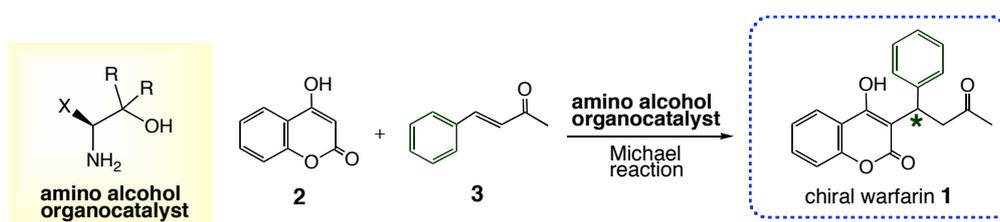


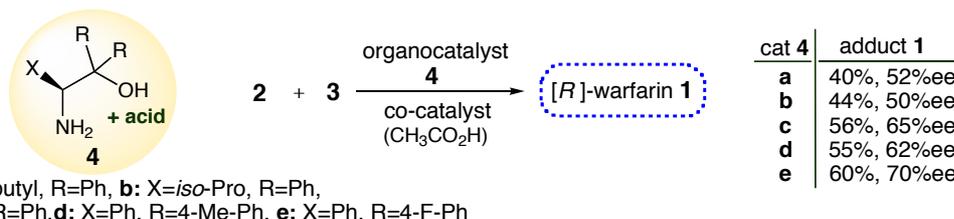
アミン有機分子触媒的不斉 Michael 反応を用いる 光学活性ワルファリンの合成 Synthesis of optical active warfarin using an amine organocatalyzed Michael reaction

熊谷 淳、小針良仁、中野博人（室蘭工大院工）

ワルファリン **1** は現在最も汎用されている抗血液凝固剤の一つであり、弁膜症を伴わない心房細動のある脳梗塞または一過性脳虚血発作患者の再発予防では、第一選択として使用されている。化合物 **1** は光学活性化合物であり *R* 体と *S* 体とではそれらの抗凝固活性が異なり、さらにそれら光学異性体の代謝経路も異なることが知られている。そのため、高光学純度で光学活性ワルファリンやワルファリンの副作用を示さない新しい関連化合物の合成に有用な触媒的不斉合成法の開発は意義がある。本研究において我々は、光学活性ワルファリンを合成するために用いられる 4-ヒドロキシクマリン **2** とベンジリデンアセトン **3** との Michael 反応に有効な不斉有機分子触媒を開発することを目的として、アミノ酸から容易に合成可能なアミノアルコール有機分子触媒 **4**^{1,2} を用いる本反応を検討した。



アミノアルコール有機分子触媒 **4a-e** を用いる **2** と **3** との Michael 反応を様々な溶媒中で、さらに種々の共触媒存在下で検討した。その結果、触媒 **4e** を 20 mol% 使用し、THF 溶媒中、共触媒として CH₃CO₂H を用いて室温で反応を行ったとき、良好な化学収率とエナンチオ選択性 (60%, 70% ee) で目的とする Michael 付加体 **1** が得られた。このことから、アミノアルコール有機分子触媒が、基質 **2** と **3** を用いる光学活性ワルファリン合成の有効な不斉有機分子触媒として働くことが明らかとなった。この反応の詳細、他のアミノアルコールやアミン有機分子触媒の本反応における有効性、さらには 4-ヒドロキシクマリン誘導体やベンジリデンアセトン誘導体を用いる不斉 Michael 反応の結果についても併せて報告する。



<参考文献>

- 1) C. Suttibut, Y. Kohari, K. Igarashi, H. Nakano, M. Hirama, C. Seki, H. Matsuyama, K. Uwai, N. Takano, Y. Okuyama, K. Osone, M. Takeshita, E. Kwon, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 4745.
- 2) H. Nakano, Y. Okuyama, K. Takahashi, E. Kwon, Y. Kohari, H. Matsuyama, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **2011**, 70, 142.

発表者紹介

氏名 熊谷 淳 (くまがい じゅん)
所属 室蘭工業大学応用理化学系専攻
学年 M1
研究室 有機合成化学研究室

