

カプトプリルの合成研究

Synthetic Studies of Captopril

北原 晴男*・新井健一郎*
Haruo Kitahara Ken-ichiro ARAI

論文要旨

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤は、カプトプリルに代表されるように、硫黄を含む種々の化合物が報告されており、抗高血圧剤として広く用いられ、注目を集めている。我々は、選択的に共役付加反応だけを行う、硫黄を含む新たな有機銅試薬を開発し、種々の基質に対し反応を検討したところ、良好な結果が得られた。

そこで不斉補助基を有する基質に対して含硫有機銅試薬を反応させれば不斉誘導が可能であり、カプトプリルが合成できるものと考え、検討を行い知見が得られたので報告する。

キーワード：含硫有機銅試薬、共役付加反応、カプトプリル、光学活性体、不斉誘導

I. 背景 (Back Ground)

1) 我々はスルフィド基の共役付加反応だけを行う含硫有機銅試薬を開発し、種々の基質 (1) に対し反応を行ったところ、良好な結果が得られた¹⁾ (Fig. 1)。

この反応において、X 基に適当な不斉補助基 (Chiral Auxiliary) を用いれば、ケトン基の α 位と β 位に不斉誘導 (Asymmetric Induction) が行えると考えた。

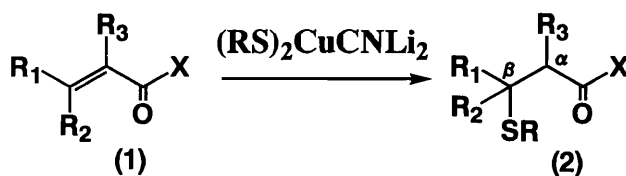


Fig. 1 Conjugate Reaction of Copper Reagent

共役付加反応の不斉補助剤としては、Evans 試薬 (3)²⁾ や富岡と古賀らの試薬 (4)³⁾ が知られている。

我々は、より合成が簡便で、含硫有機銅試薬が付加する反応点により近くてかさ高さが期待できる、*t*-ブチル ピログルタメート (5, *t*-Butyl Pyroglutamate) を不斉補助剤として用いることにした (Fig. 2)。

* 弘前大学教育学部自然科学科教室

Department of Natural Science, Faculty of Education, Hirosaki University

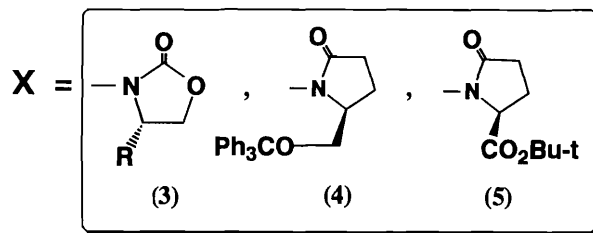


Fig. 2 Chiral Auxiliary

またこの含硫有機銅試薬による不斉誘導に成功すれば、カプトプリル(6, Captopril)⁴⁾や化合物(7)⁵⁾に代表される一群のアンジオテンシン変換酵素 (ACE, Angiotensin Converting Enzyme) 阻害剤の合成が可能と考えた(Fig. 3)。

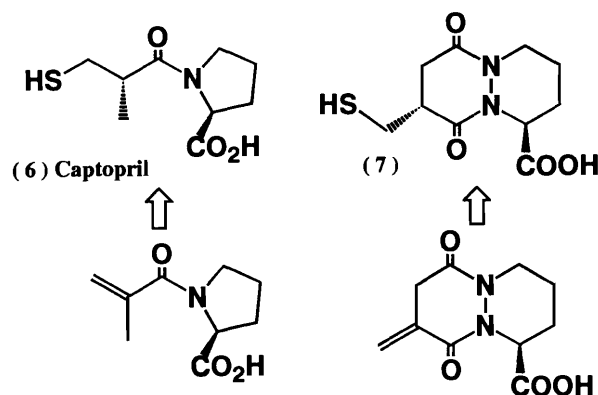


Fig. 3 Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors

これら阻害剤はアンジオテンシン (血圧上昇の作用を持つ) の生成を阻害し, プラジキニン (血圧低下の作用を持つ) の分解を阻害するため, 抗高血圧剤として広く用いられており, 阻害剤の生体内でのモデル化に関する研究も活発に行われている⁶⁾。

2) 合成例

M. Shimazaki らは光学活性なカルボン酸(8)を出発原料とし, プロリン (Prolin) との脱水反応によりカプトプリル(6)を合成している(Fig. 4)⁷⁾。

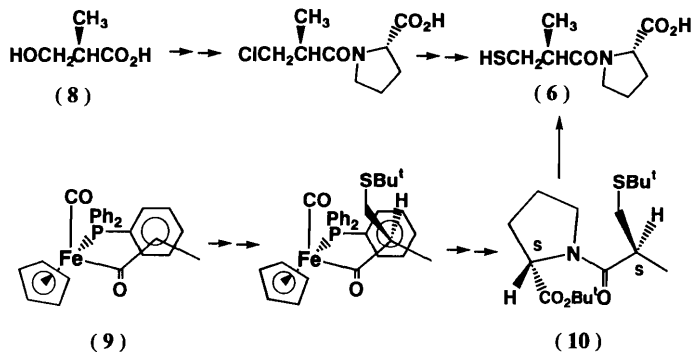


Fig. 4 Synthetic Example of Captopril

また G. Bashiardes と S. G. Davies は鉄カルボニル錯体(9)を用いて不斉誘導を行うことにより光学活性なカプトプリル(6)を合成する, 興味ある報告を行っている(Fig. 4)⁸⁾。

II. 合成計画 (Synthetic Plan)

M. Shimazaki らと G. Bashiardes and S. G. Davies の合成は共に, 最終段階でアミノカルボン酸部分 (Prolin) を導入している。

そこで我々は光学活性なアミノカルボン酸部分を出発原料とし, 含硫銅試薬を用いれば

- 1) 不斉誘導
- 2) カプトプリルの短段階合成

の2点が同時に可能と考えた(Fig. 5)。

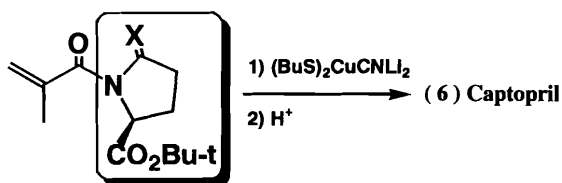


Fig. 5 Synthetic Plan of Captopril

III. 結果及び考察 (Result and Discussion)

カプトプリルの短段階合成のために, 初めに不斉補助剤としてプロリン (Prolin) の誘導体 (11, t-Butyl Prolinate) を用いて検討を行った。含硫有機銅試薬の反応に供すべき原料(12)は, プロリン誘導体(11)と塩化メタアクリロイル(13)の縮合反応によって合成した(Fig. 6)。

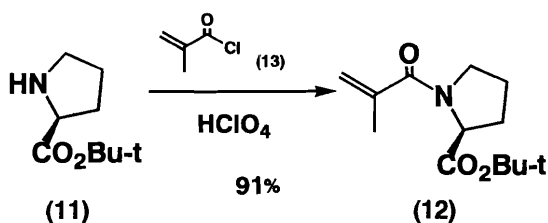


Fig. 6 Synthesis of α,β -unsaturated Amide (12)

含硫有機銅試薬の共役反応の基質(12)が合成できたので, 不斉誘導において好結果が期待できるかさ高い試薬である (t-BuS)₂CuCNLi₂を用いて反応を検討した(Fig. 7)。

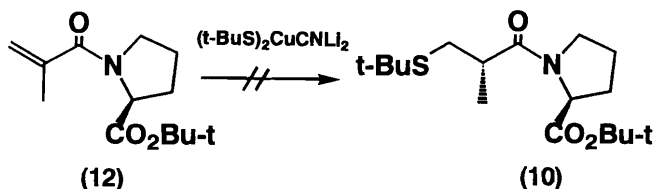


Fig. 7 Reaction of (t-BuS)₂CuCNLi₂

しかし望む共役付加体(10)を得ることはできなかった。

そこでモデル実験としてピロリジン誘導体(13)とピロリドン誘導体(14)を合成し、含硫銅試薬 $(t\text{-BuS})_2\text{CuCNLi}_2$ の共役付加反応を検討した。ピロリジン誘導体(13)では、望む共役付加体(15)は得られず、73%の原料回収であった。しかしピロリドン誘導体(14)では、望む共役付加体(16)を70%の収率で得ることができた(Fig. 8)。このことは以前の結果と比較して非常に不思議であり、興味のあることで、今後の検討課題となった(Fig. 8)¹⁾。

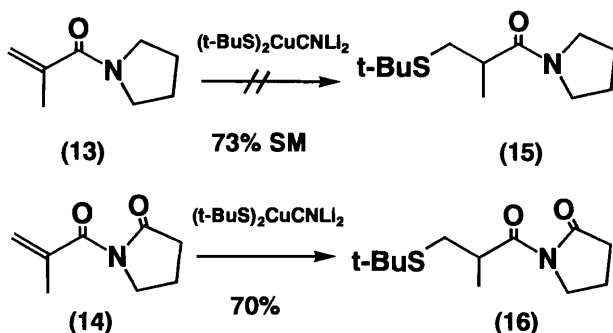


Fig. 8 Reaction of $(t\text{-BuS})_2\text{CuCNLi}_2$ with (13) and (14)

モデル実験の結果に基づいて、不斉補助剤をプロリン誘導体(11)からピログルタミン酸(17, Pyroglutamic Acid)の誘導体(18, *t*-Butyl Pyroglutamate)に変更することとした。

ピログルタミン酸誘導体(18)は文献⁹⁾に基き合成した。

引き続き共役付加反応の基質である α, β -不飽和アミド体(19)は、先程と同様の方法を用いて、62%の収率で得ることができた(Fig. 9)。

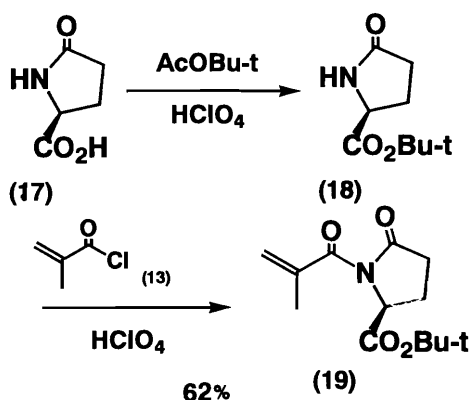
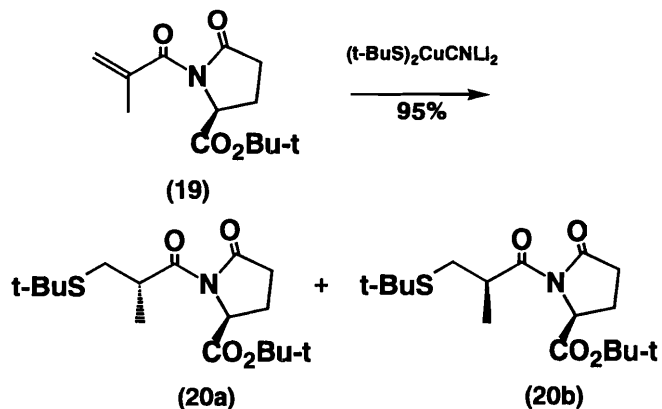


Fig. 9 Synthesis of α, β -unsaturated Amide (19)

共役付加反応の基質(19)ができたので、含硫銅試薬 $(t\text{-BuS})_2\text{CuCNLi}_2$ の共役付加反応を検討したところ95%の高収率で目的の共役付加体(20)を得ることができた。またスルフィド基の β 位の異性体の比は 3 : 2 であった(Fig.10)。

Fig. 10 Reaction of $(t\text{-BuS})_2\text{CuCNLi}_2$

目的の共役付加体(20)が高収率で得られたので、ピロリドン環上のカルボニル基の除去反応を検討した。

この目的には、大船らの $\text{MeS} \cdot \text{BH}_3$ を用いる方法¹⁰⁾と $\text{LiEt}_3\text{BH}/\text{Et}_3\text{SiH}$ を用いる方法がある。

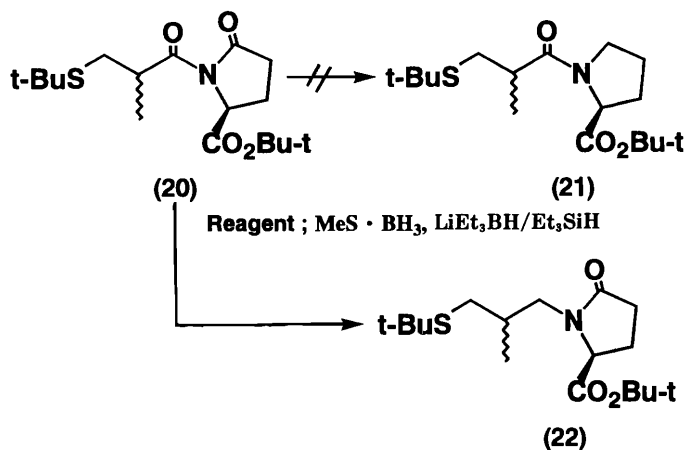


Fig. 11 Reaction of Reductive Reagents

$\text{MeS} \cdot \text{BH}_3$ を用いる方法と $\text{LiEt}_3\text{BH}/\text{Et}_3\text{SiH}$ を用いる方法をそれぞれ数回に渡って試みたが、得られる生成物は共に、目的のピロリドン環上のカルボニル基が除去された化合物(21)ではなく、側鎖のカルボニル基が除去された化合物(22)であった(Fig.11)。

この結果は、側鎖のカルボニル基の方が反応性が高いことを示しており、今後は側鎖のカルボニル基を一旦保護し、その後にピロリドン環上のカルボニル基の除去を行い、カプトプリル(6)を合成する予定である。

IV. 謝 辞 (Acknowlegemen)

270MHz-NMR スペクトルを測定して頂いた本学理学部佐藤順志氏に感謝致します。

また日夜実験を共にし、励まして頂いた有機化学研究室平成8年度卒業研究の学生諸君及びその先輩・後輩諸君に感謝致します。

引用文献 (References)

- 1) a) 北原晴男, 新井健一郎, 弘前大学教育学部紀要, 第77号, 29~37, 1997年3月. b) 北原晴男, 新井健一郎, 日本化学会第72春季年会 (1997年3月, 東京) 講演予稿集II, p.1339. c) H. Kitahara and K. Arai, Sci. Rep. Hirosaki Univ., **1997** 44, 69.
- 2) D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, and R. L. Dorow, J. Am. Chem. Soc., **1990**, 112, 4011.
- 3) K. Tomioka, A. Muraoka, and M. Kanai, J. Org. Chem., **1995**, 60, 6188.
- 4) D. W. Cushman, H. S. Chung, E. F. Sabo, M. A. Ondetti, Biochemistry, **1977**, 16, 5484.
- 5) C. H. Hassall, A. Kroehn, C. J. Moody, W. A. Thomas, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, **1984**, 155.
- 6) R. Bohacek, S. D. Lombaert, C. McMartin, J. Priestle, and M. Grutter, J. Am. Chem. Soc., **1996**, 118, 8231.
- 7) M. Shimazaki, et al., Chem.Pharm.Bull., **1982**, 30, 3139.
- 8) G. Bashiardes, and S. G. Davies, Pure & Appl. Chem., **1988**, 60, 13.
- 9) T. Kolasa and M. J. Miller, J. Org. Chem., **1990**, 55, 1711.
- 10) Y. Ohfuné and M. Tomita, J. Am. Chem. Soc., **1982**, 104, 3511.

(1997. 7 .31受理)