The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	非対称性2, 2-スピロー1, 3-ジオキソラン環の選択的開裂
Author(s)	酒井, 満喜子
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33453
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【12】

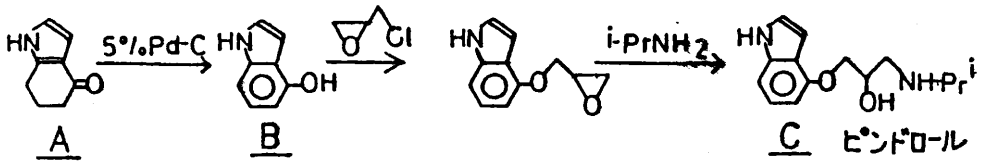
氏名・(本籍)	酒井満喜子（さかい まきこ）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 5868 号
学位授与の日付	昭和58年1月5日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**非対称性2,2-スピロ－1,3-ジオキソラン環の選択的開裂**
論文審査委員	(主査) 教授 池原 森男 (副査) 教授 岩田 宙造 教授 北川 勲 教授 田村 恭光

論文内容の要旨

緒言

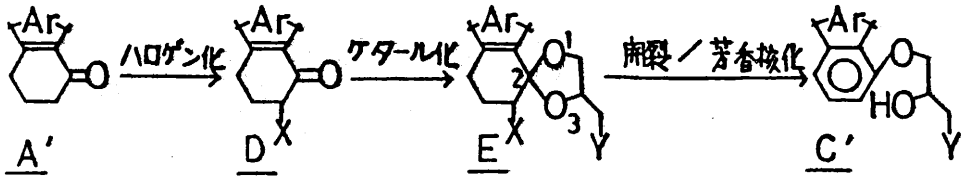
心筋梗塞，狭心症，高血圧，不整脈などの循環器系疾患に対する処置剤としてベーター（アドレナリン）遮断剤といわれる薬物群があり，とくに3－置換アミノ－2－ヒドロキシ－1－アリールオキシ－1－アリールオキシプロパン構造をもつ化合物群が賞用されている。この種の化合物製造では，対応するフェノール体をエーテル化するのが一般的であり，代表的ベーター遮断剤であるピンドロールの合成経路についても，**図1**に示すような経路が有利とされている[1]。

図1



しかしながら，この従来法の4－インドロン**A**から4－インドロール**B**への脱水素芳香核化は，触媒の活性が不定常なため反応制御が困難であり，多量生産への支障となっている。

図2



こうした背景のもとに，筆者は，アリールエーテル型ベーター遮断剤の新合成法として，**図2**に示すような一般的合成経路の設定を試み，実験検討した結果若干の知見を得た。すなわち，一般式**A′**で示されるケトン体を，α-ハロケトン**D**に導いたのち，ケタール化して非対称性1,3-ジオキソラン**E**とし，最後に，脱ハロゲン化水素/芳香核化/非対称性2,2-スピロー1,3-ジオキソラン環開裂（以後簡略化のためアリールエーテル化開裂と略称）を一挙に行って，所期ベーター遮断剤用化合物**C′**とすることができた。

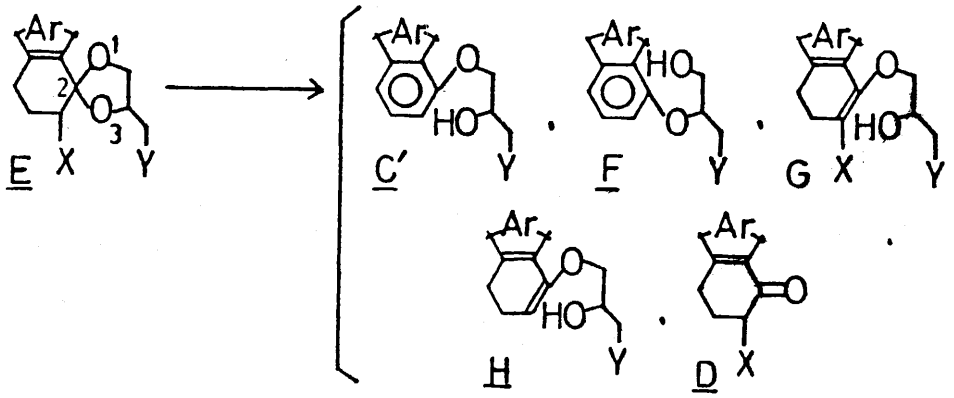
今回の有機化学的主題の第一は，非対称性2,2-スピロー1,3-ジオキソラン類**E**の合成をめぐる立体化学的考察であり，第二は，その選択的開裂の成否に関する知見である。

以下にこの二論題について要約する。

1）**ケタール化**　非対称性ジオキソラン**E**には三箇の不斉炭素が生じ，四種の鏡像異性体ラセミ混合物が考えられる。事実，3-ブロモー1,2-プロパンジオール/p-トルエンスルホン酸(TsOH)によるケタール化では，四種の立体異性体(a, b, c, d)が生成したのに対し，エピブロモヒドリン/塩化第二スズ($SnCl_4$)試薬によるケタール化では二種異性体(a, b)のみが生成した。ベンゾフラン系ブロモジオキソランについて，こうした二種異性体a, bがX線解析可能な結晶性フタルイミド体に誘導でき，さらに，異性体a, b間およびb, c間に酸触媒存在下での可逆的異性化反応が認められたことから，四種の立体異性体についてそれぞれの相対的立体配置が決定された。それらの知見をもとに，ケタール化反応機構についても考察を加えた。

2）**アリールエーテル化開裂**　非対称性ジオキソラン**E**について，塩基のみ，酸のみ，ルイス酸/三級アミンといった三系列の開裂反応を追求した結果，**図3**に示すような種々の生成物を得た。

図3



i）塩基のみによる場合 ― ジオキソラン**E**のC(2)― O(3)結合が開裂した二級アルコール型アリールエーテル**C**（ベーター遮断剤型化合物）とC(2)― O(1)結合が開裂した一級アルコール型アリールエーテル**F**とが，ほぼ等割合で生成し，選択的環開裂は達成されなかった。

ii）酸のみによる場合 ― 二級アルコール型アリールエーテル**C′**のみが得られ，不所望な一級アルコール型アリールエーテル**F**は生成しなかったが，脱ケタール化によるハロケトン**D**などが併生する

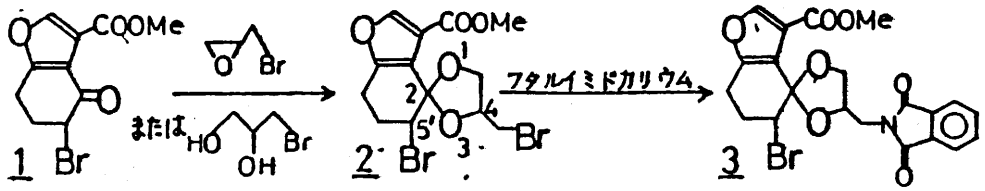
ため，工業的製造法としては不適当と判定した。

iii）ルイス酸/三級アミンによる場合 — ハロエノールエーテル**G**やエノールエーテル**H**を少量副性しがちであったが，条件によっては所期の二級アルコール型アリールエーテル**C′**が好収率で得られ，ジオキソラン環の選択的開裂が達成された。

二論題の詳細について，以下章を分けて述べる。

[I] 非対称性2,2-スピロ-1,3-ジオキソランの合成[2)]

(1) 5-ブロモ-3-メトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]フラン-4-オン**1**のケタール化（**図4**）



ケトン**1**に対してエピブロモヒドリン/$SnCl_4$およびブロモプロパンジオール/TsOHによるケタール化を試みた。エポキシド/ルイス酸とグリコール/プロトン酸とによるケタール化を比較した文献的知見は，Blackettら[3)]のアセトンに関する報告が見られるにすぎない。

1）ケタール化

ケトン**1**をエピブロモヒドリン（2モル当量）/$SnCl_4$（0.1モル当量）により室温でケタール化すと，二つの結晶性物質**2a**, **2b**が得られた。これに対し，ブロモプロパンジオール（10モル当量）/TsOH（0.03モル当量）により，石油エーテル煮沸還流条件下でケタール化すると，**2a**, **2b**以外に**2c**, **2d**の結晶を得た。クロマトグラフィー分別後のこれら四物質は元素分析値，1R, NMR, Massなどのスペクトルデータから，ジオキソラン**2**の5′位臭素原子，非対称性ジオキソラン環および4位置換基に関して可能な四種の立体異性体であることがわかった。

2）ジオキソラン**2**の異性化

ジオキソラン**2a**を約0.03モル当量のTsOH存在下，ジクロロメタン煮沸還流温度で24時間処置した37%相当が**2d**へと異性化した。ジオキソラン**2b**, **2c**, **2d**も同等な条件下で，それぞれ**2c**, **2b**, **2a**へと異性化した（表1）。このことは，TsOHを触媒とする2a ⇌2d, 2b,⇌2cという可逆的異性化が起りうることを示している。

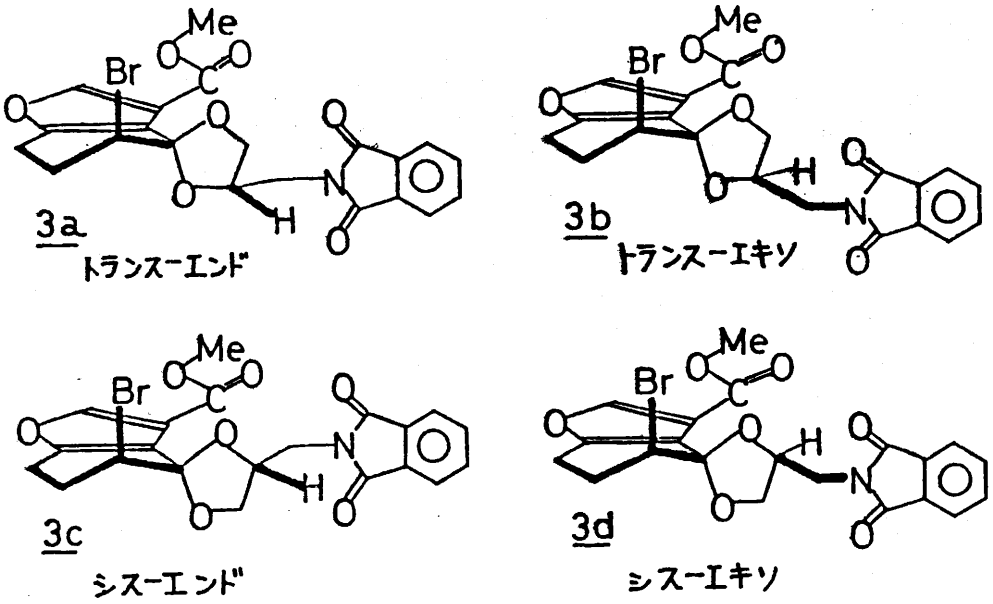
表1　TsOH存在下におけるジオキソランの異性化

原料ジオキソラン	回収率および異性化収率（%）			
	2a	2b	2c	2d
2a	59	—	—	37
2b	—	71	25	—
2c	—	33	64	—
2d	31	—	—	66

3）ジオキソランの相対的立体配置

ジメチルホルムアミド中，ジオキリラン**2a**～**2d**各々をフタルイミドカリウムで処理すると，対応するフタルイミド誘導体**3a**～**3d**が得られた。このうち，X線解析可能であった結晶**3a**, **3b**の立体配置は，**図5**に示すように，トランス―エンド型，トランス―エキソ型であることが明らかとなった[4]。ここに,「トランス」はC(5′)―Br結合とC(2)―O(3)結合との関係を示し，「エンド」はC(4)―置換基とフラン環が近いこと，「エキソ」は遠いことを意味する。さらに**2a**⇌**2d**, **2b**⇌**2c**という異性化関係をもとに，**3c**, **3d**の立体配置をシス―エンド型，シス―エキソ型と結論した。

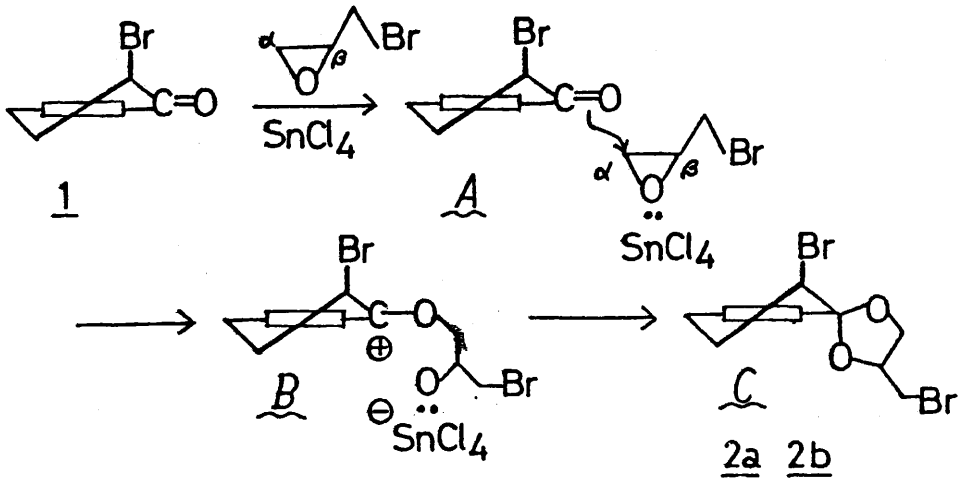
図5



4）ケタール化の反応機構

エポキシド／ルイス酸によるケタール化の反応機構は，Blackettら[3]やYandovskiiら[5]によって議論されている。彼らによれば，エポキシドの酸素原子にルイス酸が配位し，活性化されたエポキシドの炭素原子をカルボニルの酸素原子が背後から攻撃するという。一方，求核試薬は，酸存在下エピクロロヒドリンのC(α)―原子を攻撃すると言われている[6),7]。これらの研究をもとに，エピブロモヒドリン／$SnCl_4$によるケトン**1**のケタール化では，トランス型の1,3-ジオキソランのみが生成するという反応機構を**図6**のように推察した。

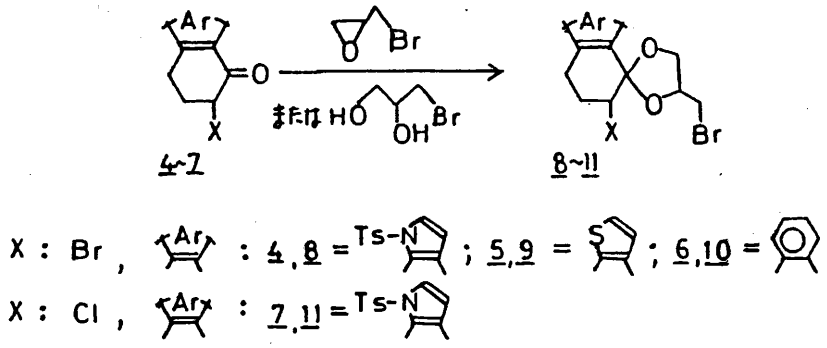
図6



(2) ハロシクロヘキサノンからの非対称性2,2ースピロー1,3ージオキソラン合成

ハロシクロヘキサノン**4**～**7**について，エピブロモヒドリン，3ーブロモー1,2ープロパンジオールによるケタール化を試みた（**図7**）。

図7



その結果，ハロケトン**4**～**7**についても，エピブロモヒドリンでは二種異性体a, bが生成し，ブロモプロパンジオールでは四種異性体a, b, c, dが併生した。表2はケタール化の結果を示す。

表2　ジオキソランの合成

原料	試薬（反応条件）	ジオキソラン	収率（%） a	b	c	d	合計収率（%）
1	エピブロモヒドリン／$SnCl_4$ $(CH_2Cl)_2$中，室温，2時間	**2**	16	18	—	—	34
〃	ブロモプロパンジオール／TsOH 石油エーテル中，煮沸還流，17時間	〃	5	10	6	11	32
4	エピブロモヒドリン／$SnCl_4$ CH_2Cl_2中，室温，2.5時間	**8**	46	47	—	—	93
〃	ブロモプロパンジオール／TsOH ベンゼン中，煮沸還流，5.5時間	〃	20	27	18	28	93
5	エピブロモヒドリン／$SnCl_4$ $(CH_2Cl)_2$中，室温，2時間	**9**	41	45	—	—	86
6	エピブロモヒドリン／$SnCl_4$ $(CH_2Cl)_2$中，室温，24時間	**10**	27	29	—	—	56
〃	ブロモプロパンジオール／TsOH ベンゼン中，煮沸還流，2日	〃	20	28	24	27	99
7	エピプロモヒドリン／$SnCl_4$ $(CH_2Cl)_2$中，室温4時間	**11**	43	42	—	—	85

［Ⅱ］非対称性1,3－ジオキソランのアリールエーテル化開裂

(1) 5′－ブロモ－6′,7′－ジヒドロ－4－イソプロピルアミノメチル－1′－p－トルエンスルホニル－スピロ［1,3－ジオキソラン－2,4′－(5′H)－インドール］**12**および類似体[8]

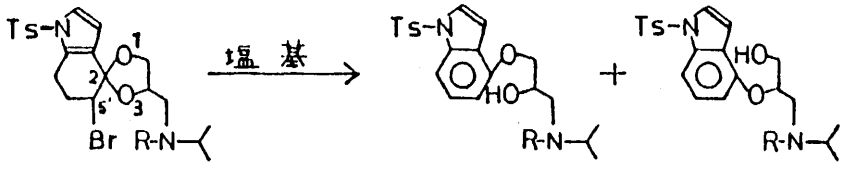
非対称性1,3－ジオキソラン**12**は対応するブロモケトン**4**をエピブロモヒドリン（またはブロモプロパンジオール）でケタール化し，ついでアミノ化することにより容易に得られる[2]。

1）塩基存在下でのジオキソラン**12**およびそのN－アシル体の反応

対称性2,2－スピロ－1,3－ジオキソランの塩基による脱臭化水素／芳香核化についてはKahlertら[9]の報告があるが，非対称性ジオキソランについての反応報告例は見当らない。

ジオキソラン**12**を，1,8－ジアザビシクロ［5.4.0］ウンデカー7－エン(DBU)で処理し，アリールエーテル**17**と**22**を35%と39%の収率で得た。このことは，C(2)－O(3)結合とC(2)－O(1)結合とがほとんど等割合で開裂したことを意味する。N－アシル体**13**～**16**についてもDBNによる処理を試みたが，開裂方向の選択性は改善されなかった。表3で塩基存在下での反応結果をまとめてある。

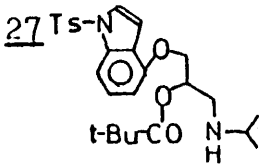
表3　塩基存在下におけるジオキソランの反応

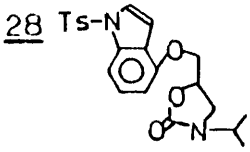


12~16　　17~21　　22~26

R:　12,17,22=H;　13,18,23=Ac;　14,19,24=Bz;
15,20,25=$COBu^t$;　16,21,26=COOMe

ジオキソラン	(モル当量)	溶　媒	反応 温度(℃)	反応 (時間)	収率(%) 二級アルコール	収率(%) 一級アルコール	塩基
12	0 DBU (5)	トルエン	80		**17**(35)	**22** (39)	
〃	モルホリン(55)	—	煮沸還流	27	〃(36)	〃(42)	
13	DBN (2)	$HCONMe_2$	60	72	**18**(49)	**23**(35)	
14	〃	〃	80	21	**19**(44)	**24**(34)	
15	〃	〃	60	85	**20**(9)＋**27**(36)	**25**(42)	
16	〃	〃	60	72	**21**(16)＋**28**(27)	**26**(37)	



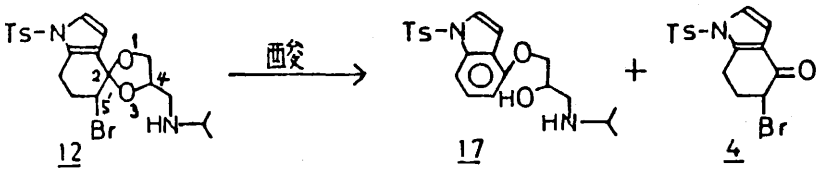


C(2)—O(3)結合開裂体の構造は，元素分析値，各種スペクトルデータおよびNaOH—エタノール—水による加水分解産物がベーター遮断剤であるピンドロールに一致することから決定された。C(2)—O(1)結合開裂体の構造については，各種データをC(2)—O(3)結合開裂体のデータと対比することにより結論した。

2）TsOHまたはルイス酸存在下でのジオキソラン**12**の反応

ジオキソラン**12**を，TsOHまなはルイス酸で処理するとブロモケトン**4**が副性したが，C(2)—O(3)結合の開裂を経た所期アリールエーテル**17**のみが不満足ながら選択的に得られた。反応結果を表4に示す。

表4　酸存在下でのジオキソラン**12**の反応



酸(モル当量)	溶　媒	反応 温度(℃)	反応 (時間)	収率(%) **17**	収率(%) **4**	回収率(%)
TsOH (1)	キシレン	煮沸還流	6	23	17	7
BCl_3 (1)	CH_3NO_2	−17～20	48	65	19	—
$TiCl_4$ (1)	〃	−18～20	24	—	75	12
$SnCl_4$ (1)	〃	〃	〃	—	4	88

3）ルイス酸／三級アミン併用下でのジオキソラン**12**の反応

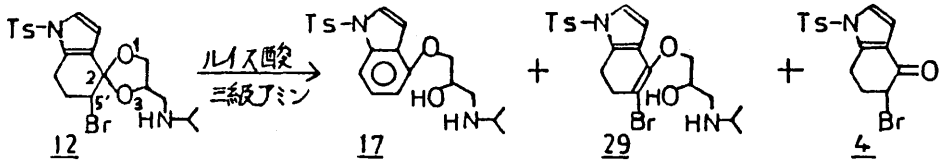
ジオキソラン**12**と三級アミン（トリエチルアミン，トリー n－ブチルアミン，トリ-n-オクチルアミン，トリ-n-ドデシルアミン，以下Et_3N, Bu_3N, Oct_3N, Dod_3Nと略記）のジクロロメタン溶液に，冷却下ルイス酸を加えて二級アルコール型アリールエーテル**17**を選択的に得た（表5）。

副生物であるブロモエノールエーテル**29**，ブロモケトン**4**などの生成比はルイス酸，三級アミン，酸／塩基の相対的添加比率の如何で変動した。

4）類似ジオキソラン**8**，**30**～**32**の反応

C(4)またはC(5)上の置換基効果，みるために，ジオキソラン**8**，**30**～**32**について，$SnCl_4$/三級アミンの反応を試みた（表6）。その結果，選択的アリールエーテル化開裂反応のためにはC(4)－原子上にアミノメチル置換基が必要であることがわかった。ハロエノールエーテル**29**，**34**，**35**の構造は，元素

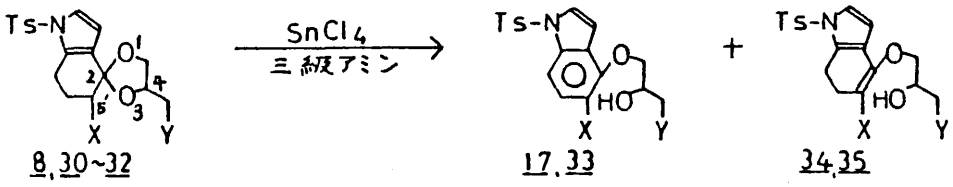
表5　ルイス酸／三級アミン併用下でのジオキソラン**12**の反応



ルイス酸（モル当量）	三級アミン（モル当量）	反応 温度(℃)	反応 (時間)	収率(%) 17	収率(%) 副生物
$BeCl_2$ (4)	Et_3N (4)	12	19	32	56 (4)
BCl_3 (1)	〃 (1)	−17～25	48	32	10 (22)*
$ZrCl_4$ (4)	〃 (4)	−17～12	19	33	21 (4)
$SnCl_4$ (2.5)	〃 (5)	−75～28	24	49	19 (29)
〃 (4)	〃 (4)	−18	3.5	41	47 (29)
〃 (3.5)	Bu_3N (5)	−15～29	3	70	17 (29)
$TiCl_4$ (3.5)	Oct_3N (5)	−17～30	3	51	痕跡(29)
$SnCl_4$ (3.5)	〃 (5)	−20～25	3	74	〃 (29)
〃 (3.5)	Dod_3N (5)	2～29	3	63	10 (2)

＊ 不所望な一級アルコール

表6　$SnCl_4$/三級アミン併用下でのジオキソラン**8**，**30**～**32**の反応



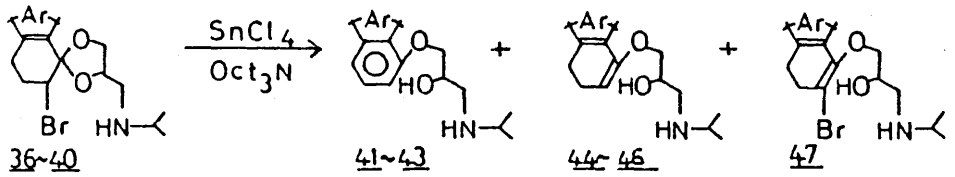
ジオキソラン	置換基 -X	置換基 -Y	$SnCl_4$ (モル当量) / 三級アミン(モル当量)	反応 温度(°c)	反応 (時間)	エーテル収率(%) アリール	エーテル収率(%) ハロエノール	回収率 (%)
8	-Br	-Br	(3.5) / Oct_3N(5)	-55~25	>24	-	-	93
30	-Br	-O-Ts	(3.5) / Oct_3N(5)	-50~25	>24	-	-	99
31	-Br	-N⬡	(4) / Et_3N(4)	-20	1	50(33)	43(34)	-
"	"	"	(3.5) / Oct_3N(5)	-20~17	3	65(33)	7(34)	-
32	-Cl	-NH-Pr^i	(4) / Et_3N(4)	-18	1	26(17)	56(35)	-
"	"	"	(3.5) / Oct_3N(5)	-14~32	3	62(17)	13(35)	-

分析値，各種スペクトルデータなどに基いて推定された。

(2) 別種芳香環が結合した場合の非対称性2,2—スピロ—1,3—ジオキソラン[10]

前節(1)で，ジオキソラン**12**について選択的アリールエーテル化開裂反応の収率が最良であった条件，すなわち$SnCl_4$(3.5モル当量)/Oct_3N(5モル当量)のもとで，別な芳香環が結合したハロシクロヘキサン系ジオキソランの反応性を追求した(表7)。

表7　$SnCl_4$/Oct_3N併用下でのジオキソラン**36**～**40**の反応



ジオキソラン	Ar	反応 温度(°c)	反応 (時間)	エーテル収率 アリール・エノール	エーテル収率 ハロエノール	回収率 (%)
36	⬡	-18~ 4	29	-	47(44)	-	27
37	MeO-⬡	-18~13	5	-	15(45)	24(47)	-
38	S⬡	-18	1	35(41)	19(46)	-	-
39	O⬡COOMe	-18~10	13	64(42)	-	-	23
40	O⬡N-Ph	-15~10	1	31(43)	-	-	43

いずれの場合にも二級アルコール型エーテル体が選択的に生成したが，芳香環の種類によって生成するエーテルの種類は異なる。五員複素環が結合したジオキソラン**38**～**40**ではアリールエーテルが主生成物であったのに対して，ベンゼン環が結合したジオキソラン**36**，**37**ではアリールエーテルの生成が全く認められなかった。生成物の構造は各種スペクトルデータに基いて決定されたが，エノールエーテル**44**のＤＤＱによる脱水素成績体**48**は，ベーター遮断剤として知られるプロプラノロール[11]に一致した（図８）。

エノールエーテル**44**～**46**は，スピロ炭素のα 位がハロゲン化されていない2 ,2―スピロ―1,3 ―ジオキソラン**49**～**51**から，ジオキソラン環の選択的開裂を利用して別途合成した（図９）。

図８

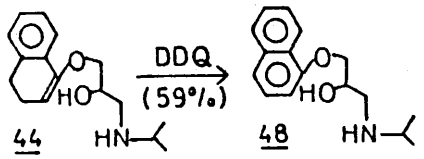
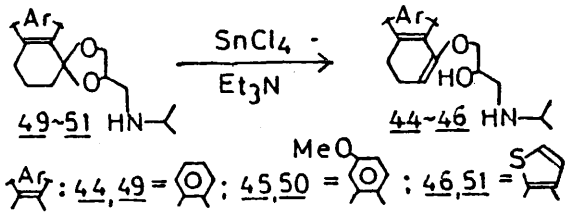


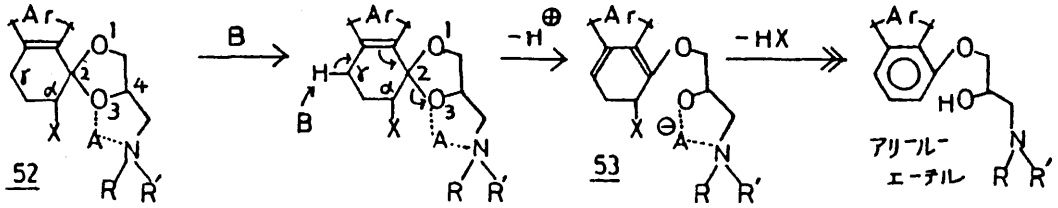
図９



(3)　$SnCl_4$/三級アミンによるアリールエーテル化開裂の反応機構に関する考察

$SnCl_4$/三級アミンによる既述のアリールエーテル化では，前節までにみてきたように４位アミノメチル基の存在が必要であった。さらに，ジオキソラン環３位のスピロ炭素に結合する芳香環の性格如如によって，アリールエーテル化が進行する場合としない場合とがあった。こうした様々な反応性を統一的に解釈するには，脱ハロゲン化水素が先行してからアリールエーテル化に移行するとは考えにくく，筆者は図10に示すような反応機構を考えた。　**図10**

図10



A：$SnCl_4$，　B：三級アミン，　X：ハロゲン，　R,R′：Hまたはアルキル

すなわち，４位アミノメチル基の協力下に五員錯体**52**が生成してC(2)― O(3)結合の選択的開裂が方向づけられ，三級アミンの助勢下に電子移動とスピロ炭素からγ 位にあるプロトンのひきぬきとが進行し，さわに脱ハロゲン化水素反応を経てアリールエーテルが生成するという経路である。

結　論

1）二環系α－ブロモシクロヘキサノン類をエピブロモヒドリンで緩和にケタール化して得られる二種類の非対称性2,2－スピロ－1,3－ジオキソランの立体異性体は，トランス－エンド型(a異性体)とトランス－エキソ型(b異性体)であることを，ベンゾフラン系におけるフタルイミド誘導体のX線回折により確定した。

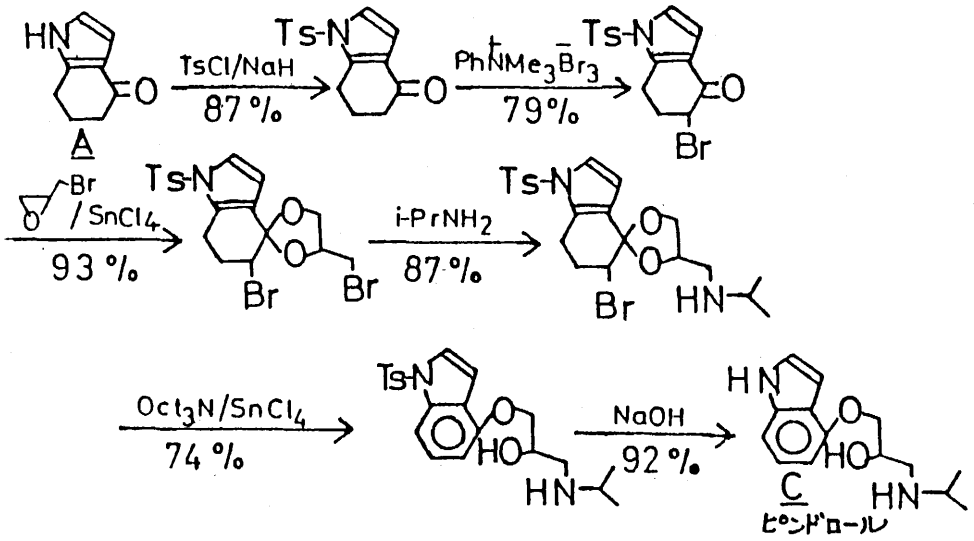
2）3－ブロモ－1,2－プロパンジオールによる常法的ケタール化では，可能な立体異性体四種(a, b, c, d)がすべて生成したが，a ⇌ d，b ⇌ c といった相互異性化の結果をもふまえて，c 異性体はシス－エンド型，d 異性体はシス－エキソ型であると結論した。

3）非対称性2, 2－スピロ－1, 3－ジオキソラン環の二級アルコール型（ベーター遮断剤型）アリールエーテルへの選択的開裂には，酸の存在が必要であり，脱ハロゲン化水素を意図して塩基試薬で処理すると非選択的開裂が起って，不所望な一級アルコール型異性体を併生した。

4）ジオキソラン環の選択的開裂を好収率で達成するには，ハロ複素環系ジオキソランの4位側鎖としてアミノメチル基併存が不可欠であり，アリールエーテル化開裂試薬としてはルイス酸／三級アミンの組合せが最適であった。

5）ベーター遮断剤用化合物を合成するための有利な処方は，$SnCl_4/Oct_3N$による選択的開裂でありインドール系（ピンドロール用）合成経路は，インドール環1位での保護基（トシル基）着脱をも加美して合成反応系が設定できた(図11)。

図11



4－インドロン**A**からピンドロール**C**までの全収率：38%

引用文献

1）Sandoz Ltd., Swiss Patents 469, 002 and 472, 404(1969).

2）M. Sakai, Heterocycles, **19**, 829(1982).

3) B.N. Blackett, J. M. Coxon, M. P. Hartshorn, A. J. Lewis, G. R. Little and G. J. Wright, Tetrahedron, **26**, 1311(1970).
4) M. Sakai, H. Nakaj, and M. Shiro, Cryst. Struct. Comm., **11**, 403(1982).
5) V.N. Yandovskii and T. I. Temnikova, J. Org. Chem., (U.S.S.R.), **4**, 1695(1968).
6) I.G. Tishchenko, O. N. Bubel, and O. A. Grinkevich, U.S.S.R. Inventor's Certificate, 70. 7196(1980).
7) E.L. Eliel, "Steric Effects in Organic Chemistry" edited by M. S. Newman, John Wiley & Sons Inc., New York, N. Y., pp. 106～108(1956).
8) M. Sakai, Heterocycles, **19**, 1269(1982).
9) E. U. Kahlert and F. Zymalkowski, Arch. Pharmaz., **308**, 946(1975)。
10) M. Sakai, Heterocycles, **19**, 1277(1982).
11) I. C. I., U. S. Patent 3, 337, 628(1967).

論文の審査結果の要旨

申請者は，ベーターアドレナリン遮断剤である3ー置換アミノー2ーヒドロキシー1ーアリールオキシプロパン構造の化合物の合成反応を吟味した。先ず2,2ースピロー1,3ージオキソランの合成に際し，エピブロモヒドリンー$SnCl_4$及びプロモジオールーTsOHのケタール化では各々異った異性体が得られ，その中の2ケの結晶X線解析により，トランスーエンド及びトランスーエキソ型であることを証明した。又トランスーシス間の酸触媒転移反応を見出した。次にこのジオキソランの非対称的開裂条件を検討し，ジオキソランの開裂にはトリアルキルアミンールイス酸系が最良であった。更に申請者はアリル部位をピロール，チオフェン，フラン環に変えたものについても同様の反応が進むことを見出した。又以上の開裂反応はアミン及び酸を含む5員環型中間体を経由することを推論した。

以上の研究は博士号の申請に値いするものと認める。