはできない。ところが、アルドラーゼ酵素の活性部位のエナミンを形成するリジンのアミノ基は、特別に pK_a 値が低下していて、中性緩衝液中、アルデヒドやケトンのカルボニル基に求核的に反応することができる¹⁾。そして、

* Department of Molecular Biology, The Scripps Research Institute ()

生成したエナミンがもう一分子のアルデヒドと反応し、アルドール生成体を生成する(スキーム1)。アルドラーゼ酵素だけでなく、acetoacetate decarboxylaseなどの酵素も求核的に反応するリジン側鎖アミノ基を持ち、イミンおよびイミニウム塩を生成する²⁾。1,3-ジケトン化合物はこれらの酵素の求核的に反応するアミノ基の機能の研究に用いられてきた³⁾。通常のエナミンの生成と分解が平衡にあるのに対し、1,3-ジケトン化合物を用いると、安定なエナミノンを生成する⁴⁾(スキーム1)。このエナミノンは特徴的なUV吸収を316–318 nmに持っているので、UV測定によりエナミノンの生成を検出することができる。すなわち、1,3-ジケトン化合物とのエナミノン生成を指標にエナミンやイミン、イミニウム塩を生成することのできる求核性のアミノ基の存在を確認できる。

この1,3-ジケトン化合物と求核性のアミノ基との反応を利用し、酵素に見られるようなエナミン機構によりアルドール反応を触媒する抗体(アルドラーゼ抗体)を創製した^{4,5)}。免疫システムは多様な外来異物それぞれに対して特異的に結合する抗体を用意する機能を備えている。反応の遷移状態アナログ誘導体を免疫し、そのアナログに結合する抗体を得れば、その抗体は実際の反応の際に遷移状態に結合して反応を加速するであろうという考え方に基づいて、人工的な蛋白質性触媒、触媒抗体が

創製されている⁶⁾。触媒抗体の創製では、多くの場合、反応の遷移状態に結合するあるいは反応に必要な電荷を提供するという観点から免疫する化合物が設計され用いられてきた。一般的には、抗体の抗原への結合は非共有結合による相互作用を期待するものであり、エナミンを生成するような抗体の例はなかった。そこで、1,3-ジケトン誘導体1をマウスに免疫し、1,3-ジケトン化合物とエナミノンの生成を指標に抗体を検索した。単に非共有結合で1,3-ジケトン化合物に結合する抗体には、アルドール反応を触媒する機能はなかったが、エナミノンを生成する抗体38C2と33F12はアルドール反応を触媒した^{4,5)}。さらに、ジケトン誘導体2を免疫し、アルドール反応を触媒する抗体93F3, 84G3, 40F12, 42F1を得た⁷⁾。

1.2 アルドラーゼ抗体を用いる反応

これらの一連のアルドラーゼ抗体(アルドール反応を触媒する抗体)は酵素と同様に、アルドール反応とその逆反応であるレトロアルドール反応の両方を触媒することができた。また、これらの抗体は、その反応のエナントオ選択性によって2つのグループに分けられる。抗体38C2, 33F12, 40F12, 42F1は、アセトンとarylaldehydeとのアルドール反応において、(S)-体のアルドール体を生成する反応を触媒し、また、この(S)-体のレトロアルドール反応を触媒した。一方、93F3, 84G3

Scheme 1 (a) Enamine-based aldol reaction in aldolase enzymes (Enz-NH₂ = aldolase enzyme). (b) Diketone 1 used for aldolase antibody induction and selection, and mechanism of trapping of essential ε-amino group of a lysine residue in the antibody (Ab-NH₂ = aldolase antibody).

は同じアルドール反応で(*R*)-体を生成し、レトロアルドール反応で(*R*)-体を分解した(スキーム 2)。これらの反応のエナンチオ選択性は速度論に支配されている。反応例の一部をスキーム 3 と図 1 に示した^{4, 5, 7, 8)}。抗体 38 C 2 のグループの抗体は、ヒドロキシアセトンを経由して用いることができ、このときには、アルドール生成体の水酸基の立体配置は、アセトンを供与体とした場合と反対であった(スキーム 3)。一方、93 F 3 のグループの抗体はヒドロキシアセトンのアルドール反応を触媒しなかったが、アルキル基やメトキシ基の置換したアセトンを基質として位置選択的に反応した生成物を与えた⁹⁾。

アルドラーゼ抗体はケトンを経由してエナミンの受容体とする

Scheme 2 Enantiopreference of aldolase antibody-catalyzed reactions.

Scheme 3 (a) Antibody 38 C 2-catalyzed aldol reactions. (b) Antibody 93 F 3- and 84 G 3-catalyzed aldol reactions.

Fig. 1 Hydroxycarbonyl compounds obtained by aldolase antibody-catalyzed kinetic resolutions.

アルドール反応により第三級アルドール体を生成することはできなかったが、抗体 38 C 2 や 33 F 12 を用いるラセミ体の光学分割によれば、第三級アルドール体をエナンチオ選択的に得ることができた^{8c)}(図 1)。

また、活性部位のリジンの側鎖アミノ基が求核性を持つことを利用して、このアミノ基に補酵素を導入し、補酵素の関与する反応に用いることもできた¹⁰⁾。

アルドラーゼ抗体 38 C 2 と 48 G 3 は世界初の市販触媒抗体であり、Aldrich から購入できる。酵素を用いる反応と同じように触媒抗体を用いる反応として不斉アルドール反応、アルドール体のレトロアルドール反応による速度論的光学分割、その他の反応に利用できる¹¹⁾。

従来の遷移状態アナログの免疫によって得られた触媒抗体は、抗体の特異性のために、特別の工夫がなされていない限り、一種類の基質のみの反応に有効であることが一般的であった。しかし、これらのアルドラーゼ抗体は、かなり広範囲の基質について高いエナンチオ選択性で反応を触媒する。これは、1,3-ジケトン誘導体の免疫により抗体が選ばれる過程で、ジケトン誘導体と共有結合を形成できる抗体はこれだけで十分高い結合活性を獲得しているので、他の部分について非共有結合的相互作用を強くする必要がなかったためと考えられている⁴⁾。

1.3 アルドラーゼ抗体の活性部位とエナンチオ選択性

エナンチオ選択性によって区分される 38 C 2 のグループの抗体は、互いにアミノ酸配列の相同性が高く、いずれも H 鎖 93(H 93)のリジンがエナミンを生成する^{4b, 12)}。一方、93 F 3 と 48 G 3 も互いにアミノ酸配列の相同性が高く、L 鎖 89(L 89)のリジンがエナミンを生成する¹³⁾。抗体 33 F 12 と 93 F 3 の X 線結晶構造解析より、これらの抗体の抗原結合部位(触媒活性部位)は疎水性であり、エナミンを生成する活性残基のリジンは疎水性の残基に囲まれていることがわかった^{4b, 13)}。多くの

酵素では、アミノ基の反応性の変化は、近傍にある正に荷電した残基との静電的相互作用によってもたらされているが、アルドラーゼ抗体の場合、このような相互作用は見られない。従って、疎水性の環境によりアミノ基の pK_a が低下し求核性が向上していると考えられる。

エナミンの生成は酸触媒反応であり、また、アルドール反応におけるエナミンとアルデヒドとの炭素-炭素結合形成の段階においても、受容体となるアルデヒドの酸による活性化が反応を促進する。アセトンと arylaldehyde との反応の (*S*)-および (*R*)-体を生成する遷移状態モデルを 33 F 12 と 93 F 3 の X 線結晶構造にドッキングすると、33 F 12 では L 36 のチロシンのフェノール性水酸基が、93 F 3 では L 91 のセリンの水酸基がアルデヒドカルボニル酸素と水素結合する状態が安定な構造として得られた¹³⁾ (図 2)。実際、93 F 3 の L 91 のセリンをアラニンに変異すると、ジケトンとのエナミン生成能および触媒活性が失われたので、このセリンは反応に関与する重要な残基である。これらの抗体によるアルドール

Fig. 2 Schematic representation of the interactions in the aldolase antibody-catalyzed aldol reactions of acetone and an arylaldehyde. The aryl group favors the pseudo-axial position over the pseudo-equatorial position because of the hydrophobic interaction between the aryl group and the methyl group.

ル反応のエナント選択性はエナミンを生成するリジン残基の位置と、受容体となるアルデヒドのカルボニル酸素と水素結合する残基の位置関係で決まっているといえる。遷移状態において、受容体となるアルデヒドは水素結合によって活性化されるとともに位置が固定されて反応面が決まり、エナント選択的に反応が進行すると考えられる。アルデヒドのカルボニル酸素と水素結合するチロシンあるいはセリンは、それぞれ、エナミンの生成にも関与していると推測される。図 2 に示したアミノ酸残基の他には特に反応に関与している残基は認められず、疎水場で、エナミンの生成と、受容体となるアルデヒドのカルボニル酸素へのプロトン化によって反応が進行するというかなり単純な反応機構であることが示された¹³⁾。

1.4 アルドラーゼ抗体の生体内および細胞内での反応への応用

アルドラーゼ抗体はもちろん不斉合成試薬として有機合成に用いることができるが、蛋白質を触媒の素材として利用する意義は、生体内および細胞内での反応に利用することにあると考えられる。例えば、アルドラーゼ抗体を、癌細胞表面に特異的に結合する別の抗体や化合物と結合することにより癌細胞表面に局在化させて、レトロアロドル反応による抗癌剤のプロドラッグの活性化を行うことができれば、抗癌剤の副作用を軽減し、より効率的な作用を期待できると考えられる。また、プロドラッグの活性化は、薬物を生体内で経時的に生成する方法としても利用できると考えられる。選択的な反応のためには、生体内に一般的に存在する酵素では分解されずアルドラーゼ抗体による反応によって分解されるプロド

Scheme 4 (a) Prodrug activation via a tandem retro-aldol-retro-Michael reaction catalyzed by antibody 38 C 2. (b) Antibody 93 F 3-catalyzed prodrug activation to afford the highly reactive drug containing iminium salt, which DNA and other molecules react. $n = 1$ or 2.

ラッグを用いることが重要である。例えば、第三級アルドールのレトロアルドール反応を行う酵素は知られていないが、アルドラーゼ抗体 38C2 はこの反応を行うので、第三級アルドール誘導体のプロドラッグはアルドラーゼ抗体を用いるプロドラッグの活性化に好都合である。アルドラーゼ抗体の活性部位キャビティの入り口から、エナミンを形成するリジンまでの距離(約 10Å)を考慮して設計したリンカーを持つプロドラッグを用いることにより、ドラッグ部分の構造単位の大きさにかかわらず効率的に反応を行うことができた¹⁴⁾。また、環状イミニウム塩を活性種とするような反応性に富んだ薬を、アルドラーゼ抗体によるレトロアルドール反応により生成するアルデヒドから反応系中で生成させることもできた¹⁵⁾(スキーム 4)。

1.5 試験管内でのアルドラーゼ抗体の基質特異性の変換と触媒活性の向上

動物の免疫で得られたアルドラーゼ抗体は動物の抗体であり、上述のようなプロドラッグの活性化をヒトの治療に使うには、ヒト型のアルドラーゼ抗体の創製が必要となる。また、実際の利用のためには、目的に応じて基質特異性の改変、触媒活性の向上が必要となる。従って、それらのための方法の開発が必要である。私たちは、マウス由来のアルドラーゼ抗体の活性部位の情報を

利用して、もとの抗体とは異なる基質について触媒活性の向上したヒト型のアルドラーゼ抗体を試験管内で創製する方法を開発した¹⁶⁾。

アルドラーゼ抗体 38C2 および 33F12 は幅広い基質の反応を触媒できるが、触媒活性は基質に依存する。アルドール 3 のレトロアルドール反応に比べて、シクロヘキサノン由来のアルドール 4 のレトロアルドール反応は比較的遅い。そこで、抗体 38C2 と 33F12 の活性部位を、これらとは無関係なヒト抗体ライブラリーと組み合わせ、このライブラリーの中から 4 の反応を効率良く加速する抗体を検索した。結合機能のみを期待する抗体の場合には、様々な非共有結合的相互作用の利用が可能であるのに対し、反応を触媒するためには、触媒活性残基が必須である。アルドラーゼ抗体 38C2, 33F12 の求核性を持つリジンアミノ基は、上で述べたように疎水性の環境によってもたらされている。そこで、これらの抗体の活性残基とともにその近傍の疎水性環境を形成している配列をヒト抗体ライブラリーの中に組み入れ、ファージディスプレイにより、アセトンタイプおよびシクロヘキサノンタイプのジケトンとエナミノンを生成して共有結合的にトラップされることを指標に触媒の選択を行った。

選ばれた抗体について、ジケトンに対する反応性(結

Fig. 3 (a) Plot of k_{cat} of the retro-aldol reaction of 3 versus K_d of diketone 5. (b) Plot of k_{cat} of the retro-aldol reaction of *anti*-4 versus K_d of diketone 6.

合活性)とレトロアルドール反応活性を比べると、アセトンタイプのジケトン 5 により効率良く反応する抗体はアセトンタイプの基質 3 のレトロアルドール反応を効率良く加速し、シクロヘキサノンタイプのジケトン 6 により効率良く反応する抗体はシクロヘキサノンタイプの基質 4 のレトロアルドール反応を効率良く加速した¹⁶⁾(図 3)(図 3 において、より低い K_d 値は、ジケトンに対するより高い結合活性、ジケトンとエナミノンを生成する際のより高い反応性に対応する)。ジケトン 6 に最も高い反応性を示した抗体 Fab 28 は、アルドール体 4 のレトロアルドール反応について、38 C 2, 33 F 12 と比べて、3–10 倍優れた触媒活性(k_{cat})を示し、アルドール体 3 のレトロアルドール反応についても 33 F 12 と同程度の触媒活性を示した。興味深いことに、抗体 Fab 28 は 38 C 2, 33 F 12 の反応の場合と同じエナンチオマーの反応を選択的に加速した。これは、Fab 28 も L 36 のチロシンを持っていたので、基質特異性は異なっているが、図 2 に示す遷移状態で反応が進行することによって考えられる。得られた触媒は、ライブラリーの設計から期待されるように、活性部位については親抗体のアミノ酸配列を保持し、その他の部分については親抗体とは全く無関係のヒト型抗体由来の配列を持っていた。共通の触媒活性部位を異なる構造の中に置くことで、異なる基質に対する触媒機能の効率的な利用が可能になったといえる。すなわち、異なる構造を持つジケトン誘導体との反応性に基づく触媒の選択により、反応機構は同じであるが、選択に用いたジケトン誘導体の構造に対応する基質の反応を効率良く加速する触媒を得ることができた。

1.6 アルドラーゼ活性を持つ低分子ペプチド

共通のアミノ酸残基によって構成される共通の触媒活性部位は、酵素の全体の形が異なっている場合にも認められる。従って、抗体以外の蛋白質あるいはペプチドにも、人工的に触媒機能を持たせることが可能であると考えられる。一般的に低分子のペプチドの方が解析が容易

で、化学合成も簡単に行うことができ、高分子の蛋白質に触媒活性タグとして付加して利用することも可能である。もちろん、ヒトへの応用については、抗原性のないヒト型触媒抗体の利点もあるが、細胞レベルでの研究には触媒機能を持つ比較的低分子のペプチドを利用できる。

低分子のペプチドは、通常、高分子の蛋白質よりも、一定の高次構造をとる性質において劣っていると考えられるので、触媒活性および基質特異性をはじめとする機能の発現のために不利であると考えられてきた。しかし、近年、低分子のペプチドでも一定の構造を持つものが設計されてきているので、低分子のペプチドにも高分子の蛋白質に期待されるような機能を持たせることができるのではないかと考えた。

まず、リジン残基を含むアミノ酸 18 残基からなる α -ヘリックスペプチド(YLK-18 opt)(図 4)をもとに、このペプチドの C 末端に、アミノ酸 6 残基の、天然 20 種のアミノ酸から構成されるライブラリーを付加し、ファージディスプレイシステムにより、ジケトン誘導体との結合(望ましくはエナミノンの生成)を指標に選択を行った¹⁷⁾。得られたペプチド FT-YLK 3(24 残基)を化学的に合成し、もとの 18 残基のペプチドと比較すると、2,4-pentanedione とのエナミノンの生成速度が向上し、3 のレトロアルドール反応においても活性(k_{cat})が約 3 倍向上していた。また、FT-YLK 3 は、3 を生成するアルドール反応においても触媒活性が向上していた。CD スペクトル測定から FT-YLK 3 ではヘリックス含量が向上していることがわかり、ライブラリーから選択された C 末端 6 残基中にリジンが含まれていないことから、活性向上はヘリックス構造形成能の向上に由来すると考えられた。ペプチドが一定の構造をとらない場合には触媒活性がないのに対し、ヘリックス構造をとることによって、静電的な相互作用が生じたり疎水性環境が構築され、リジン側鎖アミノ基が求核的に反応するようになったと考えられる。

(a)	YLK-18opt	YKLLKELLAKLKWLLRKL-NH ₂			
	FT-YLK3	YKLLKELLAKLKWLLRKLGLPTCL-NH ₂			
	FluS303	YPNEFDWWDDYYY			
	FluS303-FTYLK3	YPNEFDWWDDYYYKLLKELLAKLKWLLRKLGLPTCL-NH ₂			
(b)	Peptide	Substrate	<i>K_m</i> (μM)	<i>k_{cat}</i> (min ⁻¹)	(<i>k_{cat}</i> / <i>K_m</i>)/ <i>k_{uncat}</i> /residue (M ⁻¹)
	YLK-18opt	3	1800	2.1 × 10 ⁻⁴	1.7 × 10 ⁴
	FT-YLK3	3	1800	5.6 × 10 ⁻⁴	3.3 × 10 ⁴
	FT-YLK3	7	130	2.0 × 10 ⁻⁴	4.9 × 10 ⁵
	FluS303-FTYLK3	3	1100	7.4 × 10 ⁻⁴	4.9 × 10 ⁴
	FluS303-FTYLK3	7	8	2.3 × 10 ⁻⁴	6.3 × 10 ⁶

Fig. 4 (a) Peptide sequences. -NH₂ indicates C-terminal amide.

(b) Kinetic parameters of the peptide-catalyzed retro-aldol reactions.

ペプチド FT-YLK 3 は触媒活性が向上しているものの、レトロアルドール反応ではもとの 18 残基のペプチドと同程度の mM 領域の K_m 値を与え、基質の認識能力には乏しかった。そこで、ペプチド性触媒の低分子基質に対する特異性向上のために、modular assembly strategy という戦略を考案した¹⁸⁾(図 5)。この戦略では、基質の認識に関わるドメインを触媒ドメインと共有結合的につないで基質特異性を示すペプチドを作製する。基質認識ドメインが基質に対して平衡で結合と解離を繰り返すと、その近傍では部分的に基質濃度が高くなり、触媒活性ドメインはこの部分的に高い基質濃度の恩恵によって、全体では基質濃度が低くても、高い基質濃度を用いた場合に匹敵する反応速度を得ることができると考えられる。この方法によると、触媒ペプチドの活性部位を個々の基質に応じて作りかえることなく、基質認識ドメインを取り換えることにより、種々の基質特異性を示すペプチドを簡単に作製できると考えられる。

ファージディスプレイによって選択されたフルオレセインに結合する 12 残基のペプチド(FluS 303)¹⁹⁾を基質認識ドメインとして FT-YLK 3 の N 末端に導入した 35 残基のペプチド FluS 303-FTYLK 3 を化学的に合成した¹⁸⁾。この 35 残基のペプチドは、フルオレセインの部分構造を含まない基質 3 の反応では、約 1 mM の K_m 値を示したのに対し、フルオレセインの部分構造を含むアルドール体 7 を基質とするレトロアルドール反応においては 8 μM の K_m 値を示した¹⁸⁾。基質 7 のレトロアルドール反応における FluS 303-FTYLK 3 の K_m 値は FT-YLK 3 の場合と比べて 16 倍低く、FluS 303-FTYLK 3 の基質特異性の向上が確認された。いずれの基質の場合にも k_{cat} は同等であったことから、基質認識ドメインの付加は、触媒活性にほとんど影響せずに基質特異性の向上に寄与したと判断できた。FluS 303-

FTYLK 3 のアミノ酸一残基あたりの catalytic proficiency ($(k_{\text{cat}}/K_m)/k_{\text{uncat}}/\text{residue}$)は $6 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ であり、アルドラーゼ抗体 33 F 12 と同程度であった。天然の酵素の一残基あたりの catalytic proficiency の下限も 10^6 M^{-1} 程度であり²⁰⁾、反応性に基づいて触媒を選択する戦略と設計の工夫により、35 残基という小さいペプチドでも大きい触媒分子で得られるのに近い触媒機能を発現することが可能となった²¹⁾。

分子の全体的な構造や大きさが異なっても、リジン活性残基とし、エナミン機構に基づいて、レトロアルドール反応および分子間アルドール反応を触媒するという共通の機能を持つ蛋白質性およびペプチド性触媒を創製できた。

2. アミノ酸および低分子アミン触媒を用いるエナミン機構に基づく不斉合成反応

2.1 反応系中でのエナミンの生成と直接不斉合成

これまで述べてきたように、天然の酵素や私たちが創ったアルドラーゼ抗体およびペプチド性触媒は、ケトンやアルデヒドから反応系中でエナミンを生成し、これを求核種としてアルドール反応などの炭素-炭素結合形成反応を行うことができる。同様の反応を有機低分子アミンを触媒として行うことができれば、有機合成法として優れた方法であると考えられる。

図 2 に示したように、アルドラーゼ抗体の場合、アルドール反応に直接関与するのはエナミンを形成するアミノ基とセリンあるいはチロシンの水酸基のみであった。従って、これに類似した、反応に必要な相互作用を低分子アミン誘導体を用いて創り出すことができれば、アルドラーゼ抗体が行うような触媒的分子間不斉アルドール反応、およびその他のエナミン経由の反応を行うことができると考えた。通常の 20 種のアミノ酸で構成される

Fig. 5 (a) A schematic representation of the modular assembly strategy.
(b) The retro-aldol reaction catalyzed by the substrate specific peptide catalyst.

蛋白質やペプチドの場合、N末端のアミノ基を除くとリジンの側鎖アミノ基のみがエナミン生成に関与する可能性のあるアミノ基であり、リジン側鎖のアミノ基が求核性を獲得するためには、高次構造によって疎水場や静電的相互作用が用意されることが必要である。低分子アミン誘導体を用いて反応を行う場合には、アミン分子の選択に制限はなく、一級アミンだけでなく二級アミンを用いることもでき、また、有機溶媒を反応に用いることもできる。アルドラーゼ抗体による反応の遷移状態に関与しているセリンあるいはチロシンの水酸基の機能を用意するために、カルボン酸あるいはその他の酸として機能する分子を使うこともできる。

すでに、1970年代に、プロリンやフェニルアラニンなどのアミノ酸を用いて、反応系中でエナミンを生成する機構による分子内不斉アルドール反応が報告されていたにもかかわらず²²⁾、分子間アルドール反応やその他の反応への応用は、ごく最近まであまり行われてこなかった。私たちは、これらの分子内反応に利用されてきたアミノ酸は、分子間反応においても反応の進行に必要な相互作用を用意できる分子であり、これらアミノ酸および関連のアミノ酸を触媒としてエナミン経由の分子間反応を行うことが可能であると考えた。従来、エナミンを用いる分子間反応の場合、あらかじめエナミンを合成し、これを反応に用いるのが一般的であったが、以下に述べるように、適切なアミノ酸あるいはアミン触媒を用いることにより、原料のケトンやアルデヒドから反応系中でエナミンを生成させ、これを求核種として分子間反応を行うことができた。

2.2 プロリンを不斉触媒として用いる反応

種々のアミンやアミノ酸を使ってアセトンとニトロベンズアルデヒドとのアルドール反応をDMSO中室温で行い、どの構造単位が不斉触媒として効率良いか調べたところ、プロリンあるいはその誘導体、あるいはチアゾリジンの4位にカルボン酸を持ち、2位には置換基を持たないものが反応を良く加速し、ある程度のエナンチオ選択性を与えることがわかった²³⁾(スキーム5)。単独のアミノ酸リジンはこの場合良い触媒ではなかった。プロリンは通常の20種類のアミノ酸の1つであり、安全性、経済性の面からも優れているので、まず、プロリンを使って反応を検討した。

アルドラーゼ抗体の場合には活性部位の大きさが決まっているので触媒できる反応や基質の種類に制限があったが、低分子アミンを用いる場合にはそのような制限がないので、もっと多様な反応に応用可能であった。スキーム6に示すMannichタイプの反応はアルドラーゼ抗体では進行せず、低分子アミンで行うことができた反応である²⁴⁾。エナミン生成可能なアルデヒドとグリオ

Catalysts: >50–85% yield, 62–86% ee

Poor catalysts: <10% yield

Scheme 5 Amino acid catalysts of the aldol reaction.

Scheme 6 L-Proline-catalyzed Mannich-type reactions using unmodified aldehydes and α -imino ethyl glyoxylate.

Scheme 7 Synthesis of β -amino acid ester and β -lactams from a product of L-proline-catalyzed Mannich-type reactions.

(a) (i) NaClO_2 , KH_2PO_4 , 2-methyl-2-butene, t -BuOH/ H_2O ; (ii) CH_2N_2 , Et_2O , 89% (2 steps); (b) LHMDS, THF, -20°C , 96%; (c) (i) LiOH, dioxane/ H_2O ; (ii) CH_2N_2 , Et_2O , 92% (2 steps); (d) $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0°C , 87%.

キシレートイミンから、L-(S)-プロリンを触媒にして、アミノ酸誘導体をジアステレオおよびエナンチオ選択的に合成できた。特別な無水条件や強塩基の使用は必要なく、反応は室温で攪拌するだけで進行し、アルデヒドをあらかじめシリルエノールエーテルなどに誘導しておく必要もなかった。また、アルデヒドを原料にしているので生成物もアルデヒド官能基を持つことになり、酸化を経て容易に β -ラクタムへと変換できた²⁴⁾(スキーム7)。さらに、このMannichタイプの生成物は反応の後処理なしでそのアルデヒド官能基をシアノ化でき、高度

Scheme 8 One-pot Mannich-cyanation reactions.

に官能基の置換したアミノ酸誘導体をジアステレオおよびエナンチオ選択的に得ることができた²⁵⁾ (スキーム 8)。

アルデヒドのエナミンを経る Mannich 反応は、他のイミンを用いた場合やイミンを反応系中で生成させる場合にも有効であり、一連の β -アミノ酸誘導体、アミノアルコールを合成できた^{24b)} (スキーム 9)。

さらに、 α -アミノアセトアルデヒド誘導体 8 と α, α -二置換アルデヒドとのアルドール反応によって、*anti*- β -ヒドロキシ α -アミノ酸誘導体をエナンチオ選択的に合成できた²⁶⁾ (スキーム 10)。

これら一連のプロリンを用いる反応では、エナミンを経て反応が進行することが支持され、アルドール反応および Mannich 反応における選択性は、図 6 に示す遷移状態によって説明されている²⁷⁾。プロリンのアミノ基とカルボン酸は共にその触媒反応に重要な役割を果たしてい

Fig. 6 Transition states of L-proline-catalyzed reactions.

る。酸は炭素-炭素結合形成反応の遷移状態に関与するだけでなく、エナミンの生成段階も促進する²⁸⁾。高分子のアルドラーゼ抗体の場合と同様の相互作用がプロリンだけで得られている。

アルデヒドのエナミンを経る Mannich 反応やアルドール反応の生成物のアルデヒドは、上で述べたように、反応処理せずにシアノ化、酸化、還元などの反応に用いることができた。もし、連続的に 2 段階回目の反応を行うことができれば、糖やアミノ糖誘導体の簡単な合成法となり得る。しかし、最初の反応の生成物のアルデヒドは、プロリンを触媒とする連続的な 2 段階回目の反応の受容体とはなりにくく、最初の生成物がさらに反応した生成物を良い収率、選択性で得ることは困難であった (スキーム 11)。従って、エナミンを生成する方のアルデヒドを過剰に用いても、このアルデヒド同士の自己アルドール生成物が副生成物となるだけで、最初の反応の生成物を良い収率で得ることができた。エナミンを生成する方のアルデヒドを反応系中にゆっくり添加するなどの工夫により、自己アルドール反応を抑制し、目的生成物を収率良く得ることも可能であった^{24b)}。2 段階回目の反応が進行した生成物を得る条件下では異性化の方が容易に進行し、1 段階目で得られていた選択性は失われた²⁹⁾。高い選択性を維持して行うことのできる連続的反應のための触媒の開発と反応条件の確立は今後の課題である。また、連続反応で得られるのと同様の化合物は、反応原料にすでに酸素官能基などが置換している化合物を用いることにより、プロリン等の触媒による 1 段

Scheme 9 L-Proline-catalyzed one-pot three-component Mannich reactions using unmodified aldehydes.

Scheme 10 Direct asymmetric aldol reactions of 8 to afford *anti*- β -hydroxy- α -amino aldehydes and their conversion to *anti*- β -hydroxy- α -amino acid esters.

Scheme 11 Proline-catalyzed reactions with excess donor aldehyde have the potential to perform aldol-aldol and Mannich-aldol reactions. Practically, the second reaction is typically very much slower than the first reaction.

階の反応と、酸化、還元、脱保護反応などとの組み合わせでも合成できると考えられ、このような方法も簡便で優れた合成法となると考えられる。

プロリンや他のアミンとアルデヒドやケトンから反応系中で生成するエナミンを求核剤として、この他にも、種々の受容体分子との反応が可能であり、Diels-Alder反応³⁰⁾、Michael反応³¹⁾、その他の反応を行うことができた。これらの反応は別の総説に述べているのでそちらを参照していただきたい³²⁾。また、他のグループあるいは元の私たちの共同研究者からも、アミノ酸およびアミンを触媒とするエナミン経由の反応が多数報告されている³³⁾。

2.3 化学反応簡易検出法を用いる高活性触媒検索と

プロリン以外のアミン触媒を用いる反応

プロリンは好ましい反応触媒であるが万能ではない。プロリンを利用するとエナンチオ選択性が満足のできるものでない反応、遅い反応もあるので、当然のことながら、さらなる触媒の検索および開発によって、より効率的に高い選択性で反応を行うことができる方法を開発することが必要である。

上述の触媒抗体およびペプチド性触媒の創製、触媒活性の向上に関する研究において見られるように、ライブラリーを用いてその中から優れたものを選択するという戦略は、効率良く目的のものに到達するための重要な戦略である。有機合成の反応触媒の検索にもコンビナントリアルライブラリーを用いる方法が用いられてきている。ライブラリーからの検索において必要となるのは、目的のものを high-throughput format で迅速に特定することのできる方法である。触媒活性が目的の場合には、化学反応の進行を検出する方法が必要となる。結合の開裂反応の検出法、例えば、レトロアルドール反応あるいはそれに続くレトロマイケル反応の進行を蛍光や色の増強により検出する方法³⁴⁾は、その逆反応である結合の生成反応の検出には利用し難い。それは、蛍光や色を持つものから、反応の進行によるわずかの減少を検出するのが通常困難であることによる。そこで、Michael反応あるいはDiels-Alder反応が進行すると、蛍光強度が増加するマレイミド誘導体および α,β -不飽和カルボニル化合物誘導体を用いて、エナミン機構による炭素-炭素結合形成反応の進行を蛍光の増加で検出できるシステ

Scheme 12 Fluorogenic substrates and their transformations into highly fluorescent products. The product's fluorescence is approximately 20- to 100-fold higher than that of the substrate.

ムを開発した³⁵⁾(スキーム 12)。エナミンを経由する炭素-炭素結合形成反応の律速段階は、一般的に炭素-炭素結合の生成段階であると考えられているが、エナミンの生成が促進され、エナミン中間体の濃度が高くなるとそれに応じて反応速度が速くなると考えられる。私たちの反応検出システムは、生成するエナミン中間体をトラップすることにより、より良くエナミンを生成する触媒や反応条件の検索に利用できる³⁶⁾。この検出システムは、触媒抗体およびペプチド性触媒による水性緩衝液中での反応の検出と、低分子有機アミン触媒を用いる有機溶媒中での合成反応に有効な触媒および反応条件の検索の両方に有効であった。

α, α -二置換アルデヒドのエナミンを経るアルドール反応は、ピロリジンを触媒として使用した場合、反応速度が遅く生成物が収率良く得られなかった。そこで、マレイミド 9 を用いる蛍光強度の増加により反応の進行を検出するシステムを用いて、より効率良くエナミンを生成するアミン分子と酸成分との組み合わせ触媒の検索を行った。プレート対応の蛍光分光装置を用い、1 枚のプレート中に一連の組み合わせ触媒を加えた 100 μL スケールのアセトンとマレイミド 9 の反応を調製し、20 分間の蛍光の観測で反応加速に優れた触媒を特定した。ピロリジンをアミン成分として種々の酸を検索したところ、ピロリジン-酢酸を用いた反応で高い蛍光の増加が観測された。この蛍光の測定で得られた結果に基づいて実際に α, α -二置換アルデヒドのアルドール反応を行うと、四級炭素を持つアルドール生成体を収率良く得ることができた³⁷⁾(スキーム 13)。さらに、9 を用いる蛍光による反応検出システムを用いて不斉反応のための光学活性なアミンと酸との組み合わせ触媒の検索を行ったところ、ジアミン 10- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 、ジアミン 10- $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ が有効な触媒の候補であった。取り扱いの容易な 10- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ を反応に用いると、エナンチオ選択性も優れていた³⁸⁾(スキーム 13)。ピロリジンをアミン成分として用いた時には酢酸が酸成分として有効であったが、ジアミン 10 の場合には、蛍光による反応触媒の検索では、酢酸の添加により高い反応促進が見られなかった。ジアミン 10 の場合、三級アミンがプロトン化されることがエナミン生成の加速や炭素-炭素結合形成の加速に重要であるため、ピロリジンの場合とは異なる酸が適切であったと考えられる。アミン成分の構造に応じて適切な pK_a を持つ酸が反応促進、およびエナンチオ選択性において重要であることが推測された。さらに、ジアミン 10- $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ は α, α -二置換アルデヒドの Michael 反応にも有効であった³⁹⁾。私たちの蛍光による反応検出法では、エナンチオ選択性などの生成物の立体化学についての情報を提供することはできないが、エナミンの生成

を促進する触媒を簡便にかつ迅速に特定でき、これによって不斉反応の触媒のあたりを有効に探すことができた。もちろん、私たちの蛍光による反応の検出法に使ったマレイミド 9 は、エナミンを経ない反応の検出にも応用できる。

Scheme 13 Direct asymmetric aldol reactions to afford an aldol with quaternary carbon center.

実際のアルドール反応の触媒、反応条件の検索のためには、エナミンの生成をマレイミドを用いて検出するだけでなく、アルデヒドを受容体として用いる反応検出方法が望ましいと考えられる。また、アルデヒドの反応にはエナミンとの反応以外にも重要な反応が数多くあるので、反応すると蛍光強度が増加するアルデヒドを開発した⁴⁰⁾(スキーム 14)。これは、fluorophore と arylaldehyde 構造単位をリンカーで結合したものであり、arylaldehyde 構造単位が quencher となるが、アルデヒド部分が反応するともはや quencher とはならないことを利用する、これまでにない新しいデザインに基づくものである。このアルデヒドはアルドール反応だけでなく、アリル化反応やアルコールへの還元反応の検出にも利用できた。また、システインがアルデヒドと反応してチアゾリジン誘導体を生成することに基づいて、このアルデヒド

Scheme 14 A fluorogenic aldehyde and its aldol.

ドを用いて、他のチオールやアミノ酸から区別して、システインを選択的かつ定量的に蛍光強度の増加により検出できた⁴¹⁾。

このタイプの基質を利用する検索方法を取り入れて、より優れた有機触媒反応の開発を行っている。

おわりに

穏和な条件下、無保護のアルデヒドやケトンから立体化学を制御して望みの生成物を合成するというのは、従来酵素が行ってきたことである。本稿で紹介した人工的なタンパク質性触媒およびペプチド性触媒、低分子のアミノ酸やアミン触媒は、このような酵素の機能を実現しているといえる。今後、さらに有用な有機触媒の開発や利用方法の開発により、穏和な条件下、複雑な分子を効率良く簡単に合成したり、また、設計した反応を生体内をも含めた反応場で行うことができるようになることが確信する。

文献に記載した共同研究者に感謝いたします。

(2005年1月5日受理)

文 献

- 1) A. Heine, G. DeSantis, J. G. Luz, M. Mitchell, C.-H. Wong, I. A. Wilson, *Science*, **294**, 369 (2001)
- 2) F. H. Westheimer, *Tetrahedron*, **51**, 3 (1995)
- 3) H. F. Gilbert, III, M. H. O'Leary, *Biochemistry*, **14**, 5194 (1975)
- 4) (a) J. Wagner, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, *Science*, **270**, 1797 (1995); (b) C. F. Barbas, III, A. Heine, G. Zhong, T. Hoffmann, S. Gramatikova, R. Bjornestadt, B. List, J. Anderson, E. A. Stura, I. A. Wilson, R. A. Lerner, *ibid.*, **278**, 2085 (1997)
- 5) (a) F. Tanaka, C. F. Barbas, III, *J. Immunol. Methods*, **269**, 67 (2002); (b) F. Tanaka, C. F. Barbas, III, Antibody-catalyzed Aldol Reactions, in *Modern Aldol Reactions vol. 1: Enolates, Biocatalysis and Natural Product Synthesis*, Mahrwald, R. ed., Wiley-VCH, 2004, p 273; (c) F. Tanaka, C. F. Barbas, III, Reactive Immunization: A Unique Approach to Aldolase Antibodies, in *Catalytic Antibodies*, Keinan, E. ed., Wiley-VCH, 2004, p 304
- 6) (a) F. Tanaka, *Chem. Rev.*, **102**, 4885 (2002); (b) Y. Xu, N. Yamamoto, K. D. Janda, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 5247 (2004)
- 7) G. Zhong, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 3738 (1999)
- 8) (a) T. Hoffmann, G. Zhong, B. List, D. Shabat, J. Anderson, S. Gramatikova, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 2768 (1998); (b) G. Zhong, D. Shabat, B. List, J. Anderson, S. Sinha, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 2481 (1998); (c) B. List, D. Shabat, G. Zhong, J. M. Turner, A. Li, T. Bui, J. Anderson, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 7283 (1999); (d) J. M. Turner, T. Bui, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, B. List, *Chem. Eur. J.*, **6**, 2772 (2000)
- 9) V. Maggiotti, M. Resmini, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 1012 (2002)
- 10) F. Tanaka, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, *Chem. Commun.*, **1999**, 1383
- 11) (a) S. Sinha, C. F. Barbas, III, R. A. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **95**, 14603 (1998); (b) S. Sinha, J. Sun, G. Miller, C. F. Barbas, III, R. A. Lerner, *Org. Lett.*, **1**, 1623 (1999); (c) S. C. Sinha, J. Sun, G. P. Miller, M. Wartmann, R. A. Lerner, *Chem. Eur. J.*, **7**, 1691 (2001); (d) B. List, D. Shabat, C. F. Barbas, III, R. A. Lerner, *ibid.*, **4**, 881 (1998); (e) D. Shabat, B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1437 (1999)
- 12) A. Karlstrom, G. Zhong, C. Rader, N. A. Larsen, A. Heine, R. Fuller, B. List, F. Tanaka, I. A. Wilson, C. F. Barbas, III, R. A. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **97**, 3878 (2000)
- 13) X. Zhu, F. Tanaka, Y. Hu, A. Heine, R. Fuller, G. Zhong, A. J. Olson, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, I. A. Wilson, *J. Mol. Biol.*, **343**, 1269 (2004)
- 14) (a) D. Shabat, H. N. Lode, U. Pertl, R. A. Reisfeld, C. Rader, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **98**, 7528 (2001); (b) D. S. Worrall, J. E. McDunn, B. List, D. Reichart, A. Hevener, T. Gustafson, C. F. Barbas, III, R. A. Lerner, J. M. Olefsky, *ibid.*, **98**, 13514 (2001)
- 15) S. C. Sinha, L.-S. Li, S. Watanabe, E. Kaltgrad, F. Tanaka, C. Rader, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, *Chem. Eur. J.*, **10**, 5467 (2004)
- 16) (a) F. Tanaka, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4835 (2000); (b) F. Tanaka, R. Fuller, H. Shim, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, *J. Mol. Biol.*, **335**, 1007 (2004)
- 17) F. Tanaka, C. F. Barbas, III, *Chem. Commun.*, **2001**, 769
- 18) F. Tanaka, C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 3510 (2002)
- 19) M. N. Rozinov, G. P. Nolan, *Chem. Biol.*, **5**, 713 (1998)
- 20) A. Radzicka, R. Wolfenden, *Science*, **267**, 90 (1995)
- 21) F. Tanaka, R. Fuller, C. F. Barbas, III, *Biochemistry*, **44**, 7583 (2005)
- 22) (a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.*, **39**, 1615 (1974); (b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **10**, 496 (1971)
- 23) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5260 (2001)
- 24) (a) A. Cordova, S. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 1866 (2002); (b) W. Notz, F. Tanaka, S. Watanabe, N. S. Chowdari, J. T. Turner, R. Thayumanavan, C. F. Barbas, III, *J. Org. Chem.*, **68**, 9624 (2003); (c) W. Notz, S. Watanabe, N. S. Chowdari, G. Zhong, J. M. Betancort, F. Tanaka, C. F. Barbas, III, *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 1131 (2004)
- 25) S. Watanabe, A. Cordova, F. Tanaka, C. F. Barbas, III, *Org. Lett.*, **4**, 4519 (2002)
- 26) R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas, III, *Org. Lett.*, **6**, 3541 (2004)
- 27) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *Org. Lett.*, **5**, 1249 (2003)
- 28) F. Clemente, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 5766 (2004)
- 29) N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, C. F. Barbas, III, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 9591 (2002)
- 30) R. Thayumanavan, B. Dhevalapally, K. Sakthivel, F. Tanaka, C. F. Barbas, III, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3817 (2002)
- 31) (a) J. M. Betancort, C. F. Barbas, III, *Org. Lett.*, **3**, 3737 (2001); (b) J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas, III, *Synthesis*, **2004**, 1509
- 32) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas, III, *Acc. Chem. Res.*, **37**, 580 (2004)
- 33) (a) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 6798 (2002); (b) S. Saito, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.*, **37**, 570 (2004); (c) N. Vignola, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 450 (2004); (d) S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *ibid.*, **125**, 10808 (2003); (e) A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 1790 (2002); (f) Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Urushima, M. Shoji, K. Sasaki, *ibid.*, **42**, 3677 (2003)
- 34) (a) F. Tanaka, L. Kerwin, D. Kubitz, R. A. Lerner, C. F. Bar-

- bas, III, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 2001, 2983; (b) B. List, C. F. Barbas, III, R. A. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95, 15351 (1998)
- 35) F. Tanaka, R. Thayumanavan, C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 8523 (2003)
- 36) F. Tanaka, R. Thayumanavan, N. Mase, C. F. Barbas, III, *Tetrahedron Lett.*, 45, 325 (2004)
- 37) N. Mase, F. Tanaka, C. F. Barbas, III, *Org. Lett.*, 5, 4369 (2003)
- 38) N. Mase, F. Tanaka, C. F. Barbas, III, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 2420 (2004)
- 39) N. Mase, R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas, III, *Org. Lett.*, 6, 2527 (2004)
- 40) F. Tanaka, N. Mase, C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 3692 (2004)
- 41) F. Tanaka, N. Mase, C. F. Barbas, III, *Chem. Commun.*, 2004, 1762

PROFILE

田中富士枝 Department of Molecular Biology, The Scripps Research Institute; Assistant Professor(助教授) 博士(薬学)
 [経歴] 1992 年京都大学大学院薬学研究科博士後期課程薬学専攻修了 博士(薬学), 1992 年理化学研究所フロンティア研究員, 1993-97 年蛋白工学研究所(生物分子工学研究所) 博士研究員, 1997 年 The Scripps Research Institute 博士研究員, 2000 年より現職。[専門] 生物有機化学, 有機合成化学。[連絡先] e-mail: [REDACTED]

Carlos F. Barbas, III The Skaggs Institute for Chemical Biology and the Departments of Chemistry and Molecular Biology, The Scripps Research Institute (10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, California 92037, USA); Professor ph.D.
 [経歴] He received his Ph.D. in Chemistry at Texas A&M University in 1989. He completed his postdoctoral studies at The Scripps Research Institute in 1991 and began his academic career as an Assistant Professor in the Department of Molecular Biology at The Scripps Research Institute in the same year. He is now Kellogg Professor and Chair in the Departments of Molecular Biology and Chemistry at The Scripps Research Institute. He holds a joint appointment in The Skaggs Institute for Chemical Biology at The Scripps Research Institute. He is a co-founder of Prolifaron Inc., now Alexion Antibody Technologies, and the founder of CovX Pharmaceuticals. [専門] Chemistry, Biology. [連絡先] e-mail: [REDACTED]

他機関賞のお知らせ

徳山科学技術振興財団 平成 18 年度研究助成の募集

(財)徳山科学技術振興財団は平成 18 年度(第 18 回)研究助成の募集をしています。詳細は下記ホームページをご参照,あるいは下記連絡先へお問い合わせ下さい。

1. 助成対象: 無機材料, 有機材料, 高分子材料, 複合材料, その他の分野で, 新規材料開発の基礎ならびに応用を指向する独創的な研究。大学等に常勤する 45 歳未満の研究者。
2. 助成額: 1 件最高 200 万円 (15 件程度)
3. 応募方法: 所定の申請書に必要事項記載。学長, 学部長または研究所長の推薦が必要。
4. 応募締切: 平成 17 年 9 月 30 日 (金) 必着
5. ホームページ: <http://www.tokuyama.co.jp/zaidan/>

連絡先: 150-8383 東京都渋谷区渋谷 3-3-1 渋谷金王ビル (財)徳山科学技術振興財団

(TEL 03-3499-8483, FAX 03-3499-8958, e-mail: zaidan@tokuyama.co.jp)