

# 光電子移動酸素反応を活用するスピロインダン-1,2-ジオキソラ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 antimalarial spiroindan-1,2-dioxolanes

鎌田正喜<sup>a,\*</sup>・中澤裕子<sup>a</sup>・佐藤慎吾<sup>a</sup>・滝澤麻以子<sup>a</sup>・高坂雄貴<sup>a</sup>・早川 潤<sup>a</sup>・金 恵淑<sup>b</sup>

Masaki KAMATA<sup>a,\*</sup>・Hiroko NAKAZAWA<sup>a</sup>・Shingo SATOH<sup>a</sup>・Maiko TAKIZAWA<sup>a</sup>・Yuuki KOHSAKA<sup>a</sup>・Jun HAYAKAWA<sup>a</sup>・Hye-Sook KIM<sup>b</sup>

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

**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、“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環状過酸化物 **1-3** の合成を行ってきた (Scheme 1) [2]。環状過酸化物 **1-3** は、前駆体ジエンからそれぞれ1段階という短経路で合成することが可能であり、同様な双環式環状過酸化物構造を有するアルテミシニンに匹敵する高い抗マラリア活性と選択毒性比を持つものがあることを明らかにした (Table 1)。さらに、我々は、単純な骨格構造で合成の容易な1,2-ジオキソラン **7-9** や1,2-ジオキササン **10** が高い抗マラリア活性を持つことも発見している (Scheme 2-3, Table 1)。ジオキソラン **7-9** の抗マラリア活性は、**7-9** がヘム (Fe(II)) との反応でO-O結合が開裂し、シクロアルキルラジカル種 (遊離型) を発生することに起因している [3a]。一方、ジオキササン **10** の抗マラリア活性は、ヘム (Fe(II)) との反応でO-O結合が開裂し、引きつづき側鎖のスピロ5員環が開裂してアルキルラジカル種を発生するためと考えている [3b]。

本研究では、光電子移動酸素化反応の活用と抗マラリア活性を持つ新規な単環式1,2-ジオキソラン類の開発を念頭において、スピロインダンを側鎖に持つ1,2-ジオキソラン **11** を合成するとともに、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)。

2021.10.25 受理

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

<sup>b</sup> 岡山大学大学院薬学研究科：Faculty of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, 700-8530, Japan.



**Table 1.** *In vitro* antimalarial activity of various cyclic peroxides **1-3** against *P. falciparum* (FCR-3 strain) and cytotoxicity against FM3A cells

| compound           | EC <sub>50</sub> (nM)             |                          | Selectivity <sup>c</sup> | Reference |
|--------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------|
|                    | <i>P. falciparum</i> <sup>a</sup> | FM3A <sup>b</sup>        |                          |           |
| <b>1a</b>          | 560                               | 18000 (61%) <sup>d</sup> | >32                      | [2a]      |
| <b>1b</b>          | 1000                              | 32000 (60%) <sup>d</sup> | >32                      | [2a]      |
| <b>1c</b>          | 500                               | 1700                     | 3.4                      | [2a]      |
| <b>1d</b>          | 1200                              | 18000 (88%) <sup>d</sup> | >15                      | [2a]      |
| <b>2a</b>          | 250                               | 15000                    | 60                       | [2b]      |
| <b>2b</b>          | 90                                | 27000 (59%) <sup>d</sup> | >300                     | [2b]      |
| <b>2c</b>          | 160                               | 16000 (59%) <sup>d</sup> | >100                     | [2b]      |
| <b>2d</b>          | 160                               | 16000 (83%) <sup>d</sup> | >100                     | [2b]      |
| <b>3a</b>          | 170                               | 3000                     | 18                       | [2d]      |
| <b>3b</b>          | 130                               | 1000                     | 8                        | [2d]      |
| <b>3c</b>          | 80                                | 19000 (66%) <sup>d</sup> | >238                     | [2d]      |
| <b>3d</b>          | 110                               | 10000                    | 91                       | [2d]      |
| <b>Artemisinin</b> | 7.8                               | 10000                    | 1280                     | [2a, 2b]  |

<sup>a</sup>Chloroquine-sensitive (FCR-strain). <sup>b</sup>Mouse mammary tumor FM3A cells in culture as a control for mammalian cell cytotoxicity. <sup>c</sup>Selectivity = (EC<sub>50</sub> value for FM3A)/(EC<sub>50</sub> value for *P. falciparum*).

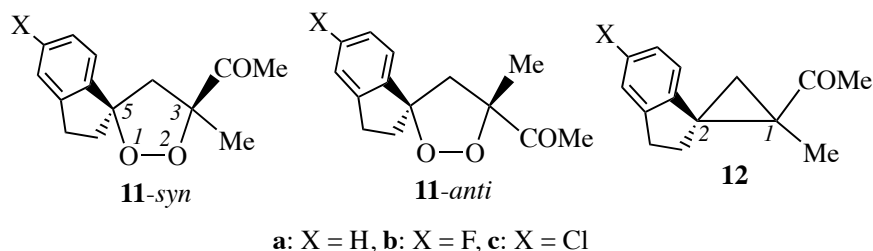
<sup>d</sup>Growth percent at the concentration indicated.

**Table 2.** *In vitro* antimalarial activity of various cyclic peroxides **7-10** against *P. falciparum* (FCR-3 strain) and cytotoxicity against FM3A cells

| compound        | EC <sub>50</sub> (nM)             |                   | Selectivity <sup>c</sup> |
|-----------------|-----------------------------------|-------------------|--------------------------|
|                 | <i>P. falciparum</i> <sup>a</sup> | FM3A <sup>b</sup> |                          |
| <b>7-syn</b>    | 540                               | 3800              | 7                        |
| <b>7-anti</b>   | 190                               | 4800              | 25                       |
| <b>8-syn</b>    | 820                               | 4600              | 6                        |
| <b>8-anti</b>   | 680                               | 7000              | 10                       |
| <b>9-syn</b>    | 620                               | 2000              | 3                        |
| <b>9-anti</b>   | 670                               | 54000             | 81                       |
| <b>10a-syn</b>  | 51                                | 3000              | 59                       |
| <b>10a-anti</b> | 80                                | 3100              | 39                       |
| <b>10b-syn</b>  | 246                               | 1800              | 7                        |
| <b>10b-anti</b> | 48                                | 1000              | 21                       |
| <b>10c-syn</b>  | 280                               | 1400              | 5                        |
| <b>10c-anti</b> | 205                               | 1000              | 1                        |

<sup>a</sup>Chloroquine-sensitive (FCR-strain). <sup>b</sup>Mouse mammary tumor FM3A cells in culture as a control for mammalian cell cytotoxicity. <sup>c</sup>Selectivity = (EC<sub>50</sub> value for FM3A)/(EC<sub>50</sub> value for *P. falciparum*).

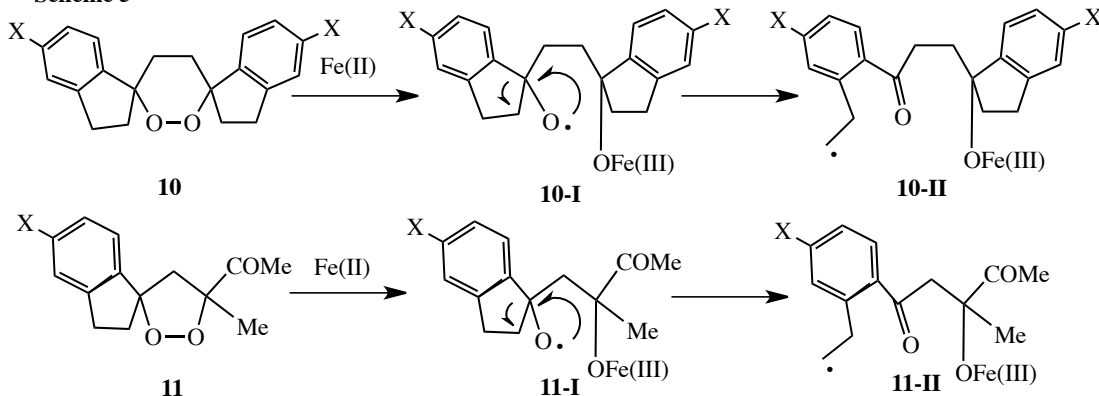
Scheme 4



## 2. 本論

先述したように3,6-ジスピロインダン-1,2-ジオキサン **10** が抗マラリア活性を示す理由は、ヘム (Fe(II)) との反応で **10** の O-O 結合が一電子還元的に開裂して1-オキシラジカル **10-I** が生成し、引き続き側鎖のスピロ 5 員環が開裂してアルキルラジカル種 **10-II** を発生するためと推定している (Scheme 5)。本研究では、5 員環状の 1,2-ジオキソラン **11** に対してもスピロインダン側鎖を導入することにより、同様なアルキルラジカル種 **11-II** が発生して高い抗マラリア活性を示すと考えた (Scheme 5)。もう一つの目的の光電子移動酸素化反応の活用という側面では、1,2-ジオキソラン **11** の合成はシクロプロパン **12** を前駆体にして光電子移動酸素化反応を実施することにより、1段階で単環式環状過酸化物の 1,2-ジオキソラン **11** を合成することができると考えた (Scheme 4)。シクロプロパンの1位にアセチ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 ラジカルをアセチル基 (電子吸引効果) とメチル基 (電子供与効果) の captodative 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スピロインダンのアリール基 (非局在化効果) とアルキル基 (電子供与効果) によって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 **11** が効率よく合成できると考えた。一方、1,2-ジオキソラン **11** にスピロインダン側鎖を導入する目的は、ヘム鉄 (Fe(II)) と **11** 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 **11-I** が生成し、それがカルボニル基を形成して 1 級アルキルラジカル種 **11-II** となり、抗マラリア活性を発現するものと期待した (Scheme 5)。

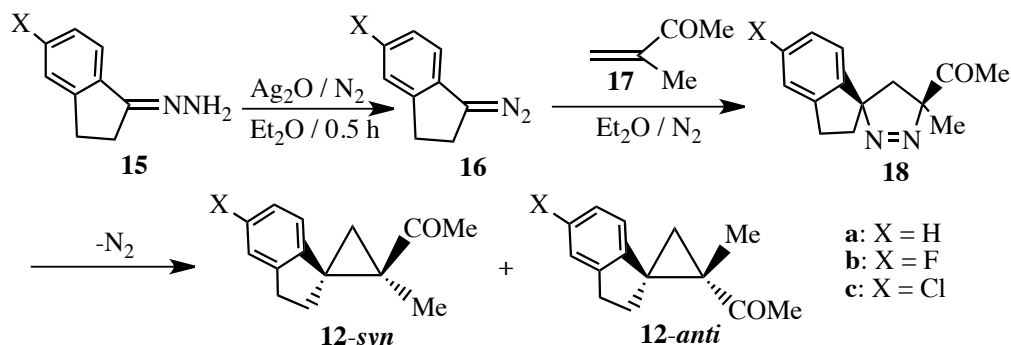
Scheme 5



### 2-1. 1-アセチル-1-メチル-スピロ[2,1'-5'-(置換インダン)]シクロプロパン **12** の合成

市販の 1-インダノン誘導体をヒドラジンと反応させると 1-インダノンヒドラゾン **15** 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ジアゾメタン **16** を得た。ジアゾメタン **16** のエーテル溶液を窒素

飽和下で 3-メチル-3-ブテン-2-オン **17** と 1,3-双極子付加反応させることにより 5 員環状ジアゾール **18** が生成したが、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 **12** 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 **12** (*syn* と *anti* の混合物) の収率を Table 3 に示した。シクロプロパン **12c** の収率が 18%程度であるため、同様な合成実験を複数回検討して収率を改善させる必要がある。他のシクロプロパン **12a-b** では収率が 41-64%であり、中程度の収率で目的とするシクロプロパン **12** が得られた。**12** は *syn* 体と *anti* 体の混合物として得られたが、カラムクロマトグラフィーや薄層クロマトグラフィーによる両者の分離が難しいので、混合物のままで次段階の光電子移動酸素化反応に使用することにした。



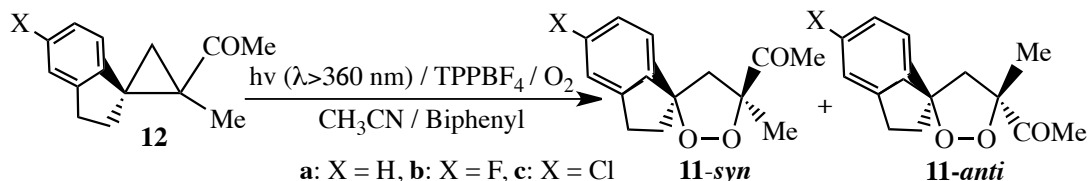
**Table 3.** Synthesis of 1-acetyl-1-methylspiro[2.1'-(5'-X-substituted-indan)]cyclopropanes **12a-c**

| Substrate <sup>a</sup> |                  | Reaction time<br>(hrs) | yield of <b>12</b> (%) <sup>a</sup> ( <i>syn</i> : <i>anti</i> ) |
|------------------------|------------------|------------------------|--|
| <b>15</b> / mmol       | <b>17</b> / mmol |                        |  |
| <b>15a</b> /10.0       | 8.0              | 4                      | 41 (39 : 61)   |
| <b>15b</b> /3.0        | 4.5              | 14                     | 64 (45 : 55)   |
| <b>15c</b> /4.8        | 3.8              | 24                     | 18 (89 : 11)   |

<sup>a</sup>Isolated yield by SiO<sub>2</sub> column chromatography.

## 2-2. 1,2-ジオキソラン **11a-c** の合成と光電子移動酸素化の反応機構

光電子移動反応を経由する酸素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 **12a-c** の酸化電位を測定したところ、1.1-1.2 V (vs. SCE in CH<sub>3</sub>CN) 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 (TPPBF<sub>4</sub>) の光励起状態での一電子酸化力が約 2.5 V (vs. SCE in CH<sub>3</sub>CN) であることを考慮すると、シクロプロパン **12a-c** と光励起状態の TPPBF<sub>4</sub> 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 **12a-c** とピリリウム塩 (TPPBF<sub>4</sub>) との光酸素化反応について、照射時間や溶媒などの条件検討を行ったところ、すべてのシクロプロパン **12a-c** で照射時間は 3-5 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 **11a-c** が最も収率良く生成する条件と単離収率を Table 4 に示した。シクロプロパン **12a-c** から目的とする 1,2-ジオキソラン **11a-c** が 65-95%の良好な収率で生成し、照射時間も 3-5 分間という短時間で済むことが確認できた。1,2-ジオキソラン **11** の *syn* 体と *anti* 体の生成比は、**11a**(H 体)では 19:81, **11b**(F 体)では 17:83, **11c**(Cl 体)では 23:77 であった。アセチル基がメチル基に比べてやや高いため、いずれの誘導体の場合も *anti* 体の生成が優先的であった。1,2-ジオキソラン **11a-c** 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容易に分離可能であった。



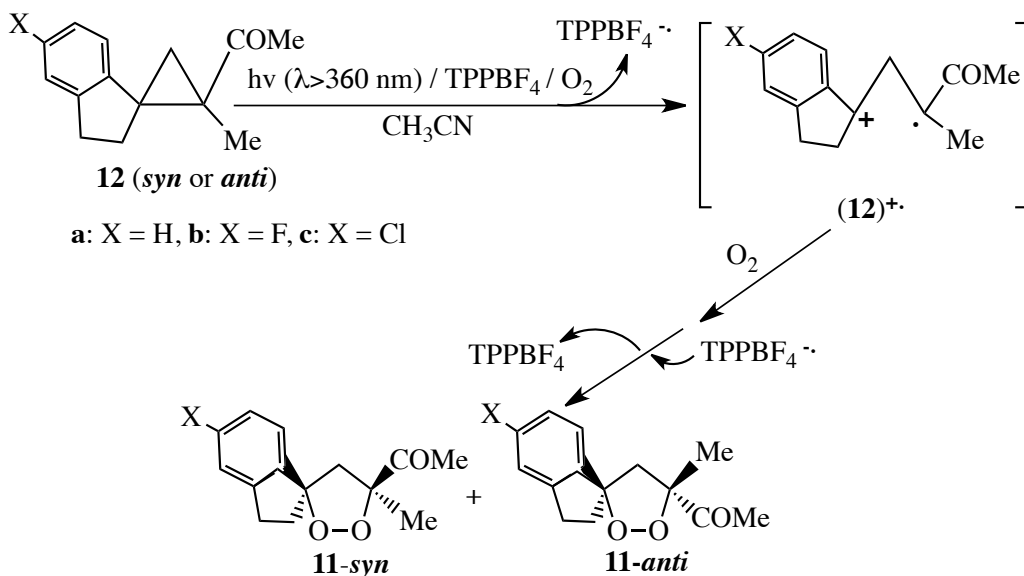
**Table 4.** Synthesis of 3-acetyl-3-methylspiro[5,1'-indan]-1,2-dioxolanes **11a-c**

| Run <sup>a</sup> | Substrate  | Irradiation time / min | Yield of <b>11</b> / % <sup>b</sup> |
|------------------|--|------------------------|-------------------------------------|
|                  |  |                        | ( <b>11-syn</b> : <b>11-anti</b> )  |
| 1                | <b>12a</b> ( <i>syn</i> : <i>anti</i> = 39 : 61) | 5                      | 65 (19 : 81)                        |
| 2                | <b>12b</b> ( <i>syn</i> : <i>anti</i> = 45 : 55) | 5                      | 80 (17 : 83)                        |
| 3                | <b>12c-syn</b>                                   | 3                      | 95 (23 : 77)                        |

<sup>a</sup>**12** = 0.20 mmol, 2,4,6-triphenylpyrylium tetrafluoroborate (TPPBF<sub>4</sub>) = 0.04 mmol, biphenyl = 0.06 mmol, dry CH<sub>3</sub>CN = 20 mL; 20°C; Irradiated by a 2 kW Xe lamp, λ > 360 nm; 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (0.10 mmol) was added after the reaction. <sup>b</sup>Isolated yield by silica gel TLC.

この光電子移動酸化反応の機構を **Scheme 6** に示した。光励起されたピリリウム塩 (TPPBF<sub>4</sub>) がシクロプロパン **12** を一電子酸化してシクロプロパンラジカルカチオン (**12**)<sup>•+</sup> を生成する。このラジカルカチオン中間体 (**12**)<sup>•+</sup> 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 (TPPBF<sub>4</sub><sup>•-</sup>) によって一電子還元されて 1,2-ジオキソラン **11** へと閉環する。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 **11** は *syn* 体と *anti* 体が同時に生成してくる。1,2-ジオキソラン **11b-c** の収率が極めて高い理由は、ラジカルカチオン中間体 (**12**)<sup>•+</sup> において炭素ラジカルが 1 位のメチル基とアセチル基の 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インダン側鎖のアリール基 (非局在化効果) とアルキル基 (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。

**Scheme 6**



2-3. 1,2-ジオキソラン **11** の抗マラリア活性と細胞毒性

このようにして合成した 1,2-ジオキソラン **11a-c** 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 5 のような結果が得られた。1,2-ジオキソラン **11a-c** の *syn* 体および *anti* 体のすべてで 75–500 nM という比較的高い抗マラリア活性が見られ、選択毒性比も 13–81 でかなり良好な数値を示した。特に **11a** (H), **11b** (F) の *syn* 体および *anti* 体は高い抗マラリア活性 (75–247 nM) と選択毒性比 (28–81) を持っており、抗マラリア活性な単環式環状過酸化物を設計する際のリード化合物になり得ることがわかった。1,2-ジオキソラン **11a-c** は、当初期待したとおり、スピロインダンを側鎖に持つ 1,2-ジオキササン **10** とかなり類似した抗マラリア活性と選択毒性比を持つことが明らかになった。

**Table 5.** *In vitro* antimalarial activity of 3-acetyl-3-methylspiro[5,1'-(X-substituted-indan)]-1,2-dioxolanes **11a-c** against *P. falciparum* (FCR-3 strain) and cytotoxicity against FM3A cells

| compound        | EC <sub>50</sub> (nM)             |                   | Selectivity <sup>c</sup> |
|-----------------|-----------------------------------|-------------------|--------------------------|
|                 | <i>P. falciparum</i> <sup>a</sup> | FM3A <sup>b</sup> |                          |
| <b>11a-syn</b>  | 75                                | 2100              | 28                       |
| <b>11a-anti</b> | 110                               | 3700              | 34                       |
| <b>11b-syn</b>  | 144                               | 9000              | 63                       |
| <b>11b-anti</b> | 247                               | 2000              | 81                       |
| <b>11c-syn</b>  | 500                               | 6700              | 13                       |
| <b>11c-anti</b> | 300                               | 4900              | 16                       |

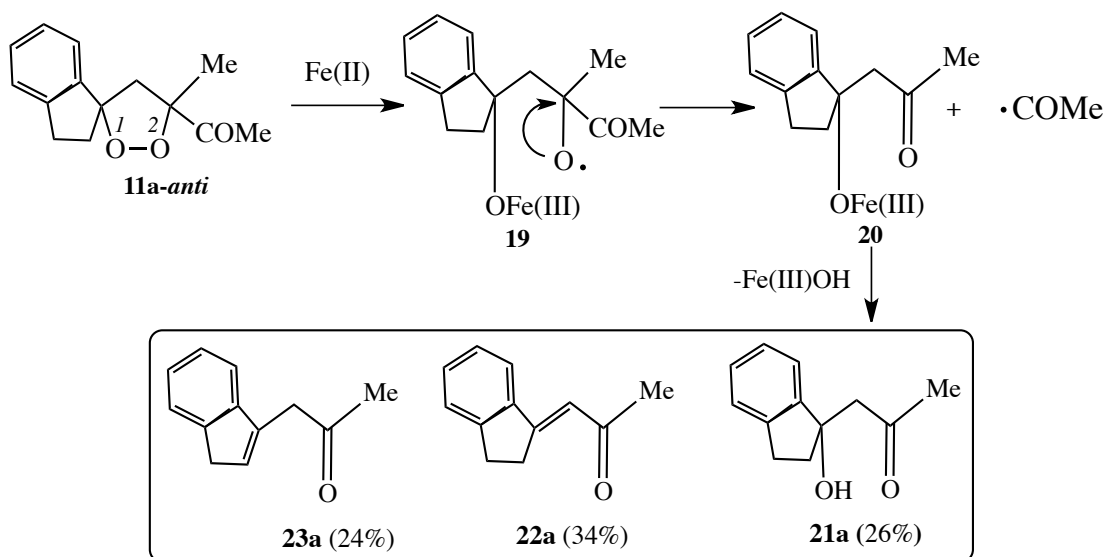
<sup>a</sup>Chloroquine-sensitive (FCR-strain). <sup>b</sup>Mouse mammary tumor FM3A cells in culture as a control for mammalian cell cytotoxicity. <sup>c</sup>Selectivity = (EC<sub>50</sub> value for FM3A)/(EC<sub>50</sub> value for *P. falciparum*).

2-4. 抗マラリア活性中間体の検証：1,2-ジオキソラン **11a-anti** と Fe(II)Br<sub>2</sub> の反応

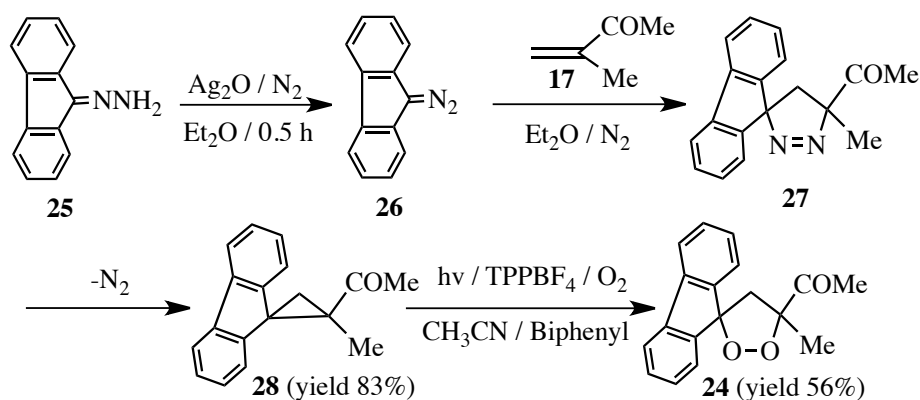
1,2-ジオキソラン **11** から発生する抗マラリア活性中間体を探索する目的で、Fe(II)Br<sub>2</sub> (ヘムモデル) と 1,2-ジオキソラン **11a-anti** の反応を検討した (Scheme 7)。11a-anti (0.10 mmol) と FeBr<sub>2</sub> (0.10 mmol) を乾燥 THF (5 mL) 中、室温で 4 時間反応させたところ、アルドール **21a** (26%)、共役エノン **22a** (34%)、非共役エノン **23a** (24%) が得られた (合計 84%)。これは Scheme 7 に示したように、Fe(II) が 11a-anti の O–O 結合を一電子還元して 2-オキシラジカル中間体 **19** を選択的に生成し、最終的にアセチルラジカルと **21a–23a** の分解生成物を与える機構で説明できる。Fe(II) が O(2) に配位して生成する 1-オキシラジカル中間体からの分解生成物がまったく得られないことから、Fe(II) は嵩高いように見えるインダン側の酸素原子 O(1) に配位して O–O 結合を一電子還元し、2-オキシラジカル中間体 **19** を生成していることは明白である。事前に予想していた 1-オキシラジカル中間体 **11-I** の生成およびそこから分解生成物はほぼないことが判明した。**11** の 1,2-ジオキソラン環は 5 位のスピロインダン側鎖とはほぼ直交しているため、Fe(II) が O(1) 側に配位しやすいものと考えられる。このような生成物分析の結果から、1,2-ジオキソラン **11** の抗マラリア活性は、分解生成物 **21a–23a** の片割れのアセチルラジカル (COMe) であることが推定できた。

最後に、アセチルラジカル (COMe) が抗マラリア活性種であることを確認するために、3-アセチル-3-メチルスピロ[5,9'-フルオレン]-1,2-ジオキソラン **24** を **11** と同様な方法で合成し (Scheme 8)、その抗マラリア活性および細胞毒性を調査した。その結果、**24** は抗マラリア活性が 34 nM で、11a-c よりも高い抗マラリア活性をもつことが判明した (Table 6)。**24** はフルオレン側の酸素原子 O(1) にヘム鉄 (Fe(II)) がより配位しやすくなるため、結果的にアセチルラジカル (COMe) の生成に有利に働くものと考えられる。

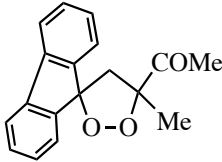
## Scheme 7



## Scheme 8



**Table 6.** *In vitro* antimalarial activity of 3-acetyl-3-methylspiro[5,9'-fluorene]-1,2-dioxolane **24** against *P. falciparum* (FCR-3 strain) and cytotoxicity against FM3A cells

| compound   | EC <sub>50</sub> (nM)             |                   | Selectivity <sup>c</sup> |
|--|-----------------------------------|-------------------|--------------------------|
|  | <i>P. falciparum</i> <sup>a</sup> | FM3A <sup>b</sup> |                          |
| <br><b>24</b> | 34                                | 1100              | 32                       |

<sup>a</sup>Chloroquine-sensitive (FCR-strain). <sup>b</sup>Mouse mammary tumor FM3A cells in culture as a control for mammalian cell cytotoxicity. <sup>c</sup>Selectivity = (EC<sub>50</sub> value for FM3A)/(EC<sub>50</sub> value for *P. falciparum*).



### 3. 実験の部

#### 3-1 1-インダノンヒドラゾン **15a-c** の合成

##### (1) 1-インダノンヒドラゾン **15a** 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、1-インダノン（4.130 g, 30.0 mmol, 純度 96%）、ヒドラジン-水和物（7.650 g, 150 mmol, 和光純薬, 純度 98%）、ジエチレングリコール（50 mL）を入れ、150℃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 1-インダノンヒドラゾン **15a** の黄色針状結晶（4.078 g, 収率 94%, 融点 86-89℃）を得た。

##### (2) 5-フルオロインダノンヒドラゾン **15b** 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、5-フルオロ-1-インダノン（4.692 g, 30.0 mmol, 純度 96%）、ヒドラジン-水和物（7.650 g, 150 mmol, 和光純薬, 純度 98%）、ジエチレングリコール（50 mL）を入れ、150℃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 5-フルオロ 1-インダノンヒドラゾン **15b** の無色結晶（4.8763 g, 収率 99%, 融点 84℃）を得た。

##### (3) 5-クロロインダノンヒドラゾン **15c** 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、5-クロロ-1-インダノン（4.279 g, 25.0 mmol, 東京化成, 純度 97%）、ヒドラジン-水和物（6.385 g, 125 mmol, 和光純薬, 純度 98%）、ジエチレングリコール（50 mL）を入れ、150℃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 5-クロロ 1-インダノンヒドラゾン **15c** の黄色結晶（4.5156 g, 収率 100%, 融点 113-115℃）を得た。

#### 3-2 1-アセチル-1-メチルスピロ[2,1'-(5'-置換インダン)]シクロプロパン **12** の合成

##### (1) 1-アセチル-1-メチルスピロ[2,1'-(5'-置換インダン)]シクロプロパン **12a** (*syn* および *anti*) の合成

1-インダノンヒドラゾン **15a**（1.4620 g, 10.0 mmol）と無水硫酸ナトリウム（1.0 g）、ジエチルエーテル（50 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（2.5749 g, 11.0 mmol, 和光純薬, 特級 99%）を徐々に加えた。反応を促進するためにヒドラジン-水和物を 2 滴（10 mg 程度）加えた。反応が開始すると、反応溶液は赤色に呈色して 1-インダンジアゾメタン **16a** が生成した。その際、黒色の酸化銀は灰色に変化した。3-メチル-3-ブテン-2-オン **17**（708.5 mg, 8.0 mmol: ジアゾメタン **16a** の 80% モル量）を加え、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。得られたエーテル溶液に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 **16a** の紫色が消えるまで 4 時間攪拌した。反応の進行に伴い反応溶液は赤色から徐々に黄色に変化した。その後、エーテルを留去し、真空乾燥を行い、ジアゾール **18a** の黄色油状物を得た。次に、このジアゾール **18c** を無溶媒のまま 100℃で 10 分間加熱攪拌して目的の 1-アセチル-1-メチルスピロ[2,1'-(5'-置換インダン)]シクロプロパン **12a** の粗生成物（黄色油状物, 1.8733 g）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 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 Fr1-20（2000 mL）まで溶出した。その結果、Fr7-20 にシクロプロパン **12a-syn** と **12a-anti** の混合物（657.0 mg, 41%, *syn* : *anti* = 39 : 61）を得た。

<12a-*syn* の物理データ: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O [M.W.200.2762], colorless oil>

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub>: 0.90 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 1.35 (s, 3H, Me), 1.83 (s, 3H, COMe), 1.80-1.92 (m, 1H), 2.07 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 2.12-2.36 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 2H), 6.70-6.76 (m, 1H), 7.02-7.32 (m, 3H).

<12a-*anti* の物理データ: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O [M.W.200.2762], colorless oil>

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub>: 1.18 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 1.56 (s, 3H, Me), 1.99 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 2.22 (s, 3H, COMe), 2.12-2.36 (m, 2H), 2.76-2.86 (m, 2H), 6.86-6.93 (m, 1H), 7.02-7.32 (m, 3H).

(2) 1-アセチル-1-メチルスピロ[2,1'-(5'-フルオロインダン)]シクロプロパン **12b** (*syn* および *anti*) の合成

5-フルオロ-1-インダノンヒドラゾン **15b** (820.9 mg, 3.0 mmol) と無水硫酸ナトリウム (1.0 g), ジエチルエーテル (45 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 99%) 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, 反応溶液は赤色に呈色して 1-インダンジアゾメタン **16b** が生成した。その際, 黒色の酸化銀は灰色に変化した。3-メチル-3-ブテン-2-オン **17** (398.5 mg, 4.5 mmol: ジアゾメタン **16b** の 136% モル量) を加え, 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。得られたエーテル溶液に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 **16b** の紫色が消えるまで 14 時間攪拌した。反応の進行に伴い反応溶液は赤色から徐々に黄色に変化した。その後, エーテルを留去し, 真空乾燥を行い, ジアゾール **18b** の黄色油状物を得た。次に, このジアゾール **18b** を無溶媒のまま 100°C で 10 分間加熱攪拌して目的の 1-アセチル-1-メチルスピロ[2,1'-(5'-フルオロインダン)]シクロプロパン **12b** の粗生成物 (黄色油状物) 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 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 Fr1-14 (1400 mL) まで溶出した。その結果, Fr7-14 にシクロプロパン **12b-syn** と **12b-anti** の混合物 (419.1 mg, 64%, *syn* : *anti* = 45 : 55) を得た。

(3) 1-アセチル-1-メチルスピロ[2,1'-(5'-クロロインダン)]シクロプロパン **12c** (*syn* および *anti*) の合成

5-クロロ-1-インダノンヒドラゾン **15c** (867.0 mg, 4.8 mmol) と無水硫酸ナトリウム (1.0 g), ジエチルエーテル (50 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 99%) 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, 反応溶液は赤紫色に呈色して 5-クロロ-1-インダンジアゾメタン **16c** が生成した。その際, 黒色の酸化銀は灰色に変化した。3-メチル-3-ブテン-2-オン **17** (319.6 mg, 3.8 mmol: ジアゾメタン **16c** の 80% モル量) を加え, 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。得られたエーテル溶液に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 **16c** の紫色が消えるまで 24 時間攪拌した。反応の進行に伴い反応溶液は赤紫色から徐々に黄色に変化した。その後, エーテルを留去し, 真空乾燥を行い, ジアゾール **18c** の黄色油状物 (958.4 mg) を得た。次に, このジアゾール **18c** を無溶媒のまま 100°C で 10 分間加熱攪拌して目的の 1-アセチル-1-メチルスピロ[2,1'-(5'-クロロインダン)]シクロプロパン **12c** の粗生成物 (黄色油状物, 920.9 mg) 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 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 = 1 : 2 の混合溶媒で Fr1-22 (2200 mL) まで溶出した。その結果, Fr10-22 にシクロプロパン **12c-syn** と **12c-anti** の混合物 (158.8 mg, 18%, *syn* : *anti* = 89 : 11) を得た。シクロプロパン **12c-syn** と **12c-anti** の混合物の一部はスペクトル測定用に薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン:ヘキサン = 3 : 1 の混合溶媒) で分離した。

3-3 3-アセチル-3-メチルスピロ[5,1'-(5'-置換インダン)]-1,2-ジオキソラン **11** の合成

(1) 3-アセチル-3-メチルスピロ[5,1'-インダン]-1,2-ジオキソラン **11a** (*syn* および *anti*) の光電子移動酸素化反応による合成

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 **12a**- (*syn* + *anti* mixture) (40.1 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 (TPPBF<sub>4</sub>:15.8 mg, 0.04 mmol), ビフェニル (92.5 mg, 0.60 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, 19-21℃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 キセノンランプで光照射 (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 分間の光照射でシクロプロパン **12a** 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 HBF<sub>4</sub> 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 = 3 : 1 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, 1,2-ジオキソラン **11a-syn** 体と **11a-anti** 体の混合物 ( $R_f = 0.72$ , 30.2 mg) を得た (*syn* : *anti* = 19 : 81, 収率 65%)。1,2-ジオキソラン **11a-syn** 体と **11a-anti** 体の分離は, 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) の  $R_f = 0.72$  のバンドを上中下の 3 つに分画して, それぞれを薄層クロマトグラフィーで複数回の分画を繰り返すことによって *syn* 体と *anti* 体に分離した。

(2) 3-アセチル-3-メチルスピロ[5,1'-(5'-フルオロインダン)]-1,2-ジオキソラン **11b** (*syn* および *anti*) の光電子移動酸素化反応による合成 (典型例を示した)

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 **12b**- (*syn* + *anti* mixture) (43.7 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 (TPPBF<sub>4</sub>:15.8 mg, 0.04 mmol), ビフェニル (92.5 mg, 0.60 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, 19-21℃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 キセノンランプで光照射 (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 分間の光照射でシクロプロパン **12c** 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 HBF<sub>4</sub> 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 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, 1,2-ジオキソラン **11b-syn** 体 ( $R_f = 0.57$ , 6.8 mg) と **11b-anti** 体 ( $R_f = 0.45$ , 33.2 mg) を得た (*syn* : *anti* = 17 : 83, 収率 80%)。

(3) 3-アセチル-3-メチルスピロ[5,1'-(5'-クロロインダン)]-1,2-ジオキソラン **11c** (*syn* および *anti*) の光電子移動酸素化反応による合成

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 **12c-syn** (46.9 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 (TPPBF<sub>4</sub>:15.8 mg, 0.04 mmol), ビフェニル (92.5 mg, 0.60 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, 19-21℃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 キセノンランプで光照射 (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, 3 分間の光照射でシクロプロパン **12c-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 HBF<sub>4</sub> 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。エーテル : ヘキサン = 2 : 3 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) 5枚で粗生成物を分離精製したところ, 1,2-ジオキソラン **11c-syn** 体と **11c-anti** 体 ( $R_f = 0.71-0.80$ , **syn** : **anti** = 23 : 77, 収率 95%) を得た。1,2-ジオキソラン **11c-syn** 体と **11c-anti** 体の分離は, 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) の  $R_f = 0.71-0.80$  のバンドを上中下の3つに分画して, それぞれを薄層クロマトグラフィーで複数回の分画を繰り返すことによって **syn** 体と **anti** 体に分離した。以下に 1,2-ジオキソラン **11a-c** の物理データを示した。

< **11a-syn** の物理データ:  $C_{14}H_{16}O_3$  [M.W.232.2750], colorless oil >

$^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_{ppm}$ : 1.54 (s, 3H, Me), 2.10 (dt, 1H,  $J = 13.5$  Hz, 8.1 Hz), 2.39 (s, 3H, COMe), 2.43 (d, 1H,  $J = 13.0$  Hz), 2.72 (ddd, 1H,  $J = 13.5$  Hz, 8.1 Hz, 2.2 Hz), 2.85 (ddd, 1H,  $J = 16.2$  Hz, 8.1 Hz, 2.2 Hz), 3.07 (dt, 1H,  $J = 16.2$  Hz, 8.1 Hz), 3.71 (d, 1H,  $J = 13.0$  Hz), 7.18-7.34 (m, 4H).

$^{13}C$ -NMR (67.5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_{ppm}$ : 19.57 (q, 1C), 23.83 (q, 1C), 29.71 (t, 1C), 39.67 (t, 1C), 52.14 (t, 1C), 91.76 (s, 1C), 95.71 (s, 1C), 124.22 (d, 1C), 124.88 (d, 1C), 126.88 (d, 1C), 129.69 (d, 1C), 138.32 (s, 1C), 145.88 (s, 1C), 212.58 (s, 1C).

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3030, 2930, 2850, 1720, 1607, 1480, 1460.

< **11a-anti** の物理データ:  $C_{14}H_{16}O_3$  [M.W.232.2750], colorless prisms, m.p. 63-67 °C >

$^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_{ppm}$ : 1.54 (s, 3H, Me), 2.21-2.29 (m, 2H), 2.39 (s, 3H, COMe), 2.64 (d, 1H,  $J = 13.0$  Hz), 2.78-2.91 (m, 1H), 2.93-3.05 (m, 1H), 3.42 (d, 1H,  $J = 13.0$  Hz), 7.45-7.51 (m, 4H).

$^{13}C$ -NMR (67.5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_{ppm}$ : 19.57 (q, 1C), 23.81 (q, 1C), 29.57 (t, 1C), 36.31 (t, 1C), 53.03 (t, 1C), 91.32 (s, 1C), 94.90 (s, 1C), 123.22 (d, 1C), 124.67 (d, 1C), 126.93 (d, 1C), 128.74 (d, 1C), 143.21 (s, 1C), 144.06 (s, 1C), 211.43 (s, 1C).

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3075, 2950, 2840, 1716, 1603, 1479, 1460.

< **11b-syn** の物理データ:  $C_{14}H_{15}FO_3$  [M.W.250.2655], colorless oil >

$^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_{ppm}$ : 1.48 (s, 3H, Me), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.38 (s, 3H, COMe), 2.40 (d, 1H,  $J = 13.0$  Hz), 2.68-2.88 (m, 2H), 2.98-3.12 (m, 1H), 3.69 (d, 1H,  $J = 13.0$  Hz), 6.85-6.96 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 1H).

$^{13}C$ -NMR (67.5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_{ppm}$ : 19.43 (q, 1C), 23.72 (q, 1C), 29.72 (t, 1C,  $J_{C-F(d)} = 2.2$  Hz), 40.09 (t, 1C), 51.79 (t, 1C), 91.82 (s, 1C), 95.00 (s, 1C), 111.78 (d, 1C,  $J_{C-F(d)} = 22.2$  Hz), 114.27 (d, 1C,  $J_{C-F(d)} = 23.4$  Hz), 125.77 (d, 1C,  $J_{C-F(d)} = 9.5$  Hz), 134.84 (s, 1C,  $J_{C-F(d)} = 2.2$  Hz), 148.42 (s, 1C,  $J_{C-F(d)} = 8.3$  Hz), 163.97 (s, 1C,  $J_{C-F(d)} = 246.0$  Hz), 212.34 (s, 1C).

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3070, 2940, 2840, 1720, 1603, 1598, 1490.

< **11b-anti** の物理データ:  $C_{14}H_{15}FO_3$  [M.W.250.2655], colorless prisms, m.p. 58-60 °C >

$^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_{ppm}$ : 1.53 (s, 3H, Me), 2.23-2.32 (m, 2H), 2.38 (s, 3H, COMe), 2.60 (d, 1H,  $J = 12.7$  Hz), 2.83 (dt, 1H,  $J = 16.5$  Hz, 7.6 Hz), 2.96 (dt, 1H,  $J = 16.5$  Hz, 7.6 Hz), 3.43 (d, 1H,  $J = 12.7$  Hz), 6.86-7.01 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 1H).

$^{13}C$ -NMR (67.5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_{ppm}$ : 19.42 (q, 1C), 23.63 (q, 1C), 29.49 (t, 1C,  $J_{C-F(d)} = 2.2$  Hz), 36.56 (t, 1C), 52.84 (t, 1C), 91.26 (s, 1C), 94.13 (s, 1C), 111.42 (d, 1C,  $J_{C-F(d)} = 21.7$  Hz), 114.09 (d, 1C,  $J_{C-F(d)} = 22.8$  Hz), 124.55 (d, 1C,  $J_{C-F(d)} = 8.8$  Hz), 139.86 (s, 1C,  $J_{C-F(d)} = 2.8$  Hz), 145.65 (s, 1C,  $J_{C-F(d)} = 8.4$  Hz), 163.26 (s, 1C,  $J_{C-F(d)} = 246.0$  Hz), 211.04 (s, 1C).

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3080, 2930, 1721, 1613, 1597, 1532.

< **11c-syn** の物理データ:  $C_{14}H_{15}ClO_3$  [M.W.282.7195], colorless oil >

$^1H$ -NMR (700 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_{ppm}$ : 1.48 (s, 3H, Me), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.37 (s, 3H, COMe), 2.41 (d, 1H,  $J = 12.6$  Hz), 2.69-2.74 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.68 (d, 1H,  $J = 12.6$  Hz), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.24-7.25 (m, 1H).

$^{13}C$ -NMR (67.5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_{ppm}$ : 19.28 (q, 1C), 23.62 (q, 1C), 29.50 (t, 1C), 39.73 (t, 1C), 51.72 (t, 1C), 91.86 (s, 1C), 95.07 (s, 1C), 125.17 (d, 1C), 125.51 (d, 1C), 127.36 (d, 1C), 135.77 (s, 1C), 137.09 (s, 1C), 147.89 (s, 1C), 212.53 (s, 1C).

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3054, 2984, 2933, 2853, 1719, 1601, 1579, 1475.

< **11c-anti** の物理データ:  $C_{14}H_{15}ClO_3$  [M.W.282.7195], colorless oil >

$^1H$ -NMR (700 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_{ppm}$ : 1.52 (s, 3H, Me), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.38 (s, 3H, COMe), 2.57 (d, 1H,  $J = 12.6$  Hz), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.44 (d, 1H,  $J = 12.6$  Hz), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H),

7.36-7.41 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (67.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 19.38 (q, 1C), 23.67 (q, 1C), 29.40 (t, 1C), 36.25 (t, 1C), 52.87 (t, 1C), 91.43 (s, 1C), 94.34 (s, 1C), 124.47 (d, 1C), 124.99 (d, 1C), 127.40 (d, 1C), 134.76 (s, 1C), 143.05 (s, 1C), 145.23 (s, 1C), 211.58 (s, 1C).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3075, 2981, 2934, 2851, 17120 1600, 1579, 1474.

### 3-4 1-アセチル-1-メチルスピロ[2,9'-フルオレン]シクロプロパン **28** の合成

9-フルオレノンヒドラゾン **25** (1.9423 g, 10.0 mmol) と無水硫酸ナトリウム (1.0 g), ジエチルエーテル (50 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 (2.5749 g, 11.0 mmol, 和光純薬, 特級 99%) 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, 反応溶液は赤色に呈色して 9-フルオレンジアゾメタン **26** が生成した。その際, 黒色の酸化銀は灰色に変化した。3-メチル-3-ブテン-2-オン **17** (1.7710 g, 20.0 mmol: ジアゾメタン **26** の 200%モル量) を加え, 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。得られたエーテル溶液に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 **26** の紫色が消えるまで 26 日間攪拌した。反応の進行に伴い反応溶液は赤色から徐々に黄色に変化した。その後, エーテルを留去し, 真空乾燥を行い, ジアゾール **27** の黄色油状物を得た (ほとんどは脱窒素して **28** になっている)。次に, このジアゾール **27** を無溶媒のまま 100°C で 10 分間加熱攪拌して目的の 1-アセチル-1-メチルスピロ[2,9'-フルオレン]シクロプロパン **28** の粗生成物 (黄色油状物, 2.9078 g) を得た。これをメタノール (15 mL) で再結晶して, 目的物の 1-アセチル-1-メチルスピロ[2,9'-フルオレン]シクロプロパン **28** (83%, 融点: 105-106°C) を得た。以下にシクロプロパン **28** の物理データを示した。

<**28** の物理データ: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O [M.W.248.3190], colorless prisms, m.p.: 105-106°C>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1.67 (s, 3H, Me), 1.72 (s, 3H, COMe), 1.82 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 2.68 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 6.98-6.96 (m, 1H), 7.17-7.47 (m, 5H), 7.78-7.92 (m, 2H).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3090, 3030, 2970, 2915, 1696, 1606, 1588, 1486.

### 3-5 3-アセチル-3-メチルスピロ[5,9'-フルオレン]-1,2-ジオキソラン **24** の光電子移動酸素化反応による合成

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) にシクロプロパン **28** (49.7 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 (TPPBF<sub>4</sub>: 15.8 mg, 0.04 mmol), ビフェニル (92.5 mg, 0.60 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, 19-21°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 キセノンランプで光照射 (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) で追跡した結果, 15 分間の光照射でシクロプロパン **28** 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 HBF<sub>4</sub> 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 = 1:3 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, 1,2-ジオキソラン **24** (R<sub>f</sub> = 0.40, 収率 56%) を得た。以下に 1,2-ジオキソラン **24** の物理データを示した。

<**24** の物理データ: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M.W.280.3178], colorless prisms, m.p.: 108-109°C>

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1.66 (s, 3H, Me), 2.53 (s, 3H, COMe), 2.85 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 3.84 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 7.24-7.43 (m, 5H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.65-7.72 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (67.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 19.36 (q, 1C), 23.84 (q, 1C), 51.36 (t, 1C), 92.09 (s, 1C), 92.30 (s, 1C), 119.88 (d, 1C), 119.94 (d, 1C), 123.97 (d, 1C), 124.78 (d, 1C), 128.16 (d, 1C), 128.32 (d, 1C), 129.26 (d, 1C), 130.06 (d, 1C), 139.23

(s, 1C), 140.80 (s, 1C), 141.04 (s, 1C), 147.86 (s, 1C), 212.14 (s, 1C).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3070, 2990, 2850, 1722, 1608, 1582, 1478.

#### 4. おわりに

これまでの研究結果から、環状過酸化物が抗マラリア活性を持つためには、ヘム (Fe(II)) による O-O 結合の一電子還元的な開裂によって最終的に炭素ラジカル種が発生することが必須であることが明らかになった。発生する炭素ラジカル種については分子内に残る場合や分子から遊離 (シクロアルキルラジカル, アセチルラジカルなど) していく場合など種々のタイプのものがあるが、ほとんどのものに抗マラリア活性や細胞毒性があると考えられる。環状過酸化物とヘム (Fe(II)) との反応を予想して、狙いとする適切なアルキルラジカル種の発生と分子設計を計画することが高い抗マラリア活性の発現に不可欠である。

#### 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] (a) 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**. (b) M. Kamata, T. Tanaka, K. Kanri, N. Namai, J. Hayakawa, H.-S. Kim, *Bulletin of the Faculty of Education, Vol.14, No.1, Natural Sciences*, PP. 21-35, **2021**.