

光電子移動酸素化反応を活用するシクロアルキル置換-1,2-ジオキソラン類の合成と抗マラリア活性

Synthesis of Antimalarial Cycloalkyl-substituted 1,2-Dioxolanes by Photoinduced Electron-transfer Oxygenation

鎌田正喜*・渡辺裕規*・北脇靖子*・櫻井康平*・弓田一彰*・早川 潤*・金 惠淑**

Masaki KAMATA*・Hironori WATANABE*・Yasuko KITAWAKI*・Kouhei SAKURAI*・Kazuaki YUMITA*・Jun HAYAKAWA*・Hye-Sook KIM**

Abstract: Photoinduced electron-transfer oxygenation catalyzed by 2,4,6-triphenylpyrylium tetrafluoroborate (TPPBF₄) was found to be an effective method for the transformation of cycloalkyl-substituted cyclopropanes to 1,2-dioxolanes. *In vitro* evaluation of the 1,2-dioxolanes showed antimalarial activity. The mechanistic studies of the 1,2-dioxolanes with Fe(II) suggested the generation of a cycloalkyl radical as an antimalarial intermediate.

Key words: single-electron transfer, photo-oxygenation, photo-electron transfer reaction, triphenylpyrylium tetrafluoroborate, cyclopropanes, 1,2-dioxolanes, antimalarials, antimalarial peroxides.

1. はじめに

我々は、“ピリリウム塩を電子移動型光触媒として用いる新規光化学反応の開発およびその実用”を目指して研究を行ってきた。新規光化学反応の開発では、合成化学的に有用な種々の反応を開発するとともに [1]、実用的な側面からは、光電子移動酸素化反応を利用して薬理活性を有する種々の双環式過酸化物 **1-3** の合成を可能にしてきた (Scheme 1) [2]。環状過酸化物 **1-3** は、光電子移動反応を利用することにより前駆体ジエン **4-6** から1段階で合成することが可能であり、類似の双環式過酸化物構造を有するアルテミシンなど (Scheme 2) に匹敵する高い抗マラリア活性と選択毒性比を持つことを明らかにした。双環式過酸化物 **1-3** が抗マラリア活性を発現する理由は、ヘム鉄 (Fe(II)) が O-O 結合を一電子還元的に開裂することにより炭素ラジカル種を発生し、それがマラリア原虫に損傷を与えるためと考えている。そこで我々は、双環式過酸化物 **1-3** よりも単純構造で O-O 結合を有する単環式過酸化物も抗マラリア活性を持つのではないかと考え、1,2-ジオキソラン **7-9** を合成して (Scheme 3)、その抗マラリア活性を調査した (Table 1)。しかし、**7-9** はまったく抗マラリア活性を示さず、炭素ラジカル種も生成しないことがわかった (Scheme 3)。

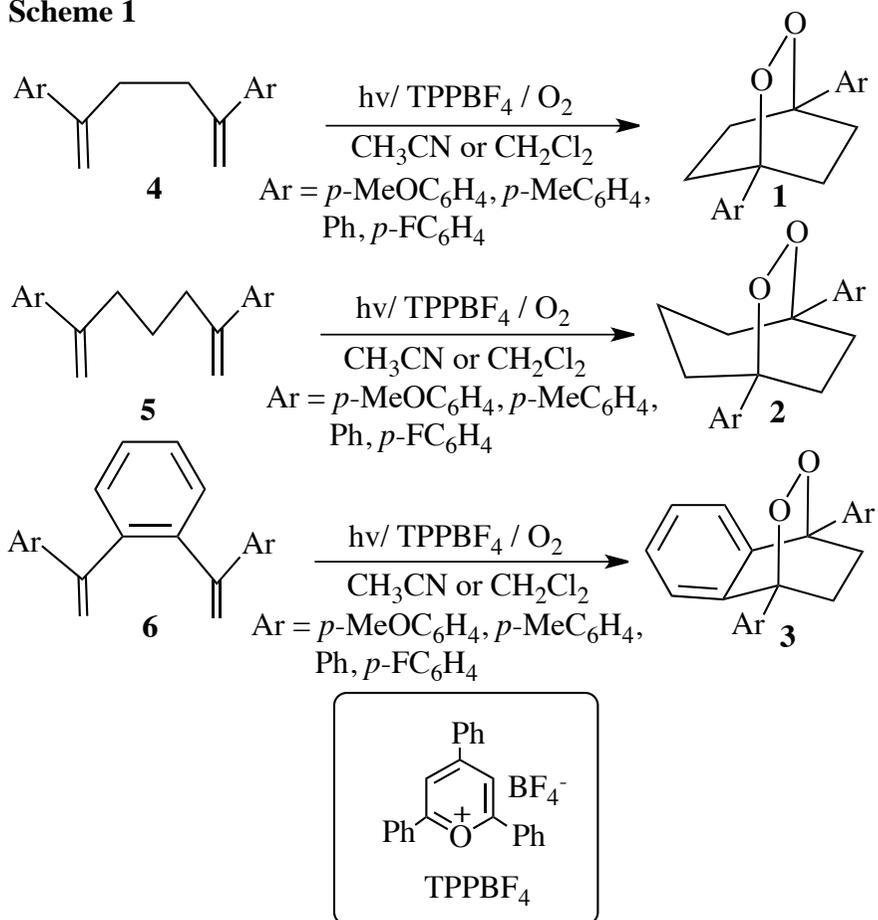
本研究では、単環式過酸化物からアルキルラジカル種の生成を実現するため、シクロアルキル基を側鎖に持ち、かつ、光電子移動酸素化反応で合成可能な 1,2-ジオキソラン **10-13** に着目して (Scheme 4)、その合成と抗マラリア活性について調査することにした。

2021.6.28 受理

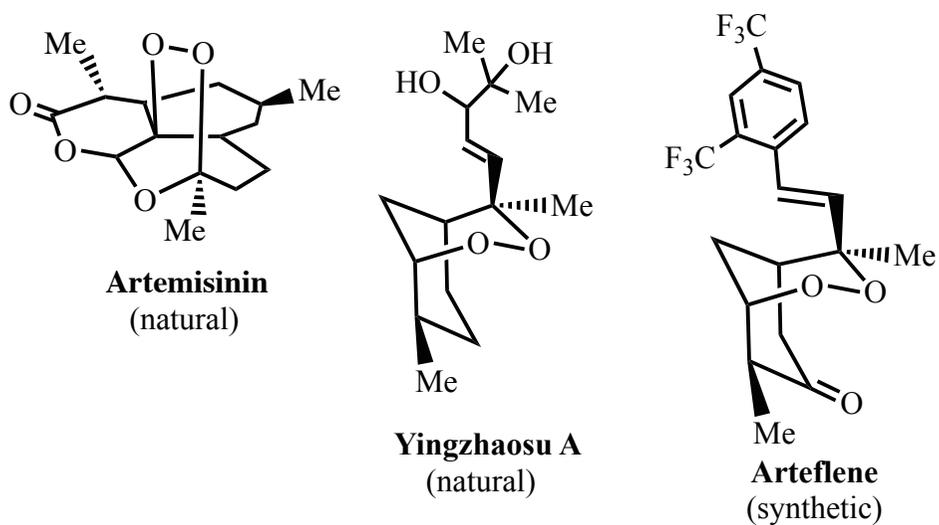
*新潟大学教育学部化学教室：Department of Chemistry, Faculty of Education, Niigata University, Niigata 950-2102, Japan.

**岡山大学大学院薬学研究所：Faculty of Pharmaceutical Sciences, Division of International Joint Research Center for Drug Discovery on Intractable Infectious Diseases, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, 700-8530, Japan.

Scheme 1



Scheme 2



Scheme 3

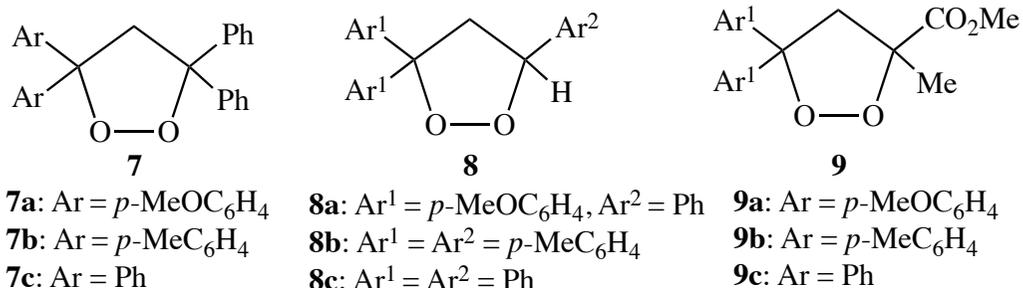
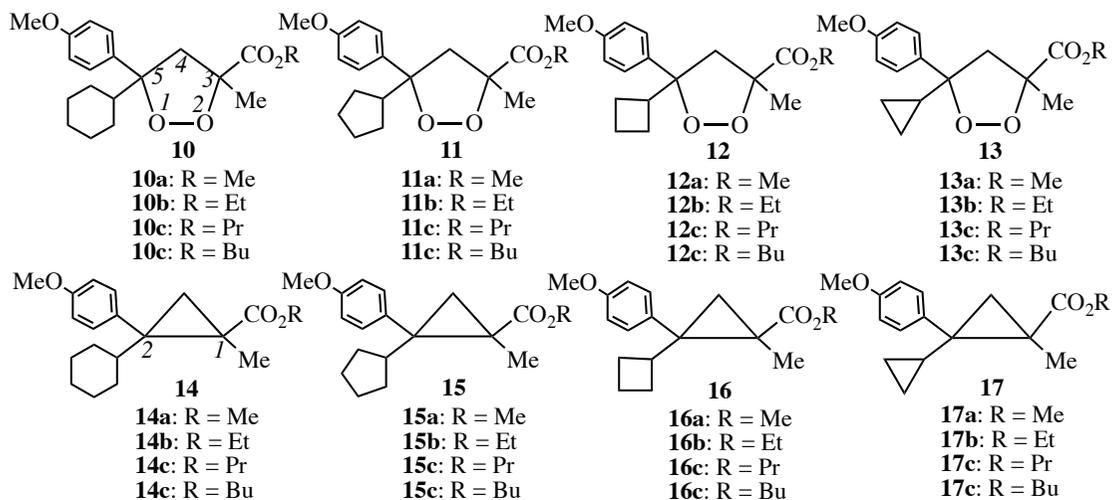


Table 1. *In vitro* antimalarial activity of various 1,2-dioxolanes **7-9** against *P. falciparum* (FCR-3 strain) and cytotoxicity against FM3A cells

compound	EC ₅₀ (nM)		Selectivity ^c
	<i>P. falciparum</i> ^a	FM3A ^b	
7a	20000	20000	1
7b	21000	21000	1
7c	15000	15000	1
8a	15000	15000	1
8b	16000	16000	1
8c	16000	16000	1
9a	16000	16000	1
9b	26000	26000	1
9c	18000	18000	1
Artemisinin	7.8	10000	1280

^aChloroquine-sensitive (FCR-strain). ^bMouse mammary tumor FM3A cells in culture as a control for mammalian cell cytotoxicity. ^cSelectivity = (EC₅₀ value for FM3A)/(EC₅₀ value for *P. falciparum*). Concentration over 10⁵ nM is not significant in the development of the drug.

Scheme 4



2. 本論

本研究では、1位にエステル基とメチル基を持ち、2位に *p*-メトキシフェニル基とシクロアルキル基を置換基に持つシクロプロパン **14-17** を前駆体にして、光電子移動酸化反応を実施することにより単環式過酸化物の1,2-ジオキソラン **10-13** を合成することにした (Scheme 4)。シクロプロパンの1位にエステル基とメチル基を導入する目的は、光電子移動反応で生成するシクロプロパンラジカルカチオンが、C1-C2で開裂した際に生じるC1ラジカルをエステル基(電子吸引効果)とメチル基(電子供与効果)の capto-dative 効果により準安定化させるとともに、C2に生成するカチオン種を *p*-メトキシフェニル基とシクロアルキル基の電子供与効果により準安定化させるためである。これによりシクロプロパンラジカルカチオンのC1-C2結合開裂を促進して三重項酸素と反応させることにより、目的とする1,2-ジオキソラン **10-13** が効率よく合成できると考えた。一方、1,2-ジオキソラン **10-13** にシクロアルキル側鎖を導入する目的は、ヘム鉄(Fe(II))と1,2-ジオキソラン **10-13** の反応で、Fe(II)が立体障害の少ないO2側に配位することによって選択的に1-オキシラジカルが生成し、それがカルボニル基へ転位して2級シクロアルキルラジカルを遊離するためである。このシクロアルキルラジカル種が効果的に抗マalaria活性種として作用することを期待している。

2-1. 1-カルボアルコキシ-1-メチル-2-シクロアルキル-2-(*p*-メトキシフェニル)シクロプロパン **14-17** の合成

シクロアルキル(*p*-メトキシフェニル)ケトンを経由してシクロアルキル(*p*-メトキシフェニル)ケトンヒドラゾン(**18, 22, 25, 28**)が得られた。これをジエチルエーテル中で酸化銀と反応させてシクロアルキル(*p*-メトキシフェニル)ジアゾメタン(**19, 23, 26, 29**)が得られた。得られたジアゾメタン(**19, 23, 26, 29**)のエーテル溶液を窒素飽和下でアルキルメタクリレート(**20a-d**)と反応させることにより5員環状ジアゾール(**21, 24, 27, 30**)が生成するが、これを熱分解することにより目的とするシクロプロパン **14-17** が得られた。カラムクロマトグラフィーによる分離精製で得られたシクロプロパン **14-17** の収率を Table 2-5 に示した。

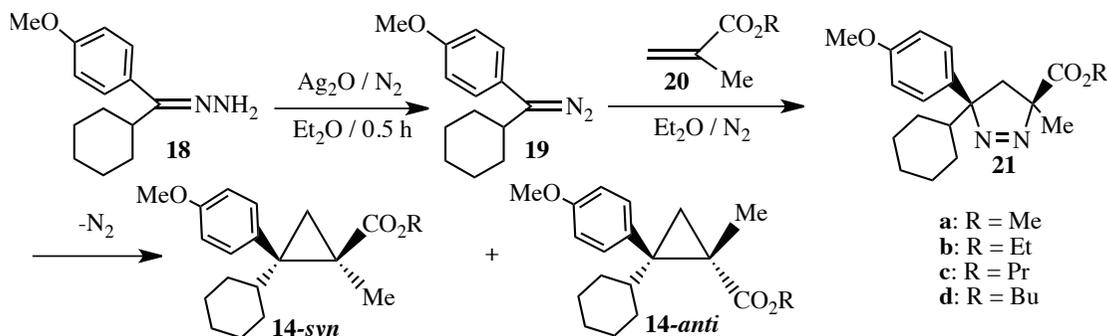
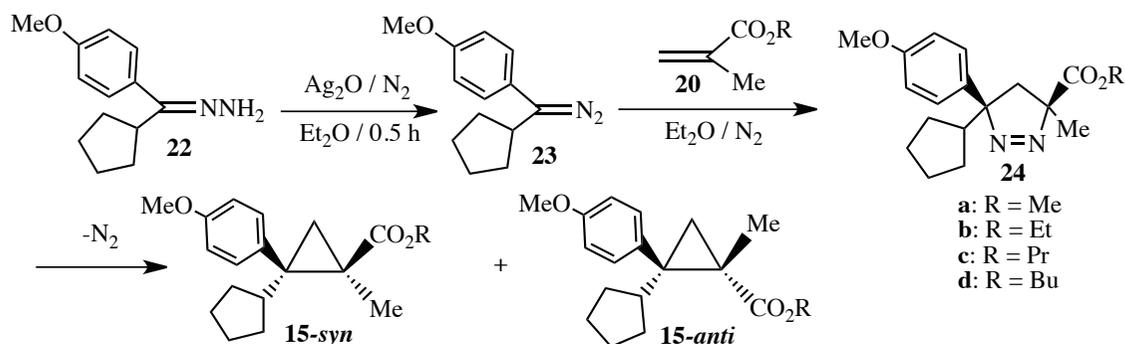


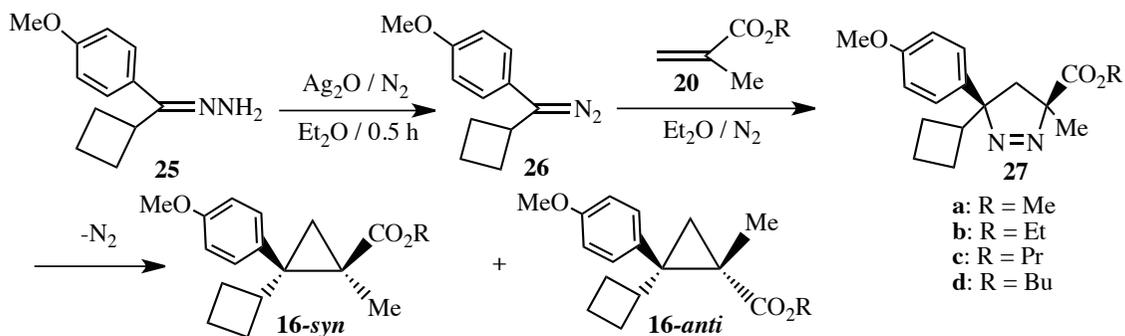
Table 2. Synthesis of 1-carboalkoxy-1-methyl-2-cyclohexyl-2-(*p*-methoxyphenyl)cyclopropanes **14a-d**

Substrate ^a		Reaction time (day)	Yield of 14 (%) ^a		
18 / mmol	20 / mmol		14-syn	14-anti	(<i>s</i> : <i>a</i>)
18 / 5	20a / 4.5	7	29	49	(37 : 63)
18 / 5	20b / 4.5	7	28	51	(35 : 65)
18 / 3.5	20c / 3.3	2	13	38	(26 : 74)
18 / 3.5	20d / 3.3	2	20	44	(33 : 67)

^aIsolated yield by SiO₂ column chromatography.

**Table 3.** Synthesis of 1-carboalkoxy-1-methyl-2-cyclopentyl-2-(*p*-methoxyphenyl)cyclopropanes **15a-d**

Substrate ^a		Reaction time (hrs)	Yield of 15 (%) ^a		
22 / mmol	20 / mmol		15-syn	15-anti	(<i>s</i> : <i>a</i>)
22 / 5	20a / 4.5	9	21	33	(39 : 61)
22 / 5	20b / 4.5	18	23	36	(39 : 61)
22 / 5	20c / 4.5	18	32	44	(42 : 58)
22 / 5	20d / 4.5	40	41	37	(53 : 47)

^aIsolated yield by SiO₂ column chromatography.**Table 4.** Synthesis of 1-carboalkoxy-1-methyl-2-cyclobutyl-2-(*p*-methoxyphenyl)cyclopropanes **16a-d**

Substrate ^a		Reaction time (hrs)	Yield of 16 (%) ^a		
25 / mmol	20 / mmol		16-syn	16-anti	(<i>s</i> : <i>a</i>)
25 / 5	20a / 4.5	16	34	36	(49 : 51)
25 / 5	20b / 4.5	16	28	38	(43 : 57)
25 / 5	20c / 4.5	16	28	31	(47 : 53)
25 / 5	20d / 4.5	16	28	38	(49 : 51)

^aIsolated yield by SiO₂ column chromatography.

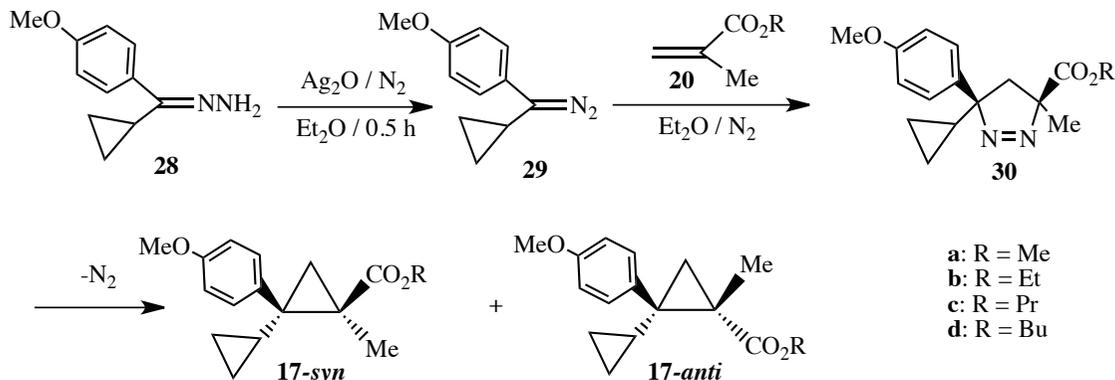


Table 5. Synthesis of 1-carboalkoxy-1-methyl-2-cyclopropyl-2-(*p*-methoxyphenyl)cyclopropanes **17a-d**

Substrate ^a		Reaction time (hrs)	Yield of 17 (%) ^a		
28 / mmol	20 / mmol		17-syn	17-anti	(s : a)
28 / 5	20a / 4.5	63	20	24	(46 : 54)
28 / 5	20b / 4.5	63	31	28	(53 : 47)
28 / 5	20c / 4.5	30	29	26	(47 : 53)
28 / 5	20d / 4.5	36	20	68	(34 : 66)

^aIsolated yield by SiO₂ column chromatography.

シクロプロパン **14-17** は, *syn* 体と *anti* 体の混合物として得られたが, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に両者を分離することができた。それぞれの誘導体の収率は, シクロヘキシル置換体 **14** で 51-79% であり, *syn* 体と *anti* 体の生成比はおよそ 26:74 から 37:63 程度で *anti* 体が優先的に生成した (Table 2)。シクロペンチル置換体 **15** では, 収率は 54-78% であり, *syn* 体と *anti* 体の生成比はおよそ 39:61 から 53:47 程度で *anti* 体が優先的に生成したが, 徐々に *syn* 体の生成も増加してきた (Table 3)。シクロブチル置換体 **16** では, 収率は 59-70% であり, *syn* 体と *anti* 体の生成比はおよそ 43:57 から 49:51 程度であった (Table 4)。シクロプロピル置換体 **17** では, 収率は 44-88% であり, *syn* 体と *anti* 体の生成比はおよそ 34:66 から 53:47 程度であった。ブチルエステル体 **17d** を除けば *syn* 体と *anti* 体の生成比は約 1:1 程度であった (Table 5)。このようにシクロプロパン **14-17** が *syn* 体と *anti* 体の混合物として生成してくるのは合成上あまり好ましくはないので, 場合によってはメタクリルエステル類を CH₂=C(CO₂R)₂ に変えるなどしてシクロプロパンに *syn* 体と *anti* 体が生成しない工夫をすることも必要と考えられる。

2-2. 3-カルボアルコキシ-3-メチル-5-シクロアルキル-5-(*p*-メトキシフェニル)-1,2-ジオキサラン **10-13** の合成と光電子移動酸化反応の反応機構

光電子移動反応を経由する酸化反応を実施するにあたって, 上記 **2-1** で合成したシクロプロパン **14-17** の酸化電位を測定したところ, 1.4-1.5 V (vs. SCE) と極めて低い酸化電位であった。トリフェニルピリリウムテトラフルオロボレート (TPPBF₄) の光励起状態の一電子酸化力が約 2.5 V (vs. SCE) であることを考慮すると, シクロプロパン **14-17** と光励起状態の TPPBF₄ との一電子移動反応が容易に進行することが明らかになった。次に, シクロプロパン **14-17** とピリリウム塩 (TPPBF₄) との光酸化反応について, 光照射時間や溶媒など条件検討を行ったところ, すべてのシクロプロパン **14-17** に対して光照射時間は 5 分間,

溶媒は乾燥アセトニトリルを使用するのが最適条件であることがわかった。1,2-ジオキソラン **10-13** が最も収率良く生成する条件と単離収率を **Table 6-9** に示した。すべてのシクロプロパン **14-17** で目的とする1,2-ジオキソラン **10-13** が90%以上の高収率で生成し、光照射時間も5分間という短時間で済むことが判明した。また、シクロプロパンの *syn* 体、*anti* 体のいずれを出発物質にしても1,2-ジオキソランの生成収率にほとんど差がないことがわかった。一方、1,2-ジオキソラン **10-13** の *syn* 体と *anti* 体の生成比は、シクロヘキシル誘導体 **10** では28:72、シクロペンチル誘導体 **11** では22:78、シクロブチル誘導体 **12** では30:70、シクロプロピル誘導体 **13** では40:60であった。1,2-ジオキソラン **10-13** の *syn* 体と *anti* 体は、薄層クロマトグラフィーやカラムクロマトグラフィーで分離可能である。

この光電子移動酸化反応の機構を **Scheme 5** に示した。光励起されたピリリウムテトラフルオロボレート (TPPBF₄) がシクロプロパン **14-17** を一電子酸化してシクロプロパンラジカルカチオン (**14-17**)⁺ を生成する。このカチオンラジカル中間体 (**14-17**)⁺ は三重項酸素と反応してペルオキシラジカルカチオンになった後、ピリリウム塩の還元体 (TPPBF₄^{•-}) から一電子還元されて閉環する。この時、シクロプロパンラジカルカチオンへの三重項酸素 (ビラジカル) の付加と一電子還元による分子内閉環が段階的に進行するため1,2-ジオキソラン **10-13** の *syn* 体と *anti* 体が同時に生成する。1,2-ジオキソラン **10-13** の収率が極めて高い理由は、カチオンラジカル中間体 (**14-17**)⁺ において炭素ラジカルが1位の Me 基と CO₂R 基の captodative 効果により準安定化され、かつ、2位のカルボカチオンが *p*-メトキシフェニル基とシクロアルキル基の電子供与効果により準安定化されるため、三重項酸素との反応が効果的に進行するものと考えられる。

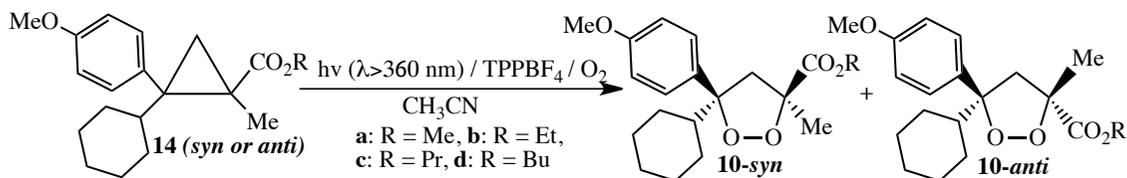


Table 6. Synthesis of 3-carboalkoxy-5-cyclohexyl-3-methyl-5-(*p*-methoxyphenyl)-1,2-dioxolanes **10**

Run ^a	Substrate	Irradiation time / min	Yield of 10 / % ^b
			(10-syn : 10-anti)
1	14a-syn	5	99 (29 : 71)
2	14a-anti	5	99 (28 : 72)
3	14b-syn	5	99 (27 : 73)
4	14b-anti	5	98 (28 : 72)
5	14c-syn	5	94 (27 : 73)
6	14c-anti	5	90 (28 : 72)
7	14d-syn	5	95 (28 : 72)
8	14d-anti	5	90 (29 : 71)

^a**14** = 0.20 mmol, 2,4,6-triphenylpyrylium tetrafluoroborate (TPPBF₄) = 0.04 mmol, dry CH₃CN = 20 mL; 20°C; Irradiated by a 2 kW Xe lamp, λ > 360 nm (Toshiba L-39 filter); 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (0.10 mmol) was added after the reaction. ^bIsolated yield by silica gel TLC.

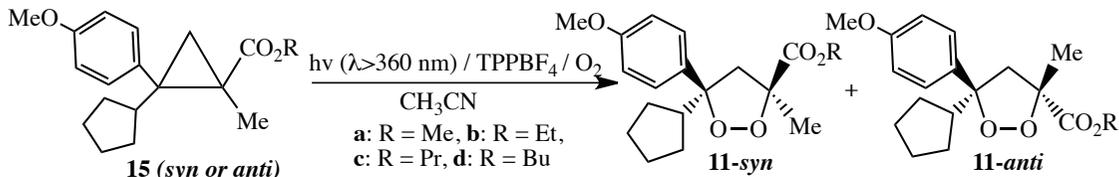


Table 7. Synthesis of 3-carboalkoxy-5-cyclopentyl-3-methyl-5-(*p*-methoxyphenyl)-1,2-dioxolanes **11**

Run ^a	Substrate	Irradiation time / min	Yield of 11 / % ^b
			(11-syn : 11-anti)
1	15a-syn	5	88 (22 : 78)
2	15a-anti	5	95 (21 : 79)
3	15b-syn	5	85 (22 : 78)
4	15b-anti	5	94 (22 : 78)
5	15c-syn	5	93 (21 : 79)
6	15c-anti	5	95 (25 : 75)
7	15d-syn	5	97 (24 : 76)
8	15d-anti	5	96 (23 : 77)

^a**15** = 0.20 mmol, 2,4,6-triphenylpyrylium tetrafluoroborate (TPPBF₄) = 0.04 mmol, dry CH₃CN = 20 mL; 20°C; Irradiated by a 2 kW Xe lamp, λ > 360 nm (Toshiba L-39 filter); 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (0.10 mmol) was added after the reaction. ^bIsolated yield by silica gel TLC.

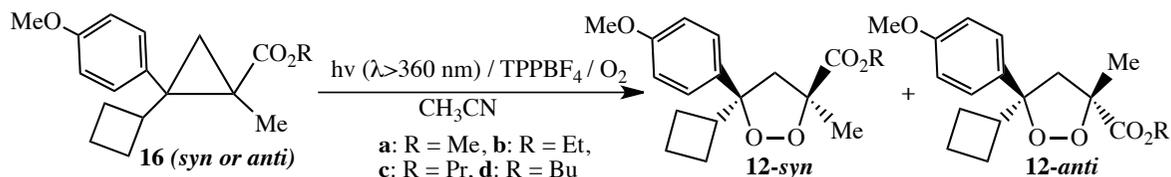


Table 8. Synthesis of 3-carboalkoxy-5-cyclobutyl-3-methyl-5-(*p*-methoxyphenyl)-1,2-dioxolanes **12**

Run ^a	Substrate	Irradiation time / min	Yield of 12 / % ^b
			(12-syn : 12-anti)
1	16a-syn	5	91 (20 : 80)
2	16a-anti	5	97 (26 : 74)
3	16b-syn	5	95 (25 : 75)
4	16b-anti	5	95 (26 : 74)
5	16c-syn	5	85 (30 : 70)
6	16c-anti	5	95 (30 : 70)
7	16d-syn	5	88 (29 : 71)
8	16d-anti	5	97 (29 : 71)

^a**16** = 0.20 mmol, 2,4,6-triphenylpyrylium tetrafluoroborate (TPPBF₄) = 0.04 mmol, dry CH₃CN = 20 mL; 20°C; Irradiated by a 2 kW Xe lamp, λ > 360 nm (Toshiba L-39 filter); 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (0.10 mmol) was added after the reaction. ^bIsolated yield by silica gel TLC.

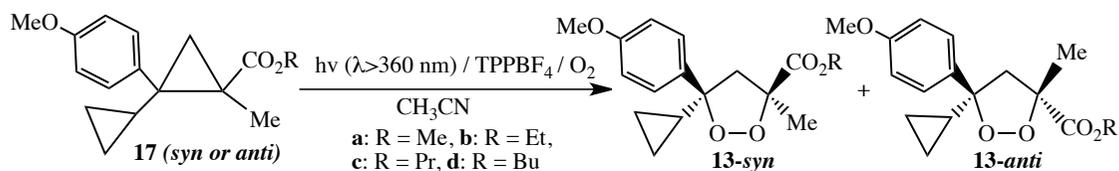
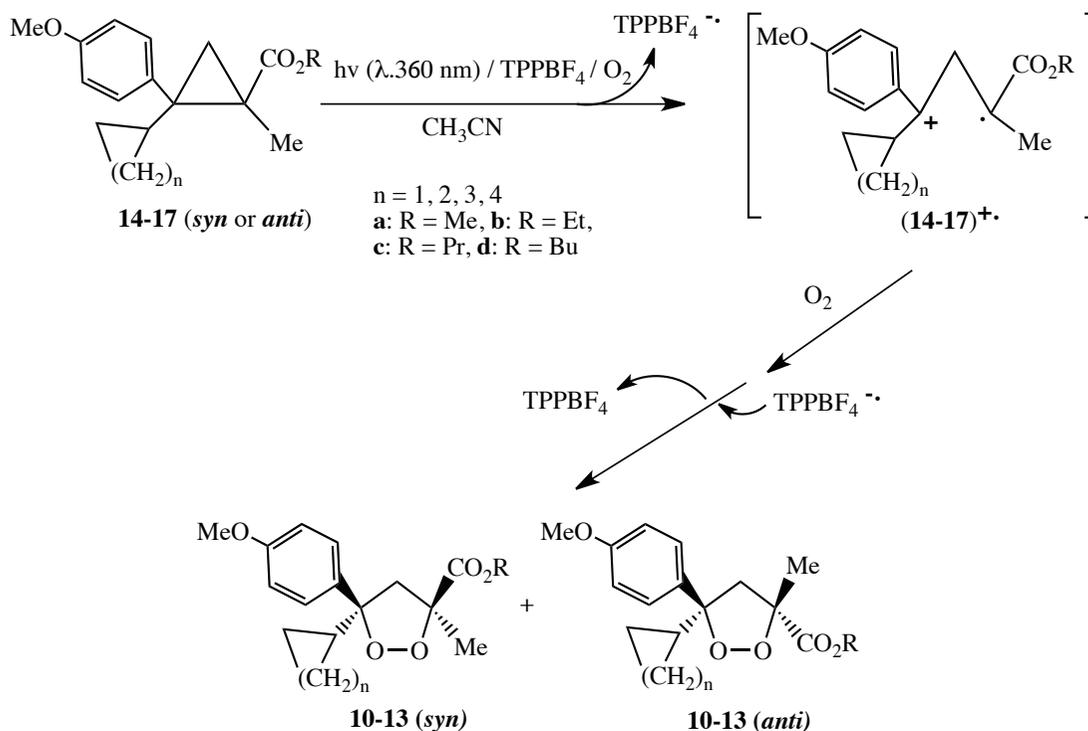


Table 9. Synthesis of 3-carboalkoxy-5-cyclopropyl-3-methyl-5-(*p*-methoxyphenyl)-1,2-dioxolanes **13**

Run ^a	Substrate	Irradiation time / min	Yield of 13 / % ^b
			(13-syn : 13-anti)
1	17a-syn	5	90 (41 : 59)
2	17a-anti	5	89 (41 : 59)
3	17b-syn	5	96 (36 : 64)
4	17b-anti	5	92 (47 : 53)
5	17c-syn	5	95 (41 : 59)
6	17c-anti	5	95 (43 : 57)
7	17d-syn	5	93 (43 : 57)
8	17d-anti	5	92 (42 : 58)

^a**17** = 0.20 mmol, 2,4,6-triphenylpyrylium tetrafluoroborate (TPPBF₄) = 0.04 mmol, dry CH₃CN = 20 mL; 20°C; Irradiated by a 2 kW Xe lamp, λ > 360 nm (Toshiba L-39 filter); 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (0.10 mmol) was added after the reaction. ^bIsolated yield by silica gel TLC.

Scheme 5



2-3. 1,2-ジオキソラン 10-13 の抗マラリア活性と細胞毒性

これまでに合成した1,2-ジオキソラン 10-13 の抗マラリア活性と細胞毒性について評価試験を実施した。抗マラリア活性は, *in vitro* で *P. falciparum* (FCR-3 株: 中程度のクロロキリン耐性) を使用し, 細胞毒性は FM3A (マウス乳がん細胞) を使用し, とともに EC₅₀ 値を求めて評価した。また, 選択毒性比は, EC₅₀ (FM3A) / EC₅₀ (*P. falciparum*) を算出して評価した (Table 10-13)。その結果, シクロヘキシル置換体 10a-d は, すべての誘導体で 190-540 nM 程度の比較的高い抗マラリア活性を持つことがわかった。また, これら誘導体の細胞毒性は 2300-4800 nM でやや弱い毒性を示した。抗マラリア活性と細胞毒性から算出した選択毒性比は, 5-25 であった。*syn* 体と *anti* 体で活性および毒性にそれほど顕著な差はなかった。シクロアルキル基を持たない類似の1,2-ジオキソラン 9a (Table 1) が, 抗マラリア活性 16000 nM, 細胞毒性 16000 nM で活性も毒性もほとんど示さないことから, シクロヘキシル基が抗マラリア活性と細胞毒性の発現に寄与していることは明白である。

同様に, シクロペンチル置換体 11a-d は, すべての誘導体で 480-820 nM (11c-*syn* 体のみ 8600 nM) 程度で比較的高い抗マラリア活性を示した。また, これら誘導体の細胞毒性は 3700-7000 nM 程度でやや弱い毒性を示した。選択毒性比は, 0.4-13 であった。*syn* 体と *anti* 体で活性および毒性に大差はなかった。

シクロプロピル置換体 12a-d も同様に, すべての誘導体で 170-720 nM という比較的高い抗マラリア活性を示した。細胞毒性は 1800-7100 nM 程度でやや弱い毒性を示した (12a-*anti* 体のみ 54000 nM で毒性なし)。算出した選択毒性比は, 3-81 であった。*syn* 体と *anti* 体で活性および毒性にほとんど大差はなかったが, 唯一, 12a-*anti* 体が比較的高い抗マラリア活性を持ちながら細胞毒性がないため, 良好な選択毒性比 (= 81) を持つことが判明した。12a-*anti* 体はリード化合物として期待できる。

一方, シクロプロピル置換体 13a-d は, すべての誘導体で抗マラリア活性が 9600-31000 で, ほとんど活性を持たなかった。細胞毒性は 8300-21000 nM であり, ほとんど毒性を持たないことが判明した (13a-*syn* 体のみ 3100 nM であり, やや弱い毒性あり)。選択毒性比は, ほぼ 1 であった。*syn* 体と *anti* 体で活性および毒性に大差はなかったが, シクロプロピル置換体 13a-d は, 抗マラリア活性を持たないため抗マラリア活性種となるはずのシクロアルキルラジカル (シクロプロピルラジカル) を遊離しないと考えられる。

Table 10. *In vitro* antimalarial activity of 3-carboalkoxy-5-cyclohexyl-3-methyl-5-(*p*-methoxyphenyl)-1,2-dioxolanes 10 against *P. falciparum* (FCR-3 strain) and cytotoxicity against FM3A cells

compound	EC ₅₀ (nM)		Selectivity ^c
	<i>P. falciparum</i> ^a	FM3A ^b	
10a- <i>syn</i>	540	3800	7
10a- <i>anti</i>	190	4800	25
10b- <i>syn</i>	310	3700	12
10b- <i>anti</i>	280	4000	14
10c- <i>syn</i>	230	4100	18
10c- <i>anti</i>	330	2900	9
10d- <i>syn</i>	460	2300	5
10d- <i>anti</i>	380	3200	8

^aChloroquine-sensitive (FCR-strain). ^bMouse mammary tumor FM3A cells in culture as a control for mammalian cell cytotoxicity. ^cSelectivity = (EC₅₀ value for FM3A)/(EC₅₀ value for *P. falciparum*).

Table 11. *In vitro* antimalarial activity of 3-carboalkoxy-5-cyclopentyl-3-methyl-5-(*p*-methoxyphenyl)-1,2-dioxolanes **11** against *P. falciparum* (FCR-3 strain) and cytotoxicity against FM3A cells

compound	EC ₅₀ (nM)		Selectivity ^c
	<i>P. falciparum</i> ^a	FM3A ^b	
11a-syn	820	4600	5
11a-anti	680	7000	10
11b-syn	480	6000	13
11b-anti	660	4600	7
11c-syn	8600	3700	0.4
11c-anti	720	7000	10
11d-syn	480	4200	9
11d-anti	600	3800	6

^aChloroquine-sensitive (FCR-strain). ^bMouse mammary tumor FM3A cells in culture as a control for mammalian cell cytotoxicity. ^cSelectivity = (EC₅₀ value for FM3A)/(EC₅₀ value for *P. falciparum*).

Table 12. *In vitro* antimalarial activity of 3-carboalkoxy-5-cyclobutyl-3-methyl-5-(*p*-methoxyphenyl)-1,2-dioxolanes **12** against *P. falciparum* (FCR-3 strain) and cytotoxicity against FM3A cells

compound	EC ₅₀ (nM)		Selectivity ^c
	<i>P. falciparum</i> ^a	FM3A ^b	
12a-syn	620	2000	3
12a-anti	670	54000	81
12b-syn	450	7100	16
12b-anti	540	4400	8
12c-syn	170	1800	10
12c-anti	520	6400	12
12d-syn	430	3400	8
12d-anti	720	3700	5

^aChloroquine-sensitive (FCR-strain). ^bMouse mammary tumor FM3A cells in culture as a control for mammalian cell cytotoxicity. ^cSelectivity = (EC₅₀ value for FM3A)/(EC₅₀ value for *P. falciparum*).

Table 13. *In vitro* antimalarial activity of 3-carboalkoxy-5-cyclopropyl-3-methyl-5-(*p*-methoxyphenyl)-1,2-dioxolanes **13** against *P. falciparum* (FCR-3 strain) and cytotoxicity against FM3A cells

Compound	EC ₅₀ (nM)		Selectivity ^c
	<i>P. falciparum</i> ^a	FM3A ^b	
13a-syn	31000	3100	0.1
13a-anti	21000	21000	1
13b-syn	21000	21000	1
13b-anti	14000	12000	0.9
13c-syn	19000	19000	1
13c-anti	12000	9000	0.8
13d-syn	9600	9800	1
13d-anti	9900	8300	0.8

^aChloroquine-sensitive (FCR-strain). ^bMouse mammary tumor FM3A cells in culture as a control for mammalian cell cytotoxicity. ^cSelectivity = (EC₅₀ value for FM3A)/(EC₅₀ value for *P. falciparum*).

2-4. 抗マラリア活性中間体の検証：1,2-ジオキソラン **10a-13a** と Fe(II) の反応

1,2-ジオキソラン **10-13** から発生する抗マラリア活性中間体を探索する目的で、Fe(II)Br₂ (ヘムモデル) と 1,2-ジオキソラン **10a-13a** の反応を検討した (Table 14, Scheme 6)。メチルエステル置換体 **10a-12a** では、*syn* 体、*anti* 体ともにシクロアルキルラジカル **34** (n = 4, 3, 2; **34** の単離や捕捉はできなかった) を遊離する際の片割れであるケトオール **32** が高収率かつ特異的に生成した。しかし、1-オキシラジカル中間体 **31** から競争的に生成する可能性のあるケトン **33** はまったく生成しなかった。一方、メチルエステル置換体 **13a** では *syn* 体、*anti* 体ともにシクロプロピルラジカル **34** (n=1) を遊離する際の片割れであるケトオール **32** はまったく生成せず、ケトン **33** のみが生成した。Table 10-13 の抗マラリア活性評価と合わせて考えると、抗マラリア活性を示した 1,2-ジオキソラン **10a-12a** では、シクロアルキルラジカル **34** (n = 4, 3, 2) が遊離し (*path a*)、それが抗マラリア活性種としてマラリア原虫に作用していると考えられる。ケトオール **32** は、1-オキシラジカル中間体 **31** が分解してシクロアルキルラジカル **34** (n = 4, 3, 2) を遊離する際の片割れであり、シクロアルキルラジカル **34** (n = 4, 3, 2) が発生している証拠となる化合物である。一方、1,2-ジオキソラン **13a** では、1-オキシラジカル中間体 **31** (n = 1) からシクロプロピルラジカル **34** (n = 1) が遊離しにくいと、かわりに 5 員環内の C3-C4 結合がラジカル開裂してケトン **33** とメタクリル酸メチル **35** (あるいは **35** のエポキシ体) を生成すると考えられる。1,2-ジオキソラン **10a-12a** と **13a** のこの大きな違いは、シクロプロピル基と C5 炭素との間の C-C 結合エネルギーが大きいことに起因している。シクロアルキルラジカルを遊離させて抗マラリア活性を発現させるには、シクロプロピル基以外のシクロアルキル基を導入する分子設計が必須である。

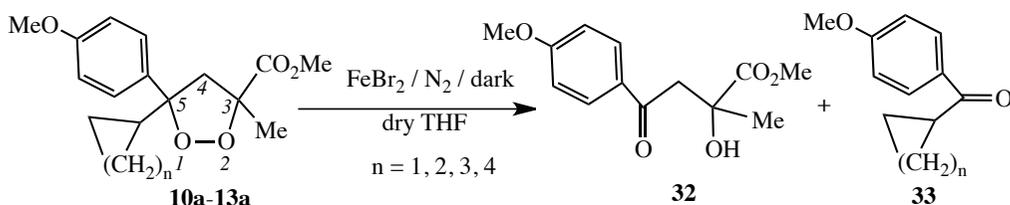


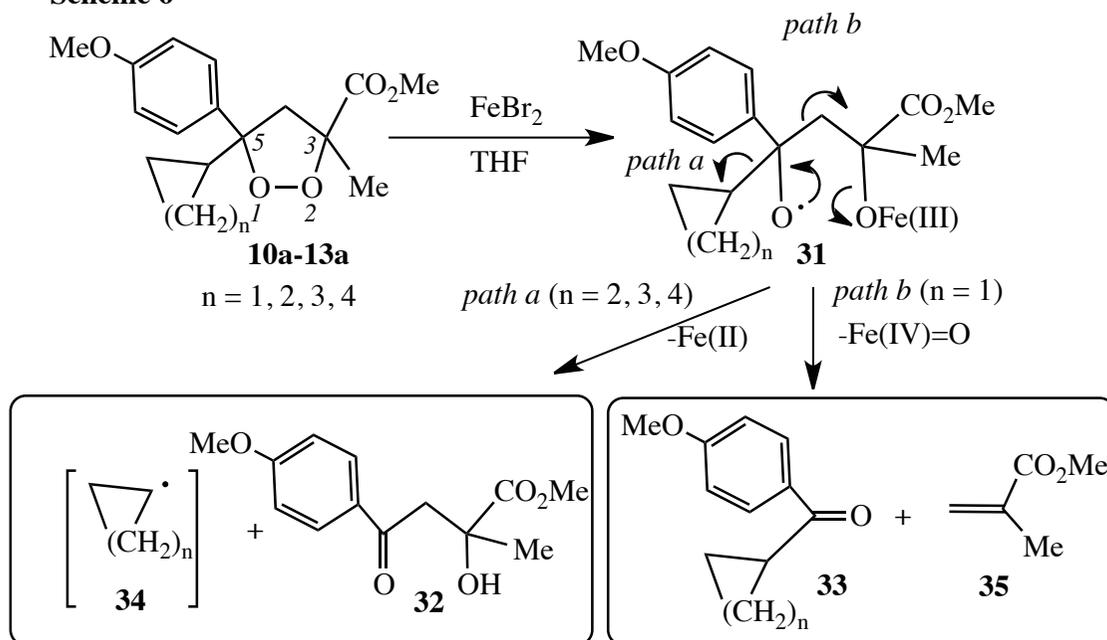
Table 14. Reaction of 3-carbomethoxy-5-cycloalkyl-3-methyl-5-(*p*-methoxyphenyl)-1,2-dioxolanes **10a-13a**

Substrate ^a	Reaction time / h	Conversion / %	Yield of products / % ^b	
			32	33
10a-syn (n = 4)	4	99	88	0
10a-anti (n = 4)	4	99	84	0
11a-syn (n = 3)	4	100	73	0
11a-anti (n = 3)	4	100	79	0
12a-syn (n = 2)	4	100	75	0
12a-anti (n = 2)	4	100	84	0
13a-syn (n = 1)	4	100	0	51
13a-anti (n = 1)	4	100	0	63

^a**10a-13a** = 0.10-0.20 mmol, FeBr₂ = 0.10-0.20 mmol (1 equivalent to **10a-13a**), dry THF = 5-10 mL, at 20°C.

^bIsolated yield by silica gel TLC.

Scheme 6



3. 実験の部

3-1 シクロアルキル (*p*-メトキシフェニル) ケトンの合成 (Friedel-Crafts アシル化反応)(1) シクロヘキシル (*p*-メトキシフェニル) ケトンの合成 (Friedel-Crafts アシル化反応)

塩化カルシウム管とジムロートと滴下ロートをつけた 500 mL 四ツ口丸底フラスコに塩化アルミニウム (7.4834 g, 55.0 mmol), シクロヘキサンカルボニルクロリド (7.5575 g, 50.0 mmol, 東京化成 KK, 純度 97%), 乾燥ジクロロメタン (100 mL) を入れ, メカニカルスターラーにより攪拌し, 窒素ガスを反応系内に流した。滴下ロートにアニソール (6.007 g, 55.0 mmol, 和光純薬, 純度 99%) と乾燥ジクロロメタン (20 mL) を入れ, 反応溶液に 10 分間かけて滴下し, その後, 室温で 3 時間攪拌した。この時, 塩化水素が発生するので塩化カルシウム管を通して排出した。また, 反応溶液は赤紫色となり, 発熱はほとんどなかった。その後, 反応溶液を氷 (100 mL) と水 (100 mL) の入った 1L ビーカーにかき混ぜながらゆっくりと注いで攪拌した。これを 500 mL の分液ロートに移して, ジクロロメタン (100 mL) で抽出を行い, 水相をさらにジクロロメタン (100 mL) で 2 回抽出した。ジクロロメタン相を水 (100 mL) で 2 回, 1M 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) で 2 回, さらに水 (100 mL) で 2 回, 飽和食塩水 (50 mL) で 1 回洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して無色の粗結晶を得た。これをメタノール (20 mL) で再結晶し, シクロヘキシル (*p*-メトキシフェニル) ケトンの 1 次結晶を得た (無色針状, 8.8294 g, 融点 65-66°C)。1 次濾液を濃縮し, メタノール (2 mL) で再結晶して, 2 次結晶を得た (無色針状, 1.3266 g, 融点 65-66°C)。1 次結晶と 2 次結晶を合わせてシクロヘキシル (*p*-メトキシフェニル) ケトン を 93% の収率で得た。

(2) シクロペンチル (*p*-メトキシフェニル) ケトンの合成 (Friedel-Crafts アシル化反応)

塩化カルシウム管とジムロートと滴下ロートをつけた 500 mL 四ツ口丸底フラスコに塩化アルミニウム (5.7145 g, 42.0 mmol), シクロペンタンカルボニルクロリド (5.00 g, 38.0 mmol, 東京化成 KK, 純度 98%), 乾燥ジクロロメタン (80 mL) を入れ, メカニカルスターラーにより攪拌し, 窒素ガスを反応系内に流した。滴下ロートにアニソール (4.5657 g, 42.0 mmol, 和光純薬, 純度 99%) と乾燥ジクロロメタン (10 mL) を入れ, 反応溶液に 3 分間かけて滴下し, その後, 室温で 3 時間攪拌した。この時, 塩化水素が発生するので塩化カルシウム管を通して排出した。また, 反応溶液は赤紫色となり, 発熱はほとんどなかった。その後, 反応溶液を氷 (100 mL) と水 (100 mL) の入った 1L ビーカーにかき混ぜながらゆっくりと注いで攪

拌した。これを500 mLの分液ロートに移して、ジクロロメタン(100 mL)で抽出を行い、水相をさらにジクロロメタン(100 mL)で2回抽出した。ジクロロメタン相を水(100 mL)で2回、1M水酸化ナトリウム水溶液(100 mL)で2回、さらに水(100 mL)で2回、飽和食塩水(50 mL)で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して無色の粗生成物を得た。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー(全長50 cm, 直径3.7 cmのカラム管に30cmまでシリカゲル(ワコーゲルC-200)を30cmの高さまで充填したもの)を用いて精製した。ジクロロメタン:ヘキサン=1:3の混合溶媒で100 mLずつFr1-Fr7まで溶出し、Fr8からはジクロロメタンのみに換えて溶出した。Fr7-20(1.4 L)の部分を集めてシクロペンチル(*p*-メトキシフェニル)ケトンを得た(無色油状物, 7.0544 g, 91%)。

(3) シクロブチル(*p*-メトキシフェニル)ケトンの合成(Friedel-Crafts アシル化反応)

塩化カルシウム管とジムロートと滴下ロートをつけた500 mL四ツ口丸底フラスコに塩化アルミニウム(12.7898 g, 94.0 mmol), シクロブタンカルボニルクロリド(10.00 g, 85.0 mmol, 東京化成KK, 純度97%), 乾燥ジクロロメタン(80 mL)を入れ、メカニカルスターラーにより攪拌し、窒素ガスを反応系内に流した。滴下ロートにアニソール(10.2676 g, 94.0 mmol, 和光純薬, 純度99%)と乾燥ジクロロメタン(10 mL)を入れ、反応溶液に5分間かけて滴下し、その後、室温で3時間攪拌した。この時、塩化水素が発生するので塩化カルシウム管を通して排出した。また、反応溶液は赤橙色となり、発熱はほとんどなかった。その後、反応溶液を氷(100 mL)と水(100 mL)の入った1Lビーカーにかき混ぜながらゆっくりと注いで攪拌した。これを500 mLの分液ロートに移して、ジクロロメタン(100 mL)で抽出を行い、水相をさらにジクロロメタン(100 mL)で2回抽出した。ジクロロメタン相を水(100 mL)で2回、1M水酸化ナトリウム水溶液(100 mL)で2回、さらに水(100 mL)で2回、飽和食塩水(50 mL)で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して無色の粗生成物を得た。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー(全長50 cm, 直径3.7 cmのカラム管に30cmまでシリカゲル(ワコーゲルC-200)を30cmの高さまで充填したもの)を用いて精製した。ジクロロメタン:ヘキサン=1:3の混合溶媒で100 mLずつFr1-Fr8まで溶出し、Fr9-20まではジクロロメタンのみに換えて溶出した。Fr6-20(1.5 L)の部分を集めてシクロブチル(*p*-メトキシフェニル)ケトンを得た(無色油状物, 16.0432 g, 100%)。

(4) シクロプロピル(*p*-メトキシフェニル)ケトンの合成(Friedel-Crafts アシル化反応)

塩化カルシウム管とジムロートと滴下ロートをつけた500 mL四ツ口丸底フラスコに塩化アルミニウム(14.9667 g, 110.0 mmol), シクロプロパンカルボニルクロリド(10.40 g, 100.0 mmol, 東京化成KK, 純度97%), 乾燥ジクロロメタン(200 mL)を入れ、メカニカルスターラーにより攪拌し、窒素ガスを反応系内に流した。滴下ロートにアニソール(11.8951 g, 110.0 mmol, 和光純薬, 純度99%)と乾燥ジクロロメタン(20 mL)を入れ、反応溶液に10分間かけて滴下し、その後、室温で3時間攪拌した。この時、塩化水素が発生するので塩化カルシウム管を通して排出した。また、反応溶液は赤橙色となり、発熱はほとんどなかった。その後、反応溶液を氷(100 mL)と水(100 mL)の入った1Lビーカーにかき混ぜながらゆっくりと注いで攪拌した。これを500 mLの分液ロートに移して、ジクロロメタン(100 mL)で抽出を行い、水相をさらにジクロロメタン(100 mL)で2回抽出した。ジクロロメタン相を水(100 mL)で2回、1M水酸化ナトリウム水溶液(100 mL)で2回、さらに水(100 mL)で2回、飽和食塩水(50 mL)で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して無色の粗結晶(19.4221g)を得た。これをヘキサン(10 mL)で再結晶してシクロプロピル(*p*-メトキシフェニル)ケトンの1次結晶を得た(無色プリズム状, 15.9883 g, 融点43-44°C)。1次濾液(2.5013 g)を濃縮し、ヘキサン(10 mL)で再結晶して2次結晶を得た(無色プリズム状, 1.3836 g, 融点43-44°C)。1次結晶と2次結晶を合わせてシクロプロピル(*p*-メトキシフェニル)ケトンを99%の収率で得た。

3-2 シクロアルキル(*p*-メトキシフェニル)ケトンヒドラゾン **18, 22, 25, 28**の合成

(1) シクロヘキシル(*p*-メトキシフェニル)ケトンヒドラゾン **18**の合成

攪拌子(全長2.0 cm, 直径0.6 cm)を入れた100 mLナス型フラスコに、シクロヘキシル(*p*-メトキシフェニル)ケトン(6.5487 g, 30.0 mmol), ヒドラジン-水和物(7.6623 g, 150 mmol, 和光純薬, 純度98%), ジエチレングリコール(60 mL)を入れ、150°Cの油浴で90分間加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却

した反応溶液を 500 mL 分液ロートに移し、水 (100 mL)、ジクロロメタン (100 mL) を加えてジクロロメタン相を分取し、水相をさらにジクロロメタン (100 mL x 2 回) で抽出した。ジクロロメタン相をまとめ、水 (100 mL x 2 回)、飽和食塩水 (100 mL x 1 回) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、真空乾燥して無色結晶を得た。これをメタノール (10 mL) で再結晶し、シクロヘキシル (*p*-メトキシフェニル) ケトンヒドラゾン **18** の 1 次結晶を得た (無色針状, 5.415 g, 融点 72-73°C)。1 次濾液をさらに濃縮し、ヘキサン (5 mL) で再結晶して **18** の 2 次結晶を得た (無色針状, 1.2374 g, 融点 71-73°C)。1 次結晶と 2 次結晶を合わせてシクロヘキシル (*p*-メトキシフェニル) ケトンヒドラゾン **18** を 92% の収率で得た。

(2) シクロペンチル (*p*-メトキシフェニル) ケトンヒドラゾン **22** の合成

攪拌子 (全長 2.0 cm, 直径 0.6 cm) を入れた 100 mL ナス型フラスコに、シクロペンチル (*p*-メトキシフェニル) ケトン (7.0471 g, 34.5 mmol), ヒドラジン-水合物 (8.8116 g, 172.5 mmol, 和光純薬, 純度 98%), ジエチレングリコール (60 mL) を入れ、150°C の油浴で 90 分間加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却した反応溶液を 500 mL 分液ロートに移し、水 (100 mL)、ジクロロメタン (100 mL) を加えてジクロロメタン相を分取し、水相をさらにジクロロメタン (100 mL x 2 回) で抽出した。ジクロロメタン相をまとめ、水 (100 mL x 2 回)、飽和食塩水 (100 mL x 1 回) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、真空乾燥して無色結晶を得た。ヘキサン (20 mL) で再結晶し、シクロペンチル (*p*-メトキシフェニル) ケトンヒドラゾン **22** の 1 次結晶を得た (無色プリズム状, 3.1079 g, 融点 42-44°C)。1 次濾液をさらに濃縮し、エーテル (5 mL) とヘキサン (10 mL) の混合溶媒で再結晶して **22** の 2 次結晶を得た (無色プリズム状, 4.2041 g, 融点 41-43°C)。1 次結晶と 2 次結晶を合わせてシクロペンチル (*p*-メトキシフェニル) ケトンヒドラゾン **22** (7.412 g) を 92% の収率で得た。

(3) シクロブチル (*p*-メトキシフェニル) ケトンヒドラゾン **25** の合成

攪拌子 (全長 2.5 cm, 直径 0.7 cm) を入れた 200 mL ナス型フラスコに、シクロブチル (*p*-メトキシフェニル) ケトン (9.5049 g, 50.0 mmol), ヒドラジン-水合物 (12.2647 g, 250.0 mmol, 和光純薬, 純度 98%), ジエチレングリコール (60 mL) を入れ、150°C の油浴で 60 分間加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却した反応溶液を 500 mL 分液ロートに移し、水 (100 mL)、ジクロロメタン (100 mL) を加えてジクロロメタン相を分取し、水相をさらにジクロロメタン (100 mL x 2 回) で抽出した。ジクロロメタン相をまとめ、水 (100 mL x 2 回)、飽和食塩水 (100 mL x 1 回) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、真空乾燥して黄色油状物を得た。シクロブチル (*p*-メトキシフェニル) ケトンヒドラゾン **25** (9.703 g) を 95% の収率で得た。

(4) シクロプロピル (*p*-メトキシフェニル) ケトンヒドラゾン **28** の合成

攪拌子 (全長 2.5 cm, 直径 0.7 cm) を入れた 100 mL ナス型フラスコに、シクロプロピル (*p*-メトキシフェニル) ケトン (7.0485 g, 40.0 mmol), ヒドラジン-水合物 (10.2163 g, 200.0 mmol, 和光純薬, 純度 98%), ジエチレングリコール (60 mL) を入れ、150°C の油浴で 5 時間加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却した反応溶液を 500 mL 分液ロートに移し、水 (100 mL)、ジクロロメタン (100 mL) を加えてジクロロメタン相を分取し、水相をさらにジクロロメタン (100 mL x 2 回) で抽出した。ジクロロメタン相をまとめ、水 (100 mL x 2 回)、飽和食塩水 (100 mL x 1 回) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、真空乾燥して黄色結晶を得た。ヘキサン (10 mL) とエーテル (数 mL) で再結晶し、シクロプロピル (*p*-メトキシフェニル) ケトンヒドラゾン **28** の 1 次結晶を得た (無色プリズム状, 5.708 g, 融点 66-69°C)。1 次濾液をさらに濃縮し、ヘキサン (5 mL) と少量のエーテルで再結晶して **28** の 2 次結晶を得た (無色プリズム状, 1.3002 g, 融点 63°C)。1 次結晶と 2 次結晶を合わせてシクロプロピル (*p*-メトキシフェニル) ケトンヒドラゾン **28** (7.008 g) を 92% の収率で得た。

3-3 1-カルボアルコキシ-1-メチル-2-シクロアルキル-2- (*p*-メトキシフェニル) シクロプロパン **14-17** (*syn* および *anti*) の合成

(1) 1-カルボメトキシ-1-メチル-2-シクロヘキシル-2- (*p*-メトキシフェニル) シクロプロパン **14a** (*syn* および *anti*) の合成 (この合成方法を典型例として記載した)

シクロヘキシル (*p*-メトキシフェニル) ケトンヒドラゾン **18** (1.1616 g, 5mmol) と無水硫酸ナトリウム (1.0 g), ジエチルエーテル (30 mL), 攪拌子 (全長 2.0 cm, 直径 0.6 cm) を 100 mL ナス型フラスコに入れ攪拌した。そこへ酸化銀 (1.2874 g, 5.5 mmol, 和光純薬, 特級) を徐々に加えた。反応を促進するためにヒドラジーン-水和物を 2 滴 (10 mg 程度) 加えた。反応が開始すると, 反応溶液は紫色に呈色してシクロヘキシル (*p*-メトキシフェニル) ジアゾメタン **19** が生成した。その際, 黒色の酸化銀は灰色に変化した。5 分間ほど攪拌した後, ひだ付き濾紙を用いて反応溶液を濾過し, 生成した銀や硫酸ナトリウムを除去し, これらをジエチルエーテル (30 mL) で洗浄した。得られたシクロヘキシル (*p*-メトキシフェニル) ジアゾメタン **19** のエーテル溶液にメタクリル酸メチル **20a** (459.7 mg, 4.5 mmol: ジアゾメタン **19** の 90% モル量) を加え, 窒素ガスを封入して密栓し, 室温, 暗所下 (アルミホイルでフラスコを覆う) でジアゾメタン **19** の紫色が消えるまで 7 日間攪拌した。その後, エーテルを留去し, 真空乾燥を行い, ジアゾール **21a** の粗生成物を得た。次に, このジアゾール **21a** を無溶媒のまま 120°C で 20 分間加熱攪拌して目的の 1-カルボメトキシ-1-メチル-2-シクロヘキシル-2- (*p*-メトキシフェニル) シクロプロパン **14a** の粗生成物を得た (無色油状物)。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (全長 50 cm, 直径 3.7 cm のカラム管に 30 cm の高さまでシリカゲル (ワコーゲル C-200) を充填したもの) を用いて分離精製した。ジクロロメタン:ヘキサン=2:1 の混合溶媒で溶出し, Fr4-7 (400 mL) までの部分を集めてシクロプロパン **14a-anti** (672.6 mg, 49%) を, Fr14-28 (1300 mL) までの部分を集めてシクロプロパン **14a-syn** (399.6 mg, 29%) を得た。シクロプロパン **14a-anti** はヘキサン (4 mL) で再結晶して, 1 次結晶 (無色針状, 580.9 mg, 融点 112-113°C) および 2 次結晶 (無色針状, 86.3 mg, 融点 112-114°C) を得た。シクロプロパン **14a-syn** もヘキサン (4 mL) で再結晶して, 1 次結晶 (無色針状, 337.6 mg, 融点 119-120°C) および 2 次結晶 (無色針状, 25.5 mg, 融点 118-120°C) を得た。

(2) その他の 1-カルボアルコキシ-1-メチル-2-シクロアルキル-2- (*p*-メトキシフェニル) シクロプロパン **15-17** (*syn* および *anti*) の合成

上記(1)以外のシクロプロパン **15-17** (*syn* および *anti*) の合成は, シクロプロパン **14** の合成方法に倣って実施した。ジアゾメタン (**19, 23, 26, 29**) の生成方法や反応条件は同様である。種々のメタアクリレート (**20a-d**) との反応時間は, Table 2-5 に示したとおりである。生成したジアゾール誘導体 (**21, 24, 27, 30**) の熱分解は 120°C, 20 分間行い, 窒素ガスの発泡が終息すれば完結である。カラムクロマトグラフィーによるシクロプロパンの *syn* 体と *anti* 体の分離は, シクロプロパン **14** の場合と同様に行えば, 2 種の異性体は容易に分離できるが, 極性の違いによって少しだけ展開溶媒の混合比率を変えてもよい。*syn* 体と *anti* 体が少しだけ混じって溶出してくる場合は, 薄層クロマトグラフィーを使ってその部分だけを分離することが可能である。以下に, 合成で得られたシクロプロパン **14a-syn** と **14a-anti** の物理データを代表例として記載した。

< **14a-syn** の物理データ: C₁₉H₂₆O₃ [M.W.302.4079], colorless needles, m.p.: 119-200°C >

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 0.72 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 0.79-0.85 (m, 1H), 0.86-0.94 (m, 1H), 1.02-1.09 (m, 1H), 1.15-1.24 (m, 3H), 1.52-1.57 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.65-1.71 (m, 3H), 1.80-1.84 (m, 1H), 1.84 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 3.25 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.65-6.84 (m, 2H), 6.88-7.15 (m, 2H).

¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 15.71 (q, 1C), 25.22 (t, 1C), 26.06 (t, 1C), 26.48 (t, 1C), 26.87 (t, 1C), 30.69 (t, 1C), 30.70 (t, 1C), 30.94 (s, 1C), 42.18 (s, 1C), 44.26 (d, 1C), 51.37 (q, 1C), 55.06 (q, 1C), 112.42 (d, 2C), 131.12 (d, 1C), 131.85 (s, 1C), 132.22 (d, 1C), 157.91 (s, 1C), 174.36 (s, 1C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3077, 3056, 2961, 2929, 2909, 2859, 2849, 2832, 1727, 1615, 1578, 1514.

< **14a-anti** の物理データ: C₁₉H₂₆O₃ [M.W.302.4079], colorless needles, m.p.: 112-113°C >

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 0.67-0.74 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 1H), 0.91 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 0.99 (s, 3H), 1.00-1.12 (m, 2H), 1.16-1.23 (m, 1H), 1.32-1.37 (m, 1H), 1.48-1.53 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 3H), 1.59 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.79-6.85 (m, 2H), 6.99-7.15 (m, 2H).

¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 20.00 (q, 1C), 26.13 (t, 1C), 26.17 (t, 1C), 26.63 (t, 1C), 26.67 (t, 1C), 29.81 (s, 1C), 30.62 (t, 1C), 31.10 (t, 1C), 42.57 (d, 1C), 43.36 (s, 1C), 51.82 (q, 1C), 55.13 (q, 1C), 112.55 (d, 1C), 112.89 (d, 1C), 130.48 (s, 1C), 132.21 (d, 1C), 132.71 (d, 1C), 158.15 (s, 1C), 175.00 (s, 1C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3055, 3030, 2987, 2963, 2913, 2849, 1716, 1609, 1575, 1510.

3-4 3-カルボアルコキシ-3-メチル-5-シクロアルキル-5- (*p*-メトキシフェニル)-1,2-ジオキソラン 10-13 (*syn* および *anti*) の電子移動光酸化反応による合成

(1) 3-カルボメトキシ-3-メチル-5-シクロヘキシル-5- (*p*-メトキシフェニル)-1,2-ジオキソラン 10a (*syn* および *anti*) の電子移動光酸化反応による合成 (この合成方法を典型例として記載した)

攪拌子 (全長 1.5 cm, 直径 0.5 cm) を入れたパイレックス製の試験管 (全長 19 cm, 直径 3.0 cm) に 1-カルボメトキシ-1-メチル-2-シクロヘキシル-2- (*p*-メトキシフェニル) シクロプロパン 14a-*syn* (60.5 mg, 0.20 mmol) と 2,4,6-トリフェニルピリリウムテトラフルオロボレート (TPPBF₄:15.8 mg, 0.04 mmol) を量りとり, 乾燥アセトニトリル (20 mL) を加えた。超音波洗浄機で 5 分間脱気した後, 19-25°C の光反应用水槽中にセットし, 反応溶液に酸素を吹き込みながら 5 分間攪拌した。その後, 酸素を通気しながら 2 kW キセノンランプで照射 (東芝ガラスフィルター (L-39), $\lambda > 360$ nm) した。反応の進行状況を薄層クロマトグラフィー (チェック用 TLC, メルク, シリカゲル 60F254, 展開溶媒: ジクロロメタン) で追跡した結果, 5 分間の照射でシクロプロパン 14a-*syn* のスポットは完全に消失した。その後, 1,4-ジアザビシクロ [2.2.2]オクタン (DABCO:23 mg, 0.20 mmol, 東京化成 KK, 純度 98%) を加えて (ピリリウム塩が光反応で一部だけ分解して生成する HBF₄ を中和するため), 反応溶液を 50 mL のナス型フラスコに移し, 溶媒を留去して粗生成物を得た。ジクロロメタンを展開溶媒に用いて, 20 cm x 20 cm のシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メルク 60GF254 のシリカゲルを使用して作成) 4 枚で粗生成物を分離精製したところ, ジオキソラン 10a-*anti* 体 (*R_f* = 0.65, 収率 70%) と 10a-*syn* 体 (*R_f* = 0.53, 収率 29%) が得られた。

(2) その他の 3-カルボアルコキシ-3-メチル-5-シクロアルキル-5- (*p*-メトキシフェニル)-1,2-ジオキソラン 10-13 (*syn* および *anti*) の合成

上記(1)以外の 1,2-ジオキソラン 10-13 (*syn* および *anti*) の合成は, 1,2-ジオキソラン 10a (*syn* および *anti*) の合成方法に倣って実施した。照射時間は Table 6-9 に示したとおりで, すべてのシクロプロパン 14-17 に対して 5 分間であった。薄層クロマトグラフィーによる 1,2-ジオキソランの *syn* 体と *anti* 体の分離は, 上記(1)の場合と同様に 20 cm x 20 cm のシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メルク 60GF254 のシリカゲルを使用して作成) 4 枚を用いてジクロロメタンを溶媒にして実施した。以下に, 光反応で合成した 1,2-ジオキソラン 10a-*syn* と 10a-*anti* の物理データを代表例として記載した。

<10a-*syn* の物理データ: C₁₉H₂₆O₅ [M.W.334.4067], colorless needles, m.p.: 78-79°C>

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 0.71-0.78 (m, 1H), 0.86-1.00 (m, 2H), 1.14-1.24 (m, 2H), 1.55-1.61 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.64-1.74 (m, 3H), 1.74-1.79 (m, 1H), 1.81-1.85 (m, 1H), 2.68 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz), 3.44 (s, 3H), 3.51 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz), 3.79 (s, 3H), 6.81-6.85 (m, 2H), 7.17-7.21 (m, 2H).

¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 22.56 (q, 1C), 25.99 (t, 1C), 26.04 (t, 1C), 26.49 (t, 1C), 27.50 (t, 1C), 28.63 (t, 1C), 47.03 (d, 1C), 52.32 (q, 1C), 53.62 (t, 1C), 55.11 (q, 1C), 85.65 (s, 1C), 91.69 (s, 1C), 112.75 (d, 2C), 127.83 (d, 2C), 132.25 (s, 1C), 158.51 (s, 1C), 172.98 (s, 1C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3006, 2990, 2928, 2852, 2834, 1731, 1612, 1581, 1514.

<10a-*anti* の物理データ: C₁₉H₂₆O₅ [M.W.334.4067], colorless needles, m.p.: 88-89°C>

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 0.69-0.77 (m, 1H), 0.89-0.99 (m, 2H), 1.10-1.21 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.53-1.72 (m, 6H), 2.83 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz), 3.41 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 2H).

¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃) δ_{ppm} : 21.41 (q, 1C), 25.97 (t, 1C), 25.98 (t, 1C), 26.43 (t, 1C), 27.55 (t, 1C), 28.77 (t, 1C), 46.42 (d, 1C), 52.77 (q, 1C), 53.61 (t, 1C), 55.18 (q, 1C), 86.07 (s, 1C), 92.56 (s, 1C), 113.04 (d, 2C), 127.55 (d, 2C), 134.64 (s, 1C), 158.48 (s, 1C), 174.36 (s, 1C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3006, 2991, 2964, 2950, 2935, 2854, 1730, 1612, 1583, 1511.

3-5 1,2-ジオキソラン 10-13 と Fe(II)Br₂ との反応

(1) 3-カルボメトキシ-3-メチル-5-シクロヘキシル-5- (*p*-メトキシフェニル)-1,2-ジオキソラン 10a-*syn*

と Fe(II)Br₂ との反応 (この反応を典型例として記載した)

攪拌子 (全長 1.5 cm, 直径 0.5 cm) を入れた 50 mL ナス型フラスコに臭化鉄(II) (22.0 mg, 0.10 mmol, Aldrich, 純度 98%) と乾燥テトラヒドロフラン (5 mL) を量りとり, 超音波洗浄機で 5 分間脱気した後, アルミニウムホイルで室内光を遮断しながら, 3-カルボメトキシ-3-メチル-5-シクロヘキシル-5- (*p*-メトキシフェニル) -1,2-ジオキソラン **10a-syn** (33.4 mg, 0.10 mmol) をすばやく加えて, フラスコ内に N₂ ガスを封入し, 室温で 4 時間攪拌した。その後, 1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (DABCO: 23 mg, 0.20 mmol, 東京化成 KK, 純度 98%) を加えた (Fe(II) あるいは Fe(III) がルイス酸として働くのを防ぐため)。次に, 臭化鉄(II) を除くため, 高さ 5 cm までシリカゲル (ワコゲル C-200) を充填したカラム管 (長さ 30 cm, 直径 2.5 cm) に反応溶液を流し入れ, ジクロロメタン (50 mL) とジエチルエーテル (50 mL) で溶出し, 溶媒を留去して粗生成物を得た。ジクロロメタンを展開溶媒にして, 20 cm x 20 cm のシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メルク 60GF254 のシリカゲルを使用して作成) 2 枚で粗生成物を分離精製したところジオキソラン **10a-syn** (R_f = 0.57, 回収率 1%) とアルドール **32** (R_f = 0.28, 油状物, 回収率 88%) が得られた (Table 14)。

(2) その他の 3-カルボアルコキシ-3-メチル-5-シクロアルキル-5- (*p*-メトキシフェニル) -1,2-ジオキソラン **10-13** (*syn* および *anti*) と Fe(II)Br₂ との反応

上記(1)以外の 1,2-ジオキソラン **10-13** (*syn* および *anti*) と Fe(II)Br₂ との反応は, 上記(1)に記載した 1,2-ジオキソラン **10a-syn** と Fe(II)Br₂ との分解反応に倣って実施した。反応時間は Table 14 に示したとおりで, すべての 1,2-ジオキソラン **10-13** (*syn* および *anti*) に対して 4 時間であった。薄層クロマトグラフィーによる粗生成物の分離は, 上記(1)の場合と同様に 20 cm x 20 cm のシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メルク 60GF254 のシリカゲルを使用して作成) 2-4 枚を用いてジクロロメタンのみを溶媒にして実施した。1,2-ジオキソラン **10-12** (*syn* および *anti*) と Fe(II)Br₂ との反応では, ジオキソラン **10a-syn** の場合とまったく同様に生成物はアルドール **32** であった。1,2-ジオキソラン **13** (*syn* および *anti*) と Fe(II)Br₂ との反応では, シクロプロピル (*p*-メトキシフェニル) ケトン **33** が唯一の生成物であり, 薄層クロマトグラフィーによる粗生成物の分離は, 20 cm x 20 cm のシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メルク 60GF254 のシリカゲルを使用して作成) 2 枚を用いてジエチルエーテル:ヘキサン=1:1 を展開溶媒にして実施して, シクロプロピル (*p*-メトキシフェニル) ケトン **33** を R_f=0.47-0.69 の成分として単離した。ケトン **33** はシクロプロパン **17** を合成する際の原料であり, その構造は ¹H-NMR および ¹³C-NMR スペクトルの比較により決定した。以下に, Fe(II)Br₂ との反応で生成したアルドール **32** の物理データを記載した。

< **32** の物理データ: C₁₃H₁₆O₅ [M.W.252.2631], yellow oil >

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 1.51 (s, 3H), 3.28 (d, 1H, J = 17.5 Hz), 3.64 (d, 1H, J = 17.5 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.10 (s, 1H, OH), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.90-7.94 (m, 2H).

¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 26.35 (q, 1C), 47.50 (t, 1C), 52.71 (q, 1C), 55.50 (q, 1C), 72.84 (s, 1C), 113.82 (d, 2C), 129.31 (s, 1C), 130.51 (d, 2C), 163.99 (s, 1C), 176.46 (s, 1C), 197.46 (s, 1C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3506, 3059, 2977, 2953, 2931, 2845, 1740, 1671, 1601, 1576, 1512.

4. おわりに

本研究で合成した 1,2-ジオキソラン誘導体 **10-13** のうち, シクロプロピル側鎖を持たない誘導体 **10-12** は, 比較的強い抗マラリア活性があることを明らかにした。1,2-ジオキソラン誘導体と Fe(II) との反応では, 誘導体 **10-12** はシクロアルキルラジカル種を発生するが, シクロプロピル側鎖を持つ誘導体 **13** は, 開裂すべき位置の C-C 結合エネルギーが大きいいためシクロプロピルラジカルを発生せず, 1,2-ジオキソランの C4-C5 開裂へ進むことを明らかにした。本研究では, 光電子移動酸化反応を活用することによって抗マラリア活性を有する単環式過酸化物が容易に合成できることを明らかにした。今後も, 光電子移動酸化反応を活用することによって短経路で合成できる抗マラリア活性環状過酸化物の探索をしていきたい。本研究で得られた成果が新規マラリア剤の開発の一助になれば幸いである。

5 参考文献

- [1] (a) M. Kamata, Y. Kato, E. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4347-4350, **1991**. (b) M. Kamata, Y. Murakami, Y. Tamagawa, M. Kato, *Tetrahedron*, **50**, 12821, **1994**. (c) M. Kamata, M. Sato, E. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5085-5088, **1992**. (d) M. Kamata, J. Kaneko, J. Hagiwara, R. Akaba, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 7423-7428, **2004**. (e) M. Kamata, S. Nagai, M. Kato, E. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7779-7782, **1996**.
- [2] (a) M. Kamata, T. Kudoh, J. Kaneko, H.-S. Kim, Y. Wataya, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 617-620, **2002**. (b) M. Kamata, M. Ohta, K. Komatsu, H.-S. Kim, Y. Wataya, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 2063-2067, **2002**. (c) C. Jin, K. Kaewintajuk, J. Jiang, W. Jeong, M. Kamata, H.-S. Kim, Y. Wataya, H. Park, *Experimental Parasitology*, **121**, 132-136, **2009**. (d) M. Kamata, J. Hagiwara, T. Hokari, C. Suzuki, R. Fujino, S. Kobayashi, H.-S. Kim, Y. Wataya, *Research on Chemical Intermediate*, **39**, 127-137, **2013**.