

講演番号

Lipase 触媒による不斉 Michael 反応を用いた 抗凝血薬 warfarin の新規合成法の開発

(事務局記入) ○佐野薫¹、斉藤峻一¹、小針良仁¹、中野博人¹、廣瀬芳彦²、
上井幸司¹ (¹ 室蘭工大院工、² 天野エンザイム)

Development of Novel Synthetic Method of Warfarin by Lipase Catalyzed Stereoselective Michael Reaction

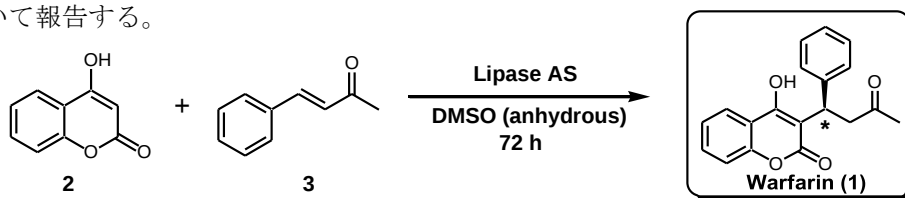
○Kaoru Sano¹, Shunichi Saito¹, Yoshihito Kohari¹, Hiroto Nakano¹, Yoshihiko Hirose²,
Koji Uwai¹ (¹ Muroran Institute of Technology, ² Amano Enzyme Inc.)

【背景】抗凝血薬 warfarin (**1**) の両対掌体はいずれも抗凝血作用を示すが、代謝経路が異なり、*S*体は*R*体の3~5倍強力である。そのため、両対掌体の不斉合成は、効果的な医薬品の使用という観点からも有意義である。Warfarinの不斉合成はこれまでに、金属触媒や有機触媒による報告があるが、高価な試薬や複雑な触媒デザインが必要であった。

一方、生体触媒は安価で大量入手が可能であり、その反応は一般的に、温和な条件下で高立体選択的に進行する。生体触媒の1つであるlipaseは加水分解酵素として知られているが、Diels-Alder反応、Aldol反応、Michael反応など様々な反応への利用例が報告されている。しかし、lipaseを触媒とした不斉Michael反応のこれまでの報告の立体選択性は満足のものではなかった¹⁾。

以上を踏まえ、本研究ではlipaseを触媒としたMichael反応によるwarfarin (**1**) の不斉合成を検討した。

【結果】Warfarin (**1**) の合成は、4-hydroxycoumarin (**2**) と benzylideneacetone (**3**) のMichael反応により行った (Scheme 1)。この反応を最適化するために、酵素、溶媒、温度、時間について検討した。その結果、lipase ASを触媒として用いた時に立体選択性を得た。また、溶媒は非プロトン性極性溶媒を用いた時に反応が促進され、とりわけ、無水DMSOを溶媒とした場合に、最高の収率・立体選択性を示した。次に、反応温度を検討した結果、lipase AS存在下、無水DMSO中、72時間、60℃で反応を行うことにより、収率92%、3%eeで (*R*)-warfarin (**1**) が得られ (Table 1, Entry 1)、反応温度20℃では、収率67%、45%eeとなり立体選択性が改善された (Table 1, Entry 5)。このように、反応温度の上昇に伴い収率が向上し、反応温度の低下に伴い立体選択性が向上するという傾向が見出された。本シンポジウムでは、これらの詳細について報告する。



Scheme 1. Synthesis of warfarin (**1**) by lipase catalyzed Michael reaction

Table 1. Effect of the temperature for Michael reaction

Entry	Temp. [°C]	Yield [%]	ee [%]
1	60	92	3
2	50	82	11
3	40	79	18
4	30	73	28
5	20	67	45

1) B. H. Xie et al. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2012**