

# フラビン分子の光触媒機能の開拓

2020 年 3 月

田上拓磨



目次

第一章 序論・・・1

第二章 フラビン分子の可視光ドックス触媒機能・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・7

第三章 二官能性可視光レドックス触媒の開発・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・27

第四章 可視光レドックス触媒による双極子の活性化・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・67



## 第一章 序論

ビタミン B2 に代表されるフラビン分子は無毒で安価な有機分子であり、我々の生体内ではフラビンモノヌクレオチド (FMN) やフラビンアデニンジヌクレオチド (FAD) などの補酵素としてフラビン酵素中で酸化還元反応を触媒している (Figure 1) <sup>1</sup>。一方で、フラビン分子は可視光領域に吸光係数の大きな吸収と特異な発光特性を示し、菌類や一部の動物の生体内では DNA の修復に携わるフォトリアーゼの集光補因子として機能している <sup>2</sup>。フラビン分子の光特性に焦点を当てた研究は様々な分野で展開されており、有機合成の分野では水素原子移動機構 (HAT) や増感機構 (ET) を促進する可視光酸化触媒として注目を集めている <sup>3</sup>。

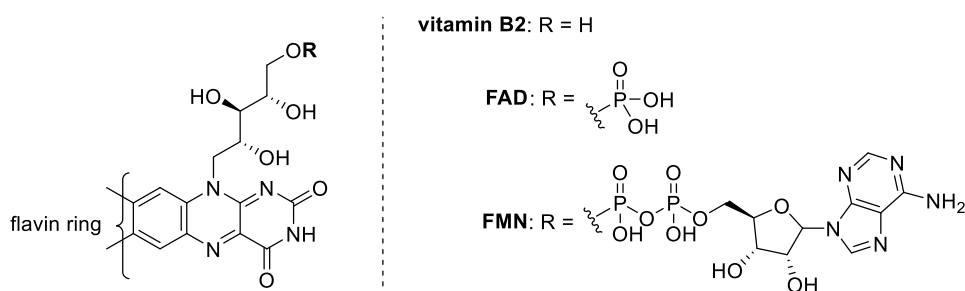
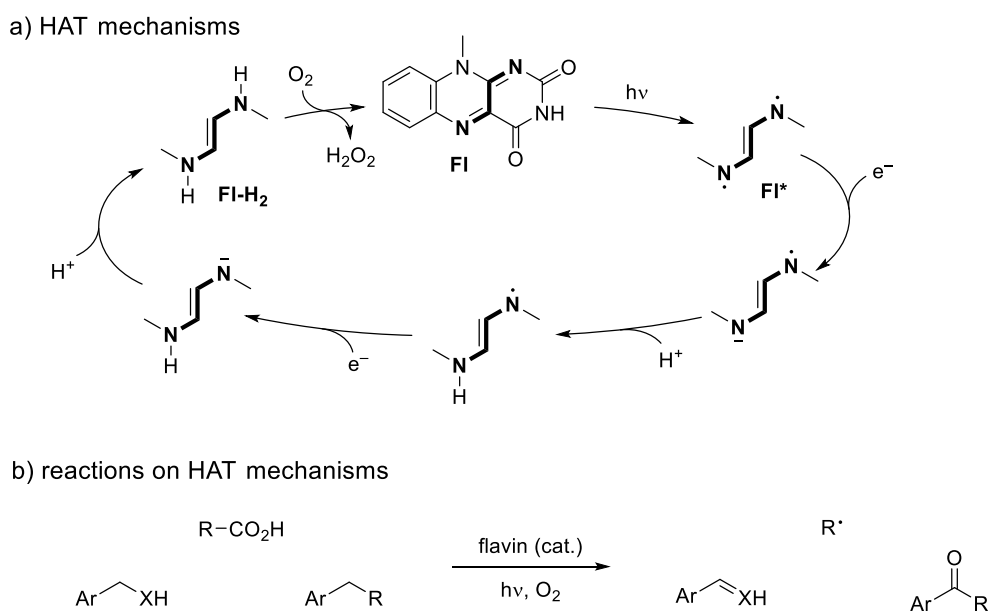


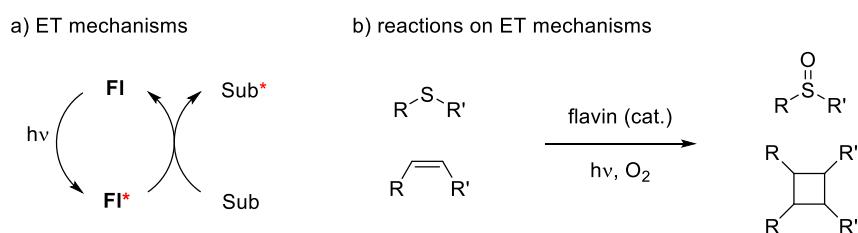
Figure 1. Structures of natural flavins

HAT 機構では、可視光励起されたフラビン分子 (FI\*) が基質から 2 つの電子と 2 つのプロトンを奪い還元体 (FI-H<sub>2</sub>) となり、酸素酸化されることで過酸化水素の生成を伴って基底状態のフラビン分子 (FI) が再生する (Figure 2a)。この機構では、ベンジルアルコール/アミンの脱水素酸化反応 <sup>4</sup>、ベンジルカルボン酸の脱炭酸反応 <sup>5</sup> やアリールアルキルの酸素添加反応 <sup>6</sup> などが開発されている (Figure 2b)。特にベンジルアルコールの脱水素酸化反応は活発に研究されており、光内部照射型 NMR 装置を用いる反応機構の解明 <sup>7</sup> など様々な論文が報告されている。また、触媒サイクルで副生する過酸化水素を利用したアリールのハロゲン化反応など応用例も報告されている <sup>8</sup>。



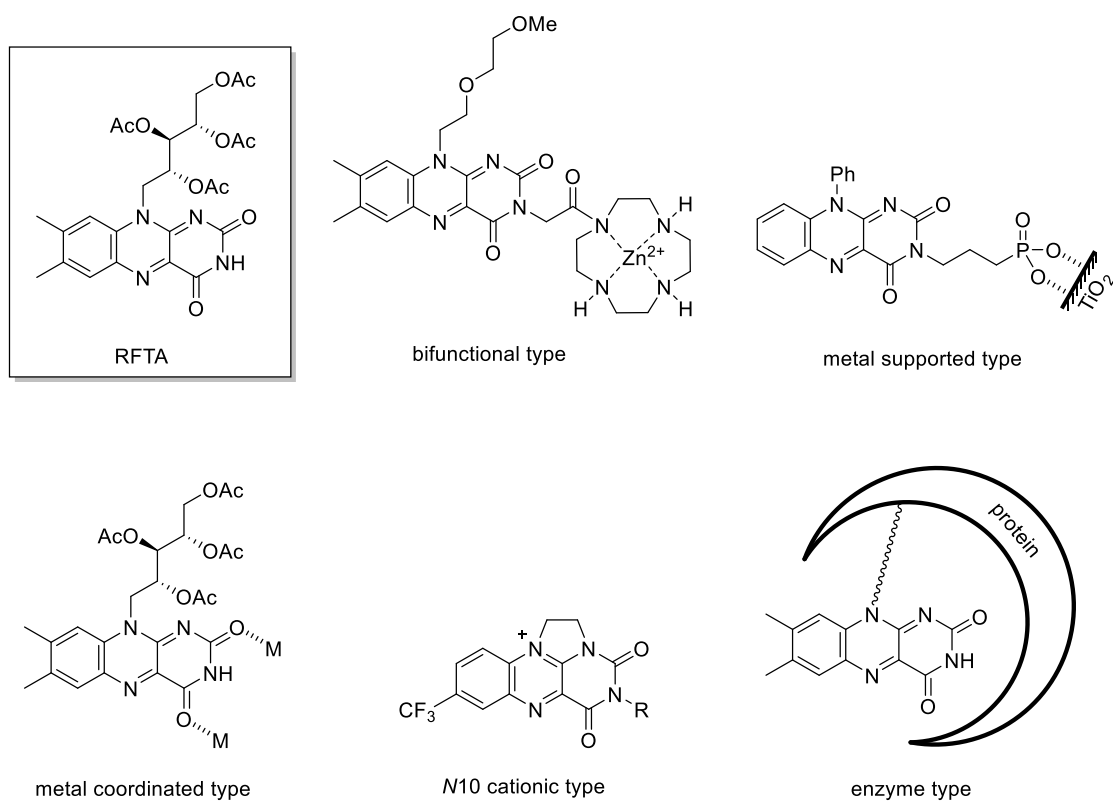
**Figure 2.** a) HAT mechanisms catalyzed by flavin photocatalyst, b) flavin catalyzed photoreaction on HAT mechanisms.

ET 機構では、可視光励起されたフラビン分子 (FI\*) が基底状態 (FI) に戻る過程で生成するエネルギーを用いて基質を励起する。この機構では、アルケンの励起を鍵とする 2+2 環化反応<sup>9</sup> や一重項酸素の生成を鍵とするスルフィドの酸化反応<sup>10</sup> が開発されている。



**Figure 3.** a) HAT mechanisms catalyzed by flavin photocatalyst, b) flavin catalyzed photoreaction on HAT mechanisms.

一般的にこれらの反応では、ビタミン B2 の 4 つのヒドロキシル基をアセチル保護した RFTA がフラビン光触媒として用いられ、その他にも基質を補足する部位を修飾した二官能型触媒<sup>11</sup>、回収・再利用可能な金属表面担持型触媒<sup>12</sup> やルイス酸を配位させ酸化能を向上させた金属配位型触媒<sup>13</sup> が開発されている (Figure 4)。最近では N10 位カチオン性フラビン分子<sup>14</sup> やフラビン酵素<sup>15</sup> を光触媒とする反応も報告されている。



**Figure 4.** variety of known flavin photocatalyst

フラビン分子の光触媒反応は上述の HAT および ET 機構を中心に開発されており、近年活発に研究されている可視光レドックス触媒機能について検討した論文は Marin らにより報告された光誘起脱ハロゲン化のみである<sup>16</sup>。Marin らは、犠牲還元剤により生成するフラビンラジカルアニオンの還元力に注目し、これを活性種とする光誘起脱ハロゲン化反応を達成している。

このような背景から本研究では、励起フラビン分子の一電子酸化能に注目し、フラビン分子の可視光レドックス触媒機能の評価およびその機能を利用した触媒開発および反応開発に取り組んだ。

## 参考文献

- (1) (a) Walsh, C. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 148–155. (b) Bruice, T. C. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 256–262.
- (2) Sancar, A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2203–2238.
- (3) Sideri, I. K.; Voutyritsa, E.; Kokotos, C. G. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4596–4614.
- (4) (a) Shinkai, S.; Nakao, H.; Ueda, K.; Manabe, O. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5295–5298. (b) Fukuzumi, S.; Kuroda, S.; Tanaka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3020–3027. (c) Fukuzumi, S.; Kuroda, S. *Res. Chem. Intermed.* **1999**, *25*, 789–811. (d) Fukuzumi, S.; Yasui, K.; Suenobu, T.; Ohkubo, K.; Fujitsuka, M.; It, O. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 10501–10510. (e) Yasuda, M.; Nakai, T.; Kawahito, Y.; Shiragami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 601–605. (f) Schmaderer, H.; Hilgers, P.; Lechner, R.; König, B. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 163–174. (g) Lechner, R.; König, B. *Synthesis* **2010**, 1712–1718. (h) Korvinson, K. A.; Hargenrader, G. N.; Stevannovic, J.; Xie, Y.; Joseph, J.; Maslak, V.; Hadad, C. M.; Glusac, K. D. *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120*, 7294–7300.
- (5) (a) Ahmod, I.; Tollin, G. *Photochem. Photobiol.* **1981**, *24*, 441–445. (b) Novak, M.; Miller, A.; Bruce, T. C.; Tollin, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1465–1467. (c) Ramirez, N. P.; König, B.; Gonzalez-Gomez, J. C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1368–1373.
- (6) (a) Lechner, R.; Kümmel, S.; König, B. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, *9*, 1367–1377.
- (7) Feldmeier, C.; Bartling, H.; Magerl, K.; Gschwind, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1347–1353.
- (8) Hering, T.; Mühldorf, B.; Wolf, R.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5342–5345.
- (9) (a) Mojr, V.; Svobodová, E.; Straková, K.; Neveselý, T.; Chudoba, J.; Dvořáková, H.; Chibulka, R. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12036–12039. (b) Jirásek, M.; Straková, K.; Neveselý, T.; Svobodová, E.; Rottnerová, Z.; Chibulka, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2139–2146. (c) Mojr, V.; Pitroá, G.; Straková, K.; Prukała, D.; Brazevic, S.; Svobodová, E.; Hoskovcová, I.; Burdziński, G.; Slanina, T.; Sikorski, M.; Chibulka, R. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 849–858.
- (10) (a) Dad'ova, J.; Svobodová, E.; Sikorski, M.; Koenig, B.; Cibulka, R. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 620–623. (b) Dang, C.; Zhu, L.; Guo, H.; Xia, H.; Zhao, J.; Dick, B. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 15254–15263.
- (11) (a) Cibulka, R.; Vasold, R.; König, B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6223–6231. (b) Svoboda, J.; Schmaderer, H.; König, B. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1854–1865.
- (12) (a) Pandiri, M.; Hossain, M. S.; Foss Jr., F. W.; Rajeshwar K.; Paz, Y. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 18575–18583. (b) Kufířt, M.; Špačková, J.; Svobodová, E.; Cibulka, R. *Monatsh Chem* **2018**, *149*, 863–869.
- (13) (a) Fukuzumi, S.; Yasui, K.; Suenobu, T.; Ohkubo, K.; Fujitsuka, M.; It, O. *J. Phys. Chem. A* **2001**,



- 105, 10501–10510. (b) Mühldorf, B.; Wolf, R. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 8425–8428.
- (14) (a) Zelenka, J.; Svobodová, E.; Tarábek, J.; Hoskovcová, I.; Boguschová, V.; Bailly, S.; Sikorski, M.; Roithová, J.; Cibulka, R. *Org. Lett.* **2019**, 21, 114–119. (b) Zelenka, J.; Chibulka, R.; Roithová, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* ASAP, doi: 10.1002/anie.201906293.
- (15) Biegasiewicz, K. F.; Copper, S. J.; Gao, X.; Oblinsky, D. G.; Kim, J. H.; Garfinkle, S. E.; Joyce, L. A.; Sandoval, B. A.; Scholes, G. D.; Hyster, T. K. *Science* **2019**, 364, 1166–1169.
- (16) Martinez-Haya, R.; Miranda, M. A.; Martin, M. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2164–2169.



## 第二章 フラビン分子の可視光ドックス触媒機能

### 1. 背景

可視光レドックス触媒反応とは、可視光により励起されたフォトレドックス触媒 (PC) の酸化還元能を利用して行う反応である<sup>1</sup>。PC は光励起されることにより励起状態 (PC\*) となり、2つの SOMO (Single Occupied Molecular Orbital)<sup>2</sup>が生じる。これらの SOMO はそれぞれ酸化能および還元能を持ち、初めに低エネルギー側の SOMO による酸化が起こると還元的消光サイクル、高エネルギー側の SOMO による還元が起こると酸化的消光サイクルで反応が進行する (Figure 1)。PC はサイクル中で酸化剤と還元剤の両方のはたらきを担い、エネルギー的に不利なドナー分子 (D) からアクセプター分子 (A) への一電子移動を触媒的に媒介している。また、この触媒サイクル中で生成するラジカル活性種  $D^{\bullet}$  および  $A^{\bullet-}$  間での反応を設計することで、犠牲的な酸化剤や還元剤を必要としないレドックスニュートラルな有機合成反応を実現できる。

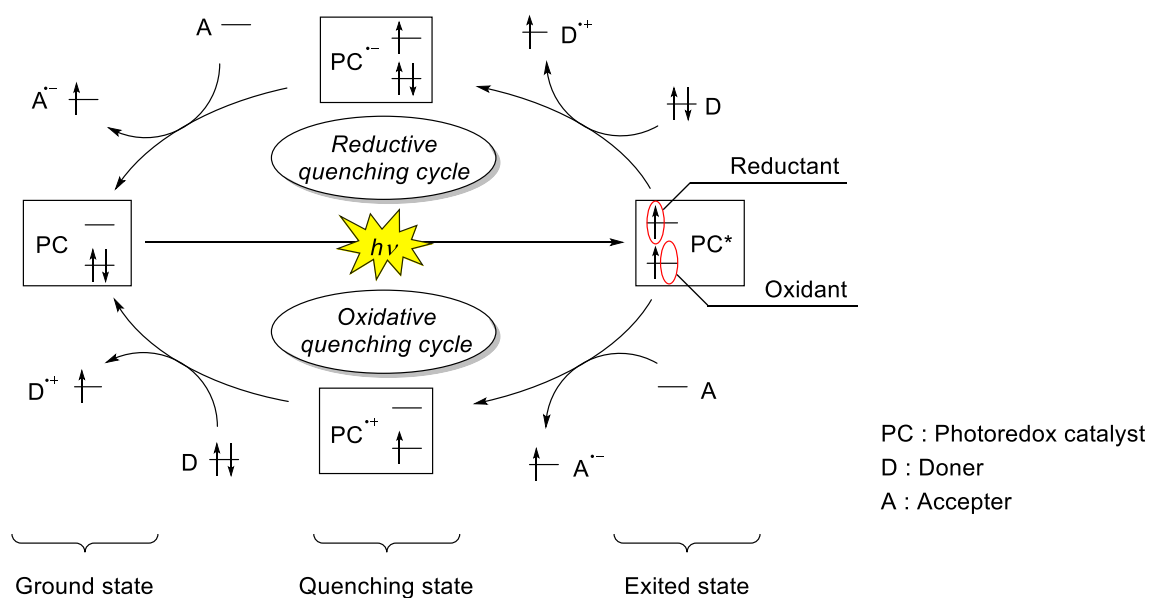
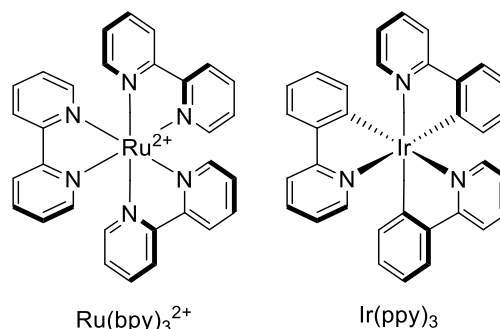


Figure 1. Photoredox catalysis.

フォトレドックス触媒反応には一般的に  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  や  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  などの有機金属錯体が用いられている<sup>3</sup>。これらは電荷移動錯体として知られ、励起状態において金属-配位子電荷移動遷移を伴う電荷分離により長い励起寿命を示すため、基質を効率よく酸化および還元できる。また、これらの錯体の酸化還元電位は配位子の電子密度により調整できるため、様々な基質に適用できる。これらの有機遷移金属錯体の有用性は、これまで報告されている数多くのフォトレドックス触媒反応より明らかであるが、これらの触媒の中心金属には枯渇資源である Ru や Ir などの遷移金属が用いられている (Figure 2)。



**Figure 2.** Structures of  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  and  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ .

一方で、持続可能な開発の観点から可視光を効率よく吸収する有機色素を PC として用いる、希少金属に依存しないフォトレドックス反応が数多く開発されている<sup>4</sup>。これらに用いられる有機色素は一般的に有機金属錯体よりも安価かつ無毒であるため容易に取り扱うことができる。有機色素も構造修飾により酸化還元電位や吸収波長などの光特性をある程度制御できるが、一般的な有機金属錯体に比べて調節できる電位幅は狭い<sup>5</sup>。そのため、有機可視光レドックス触媒の分野では、新たな酸化還元特性を示す有機色素の開拓が望まれている。

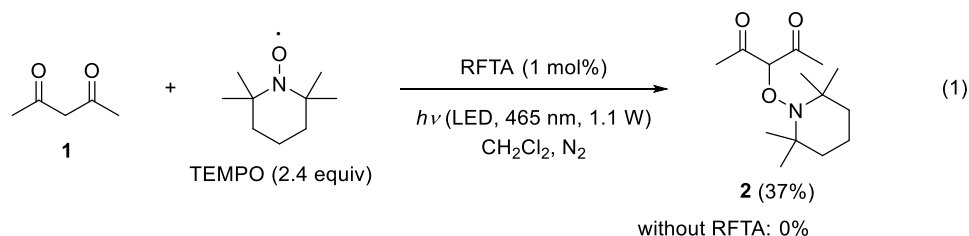
以上の背景から本研究では、未だ明らかにされていないフラビン分子の可視光レドックス触媒機能の解明を目的とした。具体的には、既に報告されている可視光レドックス触媒反応にフラビン分子を適用し、その反応の進行度から可視光レドックス活性を評価した。モデル反応には、有機金属錯体により達成されているアセチルアセトンの光誘起オキシアミノ化反応<sup>7</sup>、トリフルオロボレートを経た C—O カップリング反応<sup>8</sup>およびアルデヒドの光誘起  $\alpha$ -オキシアミノ化反応<sup>9</sup>を選択した。光源にはフラビン分子の最大吸収波長 (460 nm) に合わせて青色 LED (NICHIA NCSB119, 465 nm) を用いることとした。

## 2. 結果と考察

### 2.1. モデル反応におけるフラビン分子の可視光レドックス触媒活性の評価

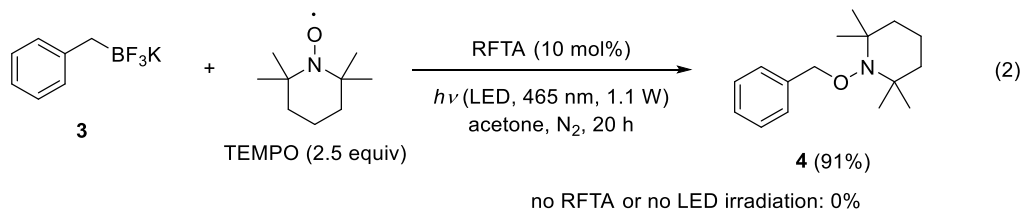
#### 2.1.1. アセチルアセトンの光誘起オキシアミノ化反応

触媒量の RFTA 存在下、アセチルアセトン (**1**) と TEMPO のジクロロメタン溶液に窒素下で青色 LED 照射したところ、目的物 **2** の生成を確認した (eq. 1)。光触媒である RFTA を加えない系では全く反応が進行しないことから、RFTA が可視光レドックス触媒機能を持つことが明らかとなった。



#### 2.1.2. トリフルオロボレートを経質とする C—O カップリング反応

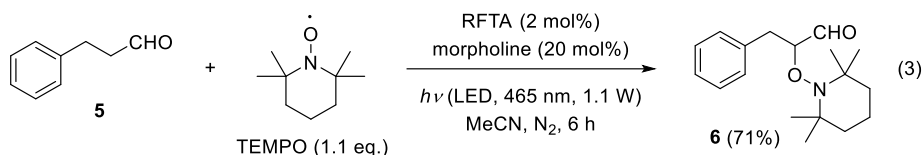
触媒量の RFTA 存在下、ベンジルトリフルオロボレート (**3**) と TEMPO のアセトン溶液に窒素下で青色 LED 照射したところ、目的物 **4** の生成を確認した (eq. 2)。本反応は RFTA 非存在下または遮光条件で進行しないことから、RFTA が可視光レドックス触媒機能を持つことが明らかとなった。



#### 2.1.3. アルデヒドの光誘起 $\alpha$ -オキシアミノ化反応

触媒量の RFTA および第二級アミン存在下、3-フェニルプロパナール (**5**) と TEMPO の MeCN 溶液に窒素下で青色 LED 照射したところ、目的物 **6** の生成を確認した (eq. 3)。本

反応は RFTA 非存在下または遮光条件で進行しないことから、RFTA が可視光レドックス触媒機能を持つことが明らかとなった。

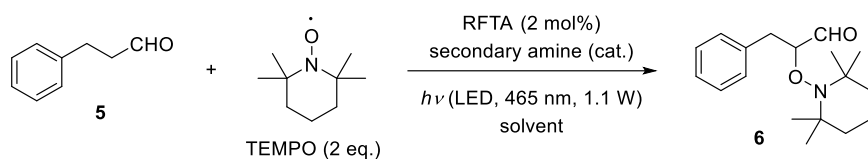


## 2.2. フラビン分子によるアルデヒドの $\alpha$ -オキシアミノ化反応

上記の 2.1.の結果より、フラビン分子が青色 LED 照射下で可視光レドックス触媒として作用することが明らかとなったので、次にアルデヒドの  $\alpha$ -オキシアミノ化反応をモデル反応としてフラビン分子の可視光レドックス触媒機能の解明に取り組んだ。

### 2.2.2. 条件検討

既知の文献を参考に反応の条件検討を行った (Table 1)。RFTA 存在下、アルデヒド **5** と TEMPO のアセトニトリル溶液に窒素下で青色 LED 光照射したところ、6 時間後に反応が完了し、74%の収率で目的物 **6** が生成することを確認した (entry 1)。本反応は、光照射、RFTA、第二級アミンのいずれかを欠く場合に全く反応が進行しないことから RFTA が可視光レドックス触媒として機能することが分かった (entries 1–3)。第二級アミン触媒量を検討した結果、5 mol%が最適であることが分かった (entries 1, 4 and 5)。種々の第二級アミンを検討したところ、鎖状アミンに比べ環状アミンが効率的に反応を促進し、特にモルホリンを用いた場合に反応が選択的に進行することが分かった (entries 1 and 6–9)。TEMPO の当量数を増やしたところ、基質同士のホモアルドール反応が抑制され、収率が向上した (entries 1 and 10)。溶媒検討ではアセトニトリルおよび DMF などの高極性溶媒で反応が効率的に進行し、低極性のクロロホルム中ではほとんど進行しない (entries 10–12)。基質の濃度は 0.1 M が最適であり、これ以上および以下の濃度では反応効率が低下する (entries 10, 13 and 14)。

**Table 1.** Optimization of reaction conditions. <sup>a</sup>

entry	sec. amine (cat.)	solvent	conc. of <b>5</b> / M	conv. <sup>b</sup> / %	yield / % <sup>b</sup>
1	(20)	MeCN	0.1	100	71
2	—	MeCN	0.1	0	0
3 <sup>c</sup>	(20)	MeCN	0.1	8	0
4	(5)	MeCN	0.1	100	74
5	(3)	MeCN	0.1	100	63
6	(5)	MeCN	0.1	100	62
7	(5)	MeCN	0.1	86	59
8	(5)	MeCN	0.1	51	27
9	(5)	MeCN	0.1	23	0
10 <sup>d</sup>	(5)	MeCN	0.1	100	80
11 <sup>d</sup>	(5)	DMF	0.1	100	79
12 <sup>d</sup>	(5)	CHCl <sub>3</sub>	0.1	23	10
13 <sup>d</sup>	(5)	MeCN	0.05	81	71
14 <sup>d</sup>	(5)	MeCN	0.3	63	45

<sup>a</sup> All reactions of 3-phenylpropanal with TEMPO were carried out in the presence of RFTA (2 mol%) and secondary amine catalyst in solvent (0.5 mL) under blue LED (465 nm, 1.1 W) irradiation and N<sub>2</sub> atmosphere at ambient temperature for 6 h. <sup>b</sup> determined by <sup>1</sup>H NMR measurement using 1,3,5-trimethoxybenzen as an internal standard.

<sup>c</sup> without LED or RFTA. <sup>d</sup> 2 equiv of TEMPO was used.

### 2.2.3. 可視光レドックス触媒機能の比較

得られた最適条件 (Table 1, entry 10) に従って光触媒の検討を行った (Figure 3)。一般的な金属光触媒  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  および有機色素 eosin Y に比べ RFTA が著しく高い活性を示した。これらの結果は、RFTA の光励起状態における高い還元電位に由来するものであると考えている。

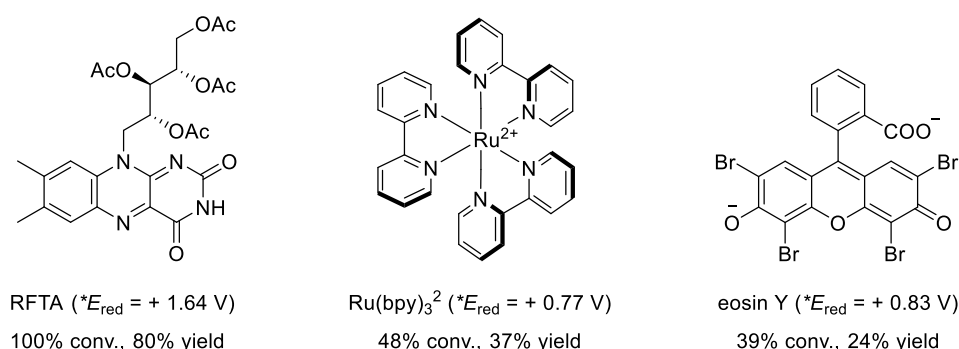


Figure 3. Comparison of photocatalytic activity.

### 2.2.4. 基質適用範囲

得られた最適条件 (Table 1, entry 10) に従ってアルデヒドの適用範囲を検討した (Table 2)。4-8 時間でいずれの基質も完全に消費され、収率はいずれも中程度であった。反応時間は  $\alpha$  位の立体障害と関係しており、立体障害の高い基質ではより長い反応時間を必要とした (entries 4-6)。フェニルアセトアルデヒドを用いた場合に収率低下が確認されたがこれに対する考察は行っていない (entry 2)。 $\alpha$  位分岐型のアルデヒドでは反応の進行は確認されず、原料回収となった (entry 8)。クルードの  $^1\text{H NMR}$  において対応するエナミンが確認できず、 $\alpha$  位分岐型のアルデヒドではモルホリンとのエナミン形成が起らないため目的の反応が進行しないことが分かった。



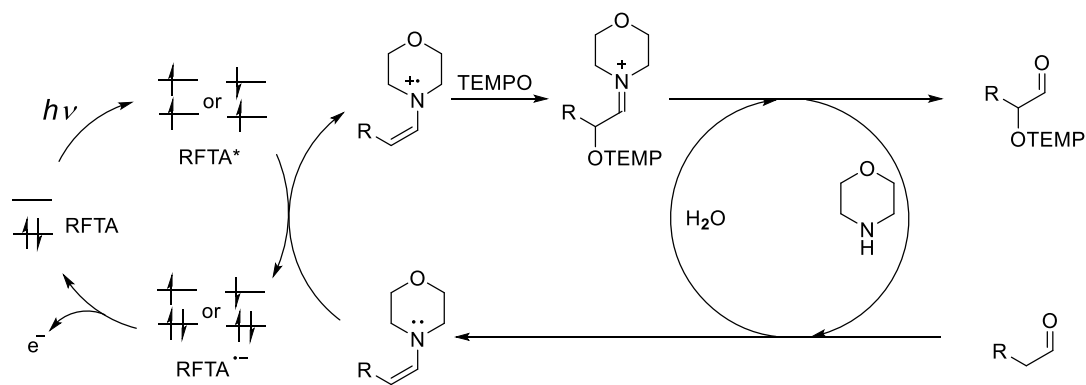
**Table 2.** Substrate scope for  $\alpha$ -oxygenation of aldehydes.<sup>a</sup>

entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	time/h	yield <sup>b</sup> /%
1	Bn	H	6	80 (77 <sup>c</sup> )
2	Ph	H	4	52
3	Et	H	4	71 (30 <sup>c</sup> )
4	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	8	78 (67 <sup>c</sup> )
5	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	H	8	70
6	<sup>t</sup> Pr	H	8	79 (78 <sup>c</sup> )
7	Me	Me	6	0

<sup>a</sup> All reactions of aldehyde (0.05 mmol) with TEMPO (0.10 mol) were carried out in the presence of RFTA (2 mol%) and morpholine (5 mol%) in acetonitrile (0.5 mL) under blue LED (465 nm, 1.1 W) irradiation and N<sub>2</sub> atmosphere at ambient temperature. <sup>b</sup> determined by <sup>1</sup>H NMR measurement using 1,3,5-trimethoxybenzen as an internal standard. <sup>c</sup> isolated yield.

### 2.2.5. 反応機構の解明

フラビン触媒、第二級アミン触媒および光照射のいずれかを欠く場合に本反応が進行しないこと、一重項酸素およびラジカル連鎖反応が本反応に関与しないことから、本反応は Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> を光触媒とする系と類似する機構で進行すると考えられる (Figure 4)。エナミンを消光剤とした RFTA の Stern-Volmer プロットからも RFTA とエナミン間での一電子移動が起こりうることを確認している。

**Figure 4.** Plausible mechanism of RFTA catalyzed  $\alpha$ -oxygenation of aldehydes.

### 2.2.6. 添加剤の検討

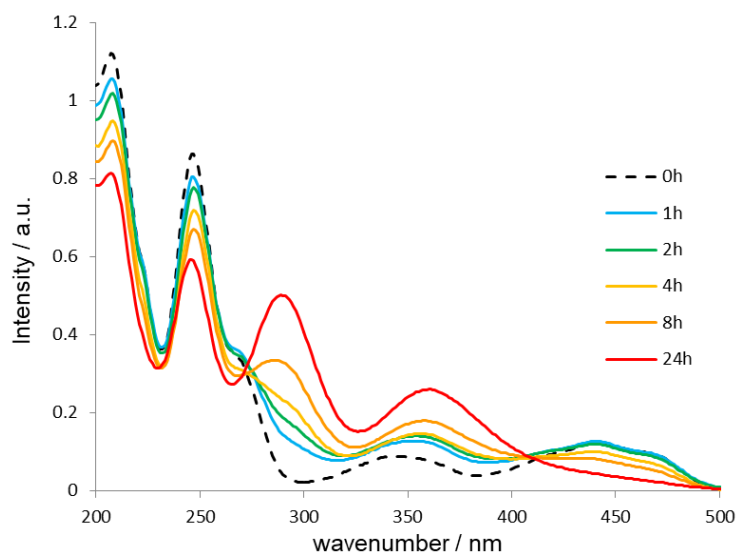
得られた最適条件 (Table 1, entry 10) に従って添加剤が反応に及ぼす影響を調査した (Table 3)。NaI を添加した場合、反応効率が向上することが分かった (entries 1 and 2)。100 mol%および 5 mol%の両方で反応の促進が確認されたことから、NaI は触媒的に機能していると考えられるが、詳しい機構については不明である。Sc(OTf)<sub>3</sub> を添加した場合には、反応が全く進行しない (entry 3)。一重項酸素の補足剤として知られるアントラセンを添加した場合、添加しない系と同様の結果となったことから、主反応および副反応に一重項酸素が関与していないことが分かる (entry 4)。

**Table 3.** Effect of additives on  $\alpha$ -oxyamination of 3-phenylpropanal.<sup>a</sup>

entry	additive/mol%	time/h	conversion <sup>b</sup> /%	yield <sup>b</sup> /%
1	NaI (100)	2	100	81
2	NaI (5)	2	100	68
3	Sc(OTf) <sub>3</sub> (2)	4	0	0
4	anthracene (11)	6	100	78

<sup>a</sup> All reactions of 3-phenylpropanal (0.05 mmol) with TEMPO (0.10 mol) were carried out in the presence of RFTA (2 mol%), morpholine (5 mol%) and additive in acetonitrile (0.5 mL) under blue LED (465 nm, 1.1 W) irradiation and N<sub>2</sub> atmosphere at ambient temperature. <sup>b</sup> determined by <sup>1</sup>H NMR measurement using 1,3,5-trimethoxybenzen as an internal standard.

NaI 添加による反応効率向上の機構を解明するべく酸化活性種の探索を行った。青色 LED 光照射下において NaI および 20 mol%の RFTA をアセトニトリル中で反応させ、UV/vis スペクトル測定により評価した (Figure 5)。その結果、時間経過に伴い NaI 由来のピーク (210, 250 nm) の減少および NaI<sub>3</sub> と考えられるピーク (290, 360 nm) の増大が確認された。一般的に I<sub>3</sub><sup>-</sup>は I<sub>2</sub>および I<sup>-</sup>存在下で生成するため、酸化活性種は I<sub>2</sub>であると考えられる。以上の結果から、RFTA\*の一電子酸化により系中発生する I<sub>2</sub>が一電子酸化剤として働き、RFTA<sup>-</sup>およびエナミン<sup>+</sup>での逆電子移動を抑えることで反応が効率よく進行していると考えられる。



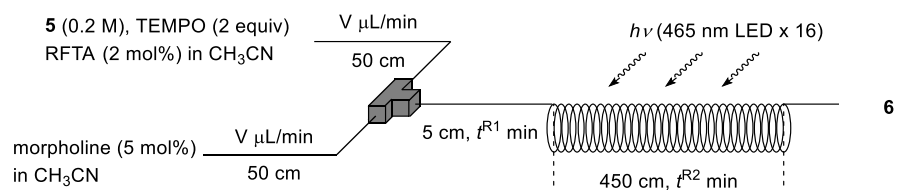
**Figure 5.** UV/vis spectra of conversion of NaI into NaI<sub>3</sub>.

### 2.2.7. フロー反応への応用

最適条件 (Table 1, entry 10) に従い、マイクロリアクターを用いてフロー系でのアルデヒドの  $\alpha$ -オキシアミノ化反応を行った (Table 4)。LED 消費電力の増加に伴う転化率の向上が確認され、照射される光子密度の増加に伴い転化率が向上することが分かった

(entries 1 and 2)。滞留時間  $t^R$  の増加に伴い、転化率の向上は確認されたが、基質間のホモアルドール反応により選択性は低下した (entry 3)。また、基質の濃度の最適化を行ったがバッチ系と同様に 0.2 M の条件で効率よく反応が進行した (entries 2, 4 and 5)。反応装置の設計上、これ以上滞留時間を延長できないため、反応の加速を期待してピロリジン TfOH 塩を第二級アミン触媒として用いた結果、反応は完結し目的物が高収率で得られた (entry 6)。同条件でのバッチ反応との比較では、フロー系でより高収率となる結果が得られた。

**Table 4.** RFTA catalyzed  $\alpha$ -oxyamination of 3-phenylpropanal using flow system.<sup>a</sup>

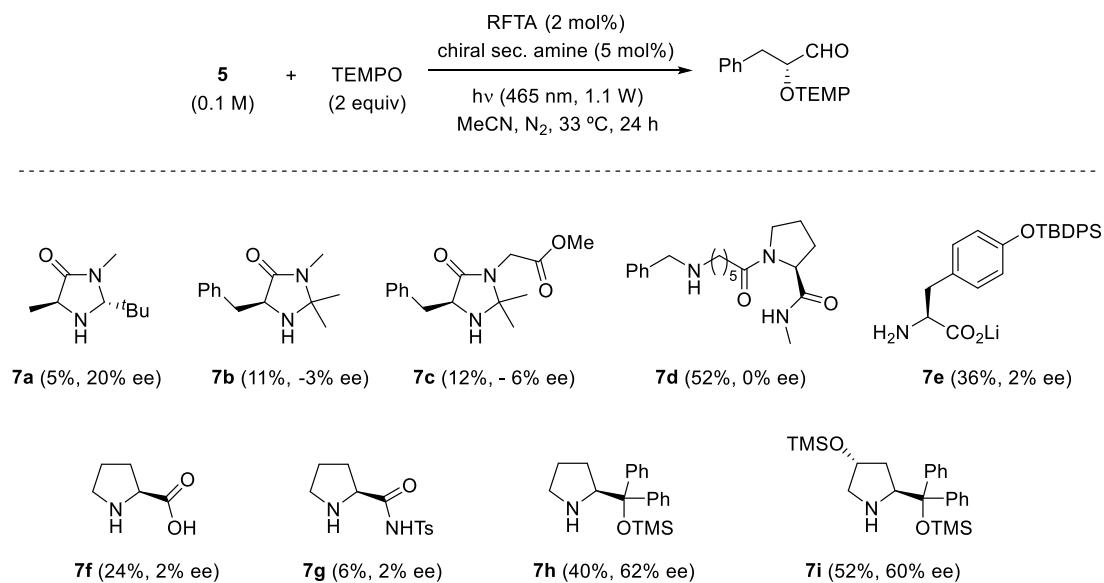


entry	LED power(W)	V(μL/min)	$t^{R1}$ (min)	$t^{R2}$ (min)	conv. <sup>b</sup> (%)	yield <sup>b</sup> (%)
1	17	10	1.4	126	44	36
2	37	10	1.4	126	75	63
3	37	3.5	4.0	361	86 <sup>c</sup>	59
4 <sup>d</sup>	37	10	1.4	126	21	8
5 <sup>e</sup>	37	10	1.4	126	79	66
6 <sup>f</sup>	37	10	1.4	126	100	85

<sup>a</sup> All reactions of 3-phenylpropanal (0.1 M) with TEMPO (2 equiv) were carried out in the presence of RFTA (2 mol%) and morpholine (5 mol%) in acetonitrile (0.5 mL) under blue LED (465 nm, 1.1 W) irradiation and N<sub>2</sub> atmosphere at ambient temperature. <sup>b</sup> determined by <sup>1</sup>H NMR measurement using 1,3,5-trimethoxybenzen as an internal standard. <sup>c</sup> include 6% of homoaldol product. <sup>d</sup> 0.1 M of **5** <sup>e</sup> 0.6 M of **5** <sup>f</sup> pyrrolidine TfOH salt was used instead of morpholine.

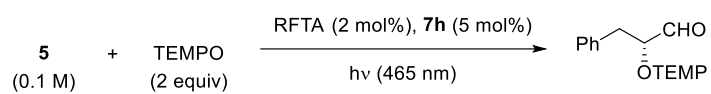
## 2.2.8. キラル第二級アミン触媒を用いる不斉オキシアミノ化反応

フラビン可視光レドックス触媒 RFTA と様々なキラルな第二級アミン触媒の組み合わせによりオキシアミノ化反応を行い、生成物の鏡像体過剰率 (ee) を評価した (Figure 6)。イミダゾリジノン系 (**7a–7c**) およびプロリン系 (**7f and 7g**) の第二級アミン触媒では立体選択性が低く、プロリノール系 (**7h and 7i**) では中程度の ee であることが分かった。



**Figure 6.** Flavin catalyzed asymmetric oxyamination with chiral secondly amine catalyst

より高い ee を達成するため、最も高い立体選択性を示した **7h** の系において条件検討を行った (Table 5)。溶媒は MeCN が最適であり、低極性溶媒では反応が進行しないことが分かった (entries 1–4)。温度の低下に伴って反応性は低下したが、ee は変化しなかった (entries 1, 5 and 6)。照射光の強度や **2h** の触媒量は立体選択性に影響しないことが分かった (entries 7 and 8)。

**Table 5.** Optimization of reaction conditions

entry	solvent	temp. / °C	LED / W	<b>7h</b> loading / mol%	yield <sup>a</sup> / %	ee <sup>b</sup> / %
1	MeCN	33	1.1	5	40	62
2	DMSO	33	1.1	5	26	20
3	CHCl <sub>3</sub>	33	1.1	5	0	–
4	toluene	33	1.1	5	0	–
5	MeCN	0	1.1	5	22	57
6	MeCN	–28	1.1	5	8	58
7	MeCN	33	0.09	5	52	60
8	MeCN	33	1.1	20	45	59

<sup>a</sup> determined by <sup>1</sup>H NMR measurement using 1,3,5-trimethoxybenzen as an internal standard. <sup>b</sup> determined by HPLC analysis (OD-H, 1 mL/min, Hex/IPA=98:2) after reduction of the formyl group.

### 3. 結論

フラビン分子が優れた可視光レドックス触媒であることを明らかにした。既知の可視光レドックス触媒反応をモデル反応としフラビン分子の触媒活性を評価したところ、従来の遷移金属錯体の触媒に比べて高い触媒活性を示すことが分かった。種々の対称実験からフラビン分子が可視光レドックス触媒として機能することを明らかにした。また、モデル反応の1つであるオキシアミノ化反応では、添加剤による反応の促進、マイクロフロー反応やキラル第二級アミン触媒を用いる不斉反応への応用が可能であることを見出した。





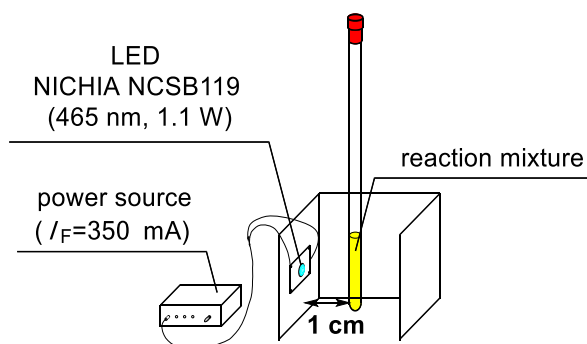
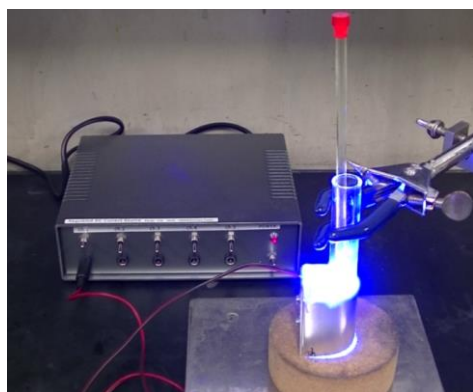
#### 4. 実験項

##### General

NMR spectra were obtained on a JEOL JNM-ECX-400 spectrometer ( $^1\text{H}$ , 400 MHz), a JNM-ECA-400 spectrometer ( $^1\text{H}$ , 400 MHz), or a JEOL JNM-ECA-500W spectrometer ( $^1\text{H}$  500 MHz). The chemical shifts of  $^1\text{H}$  NMR signals are quoted relative to tetramethylsilane, acetone, acetonitrile, dimethylsulfoxide, or trifluoroacetic acid. Visible light was obtained on a blue LED (NICHIA NCSB119, 465 nm, 1.1 W,  $I_F=350\text{mA}$ ). UV/vis absorption spectra were recorded on a JASCO V-550 spectrometer. Emission spectra were obtained using a Hitachi F-7000 spectrometer. High-resolution mass spectra were obtained on a Waters LCT Premier mass spectrometer, Elemental analyses were carried out on a J-Science Lab JM10 micro recorder. Stainless steel (SUS316) Helix-shaped micromixer with inner diameter of 200  $\mu\text{m}$  were manufactured by YMC. Teflon (PTFE) microtube reactors with inner diameter of 500  $\mu\text{m}$  was purchased from YMC and GL Sciences. Solutions were introduced to the flow microreactor system using syringe pumps, YSP-101, equipped with gastight syringes purchased from Hamilton Co.

##### Reaction apparatus

Irradiation of visible light was performed with a blue LED (NICHIA NCSB119, 465 nm, 1.1 W,  $I_F=350\text{ mA}$ )



## Methods

### Preparation of riboflavintetraacetate (RFTA)

A suspension of riboflavin (1.020 g, 2.7 mmol) and acid anhydride (12 mL) in pyridine (12 mL) was heated at reflux. After 3 h, the resulting dark green solution was cooled to room temperature and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic phase was successively washed with 2N HCl (aq), sat. NaHCO<sub>3</sub> (aq), water, and brine. The organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by recrystallization from MeOH–H<sub>2</sub>O (19:5) to give the title compound (0.735 g, 50% yield): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.): δ 8.46 (s, 1H, NH), 8.04 (s, 1H, ArH), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.27 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.70–5.64 (m, 1H, CH), 5.49–5.38 (m, 1H, CH), 5.30–4.75 (br, 2H, CH), 4.44 (dd, *J* = 12.7, 2.7 Hz, 1H, CH), 4.24 (dd, *J* = 12.7, 5.9 Hz, 1H, CH), 2.57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

### General procedure for photocatalytic oxyamination of acetylacetone in NMR analysis

A test tube was charged with (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl (87 mg, 0.55 mmol), RFTA (6.3 mg, 12 μmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL). After acetylacetone (23 mg, 0.23 mmol) was introduced, the reaction mixture was degassed by nitrogen bubbling. The reaction was carried out at room temperature under nitrogen atmosphere and LED light irradiation (465 nm, 1.1 W, *I*<sub>F</sub> = 350 mA, distance of 1 cm). The reaction was monitored periodically by <sup>1</sup>H NMR spectrometer.

### General procedure for photocatalytic C—O bond formation of borate in NMR analysis

A 5φ NMR tube was charged with (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl (27 mg, 130 mmol), RFTA (0.8 mg, 5.0 mmol), potassium benzyltrifluoroborate (14 mg, 50 mmol), 1,3,5-trimethoxybenzene (2.0 mg) as an internal standard, and acetone-*d*<sub>6</sub> (0.50 mL). The NMR tube was

sealed and placed under nitrogen. The reaction was carried out at room temperature under LED light irradiation (465 nm, 1.1 W,  $I_F=350$  mA, distance of 1 cm). The reaction was monitored periodically by  $^1\text{H}$  NMR spectrometer.

#### **General procedure for photocatalytic $\alpha$ -oxyamination of aldehydes in NMR analysis**

A 5 $\phi$  NMR tube was charged with 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl, flavin catalyst, 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard, and solvent (0.50 mL). After aldehyde and secondary amine were introduced, the NMR tube was sealed and placed under nitrogen. The reaction was carried out at room temperature under LED light irradiation (465 nm, 1.1 W,  $I_F=350$  mA, distance of 1 cm). The reaction was monitored periodically by  $^1\text{H}$  NMR spectrometer (relaxation delay: 15 s).

#### **General procedure for photocatalytic $\alpha$ -oxyamination of aldehydes in flow system**

A flow microreactor system consisting of a Helix-shaped micromixer (M1;  $\phi = 200$  mm), microtube reactor (R1; inter diameter  $\phi = 846$  mm, length  $L = 400$  cm), and two tubes (inter diameter  $\phi = 846$  mm, length  $L = 50$  cm) was used. A mixture of 3-phenylpropanal (0.2 M), (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl (2 equiv), 1,3,5-trimethoxybenzene (0.3 equiv), and riboflavintetraacetate (0.02 equiv) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  and a solution of morpholine (5 mM) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  were introduced to M1 by syringe pumps. The resulting solution was passed through R1. After a steady state was reached, the product solution (0.1 mL) was measured by  $^1\text{H}$  NMR spectrometer to monitor reaction progress.



## 5. 参考文献

- (1) (a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363. (b) Angnes, R. A.; Li, Z.; Correia, C. R. D.; Hammond, G. B. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9152–9167. (c) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77–80. (d) Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886–12887. (e) Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756–8757.
- (2) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *16*, 582–585.
- (3) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
- (4) Nicewicz, D. A.; Nguyen, T. M. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 355–360.
- (6) Koike, T.; Yasu, Y.; Akita, M. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 999–1001.
- (7) Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3414–3420.
- (8) Koike, T.; Akita, M. *Chem. Lett.* **2009**, 166–167.



### 第三章 二官能性可視光レドックス触媒の開発

#### 1. 背景

可視光レドックス触媒系と有機分子触媒系の組み合わせにより、従来の有機分子触媒系とは異なる機構で進行するユニークな反応が数多く開発されている (Figure 1)。2008年に MacMillan らにより初めてこのタイプの触媒系が開発され、エナミン触媒系との組み合わせによりアルデヒドの  $\alpha$  位アルキル化反応が達成された<sup>1</sup>。この反応は、フォトレドックス触媒系で生成したラジカル種がエナミンに付加した  $\alpha$ -アミノラジカルの一電子酸化を鍵としている。類似機構で  $\alpha$ -アリリデン化<sup>2</sup>、 $\alpha$ -パーフルオロアルキル化<sup>3</sup>などが開発されている。また、2009年に穂田らによりエナミンの一電子酸化を鍵とするアルデヒドの  $\alpha$ -オキシアミノ化反応<sup>4</sup>が開発され、類似機構で  $\alpha$ -アルキル化<sup>5</sup>、 $\alpha$ -アルキニル化<sup>6</sup>、 $\alpha,\beta$ -同時官能基化反応<sup>7</sup>も報告されている。さらに、2013年から MacMillan らはエナミンの一電子酸化により生成するエナミンラジカルカチオンの脱プロトン化を鍵とする  $\beta$ -アリール化反応<sup>8</sup>、 $\gamma$ -ヒドロキシケトン化<sup>9</sup>、 $\beta$ -アルキル化<sup>10</sup>、 $\beta$ -マンニッヒ反応<sup>11</sup>を立て続けに報告し、フォトレドックス-エナミン触媒系の有用性はますます高くなった。

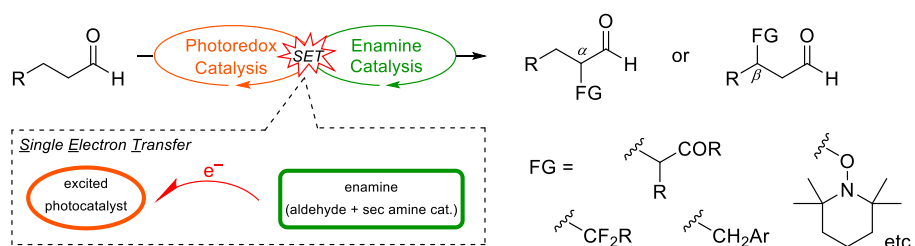
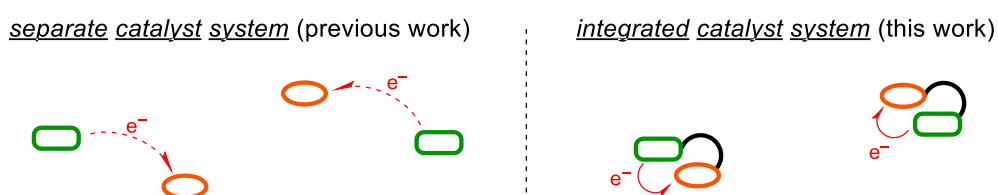


Figure 1. Photoredox/enamine dual catalysis.

しかしながら、これらの反応の量子収率について議論した論文はわずか2報であり、そのいずれの量子収率も0.1を下回る結果である<sup>12</sup>。これは、可視光レドックス-エナミン共触媒反応の効率的な進行には基質に対して大過剰の光照射を必要とすることを示す結果であり、工業的な応用に向けて解決すべき課題である。この原因を反応機構から推察する

と、系中での活性種濃度の低さに起因すると考えられる。可視光レドックス-エナミン共触媒反応は、系中で触媒量以下のエナミン種と寿命の短い励起光触媒との一電子移動を鍵とするため、反応の効率が低いと考えることができる (Figure 2, left)。つまり、これらの活性種を常に近くに配置できる条件を設定できれば反応がより効率的に進行し、量子収率が向上するはずである (Figure 2, right)。



**Figure 2.** Concept of a hybrid catalyst.

本研究では、可視光レドックス-エナミン共触媒反応の量子収率の向上を目的に、フラビン分子に第二級アミン部位を導入したフラビン-アミン複合触媒の開発に取り組んだ。複合型触媒ではフラビン分子付近でエナミンが形成されるため、フラビン-エナミン間での一電子移動が促進され、効率よく反応が進行することが期待される。



## 2. 結果と考察

### 2.1. 研究計画

アルデヒドの  $\alpha$ -オキシアミノ化反応はフラビン触媒と第二級アミン触媒の共同触媒作用を利用した反応であり、いずれの触媒も必須であることが分かった。そこでフラビン分子に第二級アミン部位を導入したフラビン-アミン複合型触媒 (FA) を合成し、その触媒活性を反応量子収率 (= 生成する分子数 / 照射した光子数) 評価することとした。複合型触媒ではフラビン分子付近でエナミンが形成されるため、フラビン-エナミン間での一電子移動が促進され、効率よく反応が進行することが期待される (Figure 3)。

複合触媒は、ビタミン B2 から合成可能な 10-(2-アミノエチル)-3-メチルルミフラビン ( $\text{NH}_2$ -10EtFl) にアミド結合を介してリンカー及び第二級アミン部位を導入し、合成する。なお、第二級アミン部位は、励起フラビン分子に一電子酸化されるため、アミニウム塩として調製する。

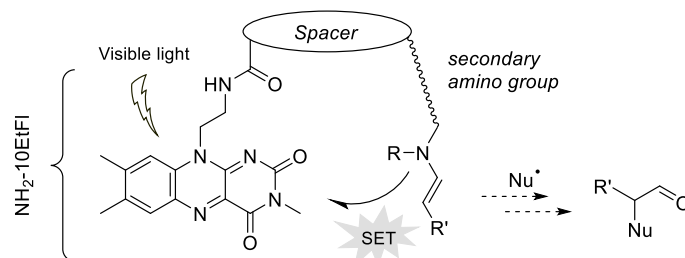
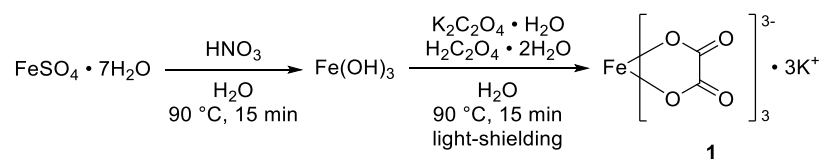


Figure 3. Concept of flavin-amine integrated catalyst.

### 2.2. 反応容器に照射される光子数の定量

#### 2.2.1. ケミカルアクチノメーターの合成

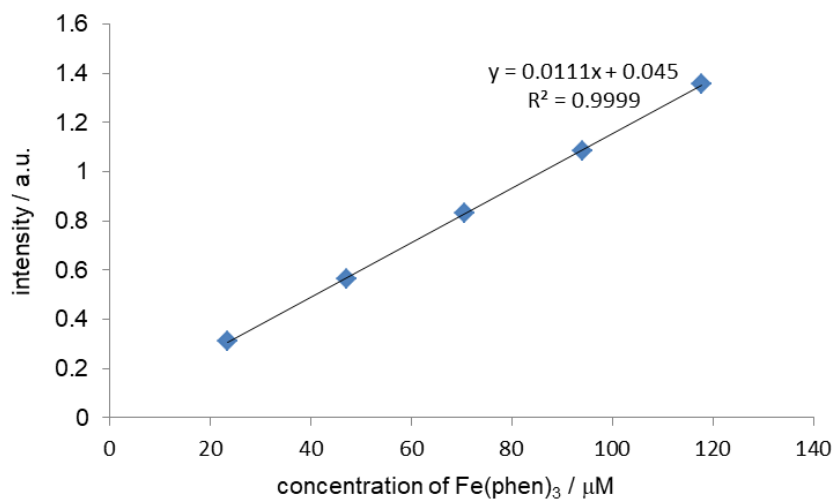
ケミカルアクチノメーターとして知られる目的物 **1** を既知の合成法に従い<sup>13</sup>、 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  から合成した (Scheme 1)。



**Scheme 1.** Preparation of anhydrous potassiumferrioxalate.

### 2.2.2. 検量線の作成

1、2、3、4、5 mL の  $\text{FeSO}_4$  (0.4 mM) と  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (50 mM) の混合水溶液に 50 mM  $\text{H}_2\text{SO}_4$  水溶液を加えそれぞれの総量を 10 mL にした。これに 0.1 w/v% phenanthroline 水溶液 (2 mL) および 0.54 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  と 1.8 M  $\text{CH}_3\text{COONa}$  混合水溶液 (5 mL) を加え、30 分間静置した。反応溶液をそれぞれサンプリングし、UV/vis 分光光度計を用いて波長 510 nm の吸収強度を測定し、これより  $\text{Fe}(\text{phen})_3$  の濃度に対する吸光強度の検量線を作成した (Figure 4)。

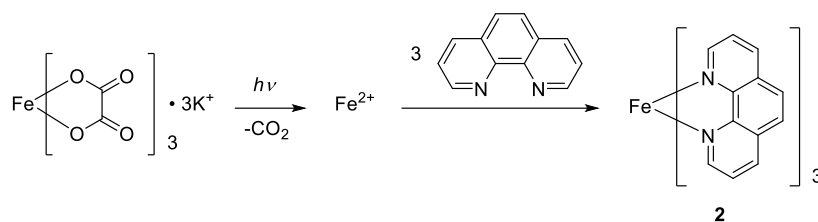


**Figure 4.** A calibration graph (concentration of  $\text{Fe}(\text{phen})_3$  vs intensity of absorption)

### 2.2.3. 光子数の定量

参考論文に従い<sup>14</sup>、NMR 管に 3 mM  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{C}_2\text{O}_4)_3]$  水溶液 (0.5 mL) を加え、 $\text{N}_2$  バブリングを行い窒素雰囲気下にしたものを 2 本用意した。一方にのみ LED 光を 5 分間照射し、そ

それぞれの反応溶液に 0.1 w/v% phenanthroline 水溶液 (2 mL) および 0.54 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> と 1.8 M CH<sub>3</sub>COONa 混合水溶液 (0.25 mL) を加え遮光条件下で 30 分間静置した (Scheme 2)。その後、UV/vis 分光光度計を用いて波長 510 nm の吸収強度を測定し、検量線より化合物 **2** の濃度を求めた。得られた濃度より 1 時間あたりに反応系に照射される光子数は 1.01 × 10<sup>19</sup> 個であると算出した。

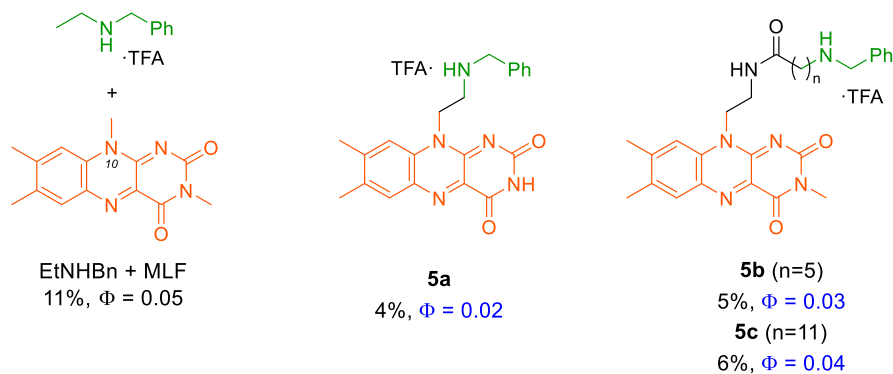
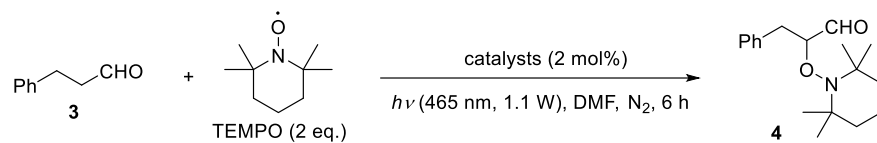


**Scheme 2.** The reaction of chemical actinometer under light irradiation.

## 2.3. 複合触媒の検討

### 2.3.1. アルキルリンカー型

種々のフラビン-アミン複合分子を用いて  $\alpha$ -オキシアミノ化反応を行い、その量子収率から触媒活性を評価した (Figure 5)。既知のフラビン-アミン複合分子 BnNH-10EtFl を用いた場合に反応が進行することから、フォトドックス触媒および第二級アミン触媒として機能することが分かった。しかしながら、**5a** はフラビン光触媒と第二級アミン触媒を併用する系 (MLF + EtNHBn) と比較して触媒活性は低い。**5a** は光照射下でリンカーの脱離を伴って触媒活性を示さないアロキサジンへと異性化することが分かった。過去の知見からこの異性化は六員環遷移状態を経て進行すると考え、触媒の失活を防ぐためリンカーを伸長したフラビン-アミン複合分子 (**5b**, **5c**) を設計した。これらの触媒では異性化による失活が抑制されたものの、触媒活性は併用系と比較して依然として低い。この原因がリンカーの伸長に伴う触媒同士の距離が遠ざかってしまうことにあると考えられる。

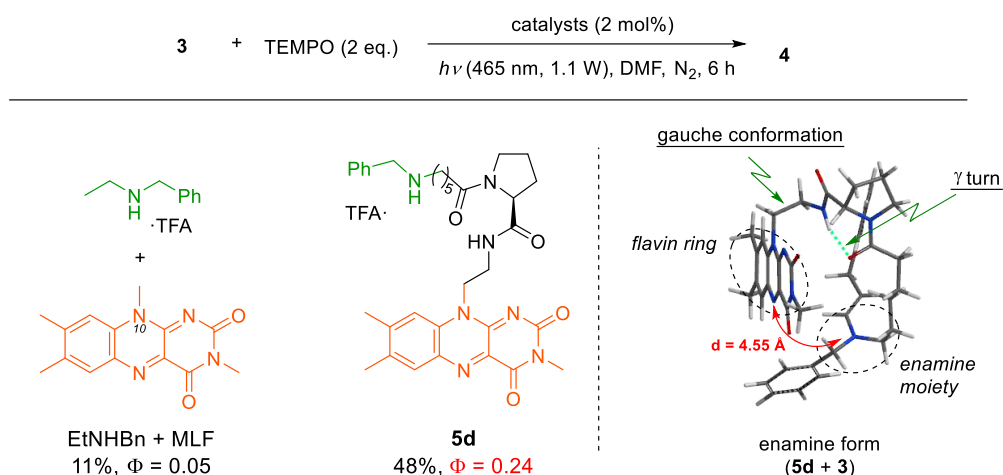


**Figure 5.** Comparison of activity between separate catalyst system and integrated catalyst system.

## 2.3.2. ペプチドリンカー型

### 2.3.2.1. Bn-Ahx-Pro-10EtFl の設計と触媒活性

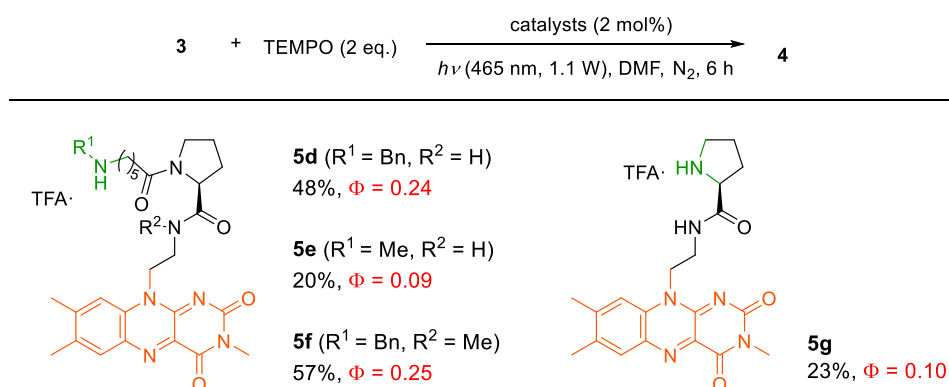
2.3.1.の実験でリンカーの長さが触媒の失活を抑制し、触媒同士の距離が触媒活性に影響することが示唆された。これらの条件を満たし、より高い活性を示す複合型触媒としてターナー性のリンカーを持つ **5d** を計算科学の手法で設計した。計算結果では、**5d** と基質である 3-フェニルプロリオンアルデヒド (**3**) によるエナミン体の再安定配座において、リンカーのエチレン部位がゴージュ配座を、プロリル部位が  $\gamma$  ターン構造をとることでエナミンとフラビンが接近することが予想された。実際に触媒反応に用いると、**5d** は併用系に比べ遥かに高い触媒活性を示した (Figure 6)。



**Figure 6.** Comparison of activity between separate catalyst system and integrated catalyst system.

### 2.3.2.2. **5d** 類縁体の触媒活性

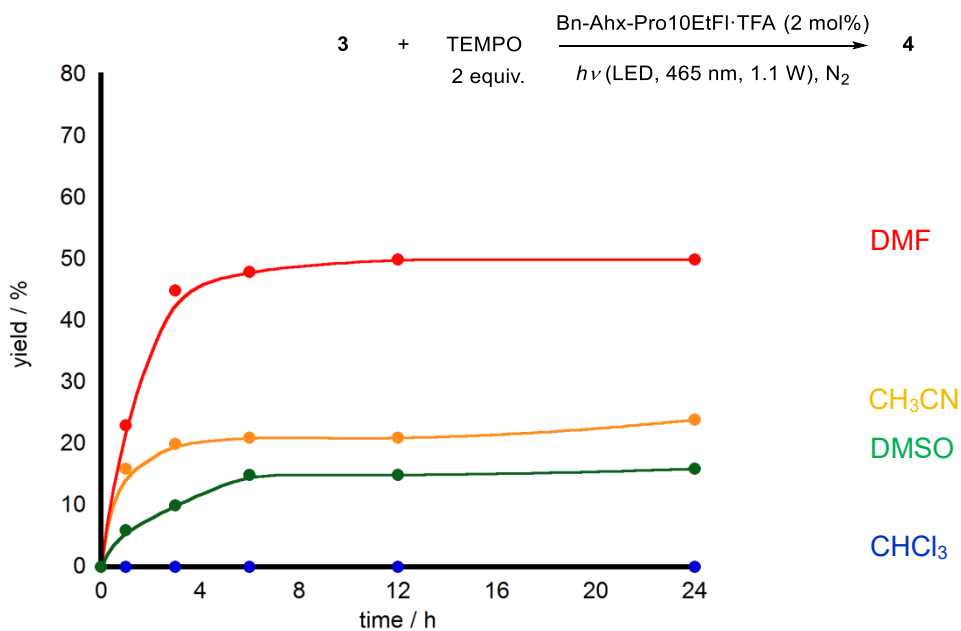
高い活性を示す **5d** の類縁体を合成し、触媒活性を評価した (Figure 7)。第二級アミノ基をベンジル基からメチル基へ変更した **5e** および 6-アミノヘキサン酸部位を除いた **5g** では触媒活性が低下し、これらの構造が必要であることが分かった。一方で、Pro 残基の C 末端アミドを 3 級に変更した **5f** は **5d** と同等の触媒活性を示し、計算で予想した分子内水素結合は触媒活性に影響しないことが分かった。



**Figure 7.** Catalytic activity of **5d** analogs.

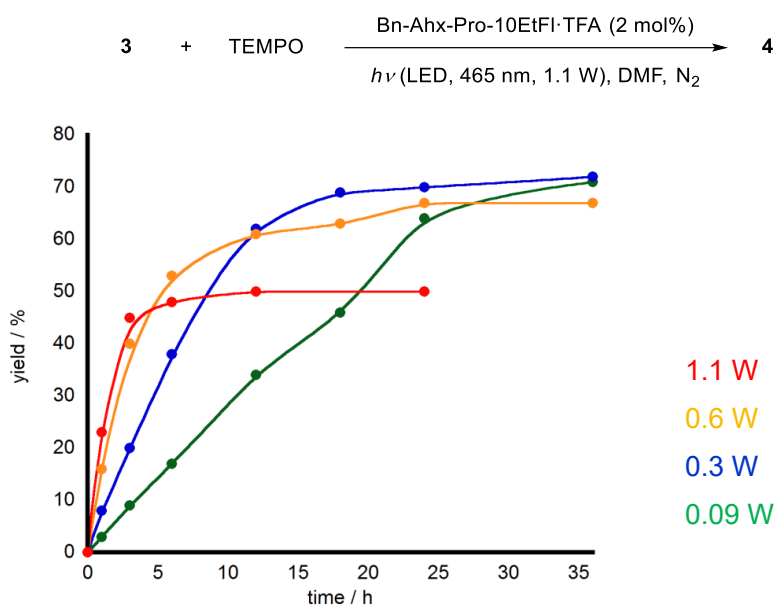
### 2.3.2.3. Bn-Ahx-Pro-10EtFl 系の最適化

DMF、CH<sub>3</sub>CN、DMSO および CHCl<sub>3</sub> 中でそれぞれ反応を行った結果、高極性溶媒である DMF、CH<sub>3</sub>CN および DMSO 中では反応が進行し、低極性溶媒である CHCl<sub>3</sub> 中では反応の進行は全く確認されなかった (Figure 8)。



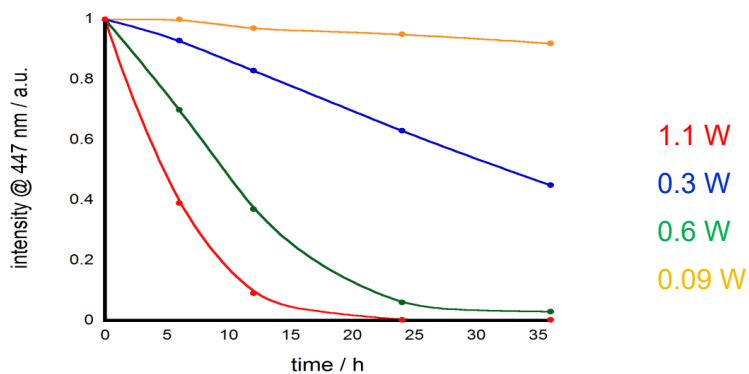
**Figure 8.** Effect of solvent on catalytic activity of Bn-Ahx-Pro-10EtFl.

照射する LED 光の強度を変更し反応を行った (Figure 9)。光強度の低下に伴い、反応の初速度が低下するものの触媒の失活が抑制され、最終的により高い収率で目的物が生成することが分かった。量子収率は 0.09 W の系で最も高く  $\Phi = 0.80$  という値を示し、驚異的な効率で反応が進行することが分かった。



**Figure 9.** Effect of light intensity on the  $\alpha$ -oxyamination.

UV/vis スペクトル測定により各光強度下における反応中のイソアロキサジン環の異性化を観察した (Figure 10)。光強度の低下に伴い、イソアロキサジン環由来のピーク (447 nm) の減少が抑制されることが分かった。これより触媒の失活がイソアロキサジン環のアロキサジンへの異性化に起因すること、低強度の光照射により異性化が抑制され効率的に反応が進行することが分かった。



**Figure 10.** Photodegradation of isoalloxazine ring.

#### 2.3.2.4. 5d の触媒機能

5d の特異な触媒活性は、リンカーの適度な剛直性と柔軟性に由来すると考えている (Figure 11)。適度に剛直なプロリル部位は励起フラビンとエナミンを接近させ一電子移動 (SET) を促進し、適度に柔軟なアルキル鎖は一電子移動後に生成するフラビンラジカルアニオンからエナミンラジカルカチオンへの逆電子移動 (BET) による失活を防いでいる。また、アロキサジンへの分解は励起フラビン種の濃度がエナミンを上回る場合に分子内水素移動を伴って進行していると考えている。それ故、照射光強度を弱め、励起フラビン種濃度をエナミンよりも低くした場合にアロキサジンへの分解が抑制され、5d 本来の触媒活性が発揮されたと考えている。

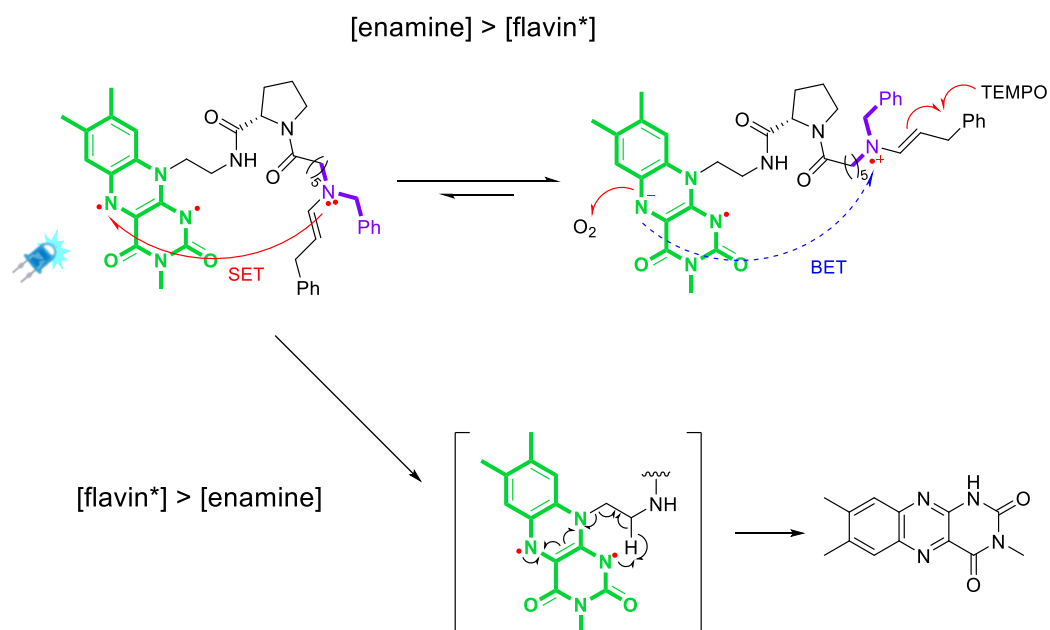


Figure 11. Explanation of catalytic performance of 5d

#### 2.3.3. イオン結合型

リンカーで各触媒を連結する複合触媒では、可視光レドクス-エナミン共触媒を効率化できるが、触媒の調製には多段階を必要とするため、実用性に欠ける。本項では、フラビン触媒と第二級アミン触媒が系中で会合する触媒系の開発に取り組んだ。具体的には、カ



ルボキシル基を有するフラビン分子と第二級アミン触媒を系中で塩形成させることで、触媒の複合化を試みた。

### 2.3.3.1. イオン結合型複合触媒の活性

カルボキシル基を有するフラビン分子とモルホリンを組み合わせる系でオキシアミノ化反応を行い、反応の初期収率により触媒活性を評価した (Figure 12)。フラビンカルボン酸 **6a** は、フラビン分子 LF と Me-Pro-OH を併用する系に比べて高い触媒活性を示した。これよりフラビン分子内のカルボン酸が触媒活性の向上に寄与することが分かった。また、**6a** のカルボキシル基をエステル基に変更した **6b** とフラビン環のイミド部位をメチル化した **6c** では触媒活性が著しく低下することから、これらの官能基が重要であることが分かった。

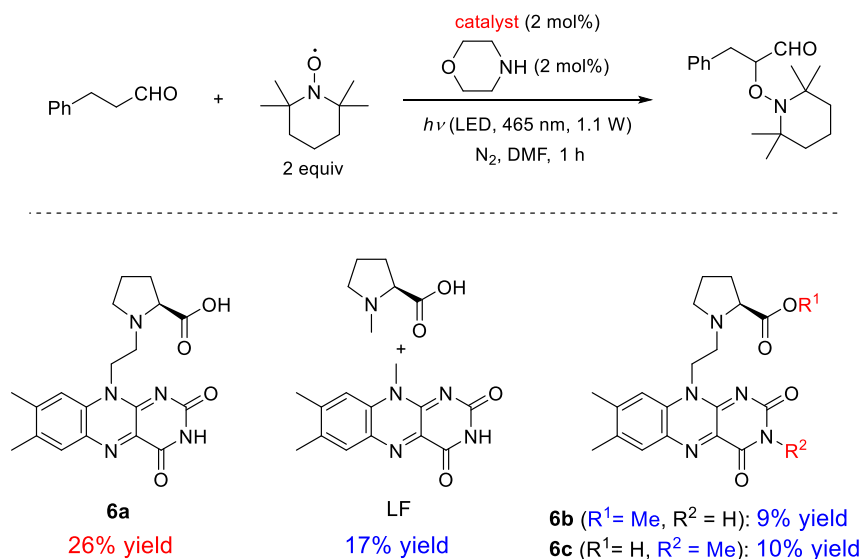


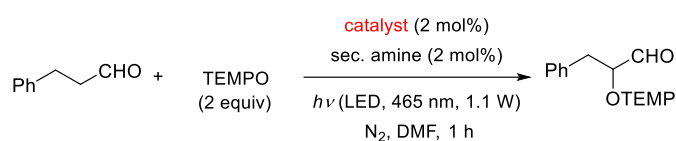
Figure 12. Catalytic activity of flavin carboxylic acid with morpholine.

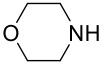
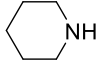
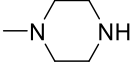
### 2.3.3.2. **6a** 触媒機能の解明

**6a** により反応性が向上する原因を理解するため、いくつか対照実験を行った。第二級ア

ミン触媒の検討を行った (Table 1)。6a と対応する併用系での反応効率の差は、モルホリンの場合に最も大きくなり (entries 1 and 2)、ピペリジンでは同等 (entries 2 and 3)、N-メチルピペラジンでは反応性が逆転した (entries 4 and 5)。これより 6a の特異な触媒活性にはモルホリンのエーテル部位が関与していることが分かった。

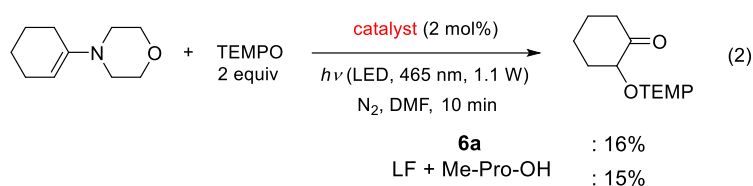
**Table 1.** Effect of secondary amine catalyst.



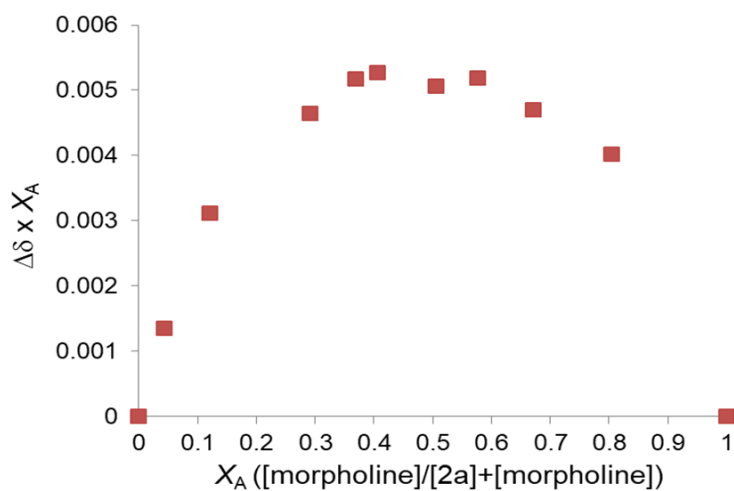
entry	sec. amine	catalyst	yield <sup>a</sup> / %
1		<b>6a</b>	26
2		LF + Me-Pro-OH	17
3		<b>6a</b>	24
4		LF + Me-Pro-OH	20
5		<b>6a</b>	9
6		LF + Me-Pro-OH	19

<sup>a</sup> determined by <sup>1</sup>H NMR measurement using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

一方で、基質にモルホリン由来のエナミンを用いる場合では、6a と併用系での反応性に差はないため (式 2)、オキシアミノ化反応における 6a と LF の酸化還元能が同等であることが分かった。

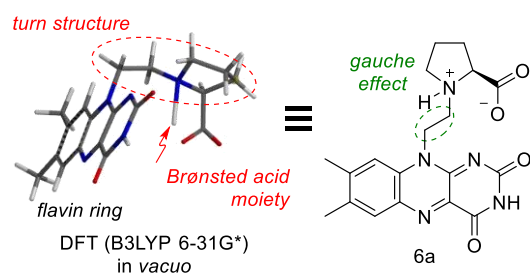


以上の結果より、**6a** とモルホリン間に強い相互作用があると考え、溶液中での会合比を求めた (Figure 13)。モルホリンの DMSO-d<sub>6</sub> 溶液に **6a** を滴定し <sup>1</sup>H NMR を測定し、モルホリンの C2 位のプロトンの化学シフトから Job's プロット作成した。その結果、**6a** とモルホリンは 1:1 の会合体を形成することが分かった。また、**6a** とモルホリンの会合定数は  $K_a = 93 \text{ M}^{-1}$  であり、Me-Pro-OH とモルホリンの会合定数  $K_a = 44 \text{ M}^{-1}$  よりも高いことが分かった。



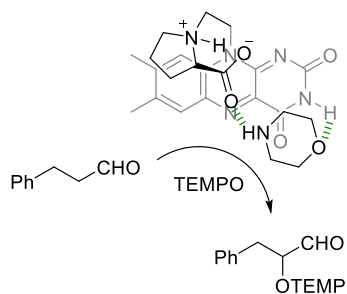
**Figure 13.** Job's plot.

**6a** の再安定配座を分子計算により求めたところ、プロリン部位は双極子状態であり、エチレン部位がゴーシュ配座で安定化されることが分かった (Figure 14)。**6a** の <sup>1</sup>H NMR ではカルボン酸水素のピークが確認できないことから、この計算結果は信頼性が高いと考える。



**Figure 14.** Lowest energy structure of **6a**.

以上の結果から、**6a** はモルホリンと系中で会合し、フラビン付近で効率的にエナミンが形成されるため反応が促進されると考えている (Figure 15)。まず、**6a** のプロリン部位のカルボニル酸素はモルホリン NH と水素結合を形成し、イミド NH はモルホリンの O と水素結合を形成することで **6a** とモルホリンが 1:1 会合体を形成する。次に、会合状態でモルホリンがエナミンを形成し、即座に励起フラビンにより一電子酸化されることで反応が進行する。



**Figure 15.** Plausible reaction mechanism.

### 3. 結論

可視光レドックス触媒と第二級アミン触媒の機能を併せ持つフラビン-アミン複合触媒を開発した。この複合型触媒は可視光レドックス-エナミン共触媒反応において高い触媒活性を示し、各触媒を併用する従来法の課題である量子収率を大幅に改善した。複合型触媒の活性は各触媒を連結するリンカーの構造に大きく依存し、ターン構造を有するリンカー設計が効果的であることを見出した。



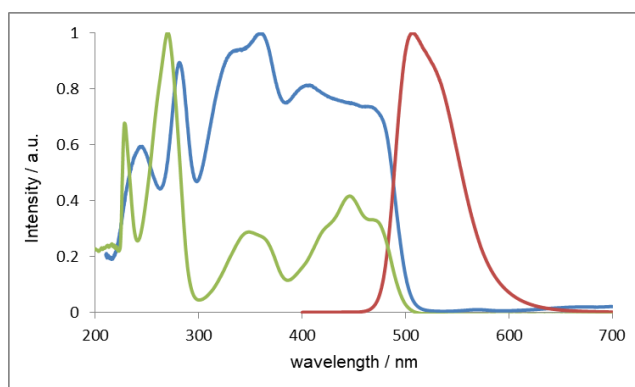
#### 4. 実験項

##### General information

NMR spectra were recorded using JEOL JNM-ECZ-400 ( $^1\text{H}$ , 400 MHz) and JNM-ECA-500W spectrometers ( $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz). Chemical shifts are reported in ppm using TMS or the residual solvent peak as a reference. In the case of  $\text{D}_2\text{O}$ , acetonitrile was used as a reference. Elemental analyses were carried out on a J-Science Lab JM10 micro corder. UV spectra were recorded on a HITACHI U-3000 spectrophotometer. IR spectra were recorded on a JASCO IR-460 spectrometer with ATR unit. Steady-state emission and excitation spectra were recorded using a Hitachi F-7000 spectrometer. Melting points were measured on an AS ONE ATM-01. High resolution mass spectra were recorded on a LCT Premier XE Mass Spectrometer. Visible light irradiations were performed with a blue LED (NICHIA NCSB119T,  $\lambda = 465 \text{ nm}$ ) while cooling with a fan from the bottom. RFTA,<sup>1</sup> MLF,<sup>2</sup>  $\text{NH}_2$ -10-FIEt(*N3H*)-HCl,<sup>3</sup> 7,8-dimethyl-10-(formylmethyl)- isoalloxazine,<sup>3</sup> Me(Boc)-Ahx-OH,<sup>4</sup> and anhydrous potassium ferrioxalate<sup>5</sup> were prepared according to the literature procedures. Aldehydes including 3-phenylpropanal, butanal, isovaleraldehyde, and octanal were purified by distillation before use. All other reagents were purchased from commercial supplies and used without purification.

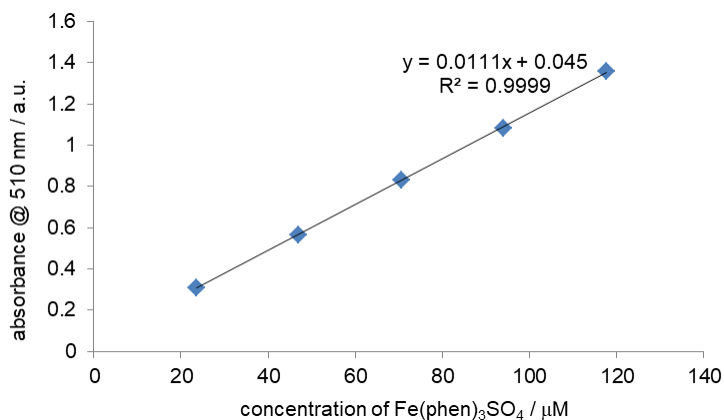
##### Optical properties of RFTA

The UV-Vis absorbance, emission, and excitation spectra of RFTA are shown below (green curve: UV-Vis; red curve: emission,  $\lambda_{\text{ex}} = 465 \text{ nm}$ ; blue curve: excitation,  $\lambda_{\text{em}} = 510 \text{ nm}$ ).



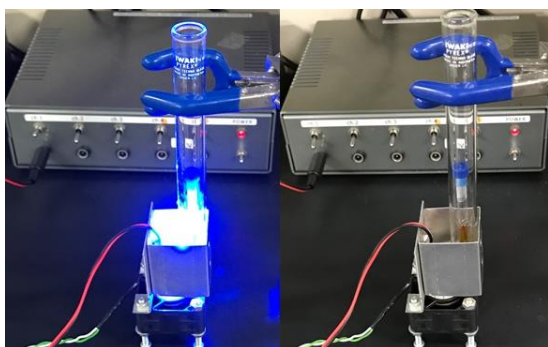
### Determination of the absolute number of photons by chemical actinometry

A 5φ glass tube was charged with aqueous potassium ferrioxalate (3 mM, 0.5 mL) and nitrogen gas and sealed with a cap, which was irradiated by LED light at room temperature (465 nm, 1.1 W ( $I_F=350$  mA) or 0.09 W ( $I_F=30$  mA), distance of 1cm). After 5 min, the reaction mixture was added to a mixture of aqueous phenanthroline (0.1 w/v%, 2 mL) and buffer (0.54 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and 1.8 M AcONa, 0.25 mL), and then standing under light-shielding conditions for 30 min. The absolute number of photons absorbed by the reaction system was determined to be  $1.00 \times 10^{19}$  (1.1 W) and  $1.00 \times 10^{18}$  (0.09 W) per an hour by UV/vis spectroscopy using a calibration curve, prepared in advance, labeled with “concentration of Fe(phen)<sub>3</sub>SO<sub>4</sub>” and “absorbance at 510 nm” for the X-axis and the Y-axis, respectively (see below).





Photographs of the reaction apparatus used for this study are shown below (light ON and OFF).



### **$\alpha$ -Oxyamination of aldehydes with TEMPO**

#### **General procedure for $\alpha$ -oxyamination of aldehydes with TEMPO**

A 5 $\phi$  glass tube was charged with TEMPO (100  $\mu$ mol), photoredox catalyst (1  $\mu$ mol), 1,3,5-trimethoxybenzene (17  $\mu$ mol) as NMR internal standard, and solvent (0.50 mL). Aldehyde (50  $\mu$ mol) and morpholine (5  $\mu$ mol) were added to the mixture, which was then deaerated by N<sub>2</sub> bubbling and irradiated by LED visible light (465 nm, 1.1 or 0.09 W, 1 cm distance) at ambient temperature for a defined reaction time. The reaction was evaluated by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of the crude mixture with reference to the published data of the  $\alpha$ -oxyaminated product **2**,<sup>7</sup> in which the yield of **2** was estimated from the integration of peaks assignable to aryl protons of 1,3,5-trimethoxybenzene at 6.09 ppm and that assignable to a proton of the aldehyde moiety at 9.79 ppm. The reaction yield was used for determining the corresponding quantum yield F in the following manner (e.g. F = 0.80 in Figure 2 of the main text).

$$F = \frac{\text{the number of } \mathbf{2} \text{ formed}}{\text{the number of photons absorbed by the reaction system}}$$
$$= \frac{(50 \times 10^{-6} \times 0.64 \times 6.022 \times 10^{23})/24}{1.00 \times 10^{18}} = 0.80$$

## Preparation of flavin-amine hybrids

### Preparation of NH<sub>2</sub>-10-FIEt·HCl

#### *BocNH-10-FIEt*

To the solution of NH<sub>2</sub>-10-FIEt(*N*3H)·HCl (1.39 g, 4.3 mmol) in MeOH (110 mL) was added di-*tert*-butyl dicarbonate (1.03 g, 4.7 mmol) and Et<sub>3</sub>N (3.6 mL, 26 mmol). The mixture was stirred for 3 h at room temperature under light-shielding conditions, and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (100 mL) and washed sequentially with water (30 mL × 3), aqueous HCl (2 N, 30 mL × 3), and brine (30 mL). The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and filtered and concentrated under reduced pressure to give an orange solid containing BocNH-10-FIEt(*N*3H), which was used for the next reaction without further purification.

A mixture of BocNH-10-FIEt(*N*3H), iodomethane (3.4 mL, 52 mmol), and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.985 g, 13.8 mmol) in DMF (35 mL) was stirred for 8 h at room temperature. After addition of H<sub>2</sub>O (600 mL), the resulting precipitates were collected by filtration and dried under reduced pressure. The resulting crude product was purified by short flash column chromatography on silica gel (5 cm height, CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 100 : 1 → 20 : 1) to afford BocNH-10-FIEt as a yellow solid (0.90 g, 53% yield in total). Analytical data were in good agreement with the published data.<sup>8</sup> <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, r.t.): δ = 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H, F17-CH<sub>3</sub>), 2.57 (s, 3H, F18-CH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.64 (dt, *J* = 6.8, 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 4.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 5.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, NH), 7.90 (s, 1H, F19-H), 8.07 (s, 1H, F16-H).

#### *NH<sub>2</sub>-10-FIEt·HCl*

To a solution of BocNH-10-FIEt (0.903 g, 2.3 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (24 mL) was added 4 N HCl/AcOEt (24 mL) dropwise manner. The resulting mixture was stirred for 5 h at room temperature under light-shielding conditions. After addition of Et<sub>2</sub>O (100 mL), the resulting precipitate was

collected by filtration and washed with  $\text{CHCl}_3$  and  $\text{Et}_2\text{O}$  to afford  $\text{NH}_2$ -10-FIEt·HCl as a brown solid (0.704 g, 93% yield). Analytical data were in good agreement with the published data.<sup>8</sup>:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 25 °C):  $\delta$  = 2.41 (s, 3H, F18- $\text{CH}_3$ ), 2.52 (s, 3H, F17- $\text{CH}_3$ ), 3.20 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 3.29 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.89 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 7.75–7.92 (br, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 7.91 (s, 1H, F19-H), 8.00 (s, 1H, F16-H).

### Preparation of MeNH-10-FIEt·HCl

#### *BocNMe-10-FIEt*

To the mixture of 7,8-dimethyl-10-(formylmethyl)isoalloxazine (1.20 g, 4.2 mmol),  $\text{MeNH}_2$  (40% in  $\text{MeOH}$ , 25 g, 551 mmol), and acetic acid (1.6 mL, 28 mmol) in  $\text{MeOH}$  (100 mL) was added  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (2.84 g, 45 mmol) dropwise manner at 0 °C. The mixture was stirred for 48 h at room temperature under light-shielding conditions, and then concentrated under reduced pressure to give an orange solid containing  $\text{MeNH-10-FIEt}\cdot\text{AcOH}$ , which was used for the next reaction without further purification.

To a mixture of  $\text{MeNH-10-FIEt}\cdot\text{AcOH}$  in  $\text{MeOH}$  (48 mL) was added di-*tert*-butyl dicarbonate (8.43 g, 38.1 mol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (7.4 mL, 31.4 mmol). The mixture was stirred for 12 h at room temperature under light-shielding conditions, and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (100 mL) and washed sequentially with water (30 mL  $\times$  3), aqueous HCl (0.5 N, 30 mL  $\times$  3), and brine. The organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$  and filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow solid containing  $\text{BocNMe-10-FIEt}(N3\text{H})$ , which was used for the next reaction without further purification.

A mixture of  $\text{BocNMe-10-FIEt}(N3\text{H})$ , iodomethane (2 mL, 32 mmol), and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.94 g, 6.8 mmol) in DMF (60 mL) was stirred for 8 h at room temperature. After addition of  $\text{H}_2\text{O}$  (240 mL), the resulting mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$  (30 mL  $\times$  3). The combined organic phases were washed

sequentially with water (50 mL × 3), aqueous HCl (0.5 N, 50 mL × 3), and brine, and then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure to give BocNMe-10-FIEt as a yellow solid (0.28 g, 16% yield in total): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): **Major conformer (Mj)**: δ = 1.36 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.44 (s, 3H, F18-CH<sub>3</sub>), 2.55 (s, 3H, F17-CH<sub>3</sub>), 2.90 (s, 3H, F13-CH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 3H, CONCH<sub>3</sub>), 3.72 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, F110-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, F110-CH<sub>2</sub>), 7.81 (s, 1H, F19-H), 8.04 (s, 1H, F16-H); **Minor conformer (Mn)**: 1.20 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.44 (s, 3H, F18-CH<sub>3</sub>), 2.54 (s, 3H, F17-CH<sub>3</sub>), 2.90 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 3H, CONCH<sub>3</sub>), 3.79 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, F110-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.86 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, F110-CH<sub>2</sub>), 7.42 (s, 1H, F19-H), 8.06 (s, 1H, F16-H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ = 19.4 (F17-CH<sub>3</sub>, F18-CH<sub>3</sub>, **Mj**), 21.6 (F17-CH<sub>3</sub>, F18-CH<sub>3</sub>, **Mn**), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, **Mn**), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, **Mj**), 28.7 (F13-CH<sub>3</sub>, **Mj** and **Mn**), 36.1 (BocNCH<sub>3</sub>, **Mj** and **Mn**), 42.7 (F110-CH<sub>2</sub>, **Mj** and **Mn**), 46.2 (F110-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, **Mj**), 46.4 (F110-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, **Mn**), 80.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, **Mj**), 80.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, **Mn**), 114.7 (F1C<sup>9</sup>, **Mn**), 115.6 (F1C<sup>9</sup>, **Mj**), 131.6 (F1C<sup>6</sup>, **Mj** and **Mn**), 132.4 (F1C<sup>9a</sup>, **Mj**), 132.7 (F1C<sup>9a</sup>, **Mn**), 134.9 (F1C<sup>7</sup>, **Mj** and **Mn**), 135.2 (F1C<sup>8</sup>, **Mj** and **Mn**), 136.6 (F1C<sup>5a</sup>, **Mj** and **Mn**), 148.0 (F1C<sup>4a</sup>, **Mj** and **Mn**), 148.7 (F1C<sup>10a</sup>, **Mj** and **Mn**), 155.9 (F1C<sup>4</sup>, **Mj** and **Mn**), 156.1 (OCON, **Mj** and **Mn**), 160.1 ppm (F1C<sup>2</sup>, **Mj** and **Mn**); IR (ATR): *n* = 2993, 2969, 2930, 1658, 1583, 1546, 1452, 1421, 1391, 1364, 1293, 1259, 1232, 1186, 1152, 1123, 1042, 1018, 971 cm<sup>-1</sup>; Elemental analysis: calculated for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: C 61.00; H 6.58; N 16.94, found: C 60.82; H 6.94; N 16.94.

### ***MeNH-10-FIEt·HCl***

To a solution of BocNMe-10-FIEt (0.200 g, 0.48 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (5 mL) was added 4 N HCl/1,4-dioxane (5 mL) dropwise manner. The resulting mixture was stirred for 5 h at room temperature under light-shielding conditions. After addition of Et<sub>2</sub>O (20 mL), the resulting precipitate was collected by filtration and washed with CHCl<sub>3</sub> and Et<sub>2</sub>O to afford MeNH-10-FIEt·HCl as a brown solid (0.151 g, 90% yield): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 25 °C) δ = 2.30 (s, 3H, F18-CH<sub>3</sub>), 2.48 (s, 3H,

F17-CH<sub>3</sub>), 2.76 (s, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 3.21 (s, 3H, F13-CH<sub>3</sub>), 3.56 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, F110-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.56 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, F110-CH<sub>2</sub>), 7.51 (s, 1H, F19-H), 7.63 ppm (s, 1H, F16-H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O, 25 °C) δ = 19.3 (F17-CH<sub>3</sub>), 21.5 (F18-CH<sub>3</sub>), 29.2 (F13-CH<sub>3</sub>), 34.3 (NHCH<sub>3</sub>), 42.2 (F110-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 47.1 (F110-CH<sub>2</sub>), 116.1 (FIC<sup>9</sup>), 131.0 (FIC<sup>6</sup>), 131.4 (FIC<sup>9a</sup>), 133.8 (FIC<sup>7</sup>), 135.0 (FIC<sup>8</sup>), 140.3 (FIC<sup>5a</sup>), 149.2 (FIC<sup>4a</sup>), 152.4 (FIC<sup>10a</sup>), 157.9 (FIC<sup>4</sup>), 161.1 ppm (FIC<sup>2</sup>); IR (ATR): *n* = 3395, 3024, 2957, 2923, 2728, 1644, 1536, 1447, 1349, 1277, 1240, 1192, 1017, 973 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI-MS): *m/z* calculated for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 314.1617, found 314.1592.

#### **Typical procedure for the amidation of NH<sub>2</sub>-10-FIEt·HCl with *N*-Boc protected peptide**

To a mixture of NH<sub>2</sub>-10-FIEt·HCl (1 equiv) and an *N*-Boc protected peptide (1.2 equiv) in dry DMF (0.03 M) were added DPPA (2.6 equiv) and Et<sub>3</sub>N (4.2 equiv) at 0 °C, and then the solution was stirred at room temperature under light-shielding conditions. After completion of the reaction, water was added to quench DPPA. The resulting mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layer was washed sequentially with aqueous NaOH (1 N), aqueous HCl (0.5 N), and brine. The resulting crude product was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the corresponding *N*-Boc protected flavin–amine hybrid.

#### **Typical procedure for deprotection of *N*-Boc protected flavin–amine hybrid**

To a solution of an *N*-Boc protected flavin–amine hybrid (1 equiv) in CHCl<sub>3</sub> (0.04 M) was added TFA (86 equiv) at 0 °C, and the resulting mixture was stirred at room temperature under light-shielding conditions. After completion of the reaction, Et<sub>2</sub>O was added. The resulting precipitate was collected by filtration and washed with Et<sub>2</sub>O to afford the corresponding flavin–amine hybrid TFA salt.

#### **Preparation of 3a**

BnNH-10-FIEt·AcOH (**3a**) was prepared from 7,8-dimethyl-10-(formylmethyl)-

isoalloxazine (1.50 g, 5.3 mmol) according to the literature<sup>3</sup> (1.66 g, 72%, yellow solid). Analytical data were in good agreement with the literature: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °C) δ = 1.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>), 2.40 (s, 3H, F18-CH<sub>3</sub>), 2.92 (br, 2H, F110-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.78 (br, 2H, F110-CH<sub>2</sub>), 4.71 (br, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 7.15–7.34 (m, 5H, ArH), 7.82 (s, 1H, F19-H), 7.89 (s, 1H, F16-H), 11.30 (s, 1H, F13-H).

## Preparation of 3b

### *Bn-Ahx-OH*

A suspension of 6-aminohexanoic acid (0.603 g, 4.6 mmol) in MeOH (25 mL) was treated with freshly crushed NaOH (220 mg, 5.6 mmol). After the suspension appeared homogeneous, benzaldehyde (0.56 mL, 5.6 mmol) was added and the solution was stirred for 2 h at room temperature. The reaction mixture was cooled by ice-bath, and NaBH<sub>4</sub> (200 mg, 5.3 mmol) was added carefully, which was allowed to room temperature and then stirred for an additional 15 h. The solution was adjusted to pH 6 with aqueous HCl (conc.), and the solvent was removed under reduced pressure. After addition of acetone (50 mL), the resulting suspension was sonicated. The precipitate was collected by filtration and washing with water and acetone to give Bn-Ahx-OH as a white solid (0.713 g, 70%): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OH, 25 °C) δ = 1.42 (tt, *J* = 7.5, 8.1 Hz, 2H, AhxH<sup>g</sup>), 1.63 (tt, *J* = 7.5 Hz, 2H, AhxH<sup>b</sup>), 1.75 (tt, *J* = 7.5, 8.1 Hz, 2H, AhxH<sup>d</sup>), 2.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, AhxH<sup>a</sup>), 3.04 (dt, *J* = 8.1 Hz, 2H, AhxH<sup>e</sup>), 4.20 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 7.41–7.48 (m, 3H, ArH<sup>meta</sup> and ArH<sup>para</sup>), 7.52–7.56 ppm (m, 3H, ArH<sup>ortho</sup>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CD<sub>3</sub>OH, 25 °C) δ = 26.0 (AhxC<sup>g</sup>), 26.9 (AhxC<sup>b</sup>), 27.3 (AhxC<sup>d</sup>), 36.2 (AhxC<sup>a</sup>), 48.6 (PhCH<sub>2</sub>), 52.4 (AhxC<sup>e</sup>), 130.4 (ArC<sup>ortho</sup>), 130.7 (ArC<sup>para</sup>), 131.2 (ArC<sup>meta</sup>), 132.9 (ArC<sup>ipso</sup>) 179.3 ppm (AhxCO<sub>2</sub>H); IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3329, 2933, 2766, 2590, 2455, 2361, 1709, 1393, 1254, 1206, 749, 695 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI-MS): *m/z* calculated for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 222.1494, found 222.1498.

### ***Bn(Boc)-Ahx-OH***

To a mixture of 6-(benzylamino)hexanoic acid (3.00 g, 13.6 mmol) in THF (400 mL) and aqueous NaOH (2 N, 27 mL) was added di-*tert*-butyl dicarbonate (3.27 g, 15.0 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. After the solvent was removed under reduced pressure, the resulting residue was dissolved in EtOAc (50 mL) and washed sequentially with aqueous HCl (0.5 N, 30 mL  $\times$  3), aqueous NaHCO<sub>3</sub> (1 N, 30 mL  $\times$  3), and brine (30 mL). The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure to give Bn(Boc)-Ahx-OH as a colorless oil (2.85 g, 65%): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 1.29 (br, 2H, AhxH<sup>g</sup>), 1.40–1.55 (m, 11H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> and AhxH<sup>b</sup>), 1.61 (m, 2H, AhxH<sup>d</sup>), 2.31 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, AhxH<sup>a</sup>), 3.07–3.27 (br, 2H, AhxH<sup>e</sup>), 4.37–4.48 (br, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 7.18–7.27 (m, 3H, ArH<sup>meta</sup> and ArH<sup>para</sup>), 7.28–7.34 (m, 3H, ArH<sup>ortho</sup>), 9.24 (br, 1H, AhxCO<sub>2</sub>H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 24.3 (AhxC<sup>g</sup>), 26.2 (AhxC<sup>b</sup>), 27.5 and 27.7 (AhxC<sup>d</sup>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.9 (AhxC<sup>a</sup>), 46.2 and 46.4 (AhxC<sup>e</sup>), 49.8 and 50.5 (PhCH<sub>2</sub>), 79.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.0 (ArC<sup>ortho</sup>), 127.6 (ArC<sup>para</sup>), 128.4 (ArC<sup>meta</sup>), 138.4 and 138.6 (ArC<sup>ipso</sup>) 155.7 and 156.1 (NCO<sub>2</sub>), 179.4 ppm (AhxCO<sub>2</sub>H); IR (ATR):  $\nu$  = 3192, 2973, 2932, 2862, 1691, 1415, 1366, 1246, 1155, 872, 731, 699 cm<sup>-1</sup>; Elemental analysis: calculated for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>: C 67.26; H 8.47; N 4.36, found: C 67.02; H 8.30; N 4.32.

### ***Bn(Boc)-Ahx-NH-10-FIEt***

Bn(Boc)-Ahx-NH-10-FIEt was prepared from NH<sub>2</sub>-10-FIEt·HCl (100 mg, 0.31 mmol) according to the above typical procedure for amidation (176 mg, 94%, yellow solid): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): **Major conformer:**  $\delta$  = 1.27 (br, 2H, AhxH<sup>g</sup>), 1.41 (br, 11H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> and AhxH<sup>d</sup>), 1.61 (tt,  $J$  = 7.8, 7.4 Hz 2H, AhxH<sup>b</sup>), 2.19 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, AhxH<sup>a</sup>), 2.43 (s, 3H, FI8-CH<sub>3</sub>), 2.58 (s, 3H, FI7-CH<sub>3</sub>), 3.18 (br, 2H, AhxH<sup>e</sup>), 3.40 (s, 3H, FI3-CH<sub>3</sub>), 3.74 (dt,  $J$  = 7.0, 5.9 Hz, 2H, FI10-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.39 (br, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.84 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, FI10-CH<sub>2</sub>), 6.77 (br, 1H, AhxCONH), 7.17–

7.27 (m, 3H, ArH<sup>meta</sup> and ArH<sup>para</sup>), 7.28–7.34 (m, 3H, ArH<sup>ortho</sup>), 7.93 (s, 1H, F19-H), 7.96 (s, 1H, F16-H); **Minor conformer:** d = 1.27 (br, 2H, AhxH<sup>g</sup>), 1.41 (br, 11H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> and AhxH<sup>d</sup>), 1.61 (tt, *J* = 7.8, 7.4 Hz 2H, AhxH<sup>b</sup>), 2.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, AhxH<sup>a</sup>), 2.43 (s, 3H, F18-CH<sub>3</sub>), 2.58 (s, 3H, F17-CH<sub>3</sub>), 3.12 (br, 2H, AhxH<sup>c</sup>), 3.40 (s, 3H, F13-CH<sub>3</sub>), 3.74 (dt, *J* = 7.0, 5.9 Hz, 2H, F110-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.42 (br, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, F110-CH<sub>2</sub>), 6.72 (br, 1H, AhxCONH), 7.17–7.27 (m, 3H, ArH<sup>meta</sup> and ArH<sup>para</sup>), 7.28–7.34 (m, 3H, ArH<sup>ortho</sup>), 7.93 (s, 1H, F19-H), 7.96 (s, 1H, F16-H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) d = 19.4 (F18-CH<sub>3</sub>), 21.6 (F17-CH<sub>3</sub>), 25.1 (AhxC<sup>b</sup>), 26.4 (AhxC<sup>g</sup>), 27.4 (AhxC<sup>d</sup>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.6 (F13-CH<sub>3</sub>), 36.2 (AhxC<sup>a</sup>), 36.8 (F110-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 43.4 (F110-CH<sub>2</sub>), 46.3 (AhxC<sup>e</sup>), 50.4 (PhCH<sub>2</sub>), 79.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 115.9 (FIC<sup>9</sup>), 127.0 (ArC<sup>ortho</sup>), 127.5 (ArC<sup>para</sup>), 128.4 (ArC<sup>meta</sup>), 131.3 (FIC<sup>10a</sup>), 132.1 (FIC<sup>6</sup>), 134.8 (FIC<sup>7</sup>), 135.0 (FIC<sup>8</sup>), 137.0 (ArC<sup>ipso</sup>), 138.5 (FIC<sup>5a</sup>), 148.5 (FIC<sup>4</sup>), 155.6 (FIC<sup>4a</sup>), 155.8 (NCO<sub>2</sub>), 156.0 (FIC<sup>10a</sup>), 159.8 (FIC<sup>2</sup>), 174.5 (AhxCONH); IR (ATR): *n* = 3299, 2969, 2930, 2857, 1685, 1636, 1581, 1539, 1455, 1415, 1362, 1230, 1202, 1153, 1016, 971, 948, 880, 806, 769, 730, 694, 669 cm<sup>-1</sup>; Elemental analysis: calculated for C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> : C 65.76; H 7.94; N 13.94, found: C 65.56; H 7.00; N 13.80.

### ***Bn-Ahx-NH-10-FIEt TFA salt (3b)***

Bn-Ahx-NH-10-FIEt TFA salt was prepared from Bn(Boc)-Ahx-NH-10-FIEt (52 mg, 0.09 mmol) according to the above typical procedure for deprotection (50 mg, 94% yield, yellow solid): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °C) d = 1.12 (quin, *J* = 7.6 Hz, 2H, AhxH<sup>g</sup>), 1.31 (quin, *J* = 7.6 Hz, 2H, AhxH<sup>b</sup>), 1.53 (tt, *J* = 7.6 and 7.8 Hz, 2H, AhxH<sup>d</sup>), 1.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, AhxH<sup>a</sup>), 2.38 (s, 3H, F18-CH<sub>3</sub>), 2.48 (s, 3H, F17-CH<sub>3</sub>), 2.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, AhxH<sup>c</sup>), 3.27 (s, 3H, F13-CH<sub>3</sub>), 3.48 (dt, *J* = 6.5 and 6.0 Hz, 2H, F110-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.13 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.65 (t, *J* = 6.5 Hz, F110-CH<sub>2</sub>), 7.39–7.50 (m, 5H, ArH), 7.89 (s, 1H, F19-H), 7.90 (s, 1H, F16-H), 8.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CONH), 8.88 ppm (br, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 25 °C) d = 18.8 (F18-CH<sub>3</sub>), 20.8 (F17-CH<sub>3</sub>), 24.4 (AhxC<sup>b</sup>),



25.3 (AhxC<sup>g</sup>), 25.7 (AhxC<sup>d</sup>), 28.1 (FI3-CH<sub>3</sub>), 35.0 (AhxC<sup>a</sup>), 35.6 (FI10-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 43.4 (FI10-CH<sub>2</sub>), 46.5 (AhxC<sup>e</sup>), 50.1 (PhCH<sub>2</sub>), 116.3 (FIC<sup>9</sup>), 128.8 (ArC<sup>ortho</sup>), 129.1 (ArC<sup>para</sup>), 129.9 (ArC<sup>meta</sup>), 131.0/131.2 (FIC<sup>9a</sup> and ArC<sup>ipso</sup>), 132.1 (FIC<sup>6</sup>), 134.1 (FIC<sup>8</sup>), 135.9 (FIC<sup>7</sup>), 146.7 (FIC<sup>4a</sup>), 148.9 (FIC<sup>10a</sup>), 155.2 (FIC<sup>5a</sup>), 158.1 (FIC<sup>4</sup>), 159.7 (FIC<sup>2</sup>), 172.9 ppm (CONH); IR (ATR):  $\nu = 3293, 3040, 2952, 2860, 1707, 1633, 1578, 1538, 1457, 1428, 1393, 1350, 1312, 1281, 1257, 1229, 1200, 1176, 1128, 1015, 946, 888, 833, 799, 770, 752, 719, 697 \text{ cm}^{-1}$ ; Elemental analysis: calculated for C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> : C 58.43; H 5.72; N 13.63, found: C 58.20; H 5.70; N 13.59; M.p. 222 °C (decomp.).

### Preparation of 3c

#### *Bn(Boc)-Ahx-Pro-OMe*

To a mixture of Bn(Boc)-Ahx-OH (0.78 g, 3.2 mmol), EDC·HCl (0.92 g, 4.8 mmol), and DMAP (0.59 g, 4.8 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) were added H-Pro-OMe·HCl (0.80 g, 4.8 mmol) and Et<sub>3</sub>N (1.4 mL, 4.8 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. After the solvent was removed under reduced pressure, the residue was dissolved in EtOAc (20 mL × 3). The resulting mixture was washed with aqueous HCl (0.5 N, 20 mL × 4), aqueous NaHCO<sub>3</sub> (sat., 20 mL × 2), and brine. The resulting crude product was purified by silicagel column chromatography (AcOEt / hexane = 2 : 1 → EtOAc 100%) to give Bn(Boc)-Ahx-Pro-OMe as a colorless oil (0.98 g, 70% yield): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): **Major conformer:**  $\delta = 1.21\text{--}1.35$  (br, 2H, AhxH<sup>g</sup>), 1.38–1.57 (m, 11H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> and AhxH<sup>b</sup>), 1.65 (tt,  $J = 7.7, 7.5$  Hz, 2H, AhxH<sup>d</sup>), 1.93–2.02 (m, 2H, ProH<sup>g</sup> and ProH<sup>b</sup>), 2.02–2.11 (m, 1H, ProH<sup>b</sup>), 2.11–2.21 (m, 1H, ProH<sup>g</sup>), 2.22–2.34 (m, 2H, AhxH<sup>a</sup>), 3.04–3.26 (m, 2H, AhxH<sup>e</sup>), 3.43–3.52 (m, 1H, ProH<sup>d</sup>), 3.57–3.66 (m, 1H, ProH<sup>d</sup>), 3.71 (s, 3H, ProCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.35–4.45 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.47 (dd,  $J = 8.7, 5.0$  Hz, 1H, ProH<sup>a</sup>), 7.18–7.28 (m, 3H, ArH<sup>meta</sup> and ArH<sup>para</sup>), 7.28–7.34 ppm (m, 2H, ArH<sup>ortho</sup>); **Minor conformer:**  $\delta = 1.21\text{--}1.35$  (br, 2H, AhxH<sup>g</sup>), 1.38–1.57 (m, 11H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> and AhxH<sup>b</sup>), 1.65 (tt,  $J = 7.7, 7.5$  Hz, 2H, AhxH<sup>d</sup>), 1.85–1.93

(m, 2H, ProH<sup>g</sup> and ProH<sup>b</sup>), 2.02–2.11 (m, 1H, ProH<sup>b</sup>), 2.11–2.21 (m, 1H, ProH<sup>g</sup>), 2.22–2.34 (m, 2H, AhxH<sup>a</sup>), 3.04–3.26 (m, 2H, AhxH<sup>c</sup>), 3.52–3.57 (m, 1H, ProH<sup>d</sup>), 3.57–3.66 (m, 1H, ProH<sup>d</sup>), 3.74 (s, 3H, ProCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.35–4.45 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.47 (dd,  $J = 8.7, 5.0$  Hz, 1H, ProH<sup>a</sup>), 7.18–7.28 (m, 3H, ArH<sup>meta</sup> and ArH<sup>para</sup>), 7.28–7.34 ppm (m, 2H, ArH<sup>ortho</sup>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 24.2 (ProC<sup>g</sup>), 24.8 (AhxC<sup>b</sup>), 26.5 (AhxC<sup>g</sup>), 27.7 (ProC<sup>b</sup>), 28.0 (ProC<sup>b</sup>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.1 (AhxC<sup>d</sup>), 34.2 (AhxC<sup>a</sup>), 46.2 (AhxC<sup>e</sup>), 46.5 (AhxC<sup>b'</sup>), 46.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 49.8 (ProC<sup>d</sup>), 50.4 (ProC<sup>d</sup>), 52.1 (PhCH<sub>2</sub>), 58.5 (ProC<sup>a</sup>), 79.50 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.0 (ArC<sup>ortho</sup>), 127.6 (ArC<sup>para</sup>), 128.4 (ArC<sup>meta</sup>), 138.5 (ArC<sup>ipso</sup>), 155.5 (NCO<sub>2</sub>), 171.7 (ProCO), 172.9 ppm (AhxCON); IR (ATR):  $\nu = 2972, 2933, 2868, 1744, 1686, 1646, 1452, 1415, 1364, 1245, 1197, 1156, 1120, 880, 733, 700$  cm<sup>-1</sup>; Elemental analysis: calculated for C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> : C 66.64; H 8.39; N 6.48, found: C 66.56; H 8.30; N 6.44.

### ***Bn(Boc)-Ahx-Pro-OH***

To a solution of Bn(Boc)-Ahx-Pro-OMe (0.77 g, 1.8 mmol) in water (4.4 ml) and MeOH (14 ml) was added LiOH·H<sub>2</sub>O (0.15 g, 5.4 mmol). The reaction was stirred for 6 h at room temperature. After the solvent was removed under reduced pressure, the mixture was adjusted to pH 2 with aqueous HCl (0.5 N). The resulting mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (20 mL × 3). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure to give Bn(Boc)-Ahx-Pro-OH as a colorless oil (0.66 g, 89% yield): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) : **Major conformer:**  $\delta = 1.23$ – $1.36$  (br, 2H, AhxH<sup>g</sup>),  $1.36$ – $1.57$  (m, 11H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> and AhxH<sup>b</sup>),  $1.65$  (tt,  $J = 7.5, 7.0$  Hz, 2H, AhxH<sup>d</sup>),  $1.96$ – $2.09$  (m, 3H, ProH<sup>g</sup> and ProH<sup>b</sup>),  $2.31$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, Ahx<sup>a</sup>),  $2.35$ – $2.41$  (m, 1H, ProH<sup>b</sup>),  $3.06$ – $3.28$  (m, 2H, AhxH<sup>c</sup>),  $3.40$ – $3.49$  (m, 2H, ProH<sup>d</sup>),  $3.53$ – $3.60$  (m, 2H, ProH<sup>d</sup>),  $4.37$ – $4.47$  (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>),  $4.55$ – $4.60$  (m, 1H, ProH<sup>a</sup>),  $7.18$ – $7.28$  (m, 3H, ArH<sup>meta</sup> and ArH<sup>para</sup>),  $7.28$ – $7.35$  (m, 2H, ArH<sup>ortho</sup>),  $8.14$  ppm (br, 1H, ProCO<sub>2</sub>H); **Minor conformer:**  $\delta = 1.15$ – $1.25$  (br, 2H, AhxH<sup>g</sup>),  $1.36$ – $1.57$  (m, 11H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> and AhxH<sup>b</sup>),  $1.65$  (tt,  $J = 7.5, 7.0$  Hz, 2H, AhxH<sup>d</sup>),  $1.82$ – $1.93$  (m, 1H, ProH<sup>b</sup>),  $1.95$ – $2.05$  (m,

1H, ProH<sup>b</sup>), 2.08–2.27 (m, 2H, ProH<sup>g</sup>), 2.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, Ahx<sup>a</sup>), 3.06–3.28 (m, 2H, AhxH<sup>e</sup>), 3.50–3.60 (m, 1H, ProH<sup>d</sup>), 3.63–3.75 (m, 1H, ProH<sup>d'</sup>), 4.35–4.40 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.55–4.60 (m, 1H, ProH<sup>a</sup>), 7.18–7.28 (m, 3H, ArH<sup>meta</sup> and ArH<sup>para</sup>), 7.28–7.35 (m, 2H, ArH<sup>ortho</sup>), 8.14 ppm (br, 1H, ProCO<sub>2</sub>H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 24.2 (ProC<sup>g</sup>), 24.7 (AhxC<sup>b</sup>), 26.4 (AhxC<sup>g</sup>), 27.6 (ProC<sup>b</sup>), 27.9 (AhxC<sup>d</sup>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.2 (AhxC<sup>a</sup>), 46.3 (AhxC<sup>e</sup>), 46.4 (AhxC<sup>d'</sup>), 47.7 (PhCH<sub>2</sub>), 49.8 (ProC<sup>d</sup>), 50.5 (ProC<sup>d'</sup>), 59.7 (ProC<sup>a</sup>), 79.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.0 (ArC<sup>ortho</sup>), 127.6 (ArC<sup>para</sup>), 128.4 (ArC<sup>meta</sup>), 138.6 (ArC<sup>ipso</sup>), 155.7 (NCO<sub>2</sub>), 172.7 (ProCO), 174.6 ppm (AhxCON); IR (ATR):  $\nu$  = 3178, 2973, 2932, 2870, 1735, 1685, 1646, 1604, 1453, 1415, 1365, 1310, 1244, 1155, 1121, 877, 733, 700 cm<sup>-1</sup>; Elemental analysis: calculated for C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> : C 66.00; H 8.19; N 6.69, found: C 65.76; H 8.41; N 6.67.

### ***Bn(Boc)-Ahx-Pro-NH-10-FIEt***

Bn(Boc)-Ahx-Pro-NH-10-FIEt was prepared from NH<sub>2</sub>-10-FIEt·HCl (100 mg, 0.31 mmol) according to the above typical procedure for amidation (134 mg, 62%, yellow solid): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): **Major conformer:**  $\delta$  =; 1.27 (br, 2H, AhxH<sup>g</sup>), 1.35–1.65 (m, 13H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, AhxH<sup>b</sup> and AhxH<sup>d</sup>), 1.84–1.93 (m, 1H, ProH<sup>b</sup>), 1.93–2.01 (m, 2H, ProH<sup>g</sup>), 2.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, AhxH<sup>a</sup>), 2.25–2.33 (m, 1H, ProH<sup>b</sup>), 2.43 (s, 3H, F18-CH<sub>3</sub>), 2.56 (s, 3H, F17-CH<sub>3</sub>), 3.07–3.25 (m, 2H, AhxH<sup>e</sup>), 3.38 (dd,  $J = 8.0$  and 8.5 Hz, 1H, F110-CH<sub>2</sub>CH<sup>a</sup>), 3.48 (m, 1H, F110-CH<sub>2</sub>CH<sup>b</sup>), 3.49 (s, 3H, F13-CH<sub>3</sub>), 3.65–3.80 (m, 2H, ProH<sup>d</sup>), 4.36–4.47 (m, 3H, PhCH<sub>2</sub> and ProH<sup>a</sup>), 4.74 (dt,  $J = 7.2$  and 8.0 Hz, 1H, F110-CH<sup>a</sup>), 4.92 (dt,  $J = 7.2$  and 8.0 Hz, 1H, F110-CH<sup>b</sup>), 7.17–7.27 (m, 3H, ArH<sup>meta</sup> and ArH<sup>para</sup>), 7.26–7.34 (m, 2H, ArH<sup>ortho</sup>), 7.48 (br, 1H, CONH), 7.88 (s, 1H, F19H), 8.02 ppm (s, 1H, F16H); **Minor conformer:**  $\delta$  =; 1.14 (br, 2H, AhxH<sup>g</sup>), 1.35–1.65 (m, 13H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, AhxH<sup>b</sup> and AhxH<sup>d</sup>), 1.84–1.93 (m, 1H, ProH<sup>b</sup>), 1.93–2.01 (m, 2H, ProH<sup>g</sup>), 2.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, AhxH<sup>a</sup>), 2.25–2.33 (m, 1H, ProH<sup>b</sup>), 2.43 (s, 3H, F18-CH<sub>3</sub>), 2.59 (s, 3H, F17-CH<sub>3</sub>), 3.07–3.25 (m, 2H, AhxH<sup>e</sup>), 3.38 (dd,  $J =$

8.0 and 8.5 Hz, 1H, F110-CH<sub>2</sub>CH<sup>a</sup>), 3.48 (m, 1H, F110-CH<sub>2</sub>CH<sup>b</sup>), 3.48 (s, 3H, F13-CH<sub>3</sub>), 3.65–3.80 (m, 2H, ProH<sup>d</sup>), 4.36–4.47 (m, 3H, PhCH<sub>2</sub> and ProH<sup>a</sup>), 4.74 (dt, *J* = 7.2 and 8.0 Hz, 1H, F110-CH<sup>a</sup>), 4.92 (dt, *J* = 7.2 and 8.0 Hz, 1H, F110-CH<sup>b</sup>), 7.17–7.27 (m, 3H, ArH<sup>meta</sup> and ArH<sup>para</sup>), 7.26–7.34 (m, 2H, ArH<sup>ortho</sup>), 7.48 (br, 1H, CONH), 7.92 (s, 1H, F19H), 8.04 ppm (s, 1H, F16H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ = 19.4 (F18-CH<sub>3</sub>), 21.6 (F17-CH<sub>3</sub>), 24.1 (AhxC<sup>b</sup>), 24.9 (ProC<sup>g</sup>), 26.5 (AhxC<sup>g</sup>), 27.7 (AhxC<sup>d</sup>), 28.0 (ProC<sup>b</sup>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.7 (F13-CH<sub>3</sub>), 34.3 (AhxC<sup>a</sup>), 36.7 (ProC<sup>d</sup>), 43.1 (F110-CH<sub>2</sub>), 46.5 (AhxC<sup>e</sup>), 47.4 (F13-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 50.4 (PhCH<sub>2</sub>), 59.8 (ProC<sup>a</sup>), 79.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 115.8 (FIC<sup>9</sup>), 127.0 (ArC<sup>ortho</sup>), 127.6 (ArC<sup>para</sup>), 128.4 (ArC<sup>meta</sup>), 131.2 (FIC<sup>9a</sup>), 132.4 (FIC<sup>6</sup>), 134.9 (FIC<sup>7</sup>), 135.4 (FIC<sup>8</sup>), 136.7 (ArC<sup>ipso</sup>), 138.5 (FIC<sup>5a</sup>), 148.1 (FIC<sup>4a</sup>), 148.7 (FIC<sup>10a</sup>), 155.6 (FIC<sup>4</sup>), 156.1 (NCO<sub>2</sub>), 160.0 (FIC<sup>2</sup>), 172.9 (CONH), 173.2 (AhxCON); IR (ATR): *n* = 3296, 2969, 2933, 2871, 1963, 1644, 1583, 1542, 1523, 1458, 1413, 1232, 1151, 882, 805, 766, 729, 695, 669 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI-MS): *m/z* calculated for C<sub>38</sub>H<sub>50</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup> 700.3823, found 700.3854.

### ***Bn-Ahx-Pro-NH-10-FIEt TFA salt (3c)***

Bn-Ahx-Pro-NH-10-FIEt TFA salt was prepared from Bn(Boc)-Ahx-Pro-NH-10-FIEt (47 mg, 0.07 mmol) according to the above typical procedure for deprotection (22 mg, 46%, yellow solid): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): **Major conformer (Mj)**: δ = 1.44–1.54 (m, 2H, ProH<sup>g</sup> and AhxH<sup>g</sup>), 1.54–1.66 (m, 1H, AhxH<sup>g</sup>), 1.73–1.85 (m, 1H, AhxH<sup>b</sup>), 1.85–1.96 (m, 2H, AhxH<sup>b</sup> and ProH<sup>g</sup>), 1.98–2.09 (m, 2H, AhxH<sup>d</sup> and ProH<sup>b</sup>), 2.10–2.19 (m, 1H, ProH<sup>b</sup>), 2.20–2.32 (m, 1H, AhxH<sup>a</sup>), 2.45 (s, 3H, F18-CH<sub>3</sub>), 2.43–2.51 (m, 1H, AhxH<sup>a</sup>), 2.61 (s, 3H, F17-CH<sub>3</sub>), 3.00–3.12 (m, 1H, AhxH<sup>e</sup>), 3.22–3.32 (m, 1H, AhxH<sup>c</sup>), 3.35–3.45 (m, 2H, F110-CH<sub>2</sub>CH and ProH<sup>g</sup>), 3.48 (s, 3H, F13-CH<sub>3</sub>), 3.67–3.80 (m, 2H, F110-CH<sub>2</sub>CH and ProH<sup>g</sup>), 4.00–4.08 (m, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.34–4.40 (m, 1H, ProH<sup>a</sup>), 4.40–4.47 (m, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.51–4.61 (m, 1H, F110-CH<sub>2</sub>), 4.77–4.90 (m, 1H, F110-CH<sub>2</sub>), 7.22–7.35 (m, 3H, ArH<sup>meta</sup> and ArH<sup>para</sup>), 7.45–7.49 (m, 2H, ArH<sup>ortho</sup>), 8.05 (s, 1H, F19-H), 8.14 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz, CONH), 8.20

(s, 1H, F16-*H*), 9.30 (br, 1H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 10.65 (br, 1H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); **Minor conformer (Mn)**: d = 1.44–1.54 (m, 2H, ProH<sup>g</sup> and AhxH<sup>g</sup>), 1.54–1.66 (m, 1H, AhxH<sup>g</sup>), 1.73–1.85 (m, 1H, AhxH<sup>b</sup>), 1.85–1.96 (m, 2H, AhxH<sup>b</sup> and ProH<sup>g</sup>), 1.98–2.09 (m, 2H, AhxH<sup>d</sup> and ProH<sup>b</sup>), 2.10–2.19 (m, 1H, ProH<sup>b</sup>), 2.20–2.32 (m, 1H, AhxH<sup>a</sup>), 2.46 (s, 3H, F18-CH<sub>3</sub>), 2.43–2.51 (m, 1H, AhxH<sup>a</sup>), 2.61 (s, 3H, F17-CH<sub>3</sub>), 3.00–3.12 (m, 1H, AhxH<sup>e</sup>), 3.22–3.32 (m, 1H, AhxH<sup>e</sup>), 3.35–3.45 (m, 2H, F110-CH<sub>2</sub>CH and ProH<sup>g</sup>), 3.48 (s, 3H, F13-CH<sub>3</sub>), 3.52–3.66 (m, 2H, F110-CH<sub>2</sub>CH and ProH<sup>g</sup>), 4.22–4.27 (m, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.34–4.40 (m, 1H, ProH<sup>a</sup>), 4.40–4.47 (m, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.51–4.61 (m, 1H, F110-CH<sub>2</sub>), 4.90–4.99 (m, 1H, F110-CH<sub>2</sub>), 7.22–7.35 (m, 3H, ArH<sup>meta</sup> and ArH<sup>para</sup>), 7.54–7.79 (m, 2H, ArH<sup>ortho</sup>), 8.04 (s, 1H, F19-*H*), 8.20 (s, 1H, F16-*H*), 9.01 (t, 1H, *J* = 4.9 Hz, CONH), 9.65 (br, 1H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 9.95 (br, 1H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) d = 19.5 (F18-CH<sub>3</sub>), 21.7 (F17-CH<sub>3</sub>), 22.9 (ProC<sup>g</sup>), 24.5 (AhxC<sup>g</sup>), 24.8 (AhxC<sup>b</sup>), 25.3 (AhxC<sup>d</sup>), 28.7 (F13-CH<sub>3</sub>), 29.4 (ProC<sup>b</sup>), 32.3 (AhxC<sup>a</sup>), 36.0 (F110-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 42.8 (F110-CH<sub>2</sub>), 46.7 (AhxC<sup>e</sup>), 47.2 (AhxC<sup>d</sup>), 50.9 (PhCH<sub>2</sub>), 61.2 (ProC<sup>a</sup>), 116.5 (F1C<sup>9</sup>), 128.8 (ArC<sup>meta</sup>), 129.2 (ArC<sup>para</sup>), 130.0 (ArC<sup>ortho</sup>), 131.0/131.1 (F1C<sup>9a</sup> and ArC<sup>ipso</sup>), 132.2 (F1C<sup>6</sup>), 134.7 (F1C<sup>8</sup>), 135.4 (F1C<sup>7</sup>), 137.8 (F1C<sup>5a</sup>), 148.3 (F1C<sup>4a</sup>), 149.5 (F1C<sup>10a</sup>), 157.8 (F1C<sup>4</sup>), 160.0 (F1C<sup>2</sup>), 172.1 (ProCO), 174.1 ppm (AhxCO); IR (ATR): *n* = 3445, 3048, 2952, 2868, 1646, 1582, 1542, 1456, 1352, 1315, 1276, 1231, 1199, 1173, 1125, 1039, 1020, 975, 828, 798, 769, 753, 719, 697 cm<sup>-1</sup>; M.p. 131 °C.

## Preparation of 3d

### *Me(Boc)-Ahx-Pro-OMe*

To a mixture of Me(Boc)-Ahx-OH (1.18 g, 4.8 mmol), EDC·HCl (1.21 g, 7.2 mmol), and DMAP (0.77 g, 7.2 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) were added H-Pro-OMe·HCl (1.04 g, 7.2 mmol) and Et<sub>3</sub>N (0.9 mL, 7.2 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The resulting mixture was washed with aqueous HCl (0.5 N, 20 mL × 4), aqueous NaHCO<sub>3</sub> (sat., 20 mL × 2), and brine. The resulting crude product was purified by silica gel column chromatography (AcOEt

/ hexane = 3 : 2) to give Me(Boc)-Ahx-Pro-OMe as a colorless oil (1.06 g, 64% yield):  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C): **Major conformer:**  $\delta$  = 1.25–1.36 (m, 2H, AhxH<sup>g</sup>), 1.45 (br, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.49–1.58 (m, 2H, AhxH<sup>b</sup>), 1.64–1.72 (m, 2H, AhxH<sup>d</sup>), 1.95–2.03 (m, 1H, ProH<sup>g</sup>), 2.03–2.12 (m, 1H, ProH<sup>b</sup>), 2.12–2.22 (m, 1H, ProH<sup>g</sup>), 2.25–2.39 (m, 3H, AhxH<sup>a</sup> and ProH<sup>b</sup>), 2.83 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.19 (br, 2H, AhxH<sup>c</sup>), 3.46–3.54 (m, 1H, ProH<sup>d</sup>), 3.61–3.66 (m, 1H, ProH<sup>d</sup>), 3.72 (s, 3H,  $\text{ProCO}_2\text{CH}_3$ ), 4.48 ppm (dd,  $J$  = 3.9 and 8.8 Hz, 1H, ProH<sup>a</sup>); **Minor conformer:**  $\delta$  = 1.25–1.36 (m, 2H, AhxH<sup>g</sup>), 1.45 (br, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.49–1.58 (m, 2H, AhxH<sup>b</sup>), 1.64–1.72 (m, 2H, AhxH<sup>d</sup>), 1.87–1.94 (m, 1H, ProH<sup>g</sup>), 2.03–2.12 (m, 1H, ProH<sup>b</sup>), 2.12–2.22 (m, 1H, ProH<sup>g</sup>), 2.25–2.39 (m, 3H, AhxH<sup>a</sup> and ProH<sup>b</sup>), 2.83 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.19 (br, 2H, AhxH<sup>c</sup>), 3.46–3.54 (m, 1H, ProH<sup>d</sup>), 3.61–3.66 (m, 1H, ProH<sup>d</sup>), 3.76 (s, 3H,  $\text{ProCO}_2\text{CH}_3$ ), 4.40 ppm (dd,  $J$  = 8.8 and 3.9 Hz, 1H, ProH<sup>a</sup>);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OH}$ , 25 °C)  $\delta$  = 24.2 (AhxC<sup>d</sup>), 24.7 (ProC<sup>g</sup>), 26.4 (AhxC<sup>g</sup>), 27.7 (AhxC<sup>b</sup>), 28.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.1 (ProC<sup>b</sup>), 34.0 ( $\text{BocNCH}_3$ ), 34.2 (AhxC<sup>a</sup>), 46.9 (ProC<sup>d</sup>), 48.6 (AhxC<sup>c</sup>), 52.1 ( $\text{ProCO}_2\text{CH}_3$ ), 58.5 (ProC<sup>a</sup>), 79.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 155.7 ( $\text{NCO}_2$ ), 171.7 ( $\text{ProCO}$ ), 172.9 ppm (AhxCON); IR (ATR):  $\nu$  = 2974, 2932, 2871, 1745, 1688, 1647, 1422, 1395, 1364, 1197, 1162, 1090, 1048, 879, 771  $\text{cm}^{-1}$ ; Elemental analysis: calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$  : C 60.65; H 9.05; N 7.86, found: C 60.65; H 8.83; N 7.67.

### ***Me(Boc)-Ahx-Pro-OH***

To a solution of Me(Boc)-Ahx-Pro-OMe (0.63 g, 1.8 mmol) in water (5 ml) and MeOH (15 ml) was added  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (0.17 g, 4.2 mmol). The reaction mixture was stirred for 6 h at room temperature. After the solvent was removed under reduced pressure, the mixture was adjusted to pH 2 with aqueous HCl (0.5 N). The resulting mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL  $\times$  3). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated under reduced pressure to give Me(Boc)-Ahx-Pro-OH as a colorless oil (0.58 g, 95% yield):  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C): **Major conformer:**  $\delta$  = 1.30–1.37 (m, 2H, AhxH<sup>g</sup>), 1.45 (br, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.50–1.57 (m, 2H, AhxH<sup>b</sup>), 1.66–

1.73 (m, 2H, AhxH<sup>d</sup>), 1.98–2.08 (m, 2H, ProH<sup>g</sup> and ProH<sup>b</sup>), 2.34–2.42 (m, 3H, ProH<sup>b'</sup> and AhxH<sup>a</sup>), 2.83 (br, 3H, BocNCH<sub>3</sub>), 3.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, AhxH<sup>e</sup>), 3.45–3.51 (m, 1H, ProH<sup>d</sup>), 3.57–3.62 (m, 1H, ProH<sup>d</sup>), 4.56–4.61 (m, 1H, ProH<sup>a</sup>), 8.02 ppm (br, 1H, ProCO<sub>2</sub>H); **Minor conformer**:  $\delta$  = 1.30–1.37 (m, 2H, AhxH<sup>g</sup>), 1.46 (br, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.50–1.57 (m, 2H, AhxH<sup>b</sup>), 1.66–1.73 (m, 2H, AhxH<sup>d</sup>), 1.98–2.08 (m, 2H, ProH<sup>g</sup> and ProH<sup>b</sup>), 2.34–2.42 (m, 3H, ProH<sup>b'</sup> and AhxH<sup>a</sup>), 2.83 (br, 3H, BocNCH<sub>3</sub>), 3.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, AhxH<sup>e</sup>), 3.45–3.51 (m, 1H, ProH<sup>d</sup>), 3.57–3.62 (m, 1H, ProH<sup>d</sup>), 4.39 (dd, *J* = 8.5, 3.9 Hz, 1H, ProH<sup>a</sup>), 8.02 ppm (br, 1H, ProCO<sub>2</sub>H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 24.2 (AhxC<sup>d</sup>), 24.7 (ProC<sup>g</sup>), 26.3 (AhxC<sup>g</sup>), 27.6 (AhxC<sup>b</sup>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.1 (BocNCH<sub>3</sub>), 34.3 (AhxC<sup>a</sup>), 47.7 (ProC<sup>d</sup>), 48.7 (AhxC<sup>e</sup>), 59.7 (ProC<sup>a</sup>), 79.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 155.9 (NCO<sub>2</sub>), 172.6 (AhxCON), 174.5 ppm (ProCO<sub>2</sub>H); IR (ATR):  $\nu$  = 3160, 2973, 2932, 2871, 1739, 1688, 1643, 1599, 1479, 1451, 1427, 1395, 1365, 1310, 1160, 1090, 1050, 876, 771 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI-MS): *m/z* calculated for C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> 343.2233, found 343.2228.

#### ***Me(Boc)-Ahx-Pro-NH-10-FIEt***

Me(Boc)-Ahx-Pro-NH-10-FIEt was prepared from NH<sub>2</sub>-10-FIEt·HCl (100 mg, 0.31 mmol) according to the above typical procedure for amidation (127 mg, 66%, yellow solid): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): **Major conformer**:  $\delta$  = 1.25–1.34 (m, 2H, AhxH<sup>g</sup>), 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.53 (quin, *J* = 7.5 Hz, AhxH<sup>d</sup>), 1.57–1.65 (m, 2H, AhxH<sup>b</sup>), 1.84–1.94 (m, 1H, ProH<sup>g</sup>), 1.95–2.02 (m, 2H, ProH<sup>b</sup> and ProH<sup>g</sup>), 2.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, AhxH<sup>a</sup>), 2.24–2.31 (m, 1H, ProH<sup>a</sup>), 2.44 (s, 3H, Fl8-CH<sub>3</sub>), 2.57 (s, 3H, Fl8-CH<sub>3</sub>), 2.83 (BocNCH<sub>3</sub>), 3.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, AhxH<sup>e</sup>), 3.36–3.44 (m, 1H, Fl10-CH<sub>2</sub>CH<sup>a</sup>), 3.50 (s, 3H, Fl3-CH<sub>3</sub>), 3.48–3.54 (m, 1H, Fl10-CH<sub>2</sub>CH<sup>b</sup>), 3.64–3.79 (m, 2H, ProH<sup>d</sup>), 4.43 (dd, *J* = 8.3 and 2.6, 1H, ProH<sup>a</sup>), 4.71–4.79 (m, 1H, Fl10-CH<sup>a</sup>), 4.89–4.98 (m, 1H, Fl10-CH<sup>b</sup>), 7.50 (s, 1H, CONH), 7.88 (s, 1H, Fl9-H), 8.03 ppm (s, 1H, Fl6-H); **Minor conformer**:  $\delta$  = 1.25–1.34 (m, 2H, AhxH<sup>g</sup>), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.53 (quin, *J* = 7.5 Hz, AhxH<sup>d</sup>), 1.57–1.65 (m, 2H, AhxH<sup>b</sup>), 1.84–1.94

(m, 1H, ProH<sup>g</sup>), 1.95–2.02 (m, 2H, ProH<sup>b</sup> and ProH<sup>g</sup>), 2.26 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, AhxH<sup>a</sup>), 2.24–2.31 (m, 1H, ProH<sup>a</sup>), 2.46 (s, 3H, Fl8-CH<sub>3</sub>), 2.60 (s, 3H, Fl8-CH<sub>3</sub>), 2.78 (BocNCH<sub>3</sub>), 3.19 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, AhxH<sup>e</sup>), 3.36–3.44 (m, 1H, Fl10-CH<sub>2</sub>CH<sup>a</sup>), 3.50 (s, 3H, Fl3-CH<sub>3</sub>), 3.48–3.54 (m, 1H, Fl10-CH<sub>2</sub>CH<sup>b</sup>), 3.64–3.79 (m, 2H, ProH<sup>d</sup>), 4.32 (br, 1H, ProH<sup>a</sup>), 4.71–4.79 (m, 1H, Fl10-CH<sup>a</sup>), 4.89–4.98 (m, 1H, Fl10-CH<sup>b</sup>), 7.50 (s, 1H, CONH), 7.91 (s, 1H, Fl9-H), 8.06 ppm (s, 1H, Fl6-H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 19.4 (Fl8-CH<sub>3</sub>), 21.5 (Fl7-CH<sub>3</sub>), 24.2 (AhxC<sup>b</sup>), 24.9 (ProC<sup>g</sup>), 26.4 (AhxC<sup>g</sup>), 27.7 (AhxC<sup>d</sup>), 28.4 (ProC<sup>b</sup>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.6 (Fl3-CH<sub>3</sub>), 34.1 (AhxC<sup>a</sup>), 34.4 (BocNCH<sub>3</sub>), 36.7 (ProC<sup>d</sup>), 43.1 (Fl10-CH<sub>2</sub>), 47.4 (Fl10-CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>), 48.2 (AhxC<sup>e</sup>), 59.8 (ProC<sup>a</sup>), 79.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 115.8 (FIC<sup>9</sup>), 131.2 (FIC<sup>9a</sup>), 132.4 (FIC<sup>6</sup>), 134.9 (FIC<sup>7</sup>), 135.4 (FIC<sup>8</sup>), 136.8 (FIC<sup>5a</sup>), 148.1 (FIC<sup>4a</sup>), 148.8 (FIC<sup>10a</sup>), 155.8 (FIC<sup>4</sup>), 156.1 (NCO<sub>2</sub>), 160.0 (FIC<sup>2</sup>), 172.9 (ProCON), 173.12 ppm (AhxCON); IR (ATR):  $\nu$  = 3310, 2969, 2930, 2863, 1651, 1583, 1542, 1421, 1396, 1362, 1271, 1230, 1201, 1155, 1038, 1020, 971, 879768, 730 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI-MS):  $m/z$  calculated for C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup> 624.3510, found 624.3488.

#### ***Me-Ahx-Pro-NH-10-FIEt TFA salt (3d)***

Me-Ahx-Pro-NMH-10-FIEt TFA salt was prepared from Me(Boc)-Ahx-Pro-NH-10-FIEt (78 mg, 0.13 mmol) according to the above typical procedure for deprotection (66 mg, 83%, yellow solid): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): **Major conformer (Mj)**:  $\delta$  = 1.45–1.60 (m, 3H, ProH<sup>g</sup> and AhxH<sup>g</sup>), 1.73–1.98 (m, 4H, AhxH<sup>b</sup>, AhxH<sup>d</sup> and ProH<sup>g</sup>), 1.99–2.10 (m, 2H, AhxH<sup>d</sup> and ProH<sup>b</sup>), 2.11–2.22 (m, 1H, ProH<sup>b</sup>), 2.24–2.32 (m, 1H, AhxH<sup>a</sup>), 2.39–2.45 (m, 1H, AhxH<sup>a</sup>), 2.46 (s, 3H, Fl8-CH<sub>3</sub>), 2.61 (s, 3H, Fl7-CH<sub>3</sub>), 2.81 (t,  $J = 5.0$  Hz, 3H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 2.99–3.06 (m, 1H, AhxH<sup>e</sup>), 3.25–3.35 (m, 1H, AhxH<sup>e</sup>), 3.38–3.45 (m, 1H, ProH<sup>d</sup>), 3.48 (s, 3H, Fl3-CH<sub>3</sub>), 3.58–3.65 (m, 2H, Fl10-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.66–3.76 (m, 2H, Fl10-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> and ProH<sup>d</sup>), 4.37 (dd,  $J = 4.9$  and 8.8 Hz, 1H, ProH<sup>a</sup>), 4.56–4.65 (m, 1H, Fl10-CH<sub>2</sub>), 4.97–5.07 (m, 1H, Fl10-CH<sub>2</sub>), 8.09 (s, 1H, Fl9-H), 8.12 (t, 1H,  $J = 5.7$



Hz, CONH), 8.19 (s, 1H, F16-*H*), 9.25 (br, 1H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 10.04 (br, 1H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); **Minor conformer (Mn):** d = 1.45–1.60 (m, 3H, ProH<sup>g</sup> and AhxH<sup>g</sup>), 1.73–1.98 (m, 4H, AhxH<sup>b</sup>, AhxH<sup>d</sup> and ProH<sup>g</sup>), 1.99–2.10 (m, 2H, AhxH<sup>d</sup> and ProH<sup>b</sup>), 2.11–2.22 (m, 1H, ProH<sup>b</sup>), 2.24–2.32 (m, 1H, AhxH<sup>a</sup>), 2.39–2.45 (m, 1H, AhxH<sup>a</sup>), 2.47 (s, 3H, F18-CH<sub>3</sub>), 2.62 (s, 3H, F17-CH<sub>3</sub>), 2.81 (t, *J* = 5.0 Hz, 3H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 3.04–3.14 (m, 1H, AhxH<sup>c</sup>), 3.25–3.35 (m, 1H, AhxH<sup>c</sup>), 3.38–3.45 (m, 1H, ProH<sup>d</sup>), 3.48 (s, 3H, F13-CH<sub>3</sub>), 3.58–3.65 (m, 2H, F110-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.66–3.76 (m, 2H, F110-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> and ProH<sup>d</sup>), 4.41 (dd, *J* = 2.6 and 8.8 Hz, 1H, ProH<sup>a</sup>), 4.56–4.65 (m, 1H, F110-CH<sub>2</sub>), 4.97–5.07 (m, 1H, F110-CH<sub>2</sub>), 8.09 (s, 1H, F19-*H*), 8.92 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz, CONH), 8.19 (s, 1H, F16-*H*), 9.47 (br, 1H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 9.54 (br, 1H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) d = 19.4 (F18-CH<sub>3</sub>), 21.6 (F17-CH<sub>3</sub>), 22.8 (ProC<sup>g</sup>), 24.4 (AhxC<sup>g</sup>), 24.8 (AhxC<sup>b</sup>), 25.3 (AhxC<sup>d</sup>), 28.7 (F13-CH<sub>3</sub>), 29.4 (ProC<sup>b</sup>), 32.6 (AhxC<sup>a</sup>), 33.0 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 36.1 (F110-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 43.1 (F110-CH<sub>2</sub>), 47.3 (ProC<sup>d</sup>), 49.3 (AhxC<sup>c</sup>), 116.4 (FIC<sup>9</sup>), 131.0 (FIC<sup>9a</sup>), 132.1 (FIC<sup>6</sup>), 134.9 (FIC<sup>8</sup>), 135.4 (FIC<sup>7</sup>), 137.9 (FIC<sup>5a</sup>), 148.6 (FIC<sup>4a</sup>), 149.6 (FIC<sup>10a</sup>), 158.0 (FIC<sup>4</sup>), 160.2 (FIC<sup>2</sup>), 172.1 (ProCO), 174.1 ppm (AhxCO); IR (ATR): *n* = 3410, 3057, 2952, 2874, 1644, 1582, 1542, 1436, 1353, 1314, 1277, 1231, 1199, 1176, 1128, 1038, 1020, 974, 878, 829, 799, 769, 719 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI-MS): *m/z* calculated for C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 614.3455, found 614.3431; M.p. 120 °C.

### Preparation of 3e

#### ***Bn(Boc)-Ahx-Pro-NMe-10-FIEt***

Bn(Boc)-Ahx-Pro-NMe-10-FIEt including impurities was prepared from MeNH-10-FIEt·HCl (108 mg, 0.31 mmol) according to the above typical procedure for amidation (47 mg, yellow solid), which was used for the next reaction without further purification.

#### ***Bn-Ahx-Pro-NMe-10-FIEt TFA salt (3e)***

Bn-Ahx-Pro-NMe-10-FIEt TFA salt was prepared from Bn(Boc)-Ahx-Pro-NMe-10-FIEt

(44 mg, 0.06 mmol) according to the above typical procedure for deprotection (40 mg, 89% yield, yellow solid):  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C): **Major conformer:**  $\delta$  = 1.08–1.19 (m, 1H, AhxH<sup>g</sup>), 1.21–1.30 (m, 1H, AhxH<sup>b</sup>), 1.30–1.40 (m, 1H, AhxH<sup>g</sup>), 1.49–1.60 (m, 1H, AhxH<sup>b</sup>), 1.62–1.69 (m, 1H, ProH<sup>g</sup>), 1.69–1.89 (m, 4H, ProH<sup>b</sup> and AhxH<sup>d</sup>), 1.98–2.05 (m, 1H, ProH<sup>g</sup>), 2.08 (t, 2H,  $J$  = 6.2 Hz, AhxH<sup>a</sup>), 2.38 (s, 3H, F18- $\text{CH}_3$ ), 2.48 (s, 3H, F17- $\text{CH}_3$ ), 2.87–3.07 (m, 2H, ProH<sup>d</sup>), 3.14–3.23 (m, 1H, AhxH<sup>e</sup>), 3.23–3.30 (m, 1H, F110- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.30 (s, 3H, F13- $\text{CH}_3$ ), 3.33–3.40 (m, 1H, F110- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.48 (s, 3H, ProCONCH<sub>3</sub>), 4.23–4.37 (m, 3H, PhCH<sub>2</sub> and F110- $\text{CH}_2$ ), 4.45 (dd,  $J$  = 8.7, 3.7 Hz, 1H, ProH<sup>a</sup>), 4.64 (t,  $J$  = 10.8 Hz, 1H, AhxH<sup>e</sup>), 5.55 (t,  $J$  = 11.5 Hz, 1H, F110- $\text{CH}_2$ ), 7.17–7.26 (m, 3H, ArH<sup>meta</sup> and ArH<sup>para</sup>), 7.43 (s, 1H, F19-H), 7.47–7.51 (m, 1H, ArH<sup>ortho</sup>), 7.96 (s, 1H, F16-H), 9.45 (br, 1H,  $\text{NH}_2^+$ ), 10.56 ppm (br, 1H,  $\text{NH}_2^+$ ); **Minor conformer:**  $\delta$  = 1.08–1.19 (m, 1H, AhxH<sup>g</sup>), 1.21–1.30 (m, 1H, AhxH<sup>b</sup>), 1.30–1.40 (m, 1H, AhxH<sup>g</sup>), 1.49–1.60 (m, 1H, AhxH<sup>b</sup>), 1.62–1.69 (m, 1H, ProH<sup>g</sup>), 1.69–1.89 (m, 4H, ProH<sup>b</sup> and AhxH<sup>d</sup>), 1.98–2.05 (m, 1H, ProH<sup>g</sup>), 2.08 (t, 2H,  $J$  = 6.2 Hz, AhxH<sup>a</sup>), 2.44 (s, 3H, F18- $\text{CH}_3$ ), 2.59 (s, 3H, F17- $\text{CH}_3$ ), 2.87–3.07 (m, 2H, ProH<sup>d</sup>), 3.14–3.23 (m, 1H, AhxH<sup>e</sup>), 3.23–3.30 (m, 1H, F110- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.30 (s, 3H, F13- $\text{CH}_3$ ), 3.33–3.40 (m, 1H, F110- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.52 (s, 3H, ProCONCH<sub>3</sub>), 3.76 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, 1H, AhxH<sup>e</sup>), 4.23–4.37 (m, 3H, PhCH<sub>2</sub> and F110- $\text{CH}_2$ ), 4.45 (dd,  $J$  = 8.7, 3.7 Hz, 1H, ProH<sup>a</sup>), 4.87 (t,  $J$  = 11.5 Hz, 1H, F110- $\text{CH}_2$ ), 7.17–7.26 (m, 3H, ArH<sup>meta</sup> and ArH<sup>para</sup>), 7.47–7.51 (m, 1H, ArH<sup>ortho</sup>), 8.01 (s, 1H, F19-H), 8.05 (s, 1H, F16-H), 9.76 (br, 1H,  $\text{NH}_2^+$ ), 9.99 ppm (br, 1H,  $\text{NH}_2^+$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 18.9 (F18- $\text{CH}_3$ ), 21.5 (F17- $\text{CH}_3$ ), 23.1 (AhxC<sup>b</sup>), 24.4 (AhxC<sup>d</sup>), 25.8/25.9 (ProC<sup>b</sup> and AhxC<sup>d</sup>), 28.5 (F13- $\text{CH}_3$ ), 28.6 (ProC<sup>g</sup>), 33.7 (AhxC<sup>a</sup>), 36.2 (ProCONCH<sub>3</sub>), 41.2 (F110- $\text{CH}_2$ ), 45.5 (AhxC<sup>e</sup>), 46.7/46.9 (F110- $\text{CH}_2\text{CH}_2$  and ProC<sup>d</sup>), 51.6 (PhCH<sub>2</sub>), 56.5 (ProC<sup>a</sup>), 114.8 (FIC<sup>9</sup>), 128.6 (ArC<sup>meta</sup>), 129.0 (ArC<sup>para</sup>), 130.2 (ArC<sup>ortho</sup>), 131.1 (FIC<sup>9a</sup>), 131.4 (ArC<sup>ipso</sup>), 132.5 (FIC<sup>6</sup>), 134.2 (FIC<sup>8</sup>), 135.7 (FIC<sup>7</sup>), 137.0 (FIC<sup>5a</sup>), 147.6 (FIC<sup>4a</sup>), 148.6 (FIC<sup>10a</sup>), 156.5 (FIC<sup>4</sup>), 161.5 (FIC<sup>2</sup>), 170.5 (ProCO), 172.2 ppm (AhxCO); IR (ATR):  $\nu$  = 3472, 2951, 2871, 1632, 1583, 1542, 1442, 1351, 1272, 1240, 1197, 1172, 1123, 1039, 1019, 971, 827, 798, 750,

718, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; M.p. 116 °C.

### Preparation of 3f

#### *Boc-Pro-NH-10-FIEt*

Boc-Pro-NH-10-FIEt was prepared from  $\text{NH}_2$ -10-FIEt·HCl (100 mg, 0.31 mmol) according to the above typical procedure for amidation (100 mg, 65% yield, yellow solid):  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 1.41 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.78–1.91 (m, 2H,  $\text{ProH}^{\text{e}}$ ), 1.95–2.07 (m, 1H,  $\text{ProH}^{\text{b}}$ ), 2.15–2.25 (m, 1H,  $\text{ProH}^{\text{b}}$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{Fl8-CH}_3$ ), 2.59 (s, 3H,  $\text{Fl7-CH}_3$ ), 3.28–3.45 (m, 2H,  $\text{Fl10-CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.49 (s, 3H,  $\text{Fl3-CH}_3$ ), 3.66–3.83 (m, 2H,  $\text{ProH}^{\text{e}}$ ), 4.22 (dd,  $J$  = 5.8 and 2.6 Hz, 1H,  $\text{proH}^{\text{a}}$ ), 4.67–5.01 ( $\text{Fl10-CH}_2$ ), 7.05–7.35 (br, 1H,  $\text{ProCONH}$ ), 7.96 (s, 1H,  $\text{Fl9-H}$ ), 8.02 ppm (s, 1H,  $\text{Fl6-H}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 19.4 ( $\text{Fl7-CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{Fl8-CH}_3$ ), 24.4 ( $\text{ProC}^{\text{g}}$ ), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.6 ( $\text{Fl3-CH}_3$ ), 28.9 ( $\text{ProC}^{\text{b}}$ ), 36.4 ( $\text{Fl10-CH}_2\text{CH}_2$ ), 43.1 ( $\text{Fl10-CH}_2$ ), 47.0 ( $\text{ProC}^{\text{d}}$ ), 77.2 ( $\text{ProC}^{\text{a}}$ ), 80.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 115.8 ( $\text{FIC}^9$ ), 131.8 ( $\text{FIC}^6$ ), 132.3 ( $\text{FIC}^7$ ), 134.8 ( $\text{FIC}^8$ ), 135.3 ( $\text{FIC}^{9\text{a}}$ ), 136.9 ( $\text{FIC}^{5\text{a}}$ ), 148.4 ( $\text{FIC}^{4\text{a}}$ ), 148.6 ( $\text{FIC}^{10\text{a}}$ ), 155.5 ( $\text{NCO}_2$ ), 156.0 ( $\text{FIC}^4$ ), 159.9 ( $\text{FIC}^2$ ), 173.9 ppm ( $\text{ProCON}$ ); IR (ATR):  $\nu$  = 3276, 2980, 2924, 2876, 1706, 1651, 1583, 1539, 1455, 1414, 1365, 1350, 1274, 1231, 1201, 1154, 1125, 1033, 1019, 970, 746, 690, 668  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI-MS):  $m/z$  calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  497.2512, found 497.2542.

#### *H-Pro-NH-10-FIEt TFA salt (3f)*

H-Pro-NH-10-FIEt TFA salt was prepared from Boc-Pro-NH-10-FIEt (42 mg, 0.08 mmol) according to the above typical procedure for deprotection (34 mg, 79% yield, yellow solid):  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OH}$ , 25 °C)  $\delta$  = 1.78–1.86 (m, 1H,  $\text{ProH}^{\text{b}}$ ), 1.86–1.95 (m, 1H,  $\text{ProH}^{\text{e}}$ ), 1.95–2.05 (m, 1H,  $\text{ProH}^{\text{e}}$ ), 2.24–2.32 (m, 1H,  $\text{ProH}^{\text{b}}$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{Fl8-CH}_3$ ), 2.58 (s, 3H,  $\text{Fl8-CH}_3$ ), 3.26–3.38 (m, 2H,  $\text{Fl10-CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.39 ( $\text{Fl3-CH}_3$ ), 3.74–3.87 (m, 2H,  $\text{ProH}^{\text{d}}$ ), 4.17 (dd,  $J$  = 7.5 and 8.4 Hz, 1H,

ProH<sup>a</sup>), 4.79–4.90 (m, 1H, F110-CH<sub>2</sub>), 4.90–5.00 (m, 1H, F110-CH<sub>2</sub>), 7.83 (s, 1H, F19-H), 7.90 (s, 1H, F16-H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OH, 25 °C) δ = 19.5 (F18-CH<sub>3</sub>), 21.5 (F17-CH<sub>3</sub>), 25.1 (ProC<sup>g</sup>), 29.1 (ProC<sup>b</sup>), 30.6 (F13-CH<sub>3</sub>), 38.5 (F110-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 45.2 (F110-CH<sub>2</sub>), 47.3 (ProC<sup>d</sup>), 61.3 (ProC<sup>a</sup>), 117.5 (F1C<sup>9</sup>), 132.8 (F1C<sup>9a</sup>), 132.9 (F1C<sup>6</sup>), 136.4 (F1C<sup>8</sup>), 136.7 (F1C<sup>7</sup>), 139.0 (F1C<sup>5a</sup>), 150.1 (F1C<sup>4a</sup>), 150.8 (F1C<sup>10a</sup>), 158.6 (F1C<sup>4</sup>), 162.0 (F1C<sup>2</sup>), 170.7 ppm (ProCO); IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3247, 3064, 2960, 1669, 1646, 1580, 1540, 1439, 1352, 1266, 1231, 1198, 1173, 1123, 1038, 1019, 973, 877, 829, 798, 769, 719 cm<sup>-1</sup>; M.p. 165 °C.

### DFT conformation studies of flavin-amine hybrids

Spartan '14 (Wavefunction, Inc.; Irvine, California, USA) was used to estimate stable conformations of enamines derived from **3c** and **3d** with **1** (**3c**: R<sup>1</sup> = Bn, **3d**: R<sup>1</sup> = Me). Monte Carlo conformational searches for the enamines in MMFF were initially conducted. Among the resulting conformers, those with relative potential energy less than 16 kJ mol<sup>-1</sup> were extracted and recalculated in DFT at B3LYP/6-31G\* level. We analyzed the resulting lowest energy structures of **3c**-derived enamine, in which the distance between flavin-N5 position and enamine nitrogen atom was found to be 4.55 Å. In the case of **3d**-derived enamine, the flavin-enamine distance was extended to 5.92 Å.

## 5. 参考文献

- (1) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77–80.
- (2) Shih, H.-W.; Wal, M. N. V.; Grange, R. L.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13600–13603.
- (3) Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMilaan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875–10877.
- (4) Koike, T.; Akita, M. *Chem. Lett.* **2009**, 166–167.
- (5) Capacci, A. G.; Malinowski, J. T.; McAlpine, N. J.; Kuhne, J.; MacMillan, D. W. C. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 1073–1077.
- (6) Wang, D.; Zhang, L.; Luo, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4924–4927.
- (7) Yoon, H.-S.; Ho, X.-H.; Jang, J.; Lee, H.-J.; Kim, S.-J.; Jang, H.-Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3272–3275.
- (8) Pirnot, M. T.; Rankic, D. A.; Martin, D. B. C.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2013**, *339*, 1593–1596.
- (9) Petronijević, F. R.; Nappi, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18323–18326.
- (10) Terrtett, J. A.; Clift, M. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *137*, 8404–8407.
- (11) Jeffrey, J. L.; Petronijević, F. R.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 18323–18326.
- (12) (a) Neumann, M.; Földner, S.; König, B.; Zeitler, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 951–954.  
(b) Nacsá, E. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3322–3330.
- (13) Saritha, A.; Raju, B.; Ramachary, M.; Raghavaiah, P.; Hussain, K. A. *Physica B* **2012**, *407*, 4208–4213.



## 第四章 可視光レドックス触媒による双極子の活性化

### 1. 背景

一電子移動 (SET) を介する活性化は、反応性の高いラジカル活性種を発生させる有用な手法であり、古くから一電子酸化/還元剤を用いる当量反応や電極反応により達成されている<sup>1</sup>。最近では、可視光レドックス触媒 (PC) により温和な条件で一電子酸化/還元が行えるため、SET を介した活性化法が数多く開発されている<sup>2</sup>。一般的な可視光レドックス触媒系では、電子豊富な基質 X は励起 PC に一電子酸化されラジカルカチオン種に、電子不足な基質 Y は励起 PC により一電子還元されラジカルアニオン種として活性化されるため、昨今の酸化/還元力の高い PC の開発に伴って活性化できる基質の範囲が大幅に拡大している (Figure 1)。一方で、電子豊富な部位と電子不足な部位が隣接する双極子 X-Y では、PC によりラジカルカチオン種とラジカルアニオン種の両方への活性化が期待されるが、これまで PC により双極子を活性化した例はない (Figure 1)。

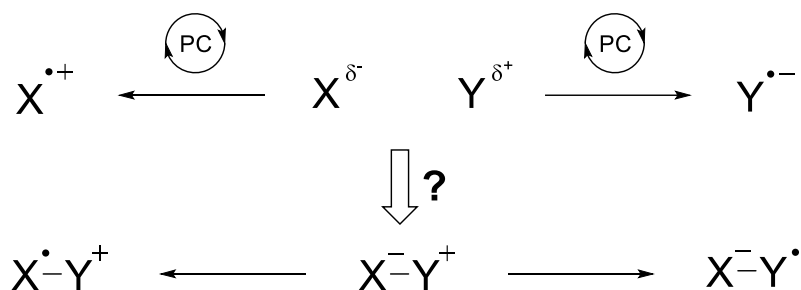
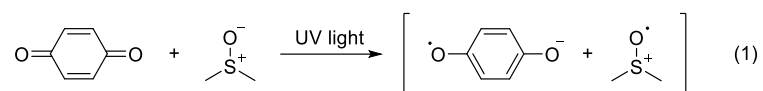


Figure 1. Photoredox activation.

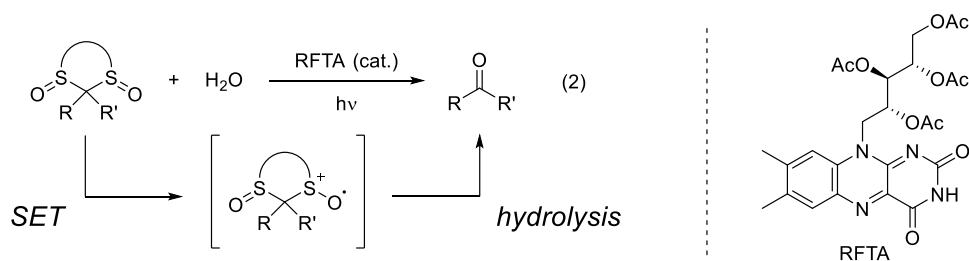
一方、先行研究ではフラビン分子が可視光照射下で高い酸化能を有することを明らかにしている。本研究では、この酸化能を利用する双極子の一電子酸化的活性化手法の開発に取り組んだ。過去にベンゾキノンの DMSO 溶媒中で紫外光を照射することでスルホキシドラジカルカチオンの生成を示唆する結果が報告されているため (式 1)<sup>3</sup>、本研究では活性化する双極子としてスルホキシドを選択した。



環状ジチオアセタール *S,S*-ジオキシドはアシル／ホルミルアニオン等価体やケテン等価体として有用な合成中間体であり、C2 対称であるトランス体のキラリティーを利用した不斉反応もいくつか開発されている<sup>4</sup>。一般的に、環状ジチオアセタール *S,S*-ジオキシドはジチオアセタールへの還元続く酸化加水分解を経てアルデヒド／ケトンへと変換されており<sup>5</sup>、直接的な変換法は未だ開発されていない。

以上の背景より本研究では、PC によるスルホキシドの一電子酸化を起点とした環状ジチオアセタール *S,S*-ジオキシドからカルボニルへの直接変換法の開発に取り組んだ (式 2)。

なお PC にはベンゾキノンと同等の酸化力を有するフラビン分子を用いることとした。





## 2. 結果と考察

### 2.1. Stern-Volmer プロットによる一電子移動の確認

想定している励起フラビン分子によるスルホキシドの一電子酸化を確認するため、RFTA とジチオアセタール S,S-ジオキシド **1-cis** を用いて Stern-Volmer プロットを作成した (Figure 3)。傾きが直線かつ正であることから、RFTA\* から **1-cis** への一電子移動またはエネルギー移動が起こりうることが分かった。

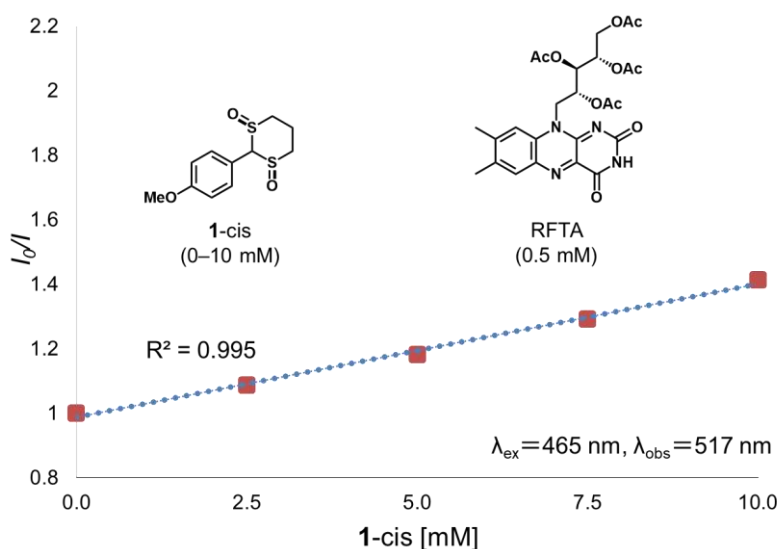


Figure 3. Stern-Volmer plot of RFTA with **1-cis**

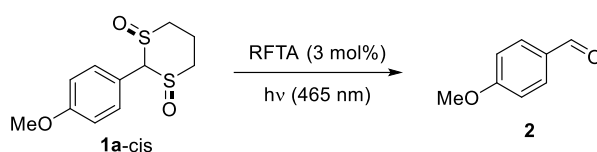
### 2.2. **1-cis** からアルデヒドへの直接変換

#### 2.2.1. フラビン触媒系における反応条件の検討

Stern-Volmer の結果を受け、**1a-cis** を基質としてカルボニルへの直接変換反応を試みたところ反応の進行を確認したため (entry 1)、続いて条件検討を行った (Table 1)。濃度を高くすると基質 **1a-cis** が溶解残り不均一となるため反応が効率よく進行しない (entries 1–3)。ただし、0.04 M の場合は反応時間を延長することで定量的に目的物 **2** が得られる (entry 2)。50 vol% の  $\text{H}_2\text{O}$  存在下で高極性溶媒を検討したところ、MeCN 中で効率よく反応が進行することが分かった (entries 4–7)。MeCN– $\text{H}_2\text{O}$  混合溶媒系で  $\text{H}_2\text{O}$  の添加量を検討したところ、

10 vol%が最適であることが分かった (entries 4-7)。雰囲気下の検討では、窒素下では反応効率が低く、酸素化ではアルデヒド **2** が対応するカルボン酸へと過剰酸化されるため収率が低下した (entries 1, 13 and 14)。照射光の強度を弱めると反応効率が低下し、遮光条件では全く反応が進行しない (entries 1, 15 and 16)。

**Table 1.** Optimization of reaction conditions.<sup>a</sup>



entry	conc./M	solvent	H <sub>2</sub> O/vol%	atmosphere	LED/W	time/h	yield <sup>b</sup> /%
1	0.02	MeCN	10	air	1.1	1	35 (99 <sup>c</sup> )
2	0.04	MeCN	10	air	1.1	1	21 (99 <sup>d</sup> )
3	0.1	MeCN	10	air	1.1	1	0
4	0.02	MeCN	50	air	1.1	6	95
5	0.02	DMSO	50	air	1.1	6	< 1
6	0.02	DMF	50	air	1.1	6	< 1
7	0.02	EtOH	50	air	1.1	6	49
8	0.02	MeCN	30	air	1.1	1	12
9	0.02	MeCN	20	air	1.1	1	18
10	0.02	MeCN	10	air	1.1	1	35
11	0.02	MeCN	5	air	1.1	1	13
12	0.02	MeCN	1	air	1.1	1	1
13	0.02	MeCN	10	N <sub>2</sub>	1.1	6	50
14	0.02	MeCN	10	O <sub>2</sub>	1.1	6	67
15	0.02	MeCN	10	air	0.6	6	78
16	0.02	MeCN	10	air	0	6	0

<sup>a</sup> All reactions of 1-cis (0.1 mmol) were carried out in the presence of RFTA (3 mol%) in solvent (5 mL) under blue LED (465 nm, 1.1 W) irradiation at ambient temperature. <sup>b</sup> determined by <sup>1</sup>H NMR measurement using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. <sup>c</sup> 6 h. <sup>d</sup> 19 h

## 2.2.2. 光触媒の検討

上記の 2.2.1. で得た最適条件 (Table 1, entry 1) において光触媒の検討を行った (Figure 4)。なお、様々な励起波長を有する光触媒に対応するため、光源には発光波長の広い白色 LED を用いることとした。一般的な可視光レドックス触媒である  $\text{Ru}(\text{bpy})_3$  や  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  およびメチレンブルーやエオシン Y では全く反応が進行しなかった。一方で、ベンゾキノンの光触媒であるクロラニルやフラビン環の構造異性体であるアロキサジンでは目的物の生成が確認された。これらの触媒は SET 機構だけでなく、プロトン移動 (PT) やプロトン共役電子移動 (PCET) も媒介できるため、本反応にこれらの機構が含まれている可能性が示唆された。

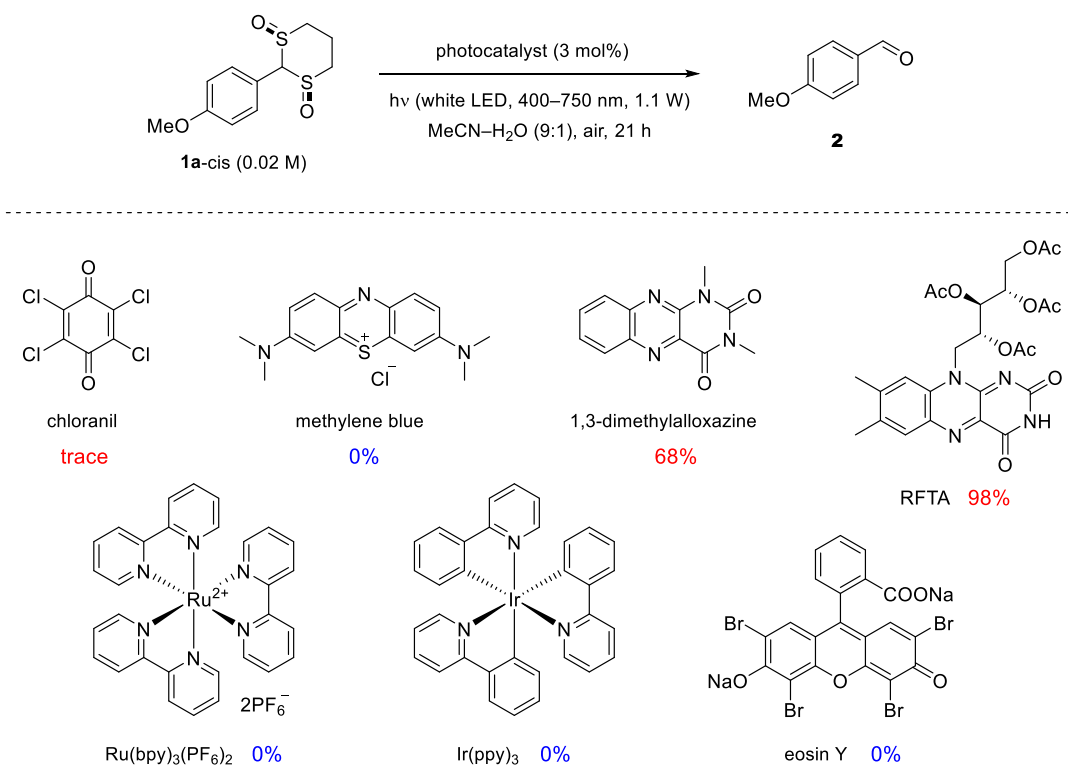


Figure 4. Comparison of photocatalyst.

### 2.2.3. 基質適用範囲の検討

上記の 2.2.1. で得た最適条件 (Table 1, entry 1) において光触媒の検討を行った (Figure 5)。置換基 R はアリール基およびアルキル基を適用でき、対応するアルデヒド **2a–2c, 2h** が定量的に得られる。特に **1h** から **2h** の変換では従来法では 5 ステップ必要であり、本反応の有用性を顕著に示す結果である。また六員環のジチアン類縁体だけでなく五員環のジチオラン類縁体でも反応が進行し、アルデヒド **2b** が高収率で得られる。R および R' が無置換のものでは全く反応が進行しなかったが、アリール基またはアルキル基でそれぞれ置換されたものは適用でき、対応するケトン **2e–2g** へと変換できることが分かった。

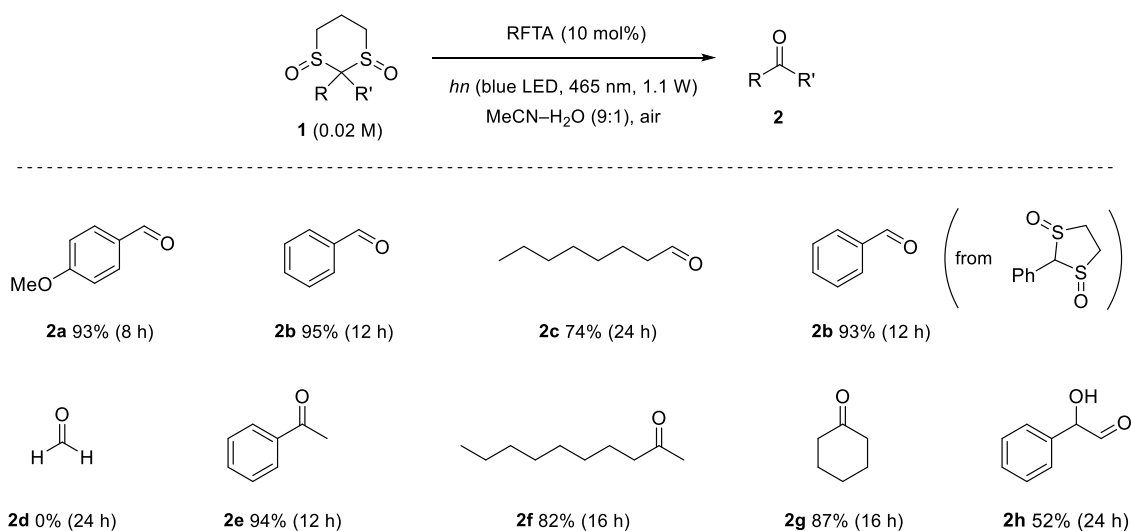
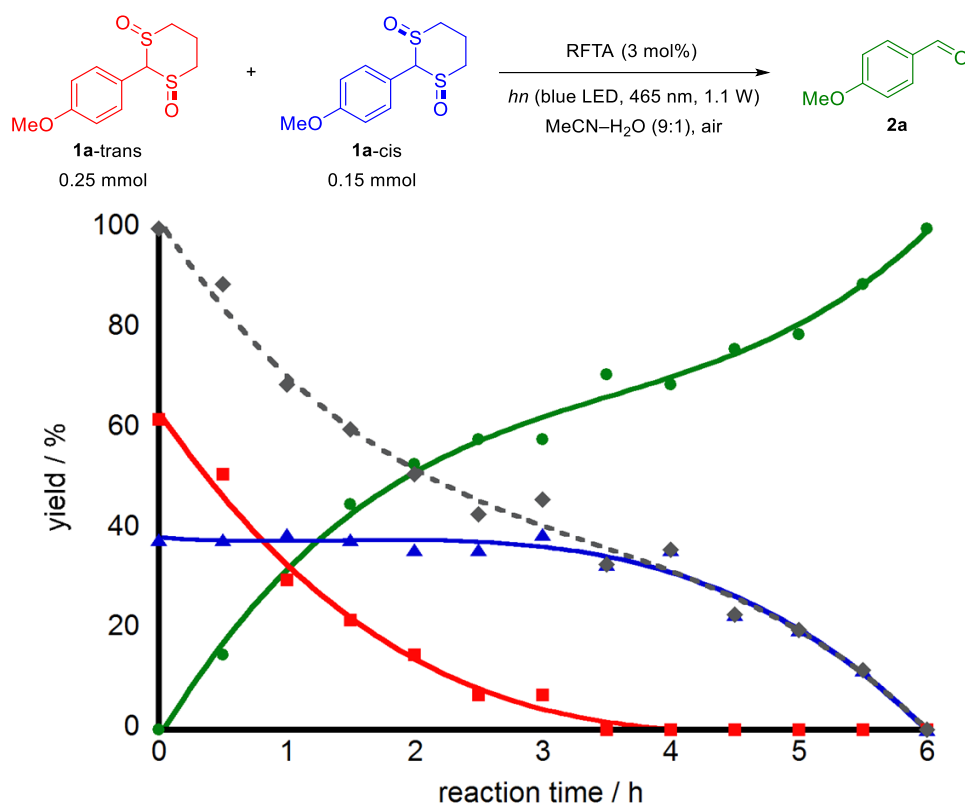


Figure 5. Substrate scope.

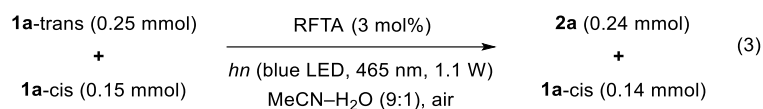
### 2.2.4. 1a-cis と 1a-trans の反応性の比較

**1a** のシス体とトランス体 6:4 の混合物を用いて反応を行い、経時変化を観察した (Figure 6)。反応初期ではトランス体が優先的に消費され (■)、トランス体が完全に消費された後にシス体の変換が開始されることが分かった (▲)。また、シス体の変換時にはトランス体では確認されなかった誘導期が確認された。



**Figure 6.** Reactivity difference between cis- and trans-isomer.

この選択性を利用してシス体の速度論的分割を試みたところ、熱力学的に安定なトランス体 **1a-trans**<sup>6</sup>のみをアルデヒド **2a** へと変換し、熱力学的に不安定な **1a-cis** のみを単離することに成功した (式 3)。一般的に、環状ジチオアセタール S,S-ジオキシドのシス体とトランス体は物性が類似しており精製が困難であるため、本反応がシス体を単離する新奇な手法であることが分かった。



## 2.3. 反応機構の検討

### 2.3.1. 対照実験

反応機構を解明するため、対照実験を行った (Figure 7)。最適条件における反応の経時変化では、生成物 **2a** は誘導期を経て増加し、6 時間後に定量的に生成することが分かった (●)。反応後のクルードから 1,2-ジチオランのモノオキシドおよびジオキシド体が 82% の収率で確認されたことから、**1a-cis** のジチアンジオキシド部位は反応後にこのような化学種として系中に存在することが分かった。光を断続的に照射した場合は光照射時のみ反応が進行することから、本反応が RFTA の光触媒作用により進行しており、ラジカル連鎖機構ではないことが分かった (■)。ライカル補足剤であるガルビノキシフリーラジカル存在下では反応が全く進行しないため、基質 **1a-cis** はラジカル中間体を経てアルデヒド **2a** へと変換される可能性が示唆された (×)。

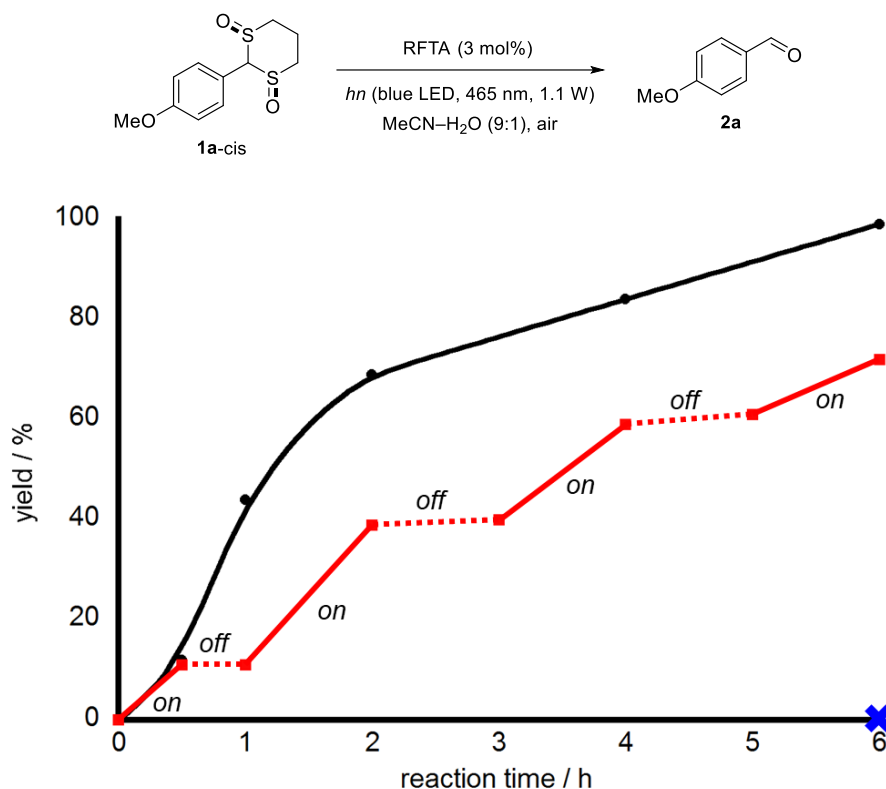


Figure 7. Control experiments.

### 2.3.2. 予想される反応機構

これまでの実験結果から現在想定している反応機構を以下に示す (Figure 8)。まず、可視光励起されたフラビン分子がスルホキッドを一電子酸化し、フラビンラジカルアニオンとスルホキッドラジカルカチオンが生成する。次に、このラジカルカチオンの水付加体のプロトンをフラビンラジカルアニオンが引き抜くことで 2 種の中性ラジカル種が生成し、フラビン環 N5 位からスルフェン酸ラジカルへの水素移動を伴ってフラビン触媒が再生し、中間体が生成する。この中間体は即座にアルデヒドへと変換され、脱離するジスルフェン酸は脱水により 1,2-ジチオランモノオキシドへと変換される。また、同じく単離されたジオキシド体はフラビン光触媒の増感反応により生成する一重項酸素が原因であると考えている。

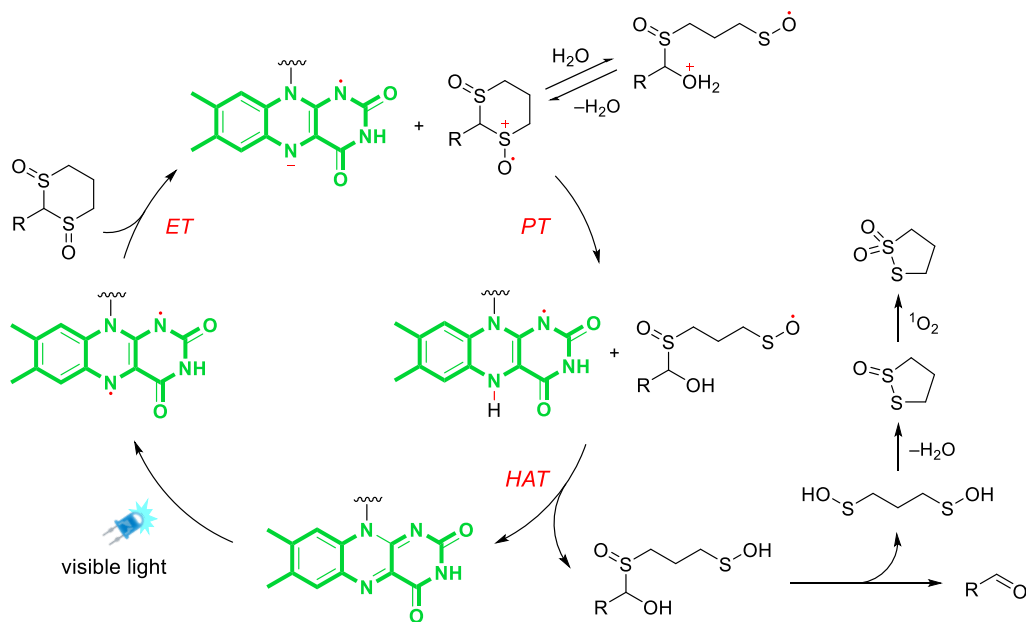


Figure 8. Plausible reaction mechanism.





### 3. 結論

可視光レドックス触媒により双極子を活性化できることを見出した。本研究では、フラビン可視光レドックス触媒機能によりスルホキシドの一電子酸化できることを見出した。この活性化手法を活用し、従来法では直接変換が困難であった環状ジチオアセタール *S,S*-ジオキシドからカルボニルへの変換を達成した。種々の対照実験から、フラビン触媒は光触媒サイクル中で一電子、プロトンおよび水素原子移動を媒介していると考えられる。



#### 4. 実験項

##### **General information**

NMR spectra were recorded using JEOL JNM-ECZ-400 ( $^1\text{H}$ , 400 MHz) and JNM-ECA-500W spectrometers ( $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $^{13}\text{C}$ , 126 MHz). Chemical shifts are reported in ppm using TMS or the residual solvent peak as a reference. In the case of  $\text{D}_2\text{O}$ , acetonitrile was used as a reference. Elemental analyses were carried out on a J-Science Lab JM10 micro corder. UV spectra were recorded on a HITACHI U-3000 spectrophotometer. Melting points were measured on an AS ONE ATM-01. Visible light irradiations were performed with a blue LED (NICHIA NCSB119T,  $\lambda = 465 \text{ nm}$ ) while cooling with a fan from the bottom.

##### **Methods**

##### **General procedure for direct transformation of dithioacetal *S,S*-dioxides with photocatalyst**

A test tube was charged with dithioacetal *S,S*-dioxide (0.1 mmol), photocatalyst (3  $\mu\text{mol}$ ), 1,1,2,2-tetrachloroethane as NMR internal standard and solvent (5 mL), which was then stirred and irradiated by LED visible light (465 or 400–750 nm, 1.1 W, 1 cm distance) at ambient temperature for a defined reaction time. The reaction was evaluated by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy of the crude mixture with reference to the published data of aldehyde, in which the yield of **2** was estimated from the integration of peak assignable to a methine proton of 1,1,2,2-tetrachloroethane at 6.91 ppm.

##### **Preparation of dithioacetal *S,S*-dioxides**

To a solution of dithioacetal *S,S*-dioxide (4 mmol) in AcOH (10 mL) was added 30% aqueous  $\text{H}_2\text{O}_2$ , which was stirred at room temperature and monitored by TLC. After complete consumption of the dithioacetal *S,S*-dioxide, the resulting reaction mixture was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL), which was then extracted with  $\text{CHCl}_3$  (20 mL  $\times$  3). The combined organic layer was washed with

H<sub>2</sub>O (10 mL × 3), saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (20 mL × 3) and brine (20 mL), and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by flush column chromatography on silica gel to afford the corresponding dithioacetal *S,S*-dioxide.

#### **General procedure for exploring substrate scope of substrates**

A solution of dithioacetal *S,S*-dioxide (0.4 mmol) and RFTA (22 mg, 0.04 mmol) in MeCN–H<sub>2</sub>O (9 : 1, 20 mL) was stirred and irradiated by blue LED light (465 nm, 4.4 W, 1 cm distance) under air at ambient temperature. After complete consumption of the dithioacetal *S,S*-dioxide, the resulting reaction mixture was added H<sub>2</sub>O (60 mL), which was then extracted with Et<sub>2</sub>O (20 mL × 3). The combined organic layer was washed with H<sub>2</sub>O (10 mL × 3), and brine (20 mL), and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The including RFTA derivatives were removed by short flush column chromatography on silica gel (5 cm height) to afford the corresponding aldehyde.

## 5. 参考文献

- (1) (a) Siu, J. C.; Fu, N.; Lin, S. *Acc. Chem. Res.* **2020**, ASAP DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00529. (b) Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 1323–13319.
- (2) (a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363. (b) Angnes, R. A.; Li, Z.; Correia, C. R. D.; Hammond, G. B. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9152–9167. (c) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77–80. (d) Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886–12887. (e) Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756–8757.
- (3) Göner, H. *Photochem. Photobiol.* **2006**, *82*, 71–77.
- (4) (a) Aggarwal, V. K.; Drabowicz, J.; Grainger, R. S.; Gültekin, Z.; Lightowler, M.; Spargo, P. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4962–4963. (b) Aggarwal, V. K.; Thomas, A.; Schade, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16213–16228. (c) Aggarwal, V. K.; Barrell, J. K.; Worall, J. M.; Alexander, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7128–7129. (d) Aggarwal, V. K.; Esquivel-Zamora, B. N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8618–8621.
- (5) (a) Wedel, T.; Podlech, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4013–4015. (b) Gehring, T.; Podlech, J.; Rothenberger, A. *Synthesis* **2008**, *15*, 2476–2487. (c) Krüger, S.; Gaich, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 315–317.
- (6) Aggarwal, V. K.; Davies, I. W.; Franklin, R.; Maddock, J.; Mahon, M. F.; Molloy, K. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2363–2368.



## 謝辞

本研究は、徳島大学大学院先端技術科学教育部物質生命システム工学専攻化学機能創生コース化学 A3 講座において、今田泰嗣教授のご指導のもとで取り組んだものです。研究室での活動を行うにあたり指導教員である今田泰嗣教授には、6年間の研究に対して熱心なご指導を下さり、様々な経験をさせて頂きましたことを、厚く御礼申し上げます。論文執筆や学会発表等においてご指導を頂きました、南川慶二教授に御礼申し上げます。本研究を遂行するにあたり、日頃から熱心なご指導ご鞭撻を頂きました荒川幸弘助教に深く感謝致します。日々の研究をともにしてきた A3 講座の卒業生ならびに在校生には多くのことを学ばせて頂いたこと感謝申し上げます。特に、同じ博士課程に進学した山野本健博士、大西崇裕博士および原桃子修士には様々な場面でご支援を頂きましたこと、深く感謝申し上げます。また、本研究の成果の一部は亀井健佑学士の努力によって得られたものであり、深く感謝致します。また、サイクリックボルタンメトリーによる分析にご協力いただいた水口仁志講師および小林拓真修士、計算化学による解析にご協力いただいた吉田健講師、NMR 測定にご協力いただいた田中教授に深く御礼申し上げます。同様に多くのご助言とご支援を頂きました徳島大学大学院理工学研究部 理工学部門 応用化学科の教員ならびに技術職員の方々にも深く御礼申し上げます。

2020年3月 田上拓磨





## 関連論文

“Efficient Use of Photons in Photoredox/Enamine Dual Catalysis with a Peptide-Bridged Flavin–Amine Hybrid”

Takuma Tagami, Yukihiro Arakawa, Keiji Minagawa, Yasushi Imada, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6 978–6982, August, 2019, Published