

アリールエテン類の光電子移動酸素化反応による1,2-ジオキサン類の合成と抗マラリア活性

Applications of Triphenylpyrylium Salt-sensitized Electron Transfer Photo-oxygenation Reactions to the Synthesis of Aryl-substituted 1,2-Dioxanes as New Antimalarial Cyclic Peroxides

鎌田正喜*・田中岳人*・東理香奈恵*・生井野子*・早川 潤*・金 惠淑**

Masaki KAMATA*・Takehito TANAKA*・Kanae KANRI*・Naoko NAMAI*・Jun HAYAKAWA*・Hye-Sook KIM**

Abstract: Triphenylpyrylium tetrafluoroborate-sensitized electron transfer photo-oxygenation was found to be an effective method for the transformation of arylenes to 1,2-dioxanes. *In vitro* evaluation of the 1,2-dioxanes showed high antimalarial activity.

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

1. はじめに

我々は、“可視光吸収型増感剤を用いた新規光化学反応の開発およびその実用化”を目標にして、ピリリウム塩を増感剤とする光電子移動反応の研究を行っている。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開発に成功している[1]。また、実用面からは、光電子移動酸素化反応を積極的に活用することによって薬理活性を有する種々の双環式過酸化物 **1-3** の合成を行ってきた (Scheme 1) [2]。環状過酸化物 **1-3** は、前駆体ジエン **4-6** からそれぞれ1段階で合成することが可能であり、双環式過酸化物構造を有するアルテミシニン (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。そこで、我々は単純構造であっても O-O 結合さえ持っていれば抗マラリア活性を発現するのではないかと考え、シクロアルキル基を側鎖に持つ単環式 1,2-ジオキソラン **7-9** を合成した。シクロアルキル基を側鎖に持たない 1,2-ジオキソラン **10** とともにその抗マラリア活性を調査したところ、**7-9** が比較的高い抗マラリア活性を持つことを明らかにした (Scheme 3, Table 1)。また、ヘムモデル (Fe(II)) と **7-9** との反応からシクロアルキルラジカル種 (遊離型) が発生し、それらが抗マラリア活性中間体になっていることを明らかにした[3]。

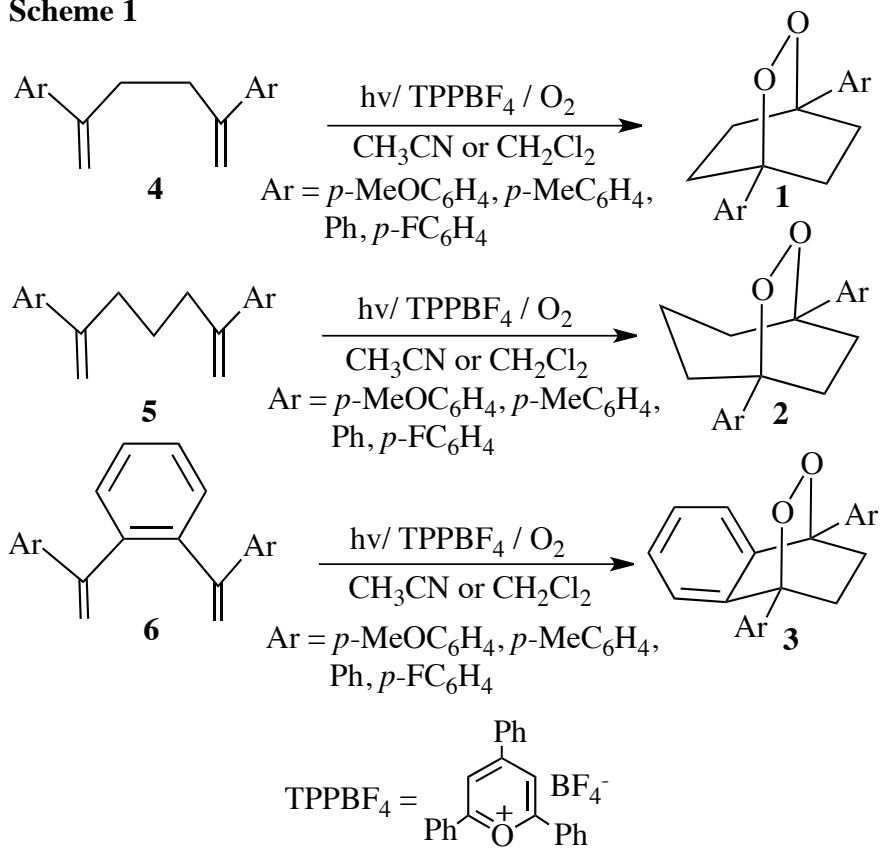
本研究では、抗マラリア活性の発現につながるアルキルラジカル種の生成と光電子移動酸素化反応を利用する新たな単環式過酸化物の構築を念頭において、側鎖にアルキルとアリール基を縮環させた構造を有する 1,2-ジオキサン **11-13** を合成し、その抗マラリア活性および細胞毒性について調査することにした (Scheme 4)。

2021.6.28 受理

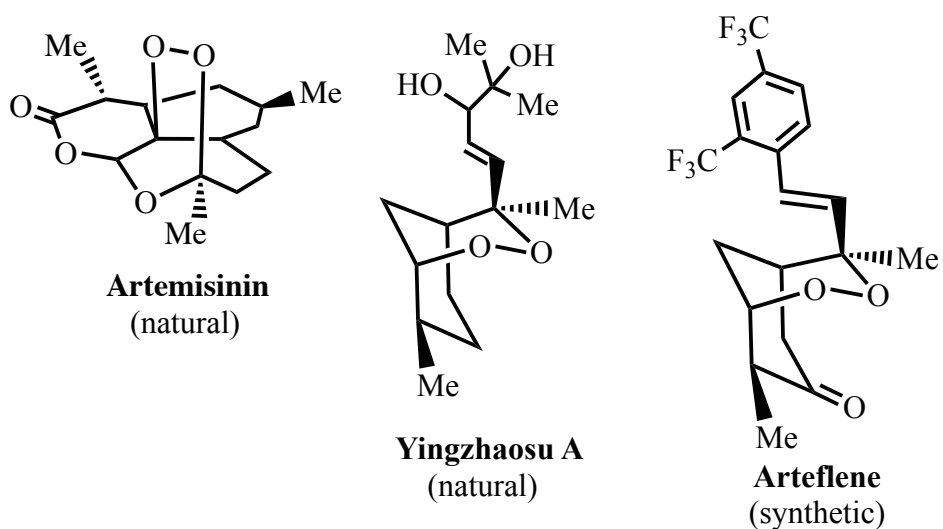
*新潟大学教育学部化学教室：Department of Chemistry, Faculty of Education, Niigata University, Niigata 950-2102, Japan.

**岡山大学大学院薬学研究科：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

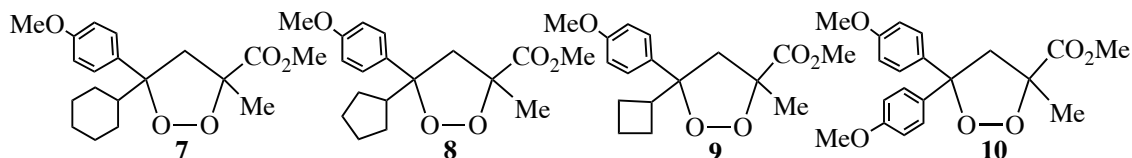
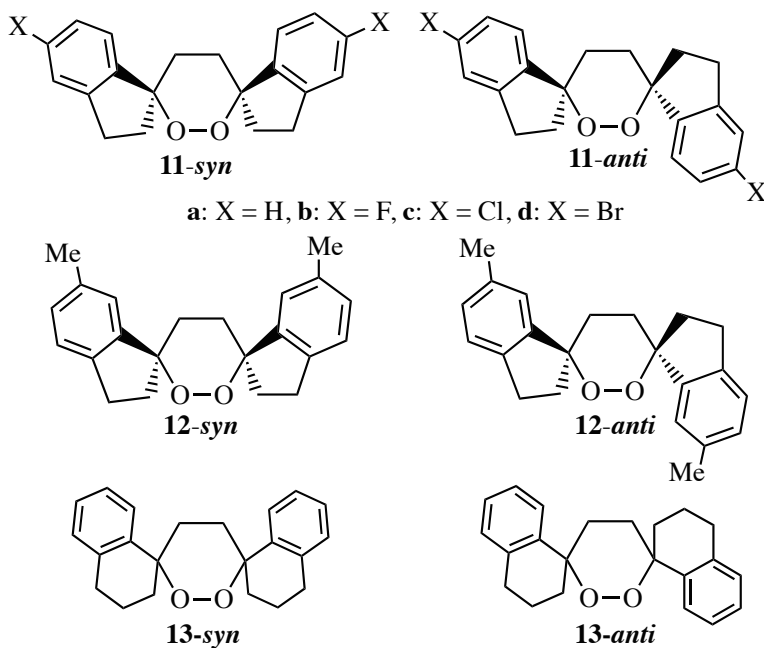


Table 1. *In vitro* antimalarial activity of 3-carbomethoxy-5-cycloalkyl-3-methyl-5-(*p*-methoxyphenyl)-1,2-dioxolanes **7-9** against *P. falciparum* (FCR-3 strain) and cytotoxicity against FM3A cells

compound	EC ₅₀ (nM)		Selectivity ^c
	<i>P. falciparum</i> ^a	FM3A ^b	
7a-syn	540	3800	7
7a-anti	190	4800	25
8a-syn	820	4600	5
8a-anti	680	7000	10
9a-syn	620	2000	3
9a-anti	670	54000	81
10	16000	16000	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*).

Scheme 4

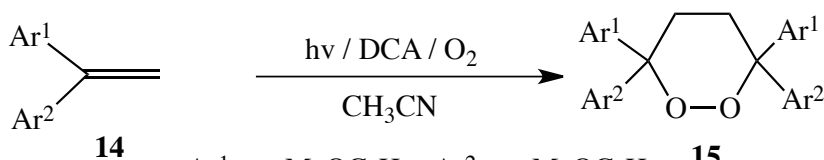


2. 本論

Gollnick らは、1,1-ジアリールエチレン **14** と電子移動型光増感剤 9,10-ジシアノアントラセン (DCA) のアセトニトリル溶液を酸素存在下で光照射することにより、1,1-ジアリールエチレン **14** のラジカルカチオンが発生し、それが中性の **14** と head-to-head 型の二量体を形成しながら酸素分子を取り込んだ 3,3,6,6-テトラアリール-1,2-ジオキサン **15** が生成することを報告している (Scheme 5) [4]。一方、我々は、電子移動反応による 1,2-ジオキサン類の合成や分解機構[5]、さらにはその抗マラリア活性に興味があり、トリフェニルピリウム塩 (TPPBF₄, TPPC10₄) による 1,1-ジアリールエチレン **14** の光電子移動酸素化反応を研究し、種々の 1,2-ジオキサン **16** を合成している (Scheme 6)。単一の 1,1-ジアリールエチレン **14** を基質に用いると、3,6 位に同じアリール基を持つ 1,2-ジオキサン **15** が合成できるが (ホモカップリング), 異なる 2 種の 1,1-ジアリールエチレン **14** を基質にするとクロスカップリングも誘起され、3 位と 6 位に異なるアリール基を持つ 1,2-ジオキサン **16** を合成することが可能である。

このようにして合成した 3,3,6,6-テトラアリール-1,2-ジオキサン **16** について抗マラリア活性と細胞毒性を測定したところ、Table 2 のような結果が得られた。1,2-ジオキサン **16a-d**, **16g** に弱い抗マラリア活性が見られたが、選択毒性比が 1-6 程度と低い抗マラリア剤候補にはならないことがわかった。

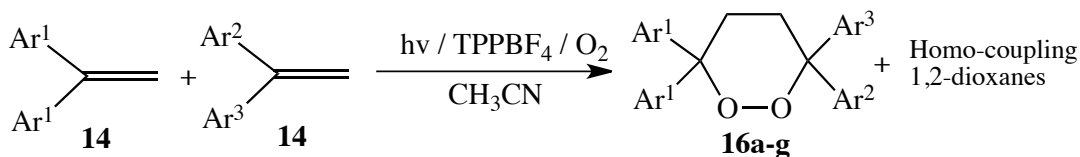
Scheme 5



- 14** **15**
- a:** Ar¹ = *p*-MeOC₆H₄, Ar² = *p*-MeOC₆H₄
b: Ar¹ = *p*-MeOC₆H₄, Ar² = *p*-MeC₆H₄
c: Ar¹ = *p*-MeOC₆H₄, Ar² = Ph
d: Ar¹ = *p*-MeC₆H₄, Ar² = *p*-MeC₆H₄
e: Ar¹ = Ph, Ar² = Ph

DCA: 9,10-dicyanoanthracene

Scheme 6



- 16a:** Ar¹ = *p*-MeOC₆H₄, Ar² = *p*-MeOC₆H₄, Ar³ = *p*-MeOC₆H₄
16b: Ar¹ = *p*-MeOC₆H₄, Ar² = *p*-MeC₆H₄, Ar³ = *p*-MeC₆H₄
16c: Ar¹ = *p*-MeOC₆H₄, Ar² = *p*-MeOC₆H₄, Ar³ = Ph
16d: Ar¹ = *p*-MeOC₆H₄, Ar² = Ph, Ar³ = Ph
16e: Ar¹ = *p*-MeC₆H₄, Ar² = *p*-MeC₆H₄, Ar³ = *p*-MeC₆H₄
16f: Ar¹ = Ph, Ar² = Ph, Ar³ = Ph
16g: Ar¹ = *p*-FC₆H₄, Ar² = *p*-FC₆H₄, Ar³ = *p*-FC₆H₄

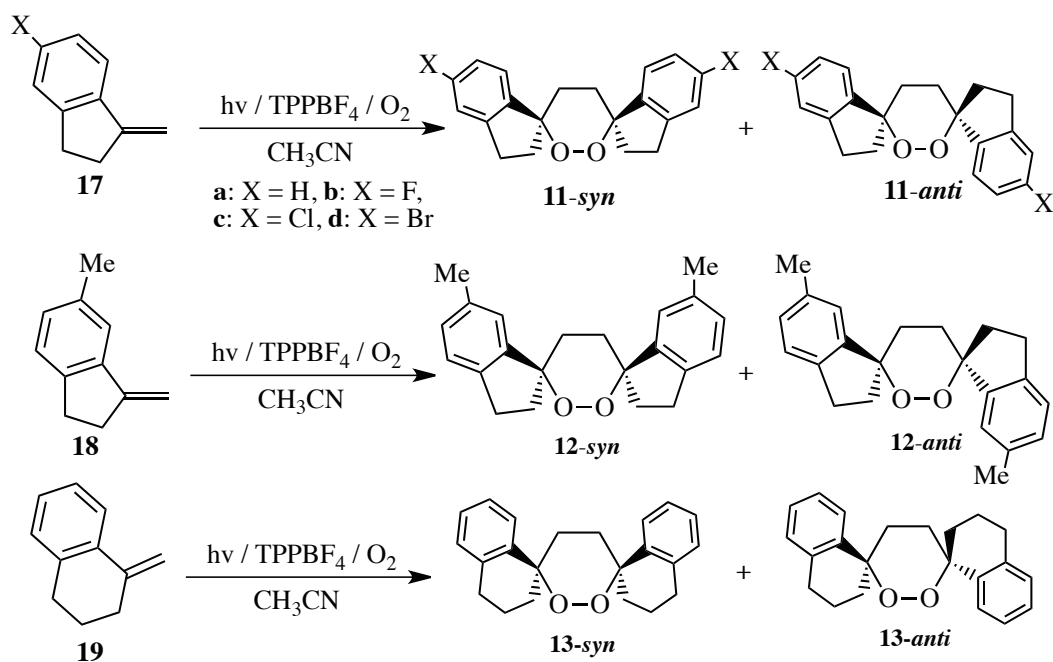
TPPBF₄: 2,4,6-triphenylpyrilium tetrafluoroborate

Table 2. *In vitro* antimalarial activity of 3,3,6,6-tetraaryl-1,2-dioxanes **16** against *P. falciparum* (FCR-3 strain) and cytotoxicity against FM3A cells

compound	EC ₅₀ (nM)		Selectivity ^c
	<i>P. falciparum</i> ^a	FM3A ^b	
16a	2500	14000	6
16b	3000	10000	3
16c	2700	10000	4
16d	5200	17000	3
16e	13000	13000	1
16f	15000	15000	1
16g	1800	1800	1
Artemisinin	10	10000	1000
Chloroquine	18	32000	1780

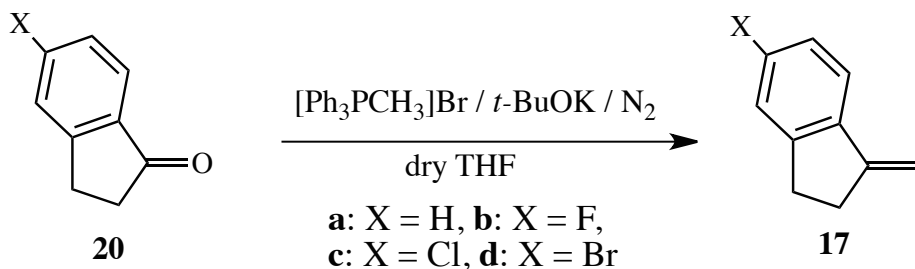
^aChloroquine-sensitive (FCR-strain). ^bMouse mammary tumor FM3A cells in culture as a control for mammalian cell cytotoxicity. ^cSelectivity = (EC₅₀ value for FM3A)/(EC₅₀ value for *P. falciparum*).

一方、単環式五員環状過酸化合物 **7-9** がヘムモデル (Fe(II)) との反応でシクロアルキルラジカルを遊離して抗マラリア活性を示すことから、アリールエチレン **17-19** のような 1 位にアリール基とアルキル基をスピロ型に持つエチレン類を前駆体にして 1,2-ジオキサン **11-13** が合成できれば、光電子移動酸素化反応の活用と 1,2-ジオキサン **11-13** からのアルキルラジカル (非遊離型) の発生が同時に実現できると考えた (Scheme 7)。以下、1,2-ジオキサン **11-13** の光電子移動酸素化反応による合成と抗マラリア活性評価について述べる。

Scheme 7

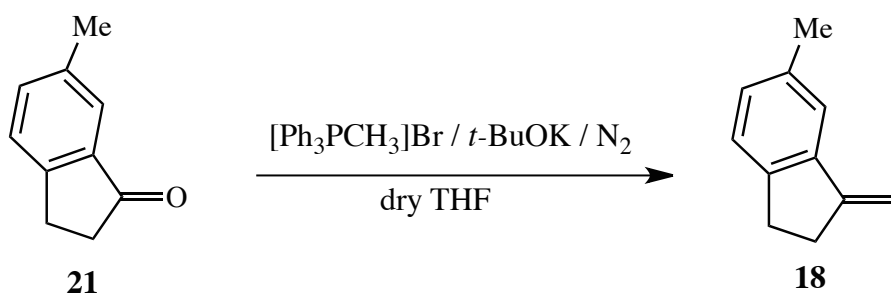
2-1. 1-メチレンインダン 17, 18 および 1-メチレン-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン 19 の合成

市販のインダノン誘導体 **20**, **21** および 3, 4-ジヒドロ-2*H*-ナフタレン-1-オン **22** を出発物質に利用して, これにメチルトリフェニルホスホニウムブロミドと *t*-ブトキシカリウムから調整した Wittig 試薬を室温で 2-3 時間反応させることにより, 82-97% の高収率で目的とするオレフィン類 **17-19** を合成することができた (Table 3-5)。

Table 3. Synthesis of 1-methyleneindanes **17**

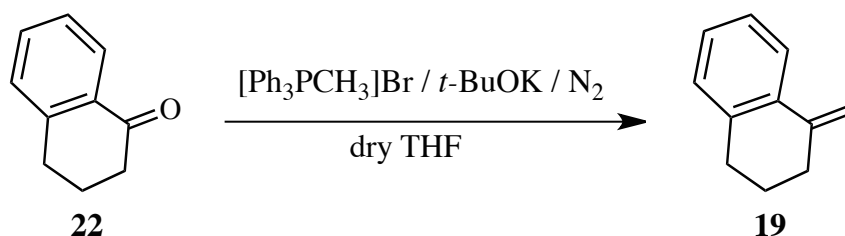
Substrate	$\text{[Ph}_3\text{PCH}_3\text{]Br / } t\text{-BuOK}$	Reaction time (hrs)	Yield of 17 (%) ^a
20a / 5.0 mmol	7.88 mmol / 7.50 mmol	3	82
20b / 5.0 mmol	7.88 mmol / 7.50 mmol	2	84
20c / 5.0 mmol	7.88 mmol / 7.50 mmol	3	90
20d / 4.5 mmol	7.08 mmol / 6.75 mmol	2	83

^aIsolated yield by SiO_2 column chromatography.

Table 4. Synthesis of 6-methyl-1-methyleneindane **18**

Substrate	$\text{[Ph}_3\text{PCH}_3\text{]Br / } t\text{-BuOK}$	Reaction time (hrs)	Yield of 18 (%) ^a
21 / 5.0 mmol	7.88 mmol / 7.50 mmol	2	97

^aIsolated yield by SiO_2 column chromatography.

**Table 5.** Synthesis of 1-methylene-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene **19**

Substrate	$[\text{Ph}_3\text{PCH}_3]\text{Br} / t\text{-BuOK}$	Reaction time (hrs)	Yield of 19 (%) ^a
22 / 5.0 mmol	7.88 mmol / 7.50 mmol	2	91

^aIsolated yield by SiO_2 column chromatography.

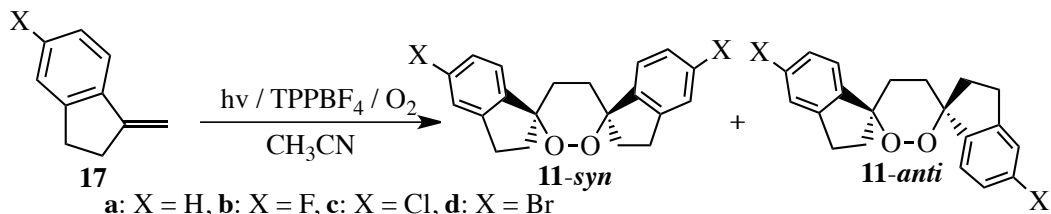
2-2. 3,6-ジスピロ-1,2-ジオキサン **11-13** の合成と光電子移動酸化反応の機構

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** で合成した種々のオレフィン **17-19** の酸化電位を測定したところ、**17** は 1.57-1.67 V (vs. SCE), **18** は 1.43 V (vs. SCE), **19** は 1.69 V (vs. SCE) で電子供与体としては十分低い酸化電位を示した。トリフェニルピリリウムテトラフルオロボレート (TPPBF_4) の光励起状態で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、オレフィン **17-19** と光励起状態の TPPBF_4 との一電子移動反応が容易に進行することがわかった。

次に、オレフィン **17-19** とピリリウム塩 (TPPBF_4) との光酸化反応について、光照射時間や溶媒などの条件検討を行ったところ、オレフィン **17-18** に対しては、2 kW キセノンランプによる光照射時間は 5-20 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-ジオキサン **11-12** が最も収率良く生成する条件と単離収率を **Table 6-7** に示した。オレフィン **17-18** とピリリウム塩で 10-20 分間の光反応を実施すると、目的とする 1,2-ジオキサン **11-12** が 50-67% の収率で生成することがわかった。これに対して補助増感剤としてビフェニルを添加して光反応を実施すると、光照射時間は 5-10 分間に短縮し、1,2-ジオキサン **11-12** の収率も 72-83% まで向上することがわかった。ビフェニルの添加が光電子移動によって生成するオレフィンラジカルカチオンの生成を促進し、結果的に光照射 (反応) 時間の短縮につながっている。生成した 1,2-ジオキサン **11-12** に関して、*syn* 体と *anti* 体の生成比は、およそ 42:58 から 76:24 程度で **11a** 以外は *syn* 体の生成が優勢であった。

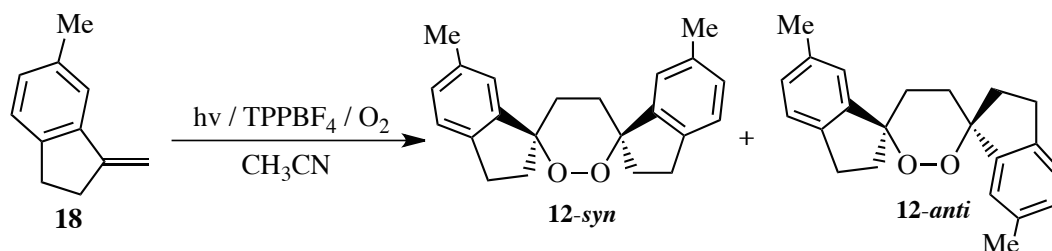
これに対して、オレフィン **19** の光反応では、ピリリウム塩 (ビフェニルを添加しない) のみの場合には、オレフィン **19** の完全な消失に対する光照射時間は 20 分間必要であり、その時の 1,2-ジオキサン **13** の収率は 26% (*syn* : *anti* = 62 : 38) であった。一方、補助増感剤としてビフェニルを添加した場合には、光照射時間が 11 分間と短縮され、1,2-ジオキサン **13** の収率が 35% (*syn* : *anti* = 63 : 37) まで増加した (**Table 8**)。ビフェニルの添加によって光照射 (反応) 時間の短縮と 1,2-ジオキサン **13** の収率向上が観測された。しかし、1,2-ジオキサン **13** では、3,6 位のスピロ環のサイズアップ (5 員環→6 員環) により立体障害が大きくなり、ジオキサン環の形成に不利に働くため **13** の収率は **11** や **12** に比べ低下したと考えられる。

以上のことから、1,2-ジオキサン **11-13** を収率良く合成するための条件は、基質オレフィン **17-19** の 3 倍モル量のビフェニル (補助増感剤) とオレフィン **17-19** の 10%モル量のピリリウム塩 (光増感剤) を触媒にして乾燥アセトニトリル中 (溶媒量は少なめに溶液濃度を上げて分子間反応を促進) で光反応を実施するのが最良であることがわかった。

**Table 6.** Synthesis of 3,6-dispiro-1,2-dioxanes **11**

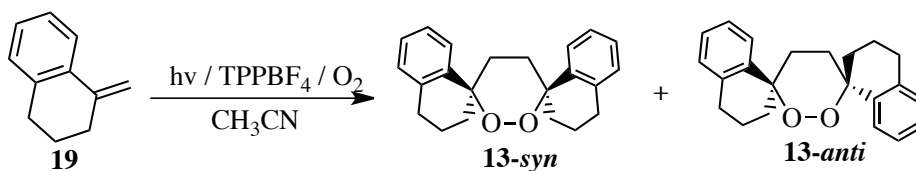
Run ^a	Substrate	Conditions	Irradiation time / min	Yield of 11 / % ^b
				(11-syn : 11-anti)
1	17a	TPPBF ₄	10	50 (52 : 48)
2	17a	TPPBF ₄ / Biphenyl	7	76 (42 : 58)
3	17b	TPPBF ₄	13	61 (75 : 25)
4	17b	TPPBF ₄ / Biphenyl	9	72 (49 : 51)
5	17c	TPPBF ₄	12	67 (75 : 25)
6	17c	TPPBF ₄ / Biphenyl	7	82 (66 : 34)
7	17d	TPPBF ₄	13	63 (76 : 24)
8	17d	TPPBF ₄ / Biphenyl	10	83 (73 : 27)

^a**17** = 0.50 mmol, 2,4,6-triphenylpyrylium tetrafluoroborate (TPPBF₄) = 0.05 mmol, biphenyl = 1.50 mmol, dry CH₃CN = 10 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 3,6-dispiro-1,2-dioxanes **12**

Run ^a	Substrate	Conditions	Irradiation time / min	Yield of 12 / % ^b
				(12-syn : 12-anti)
1	18	TPPBF ₄	20	59 (63 : 37)
2	18	TPPBF ₄ / Biphenyl	5	72 (72 : 28)

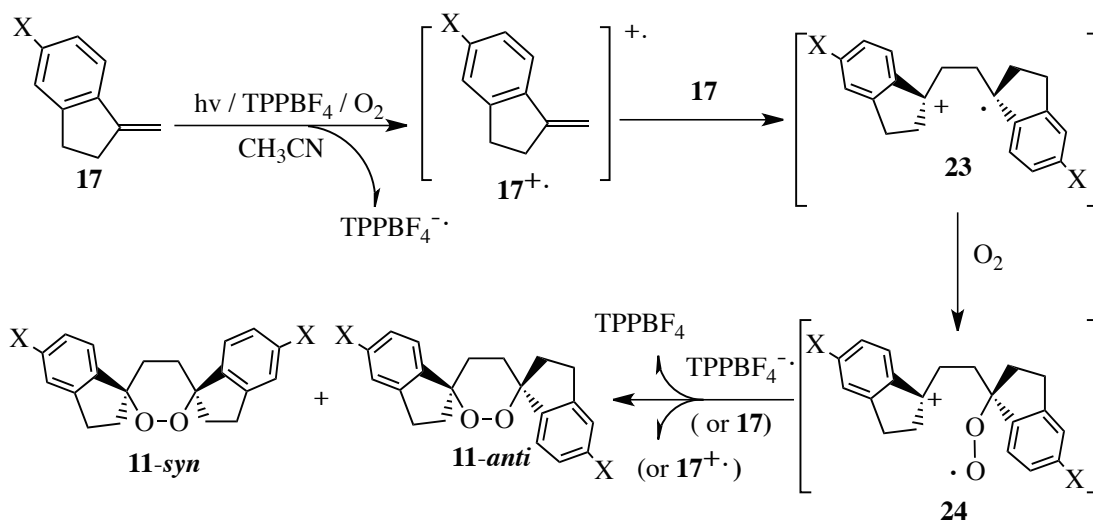
^a**18** = 0.50 mmol, 2,4,6-triphenylpyrylium tetrafluoroborate (TPPBF₄) = 0.05 mmol, biphenyl = 1.50 mmol, dry CH₃CN = 10 mL; 20°C; Irradiated by a 2 kW Xe lamp, λ > 360 nm (Toshiba L-39 filter); 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (0.10 mmol) was added after the reaction. ^bIsolated yield by silica gel TLC.

**Table 8.** Synthesis of 3,6-dispiro-1,2-dioxanes **13**

Run ^a	Substrate	Conditions	Irradiation time / min	Yield of 13 / % ^b
				(13-syn : 13-anti)
1	19	TPPBF ₄	28	26 (62 : 38)
2	19	TPPBF ₄ / Biphenyl	11	35 (63 : 37)

^a**19** = 0.50 mmol, 2,4,6-triphenylpyrylium tetrafluoroborate (TPPBF₄) = 0.05 mmol, biphenyl = 1.50 mmol, dry CH₃CN = 10 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.

オレフィン **17** を例にして、この光電子移動酸化反応の機構を **Scheme 8** 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) がオレフィン **17** を一電子酸化してオレフィンラジカルカチオン (**17⁺**) を生成する。このラジカルカチオン中間体 (**17⁺**) は中性のオレフィン **17** と head-to-head で二量体ラジカルカチオン **23** を形成し、三重項酸素と反応してペルオキシラジカルカチオン **24** になった後、ピリリウム塩の還元体 (TPPBF₄⁻) もしくは中性のオレフィン **17** によって一電子還元されて閉環する。この時、二量体ラジカルカチオン **23** 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-ジオキサン **11** は *syn* 体と *anti* 体を同時に生成する。**11** の場合には、スピロに置換しているベンゼン環と五員環で置換基の嵩高さに差がないため *syn* 体と *anti* 体が同時に生成してくるものと考えられる。ビフェニルの添加効果は、光励起状態のピリリウム塩に対してオレフィン **17** だけでなくビフェニルも一電子酸化を受けてビフェニルラジカルカチオンを生成し、それがオレフィン **17** を一電子酸化してラジカルカチオン中間体 (**17⁺**) を生成するため、トータルで生成するオレフィンラジカルカチオン (**17⁺**) の濃度が上昇することにある。結果的にオレフィン **17** の消費が促進され、光照射時間が短縮し、生成した 1,2-ジオキサラン **11** の二次的分解も防げるため **11** の収率が向上する。

Scheme 8

2-3. 3,6-ジスピロ-1,2-ジオキササン 11-13 の抗マラリア活性と細胞毒性

これまで合成した1,2-ジオキササン 11-13 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*) を計算して評価した (Table 9)。

Table 9. *In vitro* antimalarial activity of 3,6-dispiro-1,2-dioxanes 11-13 against *P. falciparum* (FCR-3 strain) and cytotoxicity against FM3A cells

compound	EC ₅₀ (nM)		Selectivity ^c
	<i>P. falciparum</i> ^a	FM3A ^b	
11a-syn	51	3000	59
11a-anti	80	3100	39
11b-syn	246	1800	7
11b-anti	48	1000	21
11c-syn	150	9000	60
11c-anti	385	9100	24
11d-syn	280	1400	5
11d-anti	205	1000	5
12-syn	240	1000	4
12-anti	64	1200	24
13-syn	790	1000	1.3
13-anti	2200	1000	0.5

^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*).

その結果, スピロ5員環置換型1,2-ジオキササン 11 および 12 は, すべての誘導体が 48-385 nM という高い抗マラリア活性を持つことがわかった。特に, 11a-syn, 11a-anti, 11b-anti, 12-anti は, それぞれ 51, 80, 48, 64 nM という非常に強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 1000-9100 nM で弱い毒性を示した。抗マラリア活性と細胞毒性から算出した選択毒性比は, 4-60 であった。syn 体と anti 体間で活性および毒性に規則性は見られなかった。細胞毒性比から見ると, 11a-syn, 11a-anti, 11b-anti, 11c-syn, 11c-anti, 12-anti が比較的良い数値を示した。フェニル基上の置換基では, 11a(H), 11b(F), 12(Me) が, ハロゲン原子を持つ 11c(Cl), 11d(Br) よりも抗マラリア活性が高いことがわかったが, 選択毒性比の側面から見れば, 11c(Cl) は比較的大きな選択毒性比を示した。

一方, スピロ6員環置換型1,2-ジオキササン 13 は, 抗マラリア活性が 790-2200 で比較的弱い活性を示し, 細胞毒性も 1000 nM で弱い毒性を示した。選択毒性比は, ほぼ1程度であった。13 は, スピロ5員環置換型1,2-ジオキササン 11 および 12 に比較して抗マラリア活性が低く, 選択毒性比も小さいということが判明した。3,6位に導入すべきスピロ置換基は6員環よりも5員環の方が良いことを示している。スピロ5員環置換型1,2-ジオキササン 11 (11d以外) および 12 は2桁の選択毒性比を持っているので, 抗マラリア剤開発のためのリード化合物になると考えている。

3. 実験の部

3-1 1-メチレンインダン誘導体 17 の合成 (Wittig 反応)

(1) 1-メチレンインダン 17a の合成 (Wittig 反応)

滴下ロートと三方コックを取り付けた 200 mL 三ツ口丸底フラスコに攪拌子(全長 3.0 cm, 直径 0.8 cm), メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (2.8705 g, 7.88 mmol: 和光純薬, 純度 98%), カリウム-*t*-ブトキシド (900.1 mg, 7.50 mmol: 和光純薬, 純度 85%) を入れ, 滴下ロートにはインダノン **20a** (667.5 mg, 5.0 mmol: 和光純薬, 純度 99%) を入れ, 反応系内を窒素置換した。三ツ口丸底フラスコに乾燥 THF (50 mL) を注射器で加え, 室温で 10 分間攪拌し, 黄色のリンイリドを調整した。滴下ロートからインダノン **20a** の THF 溶液 (20 mL) を滴下し, 室温で 3 時間攪拌した。水 (50 mL) を加えて反応を終結させた後, 500 mL 分液ロートに反応溶液を移し, エーテル (100 mL) を加えて抽出した。水相をさらにエーテル (50 mL x 2 回) した後, まとめたエーテル相を水 (50 mL x 2 回), 塩化アンモニウム水溶液 (50 mL), 飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。エーテル相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, エーテルを留去して 1-メチレンインダン **17a** を含む粗生成物を得た。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (全長 47 cm, 直径 3.5 cm のカラム管に 30 cm の高さまでワコーゲル C-200 を充填したもの) を用いて精製した。ジクロロメタン:ヘキサン=1:10 の混合溶媒で溶出して, Fr2-5 に 1-メチレンインダン **17a** (無色油状物, 534.2 mg, 収率 82%) を得た。

(2) 5-フルオロ-1-メチレンインダン **17b** の合成 (Wittig 反応)

滴下ロートと三方コックを取り付けた 200 mL 三ツ口丸底フラスコに攪拌子(全長 3.0 cm, 直径 0.8 cm), メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (2.8705 g, 7.88 mmol: 和光純薬, 純度 98%), カリウム-*t*-ブトキシド (900.1 mg, 7.50 mmol: 和光純薬, 純度 85%) を入れ, 滴下ロートには 5-フルオロインダノン **20b** (782.1 mg, 5.0 mmol: 東京化成, 純度 96%) を入れ, 反応系内を窒素置換した。三ツ口丸底フラスコに乾燥 THF (50 mL) を注射器で加え, 室温で 10 分間攪拌し, 黄色のリンイリドを調整した。滴下ロートから 5-フルオロインダノン **20b** の THF 溶液 (20 mL) を滴下し, 室温で 2 時間攪拌した。水 (100 mL) を加えて反応を終結させた後, 500 mL 分液ロートに反応溶液を移し, エーテル (100 mL) を加えて抽出した。水相をさらにエーテル (50 mL x 2 回) した後, まとめたエーテル相を水 (50 mL x 2 回), 塩化アンモニウム水溶液 (50 mL), 飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。エーテル相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, エーテルを留去して 5-フルオロ-1-メチレンインダン **17b** を含む粗生成物を得た。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (全長 47 cm, 直径 3.5 cm のカラム管に 30 cm の高さまでワコーゲル C-200 を充填したもの) を用いて精製した。ジクロロメタン:ヘキサン=1:10 の混合溶媒で溶出して, Fr2-7 に 5-フルオロ-1-メチレンインダン **17b** (無色油状物, 618.9 mg, 収率 84%) を得た。

(3) 5-クロロ-1-メチレンインダン **17c** の合成 (Wittig 反応)

滴下ロートと三方コックを取り付けた 200 mL 三ツ口丸底フラスコに攪拌子(全長 3.0 cm, 直径 0.8 cm), メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (2.8705 g, 7.88 mmol: 和光純薬, 純度 98%), カリウム-*t*-ブトキシド (900.1 mg, 7.50 mmol: 和光純薬, 純度 85%) を入れ, 滴下ロートには 5-クロロインダノン **20c** (858.8 mg, 5.0 mmol: 東京化成, 純度 97%) を入れ, 反応系内を窒素置換した。三ツ口丸底フラスコに乾燥 THF (50 mL) を注射器で加え, 室温で 10 分間攪拌し, 黄色のリンイリドを調整した。滴下ロートから 5-クロロインダノン **20c** の THF 溶液 (20 mL) を滴下し, 室温で 3 時間攪拌した。水 (100 mL) を加えて反応を終結させた後, 500 mL 分液ロートに反応溶液を移し, エーテル (100 mL) を加えて抽出した。水相をさらにエーテル (50 mL x 2 回) した後, まとめたエーテル相を水 (50 mL x 2 回), 塩化アンモニウム水溶液 (50 mL), 飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。エーテル相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, エーテルを留去して 5-クロロ-1-メチレンインダン **17c** を含む粗生成物を得た。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (全長 47 cm, 直径 3.5 cm のカラム管に 30 cm の高さまでワコーゲル C-200 を充填したもの) を用いて精製した。ジクロロメタン:ヘキサン=1:10 の混合溶媒で溶出して, Fr3-7 に 5-クロロ-1-メチレンインダン **17c** (無色油状物, 740.2 mg, 収率 90%) を得た。

(4) 5-ブロモ-1-メチレンインダン **17d** の合成 (Wittig 反応)

滴下ロートと三方コックを取り付けた 200 mL 三ツ口丸底フラスコに攪拌子(全長 3.0 cm, 直径 0.8 cm), メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (2.583 g, 7.09 mmol: 和光純薬, 純度 98%), カリウム-*t*-ブトキシド (891.1 mg, 6.75 mmol: 和光純薬, 純度 85%) を入れ, 滴下ロートには 5-ブロモインダノン **20d** (969.2 mg, 4.5 mmol: 東京化成, 純度 98%) を入れ, 反応系内を窒素置換した。三ツ口丸底フラスコに乾燥 THF (30 mL) を注射器で加え, 室温で 10 分間攪拌し, 黄色のリンイリドを調整した。滴下ロートから 5-

ブロモインダノン **20d** の THF 溶液 (20 mL) を滴下し、室温で2時間攪拌した。水 (100 mL) を加えて反応を終結させた後、500 mL 分液ロートに反応溶液を移し、エーテル (100 mL) を加えて抽出した。水相をさらにエーテル (50 mL x 2回) した後、まとめたエーテル相を水 (50 mL x 2回)、塩化アンモニウム水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。エーテル相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エーテルを留去して5-ブロモ-1-メチレンインダノン **17d** を含む粗生成物を得た。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (全長 47 cm, 直径 3.5 cm のカラム管に 30 cm の高さまでワコーゲル C-200 を充填したもの) を用いて精製した。ジクロロメタン:ヘキサン=1:10 の混合溶媒で溶出して、Fr2-7 に5-ブロモ-1-メチレンインダノン **17d** (無色油状物, 779.3 mg, 収率 83%) を得た。

(5) 6-メチル-1-メチレンインダノン **18** の合成 (Wittig 反応)

滴下ロートと三方コックを取り付けた 200 mL 三ツ口丸底フラスコに攪拌子 (全長 3.0 cm, 直径 0.8 cm), メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (2.9871 g, 7.88 mmol: 和光純薬, 純度 98%), カリウム-*t*-ブトキシド (990.1 mg, 7.5 mmol: 和光純薬, 純度 85%) を入れ、滴下ロートには6-メチル-1-インダノン **21** (745.9 mg, 5.0 mmol: 東京化成, 純度 98%) を入れ、反応系内を窒素置換した。三ツ口丸底フラスコに乾燥 THF (30 mL) を注射器で加え、室温で10分間攪拌し、黄色のリンイリドを調整した。滴下ロートから6-メチル-1-インダノン **21** の THF 溶液 (20 mL) を滴下し、室温で2時間攪拌した。水 (100 mL) を加えて反応を終結させた後、500 mL 分液ロートに反応溶液を移し、エーテル (100 mL) を加えて抽出した。水相をさらにエーテル (50 mL x 2回) した後、まとめたエーテル相を水 (50 mL x 2回)、塩化アンモニウム水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。エーテル相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エーテルを留去して6-メチル-1-インダノン **18** を含む粗生成物を得た。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (全長 47 cm, 直径 3.5 cm のカラム管に 30 cm の高さまでワコーゲル C-200 を充填したもの) を用いて精製した。ジクロロメタン:ヘキサン=1:10 の混合溶媒で溶出して、Fr2-7 に6-メチル-1-メチレンインダノン **18** (無色油状物, 699.7 mg, 収率 97%) を得た。

(6) 1-メチレン-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン **19** の合成 (Wittig 反応)

滴下ロートと三方コックを取り付けた 200 mL 三ツ口丸底フラスコに攪拌子 (全長 3.0 cm, 直径 0.8 cm), メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (2.8705 g, 7.88 mmol: 和光純薬, 純度 98%), カリウム-*t*-ブトキシド (900.1 mg, 7.50 mmol: 和光純薬, 純度 85%) を入れ、滴下ロートには α -テトラロン **22** (745.9 mg, 5.0 mmol: 東京化成, 純度 98%) を入れ、反応系内を窒素置換した。三ツ口丸底フラスコに乾燥 THF (30 mL) を注射器で加え、室温で10分間攪拌し、黄色のリンイリドを調整した。滴下ロートからインダノン **20a** の THF 溶液 (20 mL) を滴下し、室温で2時間攪拌した。水 (50 mL) を加えて反応を終結させた後、500 mL 分液ロートに反応溶液を移し、エーテル (100 mL) を加えて抽出した。水相をさらにエーテル (50 mL x 2回) した後、まとめたエーテル相を水 (50 mL x 2回)、塩化アンモニウム水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。エーテル相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エーテルを留去して1-メチレン-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン **19** を含む粗生成物を得た。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー (全長 47 cm, 直径 3.5 cm のカラム管に 30 cm の高さまでワコーゲル C-200 を充填したもの) を用いて精製した。ジクロロメタン:ヘキサン=1:10 の混合溶媒で溶出して、Fr2-5 に1-メチレン-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン **19** (無色油状物, 654.8 mg, 収率 91%) を得た。

3-2 3,6-ジスピロ-1,2-ジオキサン **11-13** (*syn* および *anti*) の光電子移動酸化反応による合成

(1) ジスピロ[3,1'-インダノン-6,1'-インダノン]-1,2-ジオキサン **11a** (*syn* および *anti*) の光電子移動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-メチレンインダノン **17a** (65.10 mg, 0.50 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: 19.81 mg, 0.05 mmol), (ビフェニルを添加する場合は, 231.31 mg, 1.50 mmol) を量りとり、乾燥アセトニトリル (10 mL) を加えた。超音波洗浄機で5分間脱気した後、19-21°C の光反応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: ヘキサン) で追跡した結果, 10 分間 (ビフェニル添加の場合は 7 分間) の光照射で 1-メチレンインダン **17a** のスポットは完全に消失した。その後, 1, 4-ジアザピシクロ [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 HBF_4 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: ヘキサン=1:1 の展開溶媒を用いて, 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) 5 枚で粗生成物を分離精製したところ, ジオキサン **11a-syn** 体 ($R_f = 0.65$, 収率 26%) とジオキサン **11a-anti** 体 ($R_f = 0.58$, 収率 24%) が得られた (ビフェニル添加の場合は, **11a-syn** 体 ($R_f = 0.65$, 収率 44%) と **11a-anti** 体 ($R_f = 0.58$, 収率 32%) が得られた)。その他の生成物としてインダノン **20a** ($R_f = 0.16$, 収率 6%) を単離した。

(2) 上記(1)以外の 3, 6-ジスピロ-1, 2-ジオキソラン **11-13** (*syn* および *anti*) の合成は, 1, 2-ジオキソラン **11a** (*syn* および *anti*) の合成方法に倣って実施した。光照射時間および収率は Table 6-8 に示したとおりである。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) 5 枚を用いてジクロロメタン: ヘキサン=1:1 の展開溶媒を用いて実施した。

以下に, 光反応で合成した 1, 2-ジオキソラン **11-13** の物理データを記載した。

< **11a-syn** の物理データ: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$ [M.W. 292.3716], colorless prisms, m.p.: 155-156 °C >

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.82-2.00 (m, 2H), 2.13-2.37 (m, 2H), 2.51-2.68 (m, 2H), 2.84-2.99 (m, 2H), 2.99-3.22 (m, 4H), 7.21-7.37 (m, 6H), 7.37-7.44 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.5 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 29.60 (t, 4C), 33.79 (t, 2C), 90.49 (s, 2C), 123.79 (d, 2C), 124.99 (d, 2C), 126.33 (d, 2C), 129.46 (d, 2C), 142.43 (s, 2C), 145.72 (s, 2C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3080, 3024, 2920, 2844, 1604, 1588, 1550, 1532, 1480.

< **11a-anti** の物理データ: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$ [M.W. 292.3716], colorless prisms, m.p.: 93-94 °C >

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.98-2.21 (m, 4H), 2.51 (bs, 4H), 2.83-2.98 (m, 2H), 3.01-3.17 (m, 2H), 7.21-7.35 (m, 6H), 7.75 (bs, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.5 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 29.44 (t, 2C), 29.77 (t, 2C), 36.69 (t, 2C), 89.81 (s, 2C), 124.79 (d, 2C), 124.89 (d, 2C), 126.24 (d, 2C), 128.79 (d, 2C), 143.65 (s, 2C), 144.64 (s, 2C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3076, 3020, 2944, 2844, 1604, 1588, 1560, 1540, 1474.

< **11b-syn** の物理データ: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_2$ [M.W. 328.3525], colorless prisms, m.p.: 181-183 °C >

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.80-1.97 (m, 2H), 2.10-2.27 (m, 2H), 2.44-2.61 (m, 2H), 2.79-2.93 (m, 2H), 2.94-3.18 (m, 4H), 6.85-7.01 (m, 4H), 7.26-7.38 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.5 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 29.53 (t, 2C, $J_{\text{C-F(d)}} = 2.2$ Hz), 29.73 (t, 2C), 33.99 (t, 2C), 89.70 (s, 2C), 111.96 (d, 2C, $J_{\text{C-F(d)}} = 21.8$ Hz), 113.53 (d, 2C, $J_{\text{C-F(d)}} = 22.9$ Hz), 125.07 (d, 2C, $J_{\text{C-F(d)}} = 8.5$ Hz), 138.03 (s, 2C, $J_{\text{C-F(d)}} = 2.2$ Hz), 148.23 (s, 2C, $J_{\text{C-F(d)}} = 8.4$ Hz), 163.69 (s, 2C, $J_{\text{C-F(d)}} = 244.5$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3000, 2976, 2844, 1614, 1593, 1510, 1483, 1448.

< **11b-anti** の物理データ: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_2$ [M.W. 328.3525], colorless prisms, m.p.: 107-109 °C >

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.97-2.22 (m, 4H), 2.28-2.78 (m, 4H), 2.80-2.96 (m, 2H), 2.98-23.16 (m, 2H), 6.88-7.02 (m, 4H), 7.65 (bs, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.5 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 29.47 (t, 2C, $J_{\text{C-F(d)}} = 2.2$ Hz), 29.85 (t, 2C), 36.97 (t, 2C), 89.10 (s, 2C), 111.87 (d, 2C, $J_{\text{C-F(d)}} = 21.7$ Hz), 113.41 (d, 2C, $J_{\text{C-F(d)}} = 22.2$ Hz), 125.85 (d, 2C, $J_{\text{C-F(d)}} = \text{broadning}$), 139.28 (s, 2C, $J_{\text{C-F(d)}} = \text{broadning}$), 147.29 (s, 2C, $J_{\text{C-F(d)}} = \text{broadning}$), 163.37 (s, 2C, $J_{\text{C-F(d)}} = 244.4$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3080, 2992, 2848, 1611, 1596, 1554, 1514, 1486.

<11c-*syn*の物理データ: C₂₀H₁₈Cl₂O₂ [M.W. 361.2617], colorless plates, m.p.: 190-192 °C>

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 1.80-1.97 (m, 2H), 2.12-2.26 (m, 2H), 2.41-2.58 (m, 2H), 2.78-3.18 (m, 6H), 7.16-7.34 (m, 6H).

¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 29.44 (t, 4C), 29.58 (t, 2C), 33.85 (t, 2C), 89.90 (s, 2C), 124.87 (d, 2C), 125.27 (d, 2C), 126.70 (d, 2C), 135.33 (s, 2C), 140.84 (s, 2C), 147.55 (s, 2C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3000, 2976, 2848, 1600, 1576, 1540, 1520, 1475.

<11c-*anti*の物理データ: C₂₀H₁₈Cl₂O₂ [M.W. 361.2617], colorless prisms, m.p.: 118-119 °C>

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 1.94-2.22 (m, 4H), 2.26-2.74 (m, 4H), 2.78-2.94 (m, 2H), 2.95-3.15 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 4H), 7.59 (bs, 2H).

¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 29.33 (t, 2C), 29.66 (t, 2C), 39.66 (t, 2C), 89.26 (s, 2C), 125.19 (d, 2C), 125.71 (d, 2C), 126.59 (d, 2C), 134.68 (s, 2C), 141.99 (s, 2C), 146.70 (s, 2C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3068, 2980, 2952, 2920, 2848, 1600, 1576, 1560, 1540, 1520, 1507, 1474.

<11d-*syn*の物理データ: C₂₀H₁₈Br₂O₂ [M.W. 450.1637], colorless needles, m.p.: 219-220 °C>

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 1.79-1.98 (m, 2H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.39-2.58 (m, 2H), 2.79-3.20 (m, 6H), 7.18-7.28 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 4H).

¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 29.41 (t, 2C), 29.51 (t, 2C), 33.78 (t, 2C), 89.97 (s, 2C), 123.62 (s, 2C), 125.22 (d, 2C), 128.25 (d, 2C), 129.57 (d, 2C), 141.34 (s, 2C), 147.84 (s, 2C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3076, 2948, 2848, 1594, 1580, 1472, 1452, 1436, 1408.

<11d-*anti*の物理データ: C₂₀H₁₈Br₂O₂ [M.W. 450.1637], colorless prisms, m.p.: 140-141 °C>

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 1.95-2.20 (m, 4H), 2.22-2.64 (m, 4H), 2.80-2.94 (m, 2H), 2.95-3.15 (m, 2H), 7.30-7.44 (m, 4H), 7.53 (bs, 2H).

¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 29.27 (t, 2C), 29.55 (t, 2C), 36.62 (t, 2C), 89.28 (s, 2C), 122.94 (s, 2C), 126.04 (d, 2C), 128.14 (d, 2C), 129.42 (d, 2C), 142.43 (s, 2C), 147.00 (s, 2C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3076, 2948, 2848, 1594, 1580, 1472, 1452, 1436, 1408.

<12-*syn*の物理データ: C₂₂H₂₄O₂ [M.W. 320.4248], colorless prisms, m.p.: 183-184 °C>

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 1.79-1.94 (m, 2H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.48-2.64 (m, 2H), 2.78-2.91 (m, 2H), 2.96-3.15 (m, 4H), 7.08-7.21 (m, 6H).

¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 21.35 (q, 2C), 29.16 (t, 2C), 29.59 (t, 2C), 34.06 (t, 2C), 90.43 (s, 2C), 124.24 (d, 2C), 124.68 (d, 2C), 130.32 (s, 2C), 135.92 (d, 2C), 142.56 (s, 2C), 142.61 (s, 2C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3016, 2980, 2924, 2852, 1616, 1580, 1560, 1540, 1516, 1496, 1449, 1440.

<12-*anti*の物理データ: C₂₂H₂₄O₂ [M.W. 320.4248], colorless prisms, m.p.: 108-110 °C>

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 1.95-2.19 (m, 4H), 2.24-2.70 (m, 4H), 2.41 (s, 6H), 2.77-2.92 (m, 2H), 2.95-3.11 (m, 2H), 7.07-7.20 (m, 4H), 7.56 (bs, 2H).

¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 21.61 (q, 2C), 29.07 (t, 2C), 29.86 (t, 2C), 36.87 (t, 2C), 89.88 (s, 2C), 124.65 (d, 2C), 125.40 (d, 2C), 129.68 (d, 2C), 135.75 (s, 2C), 141.69 (s, 2C), 143.89 (s, 2C).

IR (KBr) cm⁻¹: 3024, 2968, 2924, 2848, 1614, 1583, 1560, 1540, 1494, 1455, 1435.

<13-*syn*の物理データ: C₂₂H₂₄O₂ [M.W. 320.4248], colorless prisms, m.p.: 158-160 °C>

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 1.72-1.91 (m, 4H), 1.92-2.09 (m, 2H), 2.16-2.29 (m, 2H), 2.48-2.64 (m, 2H), 2.65-2.96 (m, 2H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.19-7.34 (m, 4H), 7.58-7.70 (m, 2H).

¹³C-NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 19.60 (t, 2C), 30.42 (t, 2C), 30.60 (t, 2C), 30.66 (t, 2C), 79.22 (s, 2C), 125.99 (d,

2C), 127.23 (d, 2C), 127.89 (d, 2C), 128.92 (d, 2C), 137.70 (s, 2C), 138.59 (s, 2C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3064, 3040, 2928, 2860, 1600, 1580, 1516, 1489, 1450, 1428.

<13-*anti* の物理データ: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_2$ [M.W. 320.4248], colorless oil>

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 1.65-1.88 (m, 2H), 1.89-2.10 (m, 8H), 2.35-2.51 (m, 2H), 2.65-2.91 (m, 4H), 7.04-7.13 (m, 2H), 7.14-7.27 (m, 4H), 7.82-8.05 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.5 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 19.57 (t, 2C), 29.69 (t, 2C), 32.41 (t, 2C), 36.20 (t, 2C), 80.35 (s, 2C), 126.17 (d, 2C), 126.88 (d, 2C), 127.57 (d, 2C), 128.67 (d, 2C), 137.53 (s, 2C), 140.01 (s, 2C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3072, 3016, 2940, 2876, 1580, 1560, 1540, 1490, 1451.

4. おわりに

本研究で合成した 1,2-ジオキサン誘導体 **11-13** のうち, 3,6 位にスピロ 5 員環を持つ誘導体 **11-12** は, すべての誘導体でかなり強い抗マラリア活性があることを明らかにした。1,2-ジオキサン類は, 生体内のヘム (Fe(II)) との反応で O-O 結合の一電子還元開裂を受けてオキシラジカル中間体を生成すると考えられる。抗マラリア活性の低い 1,2-ジオキサン **16** や 3,6 位にスピロ 6 員環を持つ誘導体 **13** の場合は, オキシラジカル中間体から 1,2-ジオキサン環内の C-C 結合開裂へと続き, 抗マラリア活性の低いアルキルラジカル種が発生すると考えられる。一方, 1,2-ジオキサン誘導体 **11-12** では, オキシラジカル中間体から 3,6 位の側鎖スピロ 5 員環側へのラジカル開裂が起こり, 活性の高いアルキルラジカル種を生成すると考えられる。

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の高い単環式過酸化物 **11-12** が 2 段階という短経路で合成できることを明らかにした。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**.
- [3] M. Kamata, H. Watanabe, Y. Kitawaki, K. Sakurai, K. Yumita, J. Hayakawa, H.-S. Kim, *Bulletin of the Faculty of Education, Vol.14, No.1, Natural Sciences*, pp. 1-19, **2021**.
- [4] K. Gollnick, A. Schnatterer, G. Utschick, *J. Org. Chem.*, **1993**, **58**, 6049-6056.
- [5] M. Kamata, T. Tanaka, M. Kato, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, **37**, 8181-8184.