

# N5 位置換型フラビンの実用的合成と触媒作用に関する研究

2019 年 3 月

大西 崇裕



## 目次

第一章 序論.....	- 1 -
第二章 フラビニウムレジン調製法の開発 .....	- 19 -
第三章 フラビニウムレジンを経触媒とする酸化反応 .....	- 49 -
第四章 ヒドロキシフラビンの新規調製法の開発と触媒活性の評価 .....	- 79 -
謝辞 .....	- 111 -

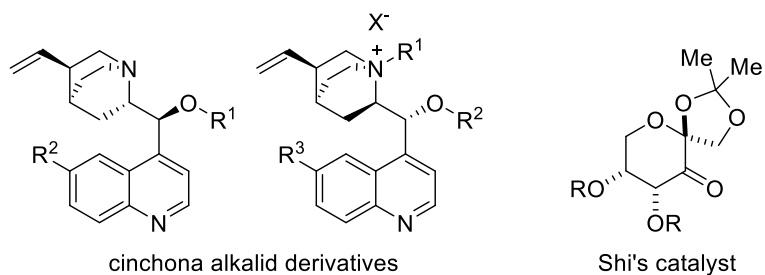
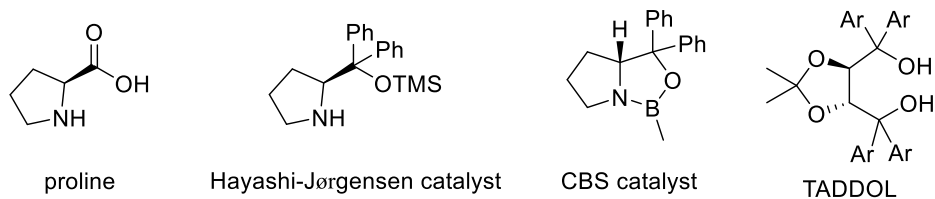


## 第一章 序論

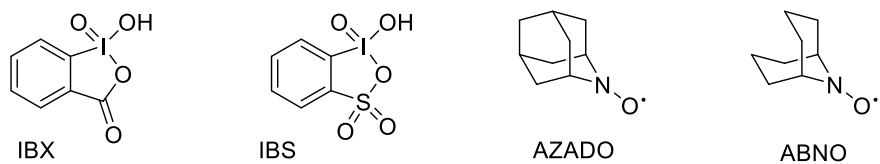
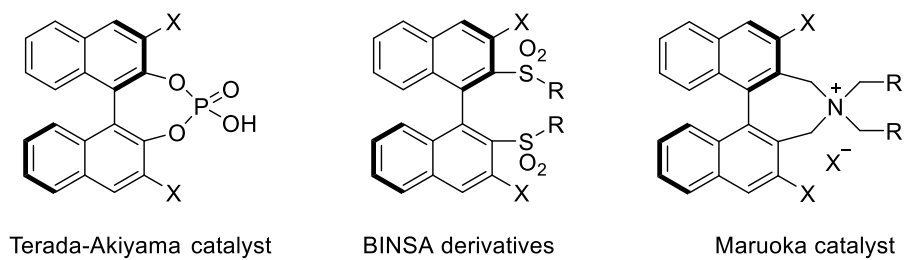
### 1.1 有機分子触媒の合成

低環境負荷型の分子変換が望まれる現代の有機合成化学において、非金属元素から構成され、触媒量で目的の反応を効率よく進行させる有機酸<sup>1,2</sup>、有機塩基<sup>3,4</sup>、相間移動触媒<sup>5</sup>などに代表される有機分子触媒は、2000年代から一分野として急速な発展を遂げてきた。具体的な例として、多種類のアミノ酸誘導体や生理活性化合物の合成において高活性を示す丸岡触媒<sup>5b-d</sup>が挙げられる。当該分野のなかでも最初期から発展を遂げてきた触媒の一つである丸岡触媒は、高い不斉相間移動触媒能を有する第四級キラルアンモニウム塩であり、現在では触媒調製の簡便化を経て試薬会社から実際に入手することが可能である。また、その高い触媒活性を利用した人工アミノ酸合成の事業化も積極的に行われており、有機分子触媒がラボスケールのみでなく工業スケールにおいても実用的であることを示してきた。一方で、これらの高活性な触媒分子をいかに簡便に収率良く調製できるかという点も重要である。有機分子触媒は大きく分けて天然物と非天然物の原料から調製されるものに分けられ、例えば天然に豊富に存在するアミノ酸<sup>6</sup>、酒石酸<sup>7</sup>、シンコナルカロイド<sup>8</sup>、フルクトース<sup>9</sup>などから誘導される触媒は数多く知られており、原料の入手の容易さのみでなく、原料である化合物がもつキラリティーを触媒の分子構造にうまく組み込み、高い触媒活性と立体選択性を生み出している。一方で、非天然型の出発物としては、BINOL<sup>1,2,5,10</sup>や超原子価ヨウ素化合物の前駆体である2-ヨードキシ安息香酸<sup>11a,11b</sup>、2-ヨードベンゼンスルホン酸<sup>11c</sup>が挙げられ、市販で比較的安価な試薬を用いて触媒を調製もしくは反応系中において活性種を発生させることが可能である。その他にも、アルコールの酸化触媒として代表的なAZADOやABNOは、大スケールでの調製が可能な反応経路<sup>12</sup>が見出されているなど、触媒をより実用的なものにするためには、触媒活性の向上や反応開発に限らず、低環境負荷で容易な触媒供給プロセスの開発も重要な研究主題となっている (Figure 1)。

*organocatalysts that derived from natural compounds*



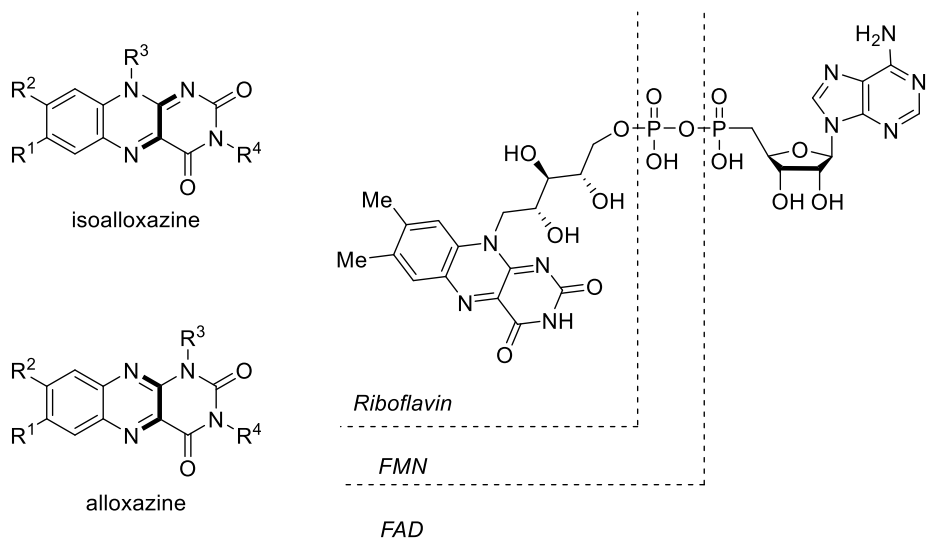
*organocatalysts that derived from commercially available compounds*



**Figure 1.** 代表的な有機分子触媒

## 1.2 フラビン分子触媒

さまざまな有機分子触媒の中で、生体内の酸化酵素の触媒作用を模倣した例として、フラビン分子触媒が挙げられる<sup>13</sup>。フラビン分子とはイソアロキサジン分子とその構造異性体であるアロキサジン分子の総称であり、特にイソアロキサジン分子は、ビタミン B2 として知られるリボフラビンを構成要素に持つフラビンモノヌクレオチド (FMN) やフラビンアデニンヌクレオチド (FAD) といった補酵素として生体内に存在し、様々な酵素反応における活性中心として機能している (Figure 2)<sup>14</sup>。フラビン酵素による生体内反応は、主にその特徴的な酸化還元過程を利用した酸化還元反応である。活性中心であるフラビン分子は、基質に対して一電子もしくは二電子を媒介する酸化還元反応を起こすことが可能であり、それぞれ酸化体、セミキノン体、還元体の 3 つの酸化状態をとる。フラビン含有モノオキシゲナーゼはこの酸化還元過程を利用して触媒的に酸素分子を活性化し<sup>15</sup>、酸素分子由来の O 原子を基質に添加することで、アミンやスルフィドの酸化、オレフィンのエポキシ化、Baeyer-Villiger 酸化反応といった様々な酸素添加型の酸化反応を進行させている<sup>16</sup>。

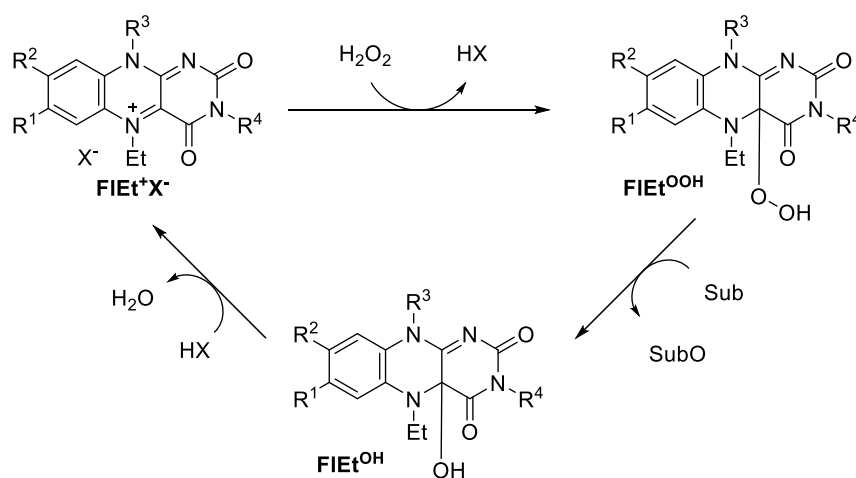


**Figure 2.** イソアロキサジン，アロキサジン，フラビン補酵素の構造式

フラビン含有モノオキシゲナーゼによる高効率かつ高化学選択的な触媒反応を模倣した触媒的酸化反応への展開は、FMN や FAD のモデル化合物である N5 位エチル化イソアロキサジニウム塩 **FIEt<sup>+</sup>X** を用いた研究から派生してきた。1979 年、Bruce らは N5 位エチル化イソアロキサジニウム塩 **FIEt<sup>+</sup>X** から生成するペルオキシフラビン **FIEt<sup>OOH</sup>**<sup>17</sup> が、第三級アミンとの酸化反応において、過酸化水素の約一万倍の強力な酸化活性を有することを明らかにした<sup>18</sup>。この高い酸化活性に注目し、1989 年に村橋らは、触媒量の N5 位エチル化イソアロキサジニウム塩 **FIEt<sup>+</sup>X** が、高い触媒回転効率でアミンやスルフィドの過酸化水素酸化反応を促進することを明らかにし、フラビン酵素による生体内反応をモデルとした触媒反応を初めて報告した<sup>19</sup>。この報告を契機に、これまでに N5 位エチル化フラビンを触媒とする過酸化水素酸化反応として、ケトンの Baeyer-Villiger 酸化反応<sup>20</sup> や、精密に設計された触媒分子による不斉酸化反応<sup>21</sup>、構造異性体である N5 位エチル化アロキサジンを用いたスルフィド、アミンの酸化反応<sup>22</sup>、アリールアルデヒドの Dakin 酸化反応<sup>23</sup> など、様々な触媒反応が報告され、有機分子触媒としてフラビン分子は発展を遂げてきた。これら N5 位エチル化

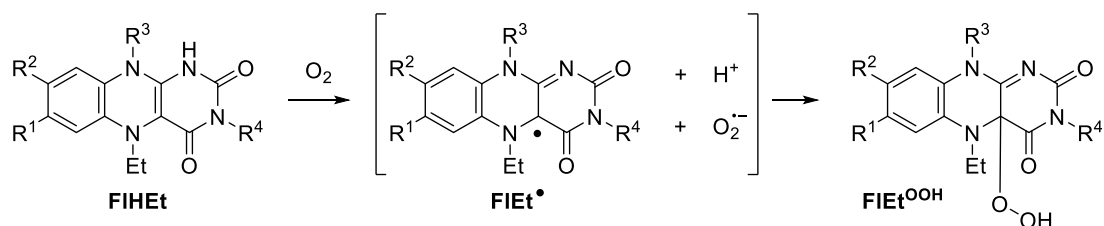


フラビン触媒による過酸化水素酸化反応は、村橋らの報告と同様の触媒サイクルによって進行している<sup>19</sup>。具体的には、N5位エチル化イソアロキサジニウム塩 **FIET<sup>+</sup>X<sup>-</sup>**への過酸化水素の付加により生成したペルオキシフラビン **FIET<sup>OOH</sup>**が基質を酸化しヒドロキシフラビン **FIET<sup>OH</sup>**へと変換され、続く脱水過程を経てフラビニウム塩 **FIET<sup>+</sup>X<sup>-</sup>**が再生し、触媒サイクルが完結する (Scheme 1)。



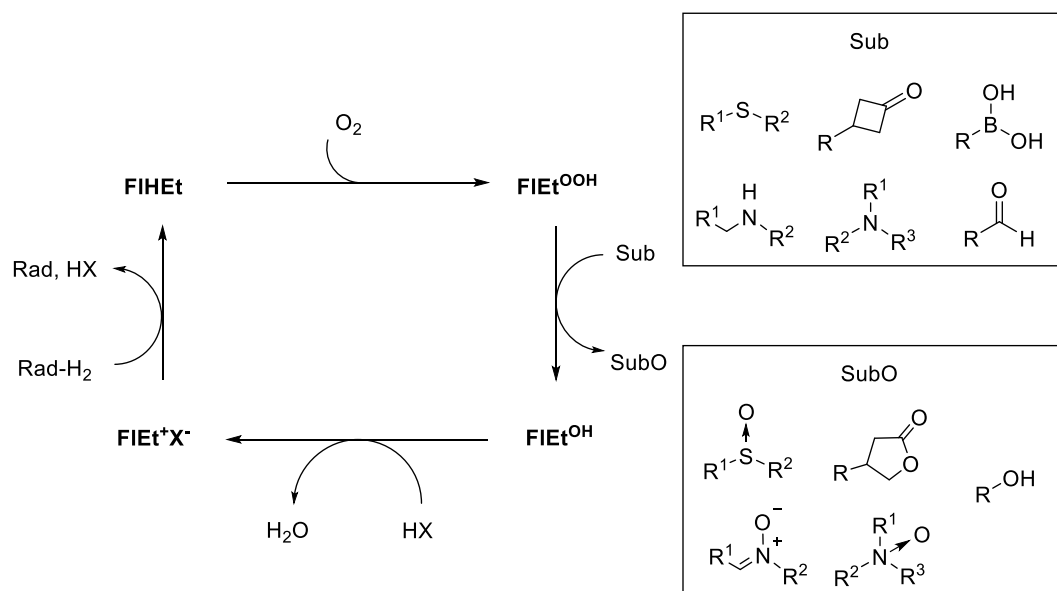
**Scheme 1.** N5位エチル化イソアロキサジンによる過酸化水素酸化反応の触媒サイクル

酸化活性種であるペルオキシフラビン **FIET<sup>OOH</sup>**は、フラビニウム塩 **FIET<sup>+</sup>X<sup>-</sup>**への過酸化水素の付加だけでなく、還元体 **FIHEt**と酸素分子との結合によっても生成することが可能である。具体的には、還元剤によりフラビニウム塩 **FIET<sup>+</sup>X<sup>-</sup>**から生成される還元体 **FIHEt**が、酸素分子へ電子を受け渡し、生成するセミキノン体 **FIET<sup>•</sup>**とスーパーオキシドラジカルがカップリングすることで、酸化活性種であるペルオキシフラビン **FIET<sup>OOH</sup>**が生成する (Scheme 2)<sup>24</sup>。



**Scheme 2.** 還元型 N5 位エチル化フラビン **FIHt** と酸素との反応

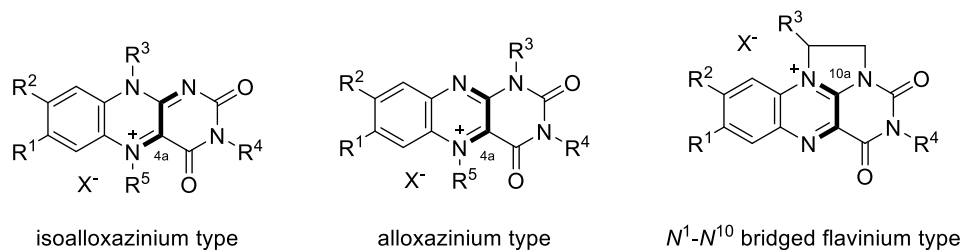
上述した，還元体を経由するペルオキシフラビン **FIHt<sup>OOH</sup>** 生成のメカニズムを利用すれば，N5 位エチル化イソアロキサジンによって，酸素を酸化剤とした触媒反応への展開が可能である．当研究グループでは 2003 年以降に，それまで多くのグループで行われていた過酸化水素酸化反応系と異なり，酸素雰囲気下において適切な還元剤と溶媒を用いることで，触媒量のフラビニウム塩 **FIHt<sup>+</sup>X<sup>-</sup>** によってスルフィドやアミンの酸化，ケトンの Baeyer-Villiger 酸化反応が高収率かつ高化学選択的に進行することを見出した (Scheme 3)<sup>25</sup>．安全な酸素分子を酸化剤として利用する触媒的酸素酸化反応は，毒性の低い副生成物のみを排出し，フラビン含有モノオキシゲナーゼの酸素活性化<sup>15</sup> をシミュレートした低環境負荷型の反応系である．これらの特徴から，N5 位エチル化フラビンは重金属塩に依存する従来の酸化触媒に代わる次世代型酸化触媒として期待されており，これまでにヒドラジン<sup>25a, 26c</sup>，アスコルビン酸<sup>26b</sup>，亜鉛<sup>25b</sup>，ハンチュエステル<sup>26a</sup>などの還元剤を用いた酸素酸化反応が報告されている．



**Scheme 3.** N5 位エチル化イソアロキサジンによる酸素酸化反応の触媒サイクル

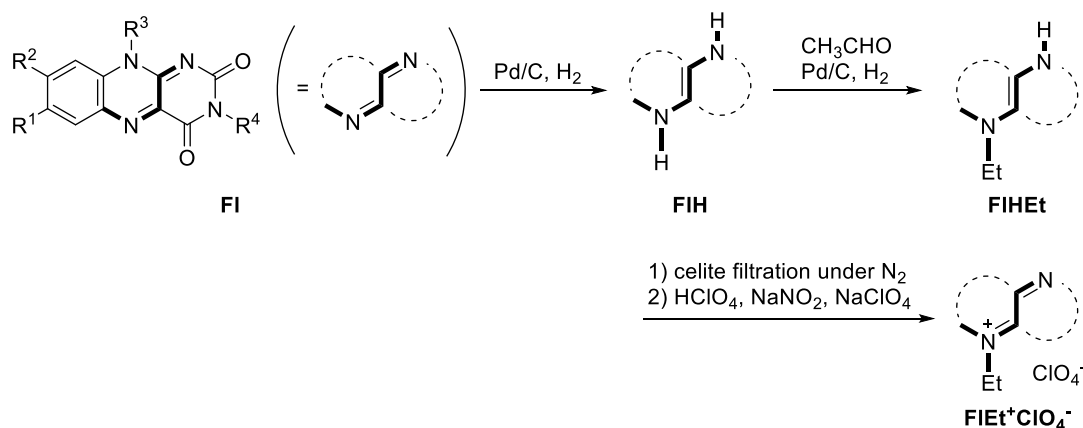
## 1.3 フラビニウム塩触媒の合成

フラビン触媒による酸素添加型の触媒反応には、主に調製法の確立されたフラビニウム塩が触媒として用いられる。フラビニウム塩は、イソアロキサジニウム型、アロキサジニウム型、 $N^1$ - $N^{10}$ エチレン架橋フラビニウム型の3つに大別することができ、いずれのフラビニウム塩もイミニウムカチオン部位を持つことで、隣接する4a位あるいは10a位に高い求電子性を生み出し、アルコール、アミン、過酸化水素などの求核種が付加することができる (Figure 3)<sup>27</sup>。 $N^1$ - $N^{10}$ エチレン架橋フラビニウム型は、比較的容易に調製することが可能であるが、塩基存在下では分解しやすく<sup>28</sup>、適用可能な触媒反応が限定される<sup>29</sup>。一方で、イソアロキサジニウム型、アロキサジニウム型は、それぞれ対応する $N5$ 位無置換型フラビンを原料として、共通の合成経路により調製することが可能であり、より分解しにくいことから幅広い反応に用いられてきた。



**Figure 3.** フラビニウム塩の構造式

現在、我々を含む多くの研究グループは、1994年に報告された Mager らの方法<sup>30</sup>を参考にして、イソアロキサジニウム型、アロキサジニウム型のフラビニウム塩を調製している<sup>31</sup>。具体的には、出発原料である *N*5 位無置換フラビン **FI** を還元条件下において還元体 **FIH** へと変換し、2級アミン部位である *N*5 位でのアセトアルデヒドとの脱水縮合および還元によりフラビン環にエチル基を導入する。還元にはパラジウム炭素触媒を用いた接触還元条件と、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いる条件<sup>25b</sup>が知られているが、接触還元条件では毒性の少ない試薬を用いてより温和な条件で反応を行うことが可能であり、より一般的である。接触還元を利用した場合では、反応後に得られる *N*5 位エチル化還元フラビン **FIHEt** が酸素と容易に反応するため、不活性雰囲気下で反応溶液からパラジウム炭素を取り除き、濃縮して得られた残渣を過塩素酸水溶液に溶解させ、酸化剤である亜硝酸ナトリウムと過塩素酸ナトリウムを順に加えると、目的であるイソアロキサジニウム過塩素酸塩 **FIEt<sup>+</sup>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>** が紫色の結晶として得られる (Scheme 4)。



**Scheme 4.** 従来法によるフラビニウム過塩素酸塩 **FIEt<sup>+</sup>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>** の調製

## 第一章

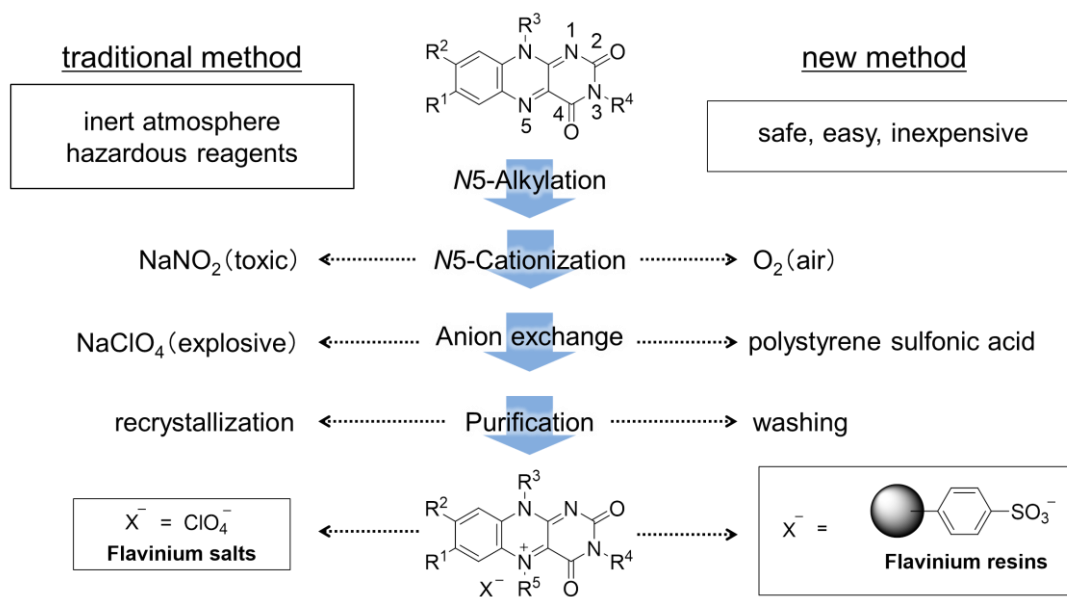
しかしながら、この調製法では、劇物の酸化剤である亜硝酸ナトリウム ( $\text{NaNO}_2$ )、爆発性を有する過塩素酸ナトリウム ( $\text{NaClO}_4$ ) をそれぞれ 6 当量, 12 当量使用する必要があった。さらに、厳密な不活性雰囲気下での実験操作には熟練を要し、再結晶による精製では収率が低下する場合があるなど、従来のフラビニウム塩調製法には安全性や再現性の観点から改善の余地が残されていた。こういった問題点を有しているにも関わらず、Mager らの報告から 20 年以上がたった現在でも、従来のフラビニウム塩調製法を改良する取り組みはほとんどなされてこなかった。最近、フラビニウム塩の対アニオンとして爆発性のない非配位性のトリフルオロメタンスルホン酸アニオン ( $\text{TfO}^-$ ) を持つフラビニウム塩が報告されたが<sup>32</sup>、高価なトリフルオロメタンスルホン酸ナトリウムや毒性の亜硝酸ナトリウムは未だに必要であり、新しいフラビニウム塩調製法の開発が望まれている。

フラビニウム塩の代わりとして還元体  $\text{FlHEt}$ , ペルオキシ体  $\text{FlEt}^{\text{OOH}}$ , ヒドロキシ体  $\text{FlEt}^{\text{OH}}$  から Scheme 1 および Scheme 3 に示した触媒サイクルを始めることができれば、触媒調製法における一連の問題点を回避することが可能である。しかしながら、還元体  $\text{FlHEt}$ , ペルオキシフラビン  $\text{FlEt}^{\text{OOH}}$  は不安定なため、厳密な不活性雰囲気下での調製、保存が必要であり<sup>33, 17a</sup>, 触媒としての利用例は限られている<sup>22, 34</sup>。一方で、ヒドロキシ体  $\text{FlEt}^{\text{OH}}$  は空気下で安定に単離が可能であり<sup>33</sup>, 酸 ( $\text{HX}$ ) 存在下では容易に脱水してフラビニウム塩  $\text{FlEt}^+\text{X}^-$  へと変換できるため、触媒としての利用が期待される。しかしながら、既知のヒドロキシ付加体  $\text{FlEt}^{\text{OH}}$  の調製法としては、アセトニトリル/リン酸緩衝液中においてフラビニウム過塩素酸塩  $\text{FlEt}^+\text{ClO}_4^-$  を水和する手法のみが報告されており、N5 位無置換型イソアロキサジン **Fl** を原料とする直接的なヒドロキシ付加体  $\text{FlEt}^{\text{OH}}$  の調製法は知られていない。また、N5 位エチル化フラビンを用いた従来の酸化反応において、ヒドロキシ体  $\text{FlEt}^{\text{OH}}$  の触媒活性に関する知見は極めて限られており<sup>27, 35, 36</sup>, なかでも筆者が知る限りでは、酸素酸化反応における触媒活性については報告がない。

#### 1.4 研究の目的と内容

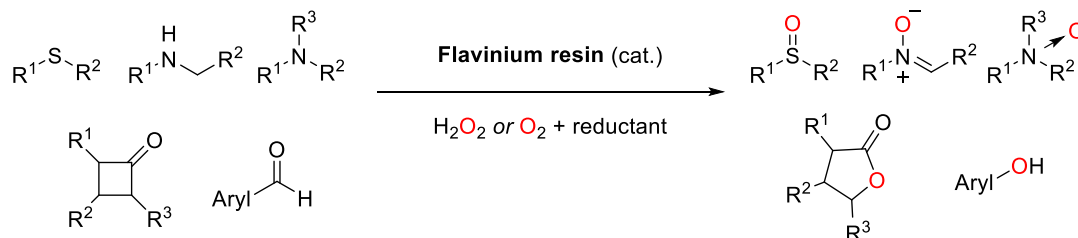
以上に述べた背景のもと、筆者は、*N5* エチル化フラビン触媒の実用性を向上させることを研究の目的とした。様々な基質を温和な条件で、高収率かつ高化学選択的に酸化することが可能な *N5* エチル化フラビン触媒であるが、反応における基質は単純なモデル化合物に留まっており、有機合成において触媒として用いられることは殆ど無い。筆者は、多くの改善点を有する従来の調製法が、*N5* エチル化フラビン触媒が限定的な反応でのみ用いられている原因の一つになっていると考えた。そこで、従来の調製法にくらべてより安全、安価かつ簡便な *N5* エチル化フラビンの新規調製法の開発に取り組んだ。

第二章では、空気中の酸素とイオン交換樹脂を反応剤として利用する、樹脂型フラビニウム塩（フラビニウムレジン）の調製法について記述する。酸化剤として空気中の酸素を利用し、還元体 **FIHEt** から定量的にフラビニウムカチオン **FIEt<sup>+</sup>**へと酸化する条件を見出した。これにより、不活性雰囲気下での実験操作や、劇物の亜硝酸ナトリウムを必要とせず、より安全かつ簡便にフラビニウムカチオン **FIEt<sup>+</sup>**を供給することが可能になった。さらに、水溶液中にて調製したフラビニウムカチオンは、スルホン酸型陽イオン交換樹脂を用いたイオン交換反応により樹脂上へと抽出し、水およびメタノールによる洗浄のみで精製が可能なフラビニウムレジン **FIEt<sup>+</sup>resin<sup>-</sup>**として得ることに成功した。爆発性の過塩素酸塩を用いて単離していた従来のフラビニウム過塩素酸塩 **FIEt<sup>+</sup>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>**と異なり、フラビニウムレジンは安価な試薬を用いてより安全かつ簡便に大量合成できる (Scheme 5)。



**Scheme 5.** フラビニウム塩の調製の流れ 左：従来法 右：新規調製法

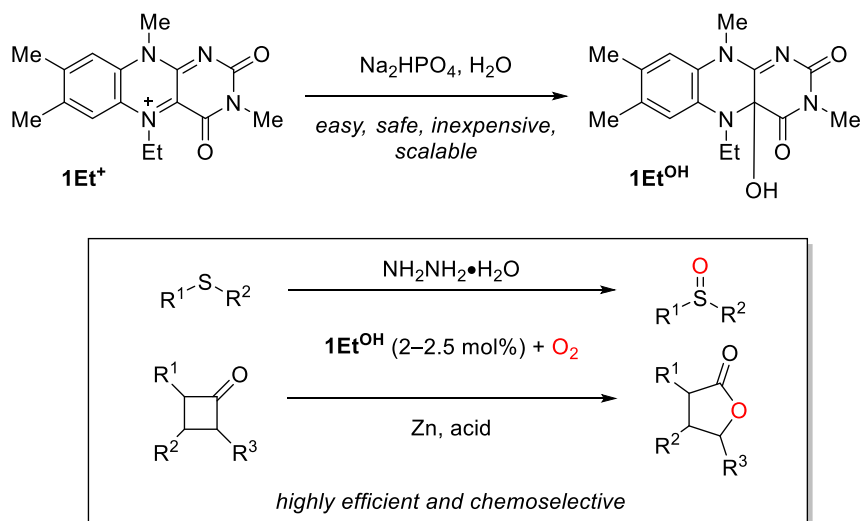
第三章では、フラビニウムレジンに触媒とする酸化反応について記述する。新規調製法により得られた種々のフラビニウムレジン、還元剤を用いた酸素雰囲気下もしくは過酸化水素存在下において、スルフィド、3級アミン、2級アミン、シクロブタノン誘導体、アリールアルデヒドを高収率かつ高化学選択的に対応する酸化生成物へと変換できる有用な触媒であることが明らかになった (Scheme 6)。簡便に調製が可能で、高い触媒活性を有するフラビニウムレジン、従来のフラビニウム塩よりも実用的なフラビン触媒系を実現した。



**Scheme 6.** フラビニウムレジン触媒による酸化反応



第四章では、ヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** の新規調製法の開発と、酸素酸化反応における触媒活性について記述する。筆者が開発した手法により調製した 3-メチルルミフラビニウムカチオン **1Et<sup>+</sup>** の酸性水溶液の pH を、弱塩基によって適切に調節することで、ヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** へと変換し、固体として得る条件を見出した。さらに、スルフィドやシクロブタノン誘導体を基質とする酸素酸化反応において、ヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** が高い触媒活性を有することを明らかにした (Scheme 7)。



**Scheme 7.** ヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** の新規調製法と触媒反応

これらの研究成果によって、ラボスケールに限らず、工業スケールでの *N5* エチル化フラビン触媒の利用を目指す過程において、大きな障害となっていた従来の触媒調製法を大きく改善することに成功した。

1.5 参考文献

- 1) (a) Bolm, C.; Rantanen, T.; Schiffers, I.; Zani, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1758–1763.  
(b) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010. (c) Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929–1982. (d) Gratzner, K.; Gururaja, G. N.; Waser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4471–4482.
- 2) 近年ではより酸性度の高い有機酸による触媒反応が報告されている。  
(a) Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277–9306. (b) Gatzmeir, T.; Turberg, M.; Yepes, D.; Xie, Y.; Neese, F.; Bistoni, G.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12671–12676.  
(c) Tsuji, N.; Kennemur, J. L.; Buyck, T.; Lee, S.; Prevost, S.; Kaib, P. S. J.; Bykov, D.; Fares, C.; List, B. *Science* **2018**, *359*, 1501–1505. (d) Bae, H. Y.; Höfler, D.; Kaib, P. S. J.; Kasaplar, P.; De, C. K.; Döhring, A.; Lee, S.; Kaupmees, K.; Leito, I.; List, B. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 888–894. (e) Hatano, M.; Okamoto, H.; Kawakami, T.; Toh, K.; Nakatsuji, H.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 6361–6367.
- 3) (a) Mandai, H.; Fujiwara, T.; Noda, K.; Fujii, K.; Mitsudo, K.; Korenaga, T.; Suga, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4436–4439. (c) Yanagi, M.; Imayoshi, A.; Ueda, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3099–3102. (d) Mandai, H.; Yasuhara, H.; Fujii, K.; Shimomura, Y.; Mitsudo, K.; Suga, S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6846–6856. (e) Kinens, A.; Sejejes, M.; Kamlet, A. S.; Piotrowski, D. W.; Vedejs, E.; Suna, E. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 869–886.
- 4) 近年では強塩基性の有機塩基による触媒反応が報告されている。  
(a) Takeda, T.; Kondoh, A.; Terada, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4734–4737. (b) Kondoh, A.; Aoki, T.; Terada, M. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2769–2773. (c) Hu, Q.; Kondoh, A.; Terada, M. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4348–4351. (d) Kondoh, A.; Terada, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5309–5313.

- 5) (a) Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312–4348. (b) Ooi, T.; Kameda, M.; Tannai, H.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8339–8342. (c) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139–5151. (d) Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549–1551.
- 6) (a) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244. (b) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F. III *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267. (c) Fonseca, M. H.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958–3960. (d) Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248–264. (e) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553. (f) Ohmatsu, K.; Kiyokawa, M.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1307–1309. (g) Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392–12393.
- 7) (a) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92–138. (b) Seebach, D.; Beck, A. K.; Bichsel, H.; Pichota, A.; Sparr, C.; Wunsch, R.; Schweizer, W. B. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1303–1324. .
- 8) (a) O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506–517. (b) Lygo, B.; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518–525. (c) Tian, S.-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621–631.
- 9) Nieto, N.; Molas, P.; Benet-Buchholz, J.; Vidal-Ferran, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10143–10146.
- 10) (a) Hatano, M.; Mizuno, T.; Izumiseki, A.; Usami, R.; Asai, T.; Akakura, M.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12189–12192. (b) Hatano, M.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4273–4283. (c) Baba, T.; Yamamoto, J.; Hayashi, K.; Sato, M.; Yamanaka, M.; Kawabata, T.; Furuta, T. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3791–3797. (d) Hatano, M.; Sakamoto, T.; Mizuno, T.; Goto, Y.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16253–16263.
- 11) (a) Thottumkara, A. P.; Bowsher, M. S.; Vinod, T. K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2933–2936. (b) Schulze,

- A.; Giannis, A. *Synthesis*, **2006**, 257–260. (c) Uyanik, M.; Akakura, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 251–262.
- 12) (a) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4619–4622.  
(b) Shibuya, M.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Hamada, T.; Kozawa, M.; Nagahama, N.; Iwabuchi, Y. *Synthesis* **2011**, 3418–3425.
- 13) (a) Imada, Y.; Naota, T. *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 354–361. (b) de Gonzalo, G.; Fraaije, M. W. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 403–415. (c) Iida, H.; Imada, Y.; Murahashi, S.-I. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7599–7613. (d) Cibulka, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 915–932. (e) Ishihara, T.; Kimura, M.; Kumoi, T.; Iida, H. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4986–4989. (f) Ohkado, R.; Ishikawa, T.; Iida, H. *Green Chem.* **2018**, *20*, 984–988.
- 14) (a) Walsh, C. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 148–155. (b) Bruice, T. C. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 256–262.
- 15) (a) Massey, V. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 22459–22462. (b) Romero, E.; Castellanos, J. R. G.; Gadda, G.; Fraaije, M. W.; Mattevi, A. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1742–1769.
- 16) (a) Moonen, M. J. H.; Fraaije, M. W.; Rietjens, I. M. C. M.; Laane, C.; van Berkel, W. J. H. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1023–1035. (b) Kamerbeek, N. M.; Janssen, D. B.; van Berkel, W. J. H.; Fraaije, M. W. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 667–678. (c) van Berkel, W. J. H.; Kamerbeek, N. M.; Fraaije, M. W. *J. Biotechnol.* **2006**, *124*, 670–689.
- 17) (a) (a) Kemal, C.; Bruice, T. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1976**, *73*, 995–999. (b) Bruice, T. C.; Noar, J. B.; Ball, S. S.; Venkataram, U. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2452–2463.
- 18) Ball, S.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4017–4019.
- 19) Murahashi, S.-I.; Oda, T.; Masui, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5002–5003.
- 20) Mazzini, C.; Lebreton, J.; Furstoss, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8–9.

- 21) (a) Murahashi, S.-I.; Ono, S.; Imada, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2366–2368. (b) Iida, H.; Iwahana, S.; Mizoguchi, T.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15103–15113 (c) Jurok, R.; Hodačová, J.; Eigner, V.; Dvořáková, H.; Setnička, V.; Cibulka, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7724–7738.
- 22) (a) Bergstad, K.; Bäckwall, J.-E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6650–6655. (b) Minidis, A. B. E.; Bäckwall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 297–302.
- 23) Chen, S.; Hossain, M. S.; Foss Jr, F. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2806–2809.
- 24) Nanni Jr, E. J.; Sawyer, D.; Ball, S. S.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2797–2802.
- 25) (a) Imada, Y.; Iida, H.; Ono, S.; Murahashi, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2868–2869. (b) Imada, Y.; Iida, H.; Murahashi, S.-I.; Naota, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1704–1706.
- 26) (a) Chen, S.; Foss Jr, F. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5150–5153. (b) Imada, Y.; Kitagawa, T.; Wang, H.-K.; Komiya, N.; Naota, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 621–624. (c) Kotoučová, H.; Strnadová, I.; Kovandová, M.; Chudoba, J.; Dvořáková, H.; Cibulka, R. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2137–2142.
- 27) Měnová, P.; Eigner, V.; Čejka, J.; Dvořáková, H.; Šanda, M.; Cibulka, R. *J. Mol. Struct.* **2011**, *1004*, 178–187.
- 28) Žurek, J.; Cibulka, R.; Dvořáková, H.; Svoboda, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1083–1086.
- 29) (a) Marsh, B. J.; Carbery, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2362–2365. (b) Murray, A. T.; Matton, P.; Fairhurst, N. W. G.; John, M. P.; Carbery, D. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3656–3659. (c) Poudel, P. P.; Arimitsu, K.; Yamamoto, K. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4163–4166.
- 30) Mager, H. I. X.; Tu, S.-C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5287–5298.
- 31) Imada, Y.; Iida, H.; Ono, S.; Masui, Y.; Murahashi, S.-I. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 136–147.
- 32) Murahashi, S.-I.; Zhang, D.; Iida, H.; Miyawaki, T.; Uenaka, M.; Murano, K.; Meguro, K. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10295–10298.

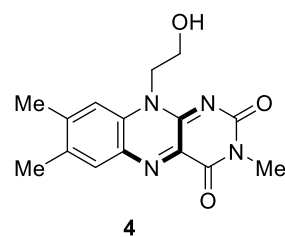
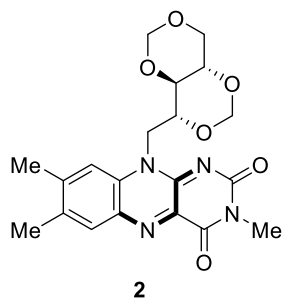
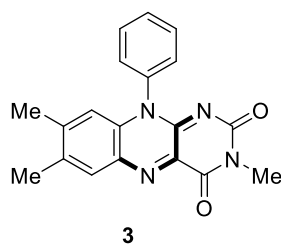
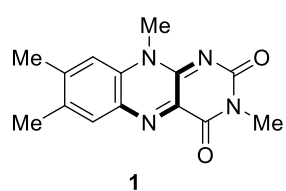
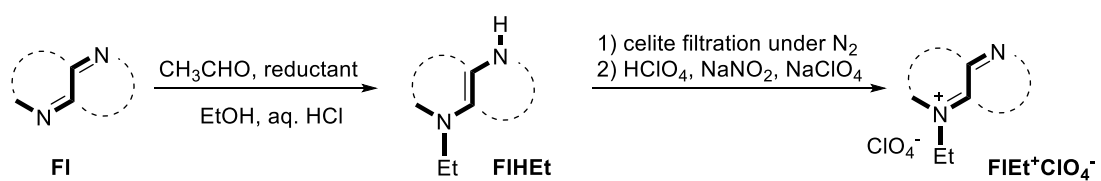
## 第一章

- 33) Ghisla, S.; Hartmann, U.; Hemmerich, P.; Müller, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1388–1415.
- 34) Smit, C.; Fraaije, M. W.; Minnaard, A. J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9482–9485.
- 35) Iida, H.; Ishikawa, T.; Nomura, K.; Murahashi, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4488–4491.
- 36) Ménová, P.; Cibulka, R. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2012**, 1004, 362–370.

## 第二章 フラビニウムレジン調製法の開発

### 2.1 緒言

フラビニウム過塩素酸塩を触媒として用いる酸化反応は、高収率かつ高化学選択的に進行し、副生成物は毒性の低い水や窒素のみであることから、環境負荷の少ない反応系として注目されている。80年代後半に触媒機能が見出されて以来、これまでに数多くのフラビニウム過塩素酸塩を触媒とする反応<sup>1</sup>が報告されてきた。その一方で、フラビニウム過塩素酸塩を含むN5位エチル化イソアロキサジンの調製法に関する報告例は少なく、20年以上改良が行われて来なかった。最も初期のN5位エチル化イソアロキサジンの報告として、1973年のghislaらの報告が知られている。彼らは、N5位無置換イソアロキサジンを原料として、①還元条件下でのN5位アルキル化、②酸化的カチオン化および、③アニオン交換の過程を経て対応するN5位エチル化イソアロキサジニウム過塩素酸塩が調製できることを報告した<sup>2</sup>。その後、1994年にMagerらによって報告されたアセトアルデヒドをアルキル化剤として用いるより簡便な調製法<sup>3</sup>を参考に、現在では、我々を含む多くの研究グループが、3-methylumiflavin (1)<sup>4</sup>、3-methyl-2', 4':3', 5'-di-O-methyleneriboflavin (2)<sup>5</sup>、3-methyl-10-phenylisoalloxazine (3)<sup>6</sup>、10-(2-hydroxyethyl)-7, 8-dimethylisoalloxazine (4)<sup>7</sup>などの原料から、対応するN5位エチル化イソアロキサジニウム塩を調製している(Scheme 1)。Magerの調製法は、構造異性体であるアロキサジニウム塩<sup>4, 8</sup>の調製においても用いられ、幅広いN5位エチル化フラビニウム塩を調製できる手法として知られている。還元条件としては水素雰囲気下での接触還元が一般的に適用されているが、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを利用する系も知られており、リボフラビン誘導体2を原料とするフラビニウム塩調製において用いられている<sup>5</sup>。

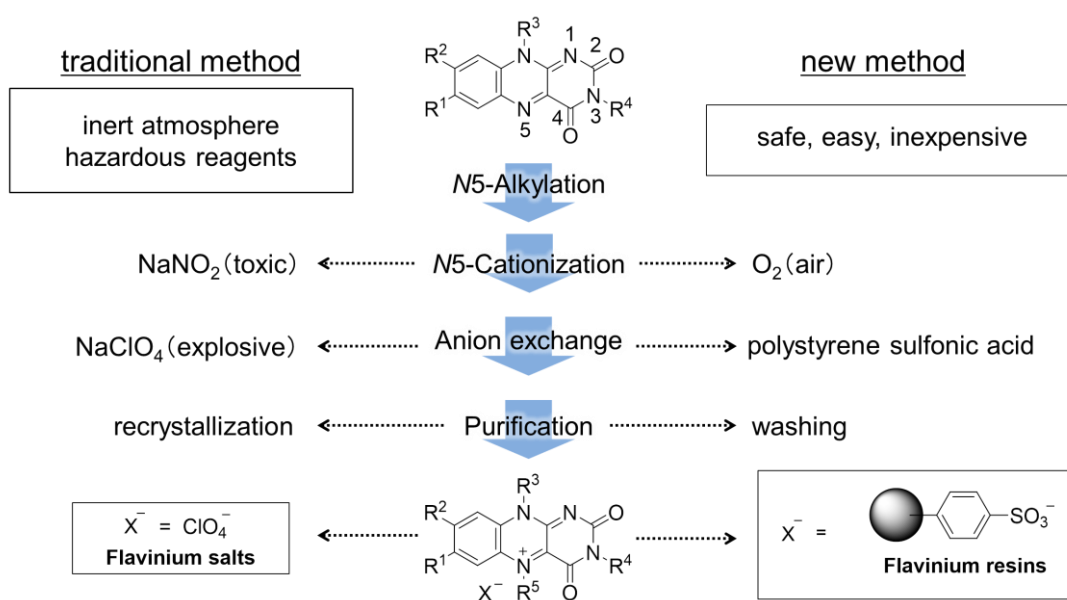


**Scheme 1.** フラビニウム過塩素酸塩の調製



しかしながら、従来のフラビニウム塩調製法には、過剰量の危険な試薬、熟練を要する実験操作が必須であるといった問題点がある。一般的に、接触還元条件下で調製した還元型 *N*5 位エチル化フラビン **FIHEt** を含む溶液から、シュレンクテクニックを用いた厳密な不活性雰囲気下でのろ過により Pd/C を除去し、ろ液を濃縮して得られるクルードに劇物の酸化剤である亜硝酸ナトリウム (NaNO<sub>2</sub>) を約 6 当量、爆発性の過塩素酸ナトリウム (NaClO<sub>4</sub>) を約 12 当量使用することでフラビニウム過塩素酸塩を調製する (Scheme 2, 左)。最近、過塩素酸アニオンの代わりに爆発性のない非配位性の対アニオンを持つフラビニウム塩調製法が報告されたが<sup>7</sup>、過塩素酸ナトリウムに比べ高価なトリフルオロメタンスルホン酸ナトリウムを用いている点や、酸化的カチオン化において亜硝酸ナトリウムが必須である点から、まだ改善の余地がある。さらに、筆者が知る限りでは、安価で容易に入手できるリボフラビン (ビタミン B2) (5) を原料とした *N*5 位エチル化イソアロキサジニウム塩の調製例は報告がない。上述した従来の触媒調製法における問題点は、*N*5 位エチル化フラビンが有機合成において未だ実用化されていない原因の一つになっており、より安全、安価かつ簡便な調製法の開発が望まれている。

こういった背景のもと、筆者は還元体 **FIHEt** に対する酸化剤として空気中の酸素を利用した、より温和な条件下でのフラビニウムカチオン **FIEt<sup>+</sup>** 生成法を見出した。この手法では不活性雰囲気下でのろ過や、劇物の亜硝酸ナトリウムを必要とせず、より安全かつ簡便にフラビニウムカチオン **FIEt<sup>+</sup>** を調製することが可能である。さらに、水溶液中にて調製したフラビニウムカチオン **FIEt<sup>+</sup>** を、スルホン酸型陽イオン交換樹脂を用いたイオン交換反応により樹脂上へと抽出することで、樹脂担持型フラビニウム塩 (フラビニウムレジン) **FIEt<sup>+</sup>resin<sup>-</sup>** として得ることに成功した。フラビニウムレジン **FIEt<sup>+</sup>resin<sup>-</sup>** は、爆発性の過塩素酸塩を用いて単離していたフラビニウム過塩素酸塩 **FIEt<sup>+</sup>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>** と異なり、安価な試薬を用いてより安全かつ簡便に調製でき、リボフラビン誘導体やアロキサジンなどの出発原料からも調製できることが明らかになった (Scheme 2, 右)。

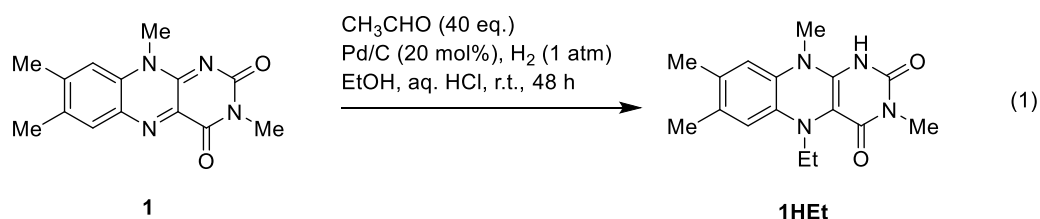


**Scheme 2.** フラビニウム塩調製における従来法（左）と新規調製法（右）の比較

## 2.2 結果と考察

### 2.2.1 空気酸化によるフラビニウムカチオン生成反応

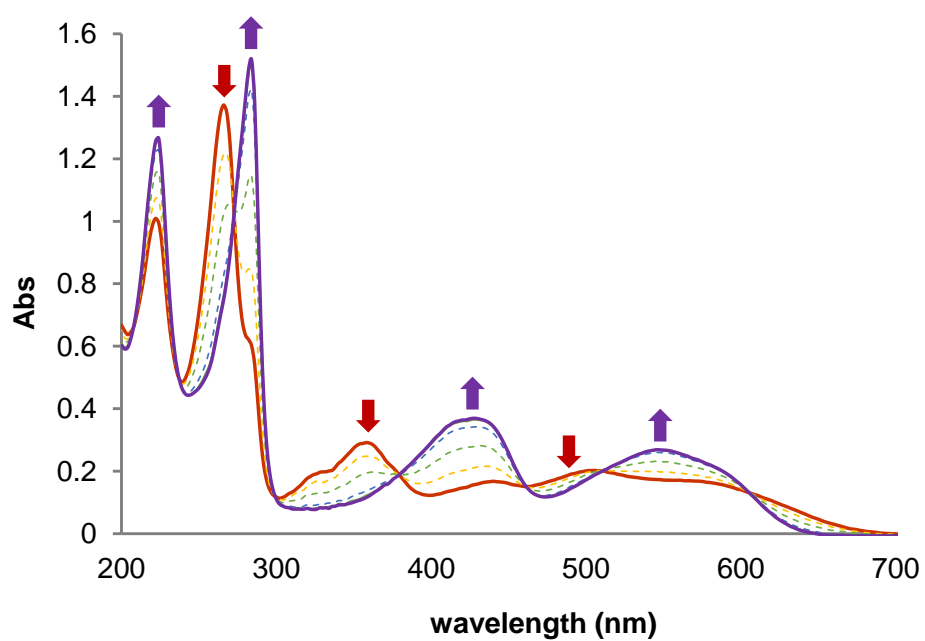
3-methylflavin (**1**) をモデル化合物とし、これから誘導される還元型 *N*5 位エチル化フラビン **1HEt** を空気中の酸素により二電子酸化し、目的物であるフラビニウムカチオン **1Et<sup>+</sup>** へと変換するための条件検討を行った。フラビン **1** (0.3 mmol), 5% Pd/C (20 mol%), アセトアルデヒド (12 mmol), 脱気した脱イオン水 6 mL, エタノール 6 mL と塩酸 0.5 mL の混合液を, 水素雰囲気下, 室温で 48 時間攪拌し, 還元型 *N*5 位エチル化フラビン **1HEt** を含む混合溶液を調製した (式 1)。



反応溶液から Pd/C を取り除く際に, 空気下でセライトろ過を行い, 脱イオン水で残渣を洗浄しながら, ろ液を 40 g に調製した。赤褐色を示す液の一部を窒素雰囲気下の UV セル中へとサンプリングし, 脱気した脱イオン水で約 110 倍に希釈した水溶液の UV-Vis スペクトル測定をおこない, ろ液中のフラビン種の観察を行った。得られたスペクトルから, 還元型フラビン **1HEt** が一電子酸化したセミキノン体 **1Et<sup>•</sup>** に由来するピーク (492, 358 nm) と, 目的物である二電子酸化体 **1Et<sup>+</sup>** に由来するピーク (545, 430, 282 nm) が観測され, ピーク強度と既知の吸光係数<sup>9a</sup> の値から, それぞれ **1Et<sup>•</sup>** : **1Et<sup>+</sup>** = 75 : 25 の比率で存在していることがわかった。この結果から, 空気下での還元型フラビン **1HEt** からセミキノン体 **1Et<sup>•</sup>** への一電子酸化は, セライトろ過の過程において迅速かつほぼ定量的に進行していることが

## 第二章

わかった。過去に、水溶液中の還元型フラビン **1HEt** が酸素によって定量的にセミキノン体 **1Et<sup>•</sup>** へと一電子酸化されることが報告されている<sup>9</sup>。一方で、セライトろ過後の水溶液には二電子酸化体 **1Et<sup>+</sup>** の存在が確認されたことから、セミキノン体 **1Et<sup>•</sup>** からフラビニウムカチオン **1Et<sup>+</sup>** への空気酸化も可能であることが示唆された。しかしながら、40 g のろ液を約 110 倍に希釈した窒素雰囲気下のクルード水溶液 ( $2.0 \times 10^{-3}$  wt%) 中では、数時間後もスペクトル上の変化が殆ど見られなかった。そこで、クルード水溶液 ( $2.0 \times 10^{-3}$  wt%) を 1 分間空気でバブリングすることで系に酸素を混合させ、UV-Vis スペクトル測定によって断続的に観察したところ、フラビニウムカチオン **1Et<sup>+</sup>** の比率が時間経過とともに向上し、60 分後にはほぼ定量的に生成していることがわかった (Figure 1)。等吸収点が観測されたことから、セミキノン体 **1Et<sup>•</sup>** からフラビニウムカチオン **1Et<sup>+</sup>** への酸化は中間体を経ずに、空気中の酸素を酸化剤として進行していることがわかった。



**Figure 1.** セミキノン体 1Et' の空気酸化における UV-Vis スペクトルの経時変化  
0分 (赤), 6分 (黄), 17分 (緑), 38分 (青), 60分 (紫)

## 第二章

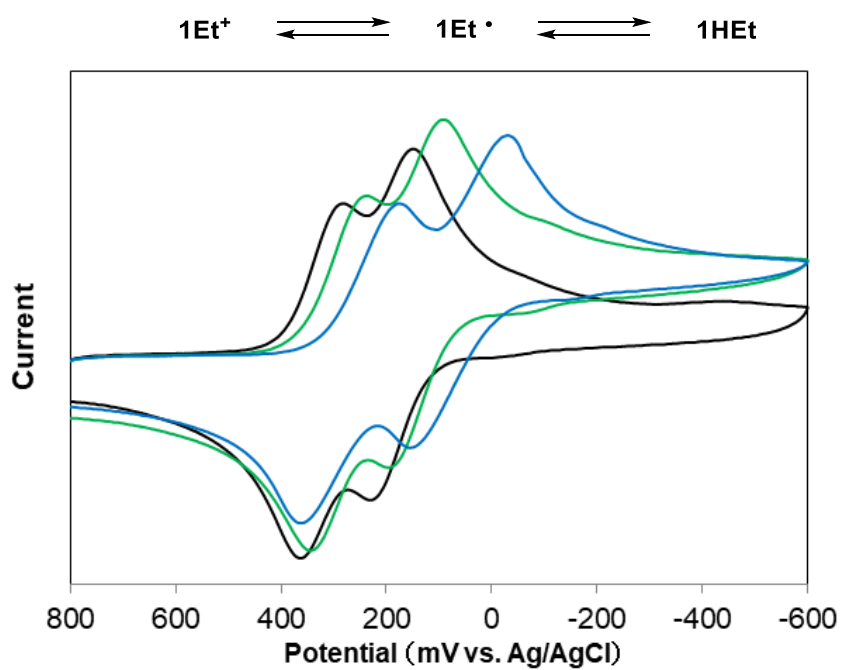
この結果を受け、サンプリングした母液 ( $225 \times 10^{-3}$  wt%) ( $1\text{Et}^{\cdot} : 1\text{Et}^+ = 75 : 25$ ) を空気下で攪拌しフラビニウムカチオン  $1\text{Et}^+$  への酸化を試みた (Table 1, entry 1). しかしながら、360 分後もセミキノン体  $1\text{Et}^{\cdot}$  に由来するピークが観察され、強度からそれぞれ  $1\text{Et}^{\cdot} : 1\text{Et}^+ = 33 : 67$  の比率で存在し、 $2.0 \times 10^{-3}$  wt% の水溶液を用いた場合と比べて反応の進行が遅いことがわかった (Table 1, entry 2). 続いて、別途調製した 40 g のろ液 ( $225 \times 10^{-3}$  wt%) を用いて、酸素酸化によるセミキノン体  $1\text{Et}^{\cdot}$  からフラビニウムカチオン  $1\text{Et}^+$  への酸化を定量的に進行させるための条件検討を行った. まず、40 g のろ液 ( $225 \times 10^{-3}$  wt%) を酸素雰囲気下で激しく攪拌したところ、空気下での条件と比べてより迅速に反応が進行し、150 分後にはセミキノン体  $1\text{Et}^{\cdot}$  由来のピークの消失と目的物であるフラビニウムカチオン  $1\text{Et}^+$  のピークが観測されたことから、系を酸素雰囲気下にするだけで反応の促進が可能であることがわかった (Table 1, entry 3). 続いて、空気下での反応を促進させるために、pH の影響を検討した. pH が 0.6 である 40 g のろ液 ( $225 \times 10^{-3}$  wt%) に対して炭酸水素ナトリウムを添加し、pH を 1.5 まで調整した水溶液を空気下で攪拌したところ、反応が迅速に進行し、105 分後にはフラビニウムカチオン  $1\text{Et}^+$  の定量的な生成が確認された (Table 1, entry 4). セミキノン体  $1\text{Et}^{\cdot}$  の空気酸化において、pH への依存性が確認されたことから、pH が 0.6, 1.3, 2.3 の塩酸水溶液中において、フラビニウム過塩素酸塩  $1\text{Et}^+\text{ClO}_4^-$  のサイクリックボルタンメトリー測定を行い、フラビンの酸化還元過程における pH の影響を観察した. 還元体とセミキノン体、セミキノン体とフラビニウムカチオンのそれぞれ一電子酸化還元由来する 2 つのピークが確認された. pH が 0.6 では、 $E^0 = 324, 189$  mV (Figure 2, 黒線), pH が 1.3 では 292, 144 mV (Figure 2, 緑線), pH が 2.3 では 269, 62 mV (Figure 2, 青線) にピークが観察され、pH がより高い条件において、より酸化還元電位がマイナスにシフトしていることがわかった. 弱いブレンステッド塩基性を有するセミキノン体  $1\text{Et}^{\cdot}$  は、酸性水溶液中においてプロトン化平衡にある. プロトン化されていないセミキノン種  $1\text{Et}^{\cdot}$  は酸化されやすいため、より pH が高い条件ではフラビニウムカチオン  $1\text{Et}^+$  への酸化が迅速に進行したと考えられる

(Table 1, entry 2, 4). そこで, 40 g のろ液 ( $225 \times 10^{-3}$  wt%) の pH を炭酸水素ナトリウムにより 2.7 まで調節することで, より迅速な反応の進行を期待したが, UV スペクトルから原料 **1** に由来するピークが確認された. これは粉末の炭酸水素ナトリウムを用いたことで, 反応水溶液の pH が局所的に上昇し, 塩基条件におけるフラビニウムカチオン **1Et<sup>+</sup>** の N5 位の脱アルキル化が進行したためと考えられる. そのため, より温和に pH を調製する方法として, 40 g のろ液 ( $225 \times 10^{-3}$  wt%, pH=0.6) を脱イオン水により 9 倍に希釈した. 得られた 360 g の水溶液 ( $25 \times 10^{-3}$  wt%, pH=1.8) を空気下で攪拌したところ, 120 分後には UV-Vis スペクトルからフラビニウムカチオン **1Et<sup>+</sup>** の定量的な生成が確認された (Table 1, entry 6). 以降, 大量希釈条件によるフラビニウムカチオン **1Et<sup>+</sup>** 水溶液 ( $25 \times 10^{-3}$  wt%) の調製を最適条件とした.

**Table 1.** セミキノン体 **1FIEt<sup>•</sup>** の空気酸化 <sup>a</sup>

entry	additive	condition			time for full-conversion
		conc. $\times 10^3$ [wt%]	pH	atmo.	[time] <sup>b</sup>
1	-	225	0.6	air	> 360 <sup>c</sup>
2 <sup>d</sup>	H <sub>2</sub> O	2.0	2.8	air	60
3	-	225	0.6	O <sub>2</sub> (1atm)	150
4	NaHCO <sub>3</sub>	225	1.5	air	105
5	NaHCO <sub>3</sub>	225	2.7	air	- <sup>e</sup>
6	H <sub>2</sub> O	25	1.8	air	120

<sup>a</sup> **1Et<sup>•</sup>** および **1Et<sup>+</sup>** を 75 : 25 の比率で含む 40g のろ液 ( $225 \times 10^{-3}$  wt%) を用い, 各反応条件下の反応溶液を空気下で攪拌した. <sup>b</sup> 窒素バブリングした 0.5N HCl 水溶液中での UV-Vis スペクトル測定により決定した. <sup>c</sup> N<sub>2</sub> バブリングした脱イオン水で希釈して UV-Vis スペクトル測定を行った. <sup>d</sup> 反応を UV セル内にて行った. <sup>e</sup> 生成物の分解が確認された.



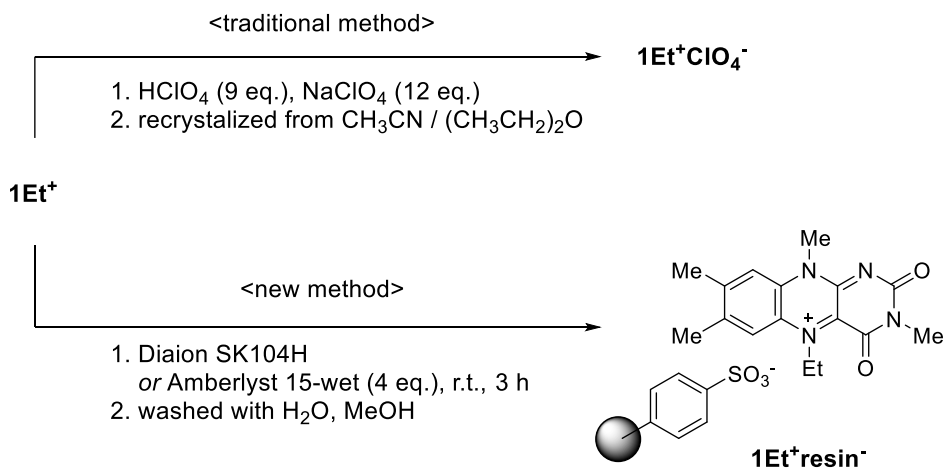
pH	$E^{0'}$ (mV)	
0.6	324	189
1.3	292	144
2.3	269	62

**Figure 2.** 異なる pH 条件下におけるフラビニウム塩  $1\text{Et}^+\text{ClO}_4^-$  のサイクリックボルタモグラム



### 2.2.2 イオン交換樹脂を用いたフラビニウムレジンの調製

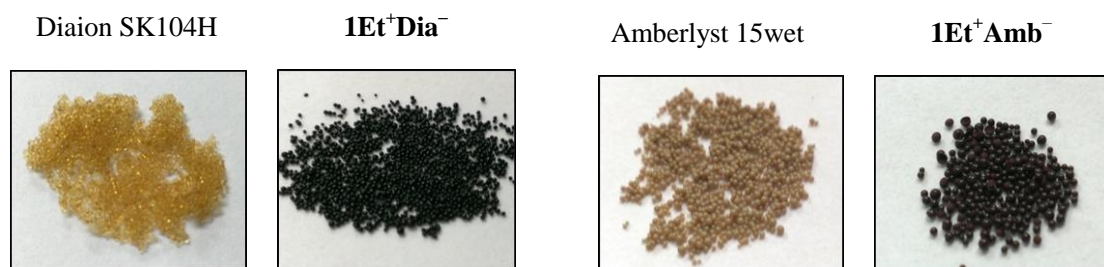
フラビニウム塩は、 $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{TfO}^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ といった適切な対アニオンと塩形成をすることで、結晶として単離することが可能である。中でも  $\text{ClO}_4^-$  は初期の報告<sup>2,3</sup>から対アニオンとして使用され、フラビニウム過塩素酸塩が調製されてきた。一方で、空気酸化により生成したフラビニウムカチオン  $1\text{Et}^+$  は、結晶化ではなく陽イオン交換性樹脂上への抽出により単離精製を試みた。カルボキシル基やスルホン酸基といったイオン交換性官能基の違いや、母体であるポリマー構造の違いなど、目的に応じて様々な特徴を有する陽イオン交換樹脂が市販されている。クルード溶液へ直接イオン交換樹脂を添加することで、フラビニウムカチオン  $1\text{Et}^+$  を不溶性担体上に抽出し、不純物はろ過および溶媒による洗浄のみで容易に分離することが可能である (Scheme 3)。



**Scheme 3.** フラビニウムカチオン  $1\text{Et}^+$  のアニオン交換における従来法との比較

## 第二章

最適条件下で調製されたフラビニウムカチオン  $1\text{Et}^+$  水溶液 ( $25 \times 10^{-3} \text{ wt\%}$ ) に対し、4 当量の陽イオン交換樹脂を加え、室温で 3 時間振盪しイオン交換反応を行った。反応には市販のスルホン酸性陽イオン交換樹脂 Diaion SK104H および Amberlyst 15wet を用いた。いずれも架橋ポリスチレンを母体とするスルホン酸型ポリマーであるが、Diaion SK104H は安価で低架橋度のゲル型ポリマーなのに対し、Amberlyst 15wet は高架橋度のポリマー構造内に、特徴的なマクロ孔を有している MR 型ポリマーである。反応の進行に伴い、赤紫色の溶液が次第に薄くなり、樹脂の色が黒く染色したことから、フラビニウムカチオン  $1\text{Et}^+$  が樹脂上へと抽出されていることがわかった。得られた黒色の樹脂をろ過により回収し、メタノール、水で洗浄後、凍結乾燥をおこなうことで、Diaion 担持フラビニウムレジン  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  および Amberlyst 担持フラビニウムレジン  $1\text{Et}^+\text{Amb}^-$  をそれぞれ得ることに成功した (Figure 3)。フラビニウムレジンに含まれる  $1\text{Et}^+$  の量を示すローディング値 ( $\text{mmol g}^{-1}$ ) は、フラビニウムレジンの元素分析により得られた窒素含有率から算出した。



**Figure 3.** フラビニウムレジン  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  および  $1\text{Et}^+\text{Amb}^-$  の写真

イオン交換樹脂を用いたフラビニウムレジン調製における反応条件の検討を行った (Table 2). まず, Diaion を用いて, 添加する樹脂の当量数の検討を行った (Table 2, entries 1-3). 反応に用いる Diaion の当量を増やした場合, 16 当量用いた条件では収率が 74% まで向上し, 従来の過塩素酸塩よりも高い収率で, フラビニウムレジン  $1Et^+Dia^-$  を調製することに成功した. 一方で, ローディング値に注目すると, より少ない当量数の Diaion を添加した場合において高い値を示す傾向にあることがわかった. 4 当量の Diaion を添加する条件下にて, 固定化時間の検討を行ったところ, 反応時間の経過に伴いフラビニウムレジンのローディング値と収率が向上し, 3 時間がもっとも高い値を示した (Table 2, entries 4-7). イオン交換樹脂を Amberlyst15wet に変更した場合でも, 4 当量が最適であり, Amberlyst 担持フラビニウムレジン  $1Et^+Amb^-$  を調製することができた (Table 2, entries 8-9).

**Table 2.** 陽イオン交換樹脂を用いたフラビニウムレジン  $1Et^+Dia^-$ ,  $1Et^+Amb^-$  の調製<sup>a</sup>

entry	resin	equiv of resin	time (min)	loading (mmol/g) <sup>b</sup>	yield from <b>1</b> (%)
1	Diaion	2	180	0.43	22
2	Diaion	4	180	0.51	59
3	Diaion	16	180	0.19	74
4 <sup>b</sup>	Diaion	4	30	0.18	19
5 <sup>b</sup>	Diaion	4	60	0.44	46
6 <sup>b</sup>	Diaion	4	120	0.43	49
7 <sup>b</sup>	Diaion	4	180	0.51	61
8	Amberlyst	4	180	0.36	36
9	Amberlyst	6	180	0.32	44

<sup>a</sup> フラビニウムカチオン  $1Et^+$  水溶液 ( $25 \times 10^{-3}$  wt%) に対して陽イオン交換樹脂を加え、室温で振盪した。<sup>b</sup> 得られたフラビニウムレジンの窒素含有率から算出した。

### 2.2.3 リボフラビン誘導体を原料とするフラビニウムレジンの調製

フラビニウム過塩素酸塩  $1Et^+ClO_4^-$  は、比較的幅広い反応において高い触媒活性を示すことが報告されており、最もポピュラーなフラビニウム過塩素酸塩と言える。しかしながら、原料となるフラビン **1** の合成には多段階を要するため<sup>5,10</sup>、より入手が容易なリボフラビン **(5)** から誘導できる *N5* 位エチル化リボフラビンが注目されている (Figure 4)。リボフラビン **(5)** は、市販で安価に入手できるイソアロキサジンであり、生体内においても FMN や FAD といった補酵素に組み込まれている<sup>11</sup>。また、構造修飾が可能である糖鎖部分のエステル化体<sup>12,13</sup> やアセタール化<sup>5,14</sup> により、リボフラビントトラアセテート **(6)**、リボフラビントトラステアリン酸エステル **(7)**、アセタール化体 **2** および **8** が合成されている。なかでも、アセタール化体 **2** を原料として調製されるフラビニウム塩  $2Et^+ClO_4^-$  は、酸素を酸化剤とする Baeyer-Villiger 酸化反応において高い触媒活性を有することが報告されている<sup>5</sup>。また最近では、リボフラビンの糖鎖をグリコール開裂することで得られるイソアロキサジン **4** から、酸化触媒活性を有するフラビニウム塩  $4Et^+X^-$  が調製されている<sup>7</sup>。しかしながら、筆者が知る限りでは、フラビン **5** を還元的エチル化した  $5HEt$  の調製<sup>15</sup> は報告されているが、フラビニウム塩として単離はされていない。これは、親水性の糖鎖を有するため、アニオン交換後に生成するリボフラビニウム過塩素酸塩が結晶化しにくいためであると考えられる。そこで、フラビン **2** および **5** を原料とするフラビニウムレジンの調製を試みた。

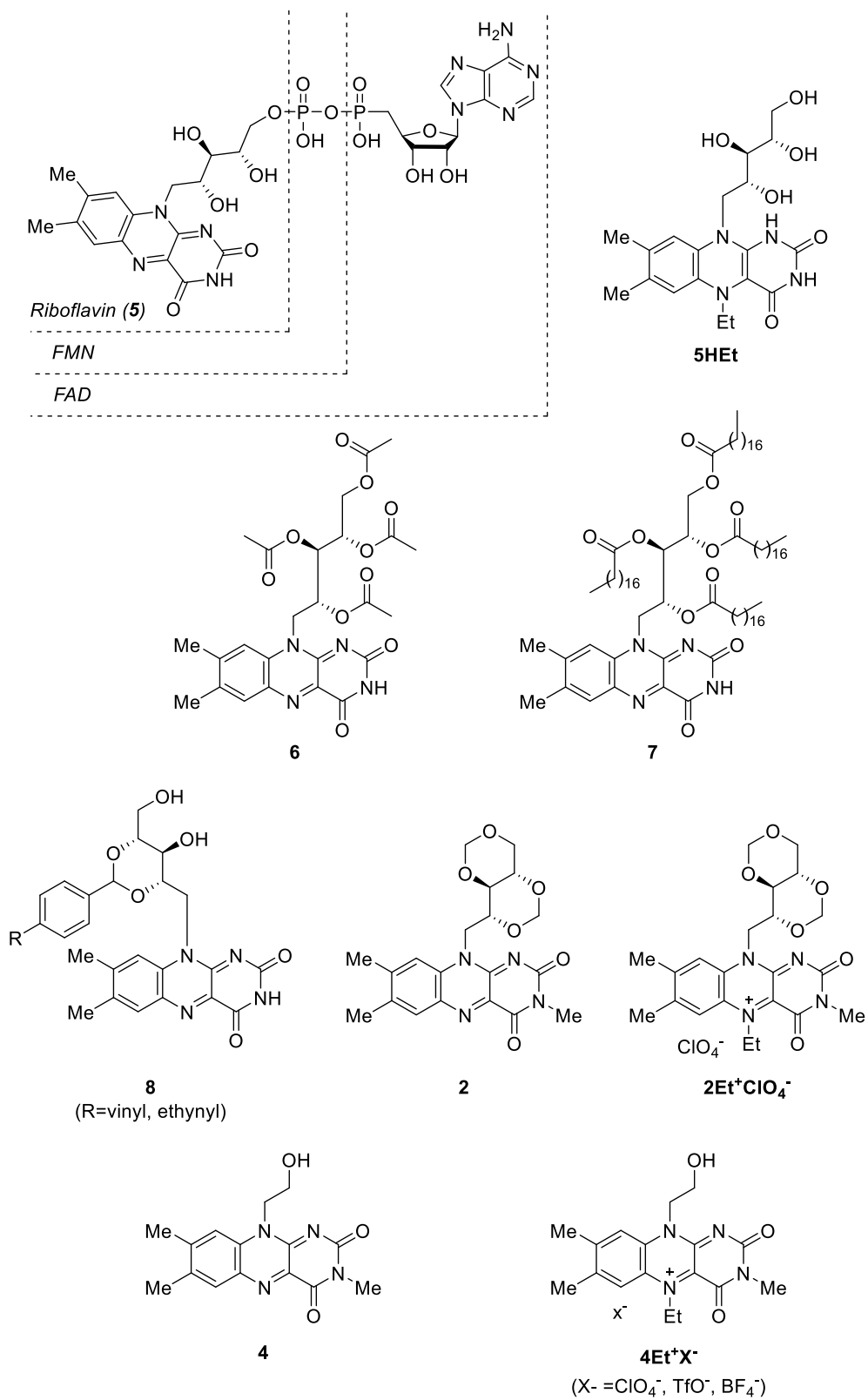
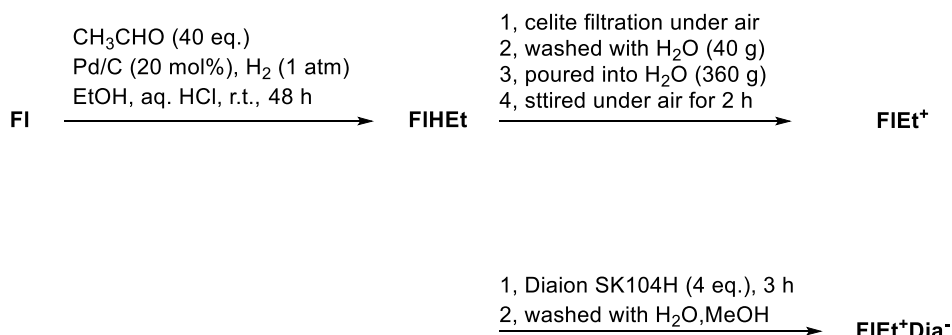
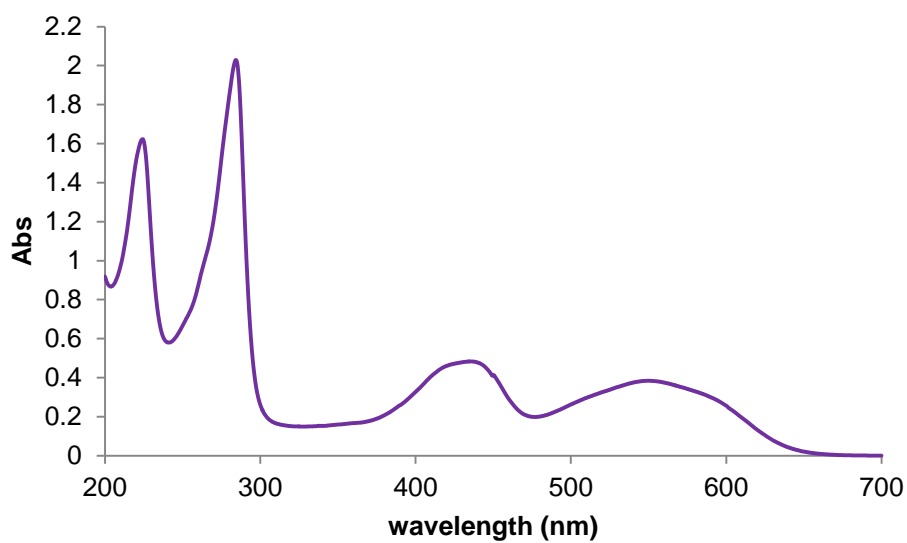


Figure 4. リボフラビン誘導体の構造式

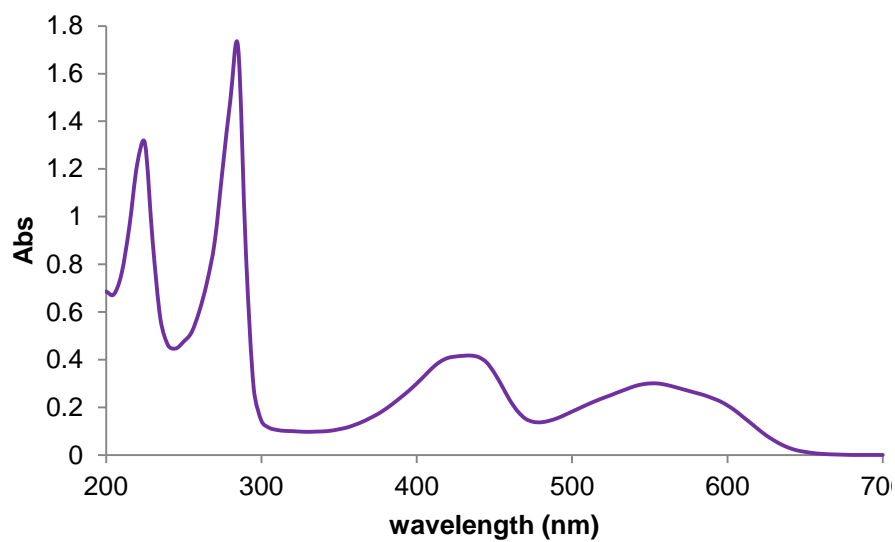
最適条件下において、フラビン **2** および **5** を原料とし、フラビニウムレジン調製を行った (Scheme 4). リボフラビン誘導体 (0.3 mmol), 5% Pd/C (20 mol%), アセトアルデヒド (12 mmol), 脱気した脱イオン水 6 mL, エタノール 6 mL と塩酸 0.5 mL の混合液を, 水素雰囲気下, 室温で 48 時間攪拌し, 還元型 N5 位エチル化フラビン **FIHEt** を含む混合溶液を調製した. 続いて, 空気下でのセライトろ過操作を行い, 脱イオン水でセライトを洗浄しながらろ液を 40 g に調製し, 水でさらに 360 g に希釈した水溶液を空気下で攪拌した. 反応溶液の UV-Vis スペクトルから, 2 時間後にはフラビニウムカチオン **2Et<sup>+</sup>** (Figure 5) 及び **5Et<sup>+</sup>** (Figure 6) に由来するピークがそれぞれ確認された. 定量的なカチオン体への酸化が進行したと判断し, 4 当量の Diaion SK104H を加え, 空気下で 3 時間振盪した. 濾過により黒色の樹脂を回収し, メタノールと脱イオン水で洗浄を行い, 減圧下で乾燥し, フラビニウムレジン **2Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** (ローディング : 0.37 mmol g<sup>-1</sup>, 収率 : 44%) および **5Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** (ローディング : 0.31 mmol g<sup>-1</sup>, 収率 : 38%) を得ることに成功した. 筆者が開発したフラビニウムレジン調製法が, フラビン **1** だけでなくリボフラビン誘導体を原料としても適用できることが明らかになった. さらに, 従来法では単離が困難であったリボフラビンを原料とするフラビニウムカチオンを樹脂上に抽出することで, 安価な原料から容易な手法を用いてフラビニウムレジン **5Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** を得ることに成功した.



**Scheme 4.** リボフラビン誘導体を原料とするフラビニウムレジンの調製



**Figure 5.** 空気酸化によって得られた 2Et<sup>+</sup>水溶液の UV-Vis スペクトル  
(極大吸収波長 : 551, 432, 284, 224 nm)



**Figure 6.** 空気酸化によって得られた 5Et<sup>+</sup>水溶液の UV-Vis スペクトル  
(極大吸収波長 : 549, 436, 284, 224 nm)



## 2.2.4 グラムスケールでのフラビニウムレジンの調製

危険な試薬を大量に使用する従来のフラビニウム塩調製法では、安全性の面から、反応のスケールアップに限界があった。そこで、従来法に比べて安全でコストの低いフラビニウムレジンのスケールアップ調製を試みた。フラビン **1** (6 mmol), 5% Pd/C (20 mol%), アセトアルデヒド (240 mmol), 脱気した脱イオン水 120 mL, エタノール 120 mL と塩酸 10 mL の混合液を, 水素雰囲気下, 室温で 48 時間攪拌し, 還元型 N5 位エチル化フラビン **1HEt** を含む混合溶液を調製した。続いて, 空気下でのセライトろ過操作を行い, 脱イオン水でセライトを洗浄しながら 800 g に調製したろ液を, メカニカルスターラーにより攪拌している 6.4 L の脱イオン水へ約 2 分間かけて加えた。空気下で攪拌を行い, UV-Vis 測定から 130 分後には定量的なフラビニウムカチオンの生成が確認された。水溶液に 4 当量の Diaion SK104H を加え, 空気下で 3 時間穏やかに攪拌した。濾過により黒色の樹脂を回収し, メタノールと脱イオン水で洗浄を行い, 減圧下で乾燥し, フラビニウムレジン **1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** (6.96 g, ローディング値 : 0.56 mmol g<sup>-1</sup>, 収率 : 65%) を得ることに成功した (Figure 7)。また, 同様の条件でリボフラビン (**5**) を原料とした場合でも, フラビニウムレジン **5Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** (7.70 g, ローディング値 : 0.34 mmol g<sup>-1</sup>, 収率 : 43%) が得られた。いずれの場合においてもスケールアップによるローディング値および収率の低下は確認されず, 触媒の大量供給に成功した。

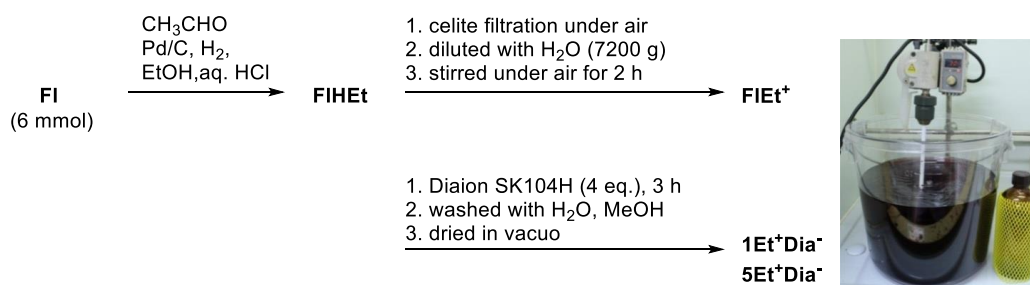
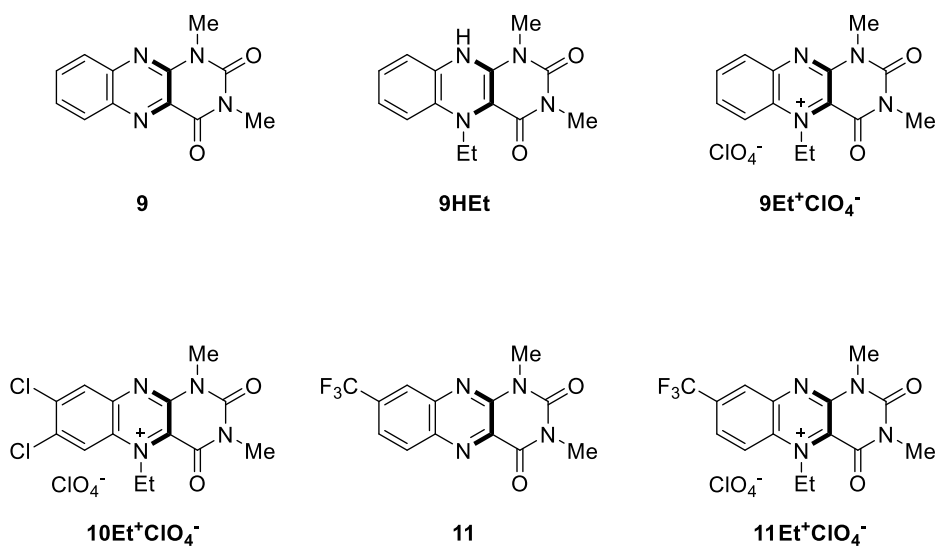
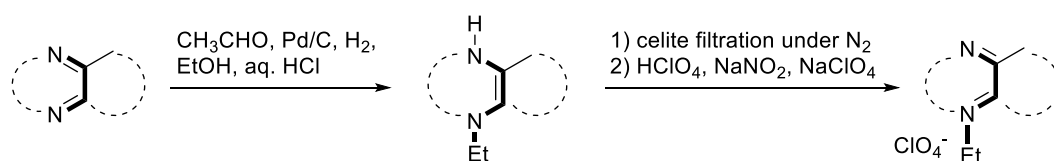


Figure 7. グラムスケールでのフラビニウムレジン調製

### 2.2.5 電子不足型アロキサジン为原料とするフラビニウムレジンの調製

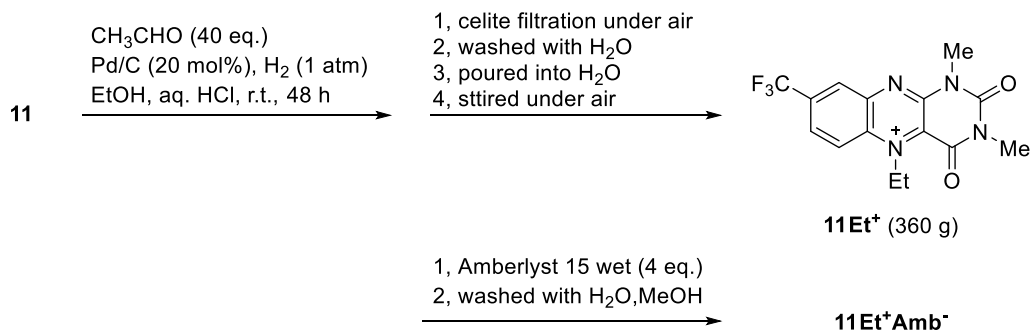
イソアロキサジンのみでなく、構造異性体であるアロキサジン分子から調製された *N*5 位エチル化アロキサジンも、触媒としてさまざまな酸化反応に用いられてきた<sup>1</sup>。例えば、アロキサジン **9** から誘導される *N*5 位エチル化還元体 **9HEt** やフラビニウム塩 **9Et<sup>+</sup>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>** は、過酸化水素を酸化剤として用いるスルフィドの酸化<sup>4, 16</sup>、2 級および 3 級アミンの酸化<sup>17</sup> において触媒として用いられ、クロロ基を有するフラビニウム塩 **10Et<sup>+</sup>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>** は Dakin 酸化<sup>18</sup> において高活性を示すことが明らかにされてきた。中でも、アロキサジニウム過塩素酸塩 **11Et<sup>+</sup>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>** の触媒活性は興味深く、構造内に強い電子求引性基であるトリフルオロメチル基を有することで、スルフィドの過酸化水素酸化反応においてフラビニウム塩 **9Et<sup>+</sup>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>** の約 80 倍の触媒活性を示すことが報告されている<sup>8</sup>。しかし、アロキサジニウム **11Et<sup>+</sup>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>** の調製性は、その他のフラビニウム塩の調製と同じく、Mager らの調製法<sup>3</sup> を用いて行われていた (Scheme 5)。そこで、筆者が開発したフラビニウムレジン調製法がアロキサジン **11** を原料とするフラビニウムレジン調製に適用できるか検討した。



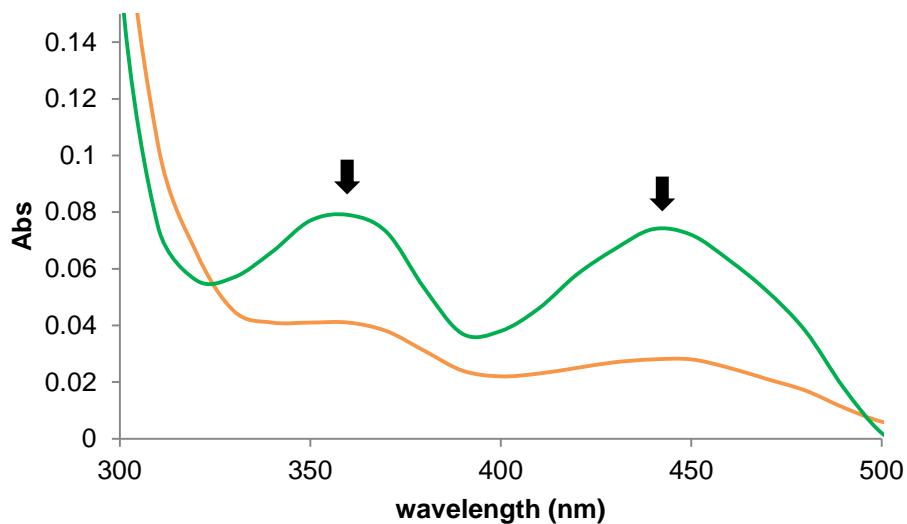
**Scheme 5.** アロキサジン为原料とするフラビニウム過塩素酸塩の調製

## 第二章

フラビン **1** (0.3 mmol) を用いた場合での最適条件で調製を行った (Scheme 6). アロキサジン **11** (0.3 mmol), 5% Pd/C (20 mol%), アセトアルデヒド (12 mmol), 脱気した脱イオン水 6 mL, エタノール 6 mL と塩酸 0.5 mL の混合液を, 水素雰囲気下, 室温で 48 時間攪拌した. 続いて, 空気下でのセライトろ過操作を行い, 脱イオン水でセライトを洗浄しながらろ液を 40 g に調製し, 水でさらに 360 g に調製した. ろ過直後のろ液の UV-Vis スペクトルから, 目的物であるアロキサジニウムカチオン **11Et<sup>+</sup>** の文献値に一致するピーク (355, 443 nm) が確認され, 30 分後にピークの減少が見られたため攪拌を停止した (Figure 8). このことから, アロキサジン **11** を原料として用いた場合では, 空気酸化が非常に迅速に進行し, ろ過後 30 分以内に目的のアロキサジニウムカチオン **11Et<sup>+</sup>** が生成することを見出した. 得られたアロキサジニウムカチオン **11Et<sup>+</sup>** 水溶液に 4 当量の Amberlyst 15wet を加え, 空気下で 3 時間振盪した. ろ過後, メタノールと脱イオン水で洗浄を行い, 減圧下で乾燥し, アロキサジニウムレジンを **11Et<sup>+</sup>Amb<sup>-</sup>** (ローディング : 0.22 mmol g<sup>-1</sup>, 収率 : 22%) を得た. このことから, 筆者が開発したフラビニウムレジンの調製法が, イソアロキサジンだけでなく, アロキサジンを原料としても適用できることが明らかになった.



**Scheme 6.** アロキサジニウムレジン 11Et<sup>+</sup>Amb<sup>-</sup>の調製



**Figure 8.** 空気酸化によるアロキサジニウムカチオン 11Et<sup>+</sup>生成反応における UV-Vis スペクトルの経時変化  
ろ過直後 (緑), 30分 (黄)

## 第二章

### 2.3 結言

従来法に比べ、より安全、安価かつ簡便なフラビニウム塩触媒調製法の開発に成功した。従来のフラビニウム塩調製では必須であった亜硝酸ナトリウムによる酸化の代わりに、より安全な空気酸化を利用するフラビニウムカチオン **FIEt<sup>+</sup>** 生成法を見出した。酸性条件でのフラビン **Fl** の還元的 *N5* 位エチル化によって調製した還元型 *N5* 位エチル化フラビン **FlHEt** は、空気下のセライトろ過の過程において迅速にセミキノンラジカル **FIEt<sup>•</sup>** へと一電子酸化され、その後、系を酸素雰囲気下もしくは、反応溶液の pH を穏やかに 2 付近に調節して空気下で攪拌することで、定量的にフラビニウムカチオン **FIEt<sup>+</sup>** へと酸化されることがわかった。さらに、従来のアニオン交換反応に用いられてきた過塩素酸ナトリウムやトリフルオロメタンスルホン酸ナトリウムの代わりに、市販のスルホン酸性陽イオン交換樹脂 Diaion SK104H, Amberlyst 15wet を用いることで、フラビニウムレジジン **FIEt<sup>+</sup> resin<sup>-</sup>** を調製した。空気酸化により生成した水溶液中のフラビニウムカチオン **FIEt<sup>+</sup>** を不溶性のイオン交換樹脂上に抽出することで、ろ過と溶媒による洗浄のみで精製が可能になった。筆者が開発したフラビニウムレジジン調製法は、収率やフラビンローディング量を低下させることなく、容易にスケールアップが可能であり、入手が容易なりボフラビン誘導体やアロキサジンにも適用可能であることが明らかになった。

## 2.4 実験の部

### General

Elemental analyses were carried out on a J-Science Lab JM10 micro corder. UV spectra were recorded on HITACHI U-3000 spectrophotometer. Reaction were monitored by thin layer chromatography using silicagel 60 F<sub>254</sub> (Merk) .

### Materials

3, 7, 8, 10-tetramethylisoalloxazine (**1**)<sup>4</sup>, 3-methyl-2', 4':3', 5'-di-*O*-methyleneriboflavin (**2**)<sup>5</sup>, 1,3-dimethyl-8-(trifluoromethyl)alloxazine (**11**)<sup>8</sup> were prepared according to the reported procedures. Other reagents below were commercially available and used without further purification; Riboflavin (PanReac AppliChem), Pd/C (5%, Wako Chemical), acetaldehyde (Nacalai Tesque), hydrochloric acid (Nacalai Tesque), Diaion SK104H (Mitsubishi chemical), Amberlyst 15wet (Organo) .

### Experiments

#### **Preparation of 1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>, 1Et<sup>+</sup>Amb<sup>-</sup>.**

A mixture of **1** (81 mg, 0.3 mmol) , Pd/C (5 %; 128 mg, 0.06 mmol) , and acetaldehyde (0.75 mL, 12 mmol) in degassed ethanol (6 mL) , HCl (conc ; 0.5 mL) and water (6 mL) was stirred at room temperature for 48 h under atmosphere of hydrogen. After the mixture was filtered by pad of Celite (2.3 g) under air by using H<sub>2</sub>O for rinsing, the filtrate (225×10<sup>-3</sup> wt%) was poured into H<sub>2</sub>O (320 g) for 2 minutes with stirring. The mixture was vigorously stirred under air for 2 h to give a purple solution of **1Et<sup>+</sup>** (25×10<sup>-3</sup> wt%, 360 g) . To the resulting mixture was added 4 equivalents of resin (Diaion SK104H :818 mg, Amberlyst 15wet : 544 mg) and the mixture

## 第二章

was shaken at room temperature for 3 h. The resulting darkened resin was recovered by filtration and washed successively with H<sub>2</sub>O (15 mL), MeOH (15 mL), and H<sub>2</sub>O (15 mL) and dried under reduced pressure to give **1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** (0.51 mmol/g, 59%) and **1Et<sup>+</sup>Amb<sup>-</sup>** (0.37 mmol/g, 34%). The loading of flavinium cation was calculated from the content of nitrogen atom.

### **Preparation of 2Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>.**

A mixture of **2** (124 mg, 0.3 mmol), 5% Pd/C (128 mg, 0.06 mmol), and acetaldehyde (0.75 mL, 12 mol) in degassed ethanol (6 mL), HCl (conc; 0.5 mL) and water (6 mL) was stirred at room temperature for 48 h under atmosphere of hydrogen. After the mixture was filtered by pad of Celite (2.3 g) under air by using H<sub>2</sub>O for rinsing, the filtrate was diluted with H<sub>2</sub>O, and vigorously stirred under air for 2 h to give a purple solution of **2Et<sup>+</sup>** (37×10<sup>-3</sup> wt%, 360 g). To the resulting mixture was added 4 equivalents of Diaion SK104H (818 mg) and the mixture was shaken at room temperature for 3 h. The resulting darkened resin was recovered by filtration and washed successively with H<sub>2</sub>O (15 mL), MeOH (15 mL), and H<sub>2</sub>O (15 mL) and dried under reduced pressure to give **2Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** (0.31 mmol/g, 38%). The loading of flavinium cation was calculated from the content of nitrogen atom.

**Gram scale preparation of 5Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>.** A mixture of **8** (2.26 g, 6 mmol), 5% Pd/C (2.55 g, 1.2 mmol), and acetaldehyde (15 mL, 0.24 mol) in degassed ethanol (120 mL), HCl (conc; 10 mL) and water (120 mL) was stirred at room temperature for 48 h under atmosphere of hydrogen. After the mixture was filtered by pad of Celite (4.5 g) under air by using H<sub>2</sub>O for rinsing, the filtrate (800 g) was poured into H<sub>2</sub>O (6.4 L) for 2 minutes with stirring. The mixture was vigorously stirred under air for 2 h and filtrated to remove an insoluble part. To the filtrate was added 4 equivalents of Diaion SK104H (16.4 g) and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The resulting



darkened resin was recovered by filtration and washed successively with H<sub>2</sub>O (50 mL), MeOH (50 mL), and H<sub>2</sub>O (50 mL) and dried under reduced pressure to give **5Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** (0.34 mmol/g, 43%).

The loading of flavinium cation was calculated from the content of nitrogen atom.

**Preparation of 11Et<sup>+</sup>Amb<sup>-</sup>**. A mixture of **11** (93 mg, 0.3 mmol), Pd/C (5%; 128 mg, 0.06 mmol), and acetaldehyde (0.75 mL, 12 mmol) in degassed ethanol (6 mL), HCl (conc; 0.5 mL) and water (6 mL) was stirred at room temperature for 48 h under atmosphere of hydrogen. After the mixture was filtered by pad of Celite (2.3 g) under air by using H<sub>2</sub>O for rinsing, the filtrate (255×10<sup>-3</sup> wt%, 40 g) was poured into H<sub>2</sub>O (320 g) for 2 minutes with stirring. The mixture was vigorously stirred under air for 30 min at room temperature to give a purple solution of **11Et<sup>+</sup>** (28×10<sup>-3</sup> wt%, 360 g). To the resulting mixture was added 4 equivalents of Amberlyst 15wet (544 mg) and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The resulting resin was collected by filtration and washed successively with H<sub>2</sub>O (15 mL), MeOH (15 mL), and H<sub>2</sub>O (15 mL) and dried under reduced pressure to give **11Et<sup>+</sup>Amb<sup>-</sup>** (0.22 mmol/g, 22%). The loading of flavinium cation was calculated from the content of nitrogen atom.

2.5 参考文献

- 1) (a) Imada, Y.; Naota, T. *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 354–361. (b) de Gonzalo, G.; Fraaije, M. W. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 403–415. (c) Iida, H.; Imada, Y.; Murahashi, S.-I. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7599–7613. (d) Cibulka, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 915–932. (e) Ishihara, T.; Kimura, M. Kumoi, T.; Iida, H. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4986–4989. (f) Ohkado, R.; Ishikawa, T.; Iida, H. *Green Chem.* **2018**, *20*, 984–988.
- 2) Ghisla, S.; Hartmann, U.; Hemmerich, P.; Miiller, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1388–1415.
- 3) Mager, H. I. X.; Tu, S.-C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5287–5298.
- 4) Imada, Y.; Iida, H.; Ono, S.; Masui, Y.; Murahashi, S.-I. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 136–147.
- 5) Imada, Y.; Iida, H.; Murahashi, S.-I.; Naota, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1704–1706.
- 6) Mazzini, C.; Lebreton, J.; Furstoss, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8–9.
- 7) (a) Murahashi, S.-I.; Zhang, D.; Iida, H.; Miyawaki, T.; Uenaka, M.; Murano, K.; Meguro, K. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10295–10298. (b) Sakai, T.; Kumoi, T.; Ishikawa, T.; Nitta, T.; Iida, H. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3999–4007.
- 8) Měnová, P.; Dvořáková, H.; Eigner, V.; Ludvik, J.; Cibulka, R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3451–3462.
- 9) (a) Mager, H. I. X.; Tu, S.-C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5669–5674. (b) Kemal, C.; Chan, T. W.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7272–7286.
- 10) Yoneda, F.; Sakuma, Y.; Ichiba, M.; Shinomura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 830–835.
- 11) (a) Walsh, C. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 148–155. (b) Bruice, T. C. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 256–262.
- 12) (a) Düsel, S. J. S.; König, B. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2802–2807. (b) Nevesely, T.; Svobodová, E.; Chudoba, J.; Sikorski, M.; Cibulka, R. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1654–1663.

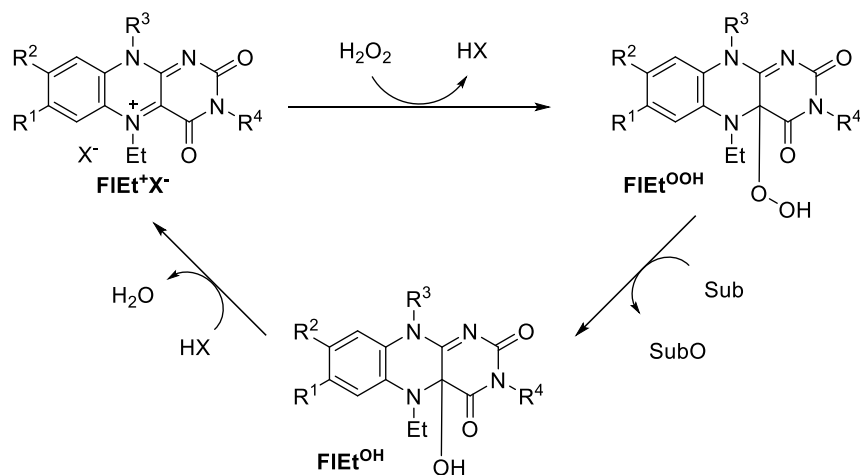
- 13) Kitagawa, T. Osaka University. 2010, Ph. D. Thesis.
- 14) (a) Iida, H.; Mizogushi, T.; Oh, S.-D.; Yashima, E. *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 841–848. (b) Arakawa, Y.; Kawachi, R.; Tezuka, Y.; Minagawa, K.; Imada, Y. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2017**, *55*, 1706–1713.
- 15) Smit, C.; Fraaije, M. W.; Minnaard, A. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9482–9485.
- 16) Minidis, A. B. E.; Bäckwall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 297–302
- 17) Bergstad, K.; Bäckwall, J.-E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6650–6655.
- 18) (a) Chen, S.; Hossain, M. S.; Foss Jr, F. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2806–2809. (b) Chen, S.; Foss Jr, F. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5150–5153.

## 第二章

### 第三章 フラビニウムレジンに触媒とする酸化反応

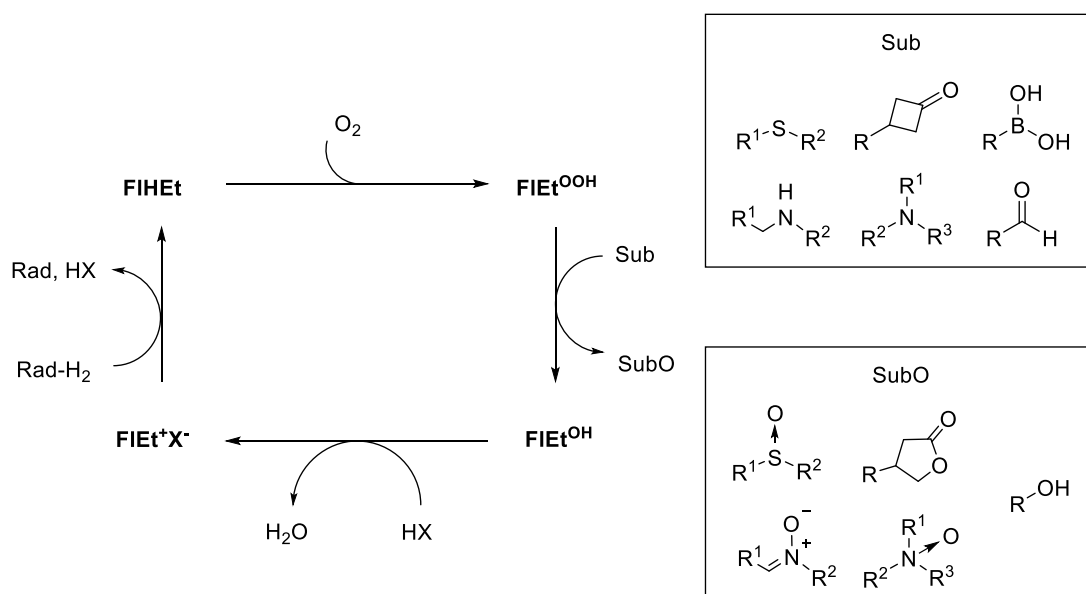
#### 3.1 緒言

*N*5 位エチル化イソアロキサジニウム塩 **FIEt<sup>+</sup>X<sup>-</sup>** によるアミンやスルフィドの過酸化水素酸化反応<sup>1</sup>が報告されて以来、これまでに *N*5 位置換フラビン誘導体を触媒とする過酸化水素酸化反応として、ケトンの Baeyer-Villiger 酸化反応<sup>2</sup>や、不斉酸化反応<sup>3</sup>、構造異性体である *N*5 位エチル化アロキサジンを用いた触媒的酸化反応<sup>4</sup>などが報告されてきた<sup>5</sup>。これら *N*5 位エチル化フラビン触媒による過酸化水素酸化反応は、1989 年の村橋らの報告と共通した触媒サイクルによって進行している<sup>1,6</sup>。具体的には、イソアロキサジニウム塩 **FIEt<sup>+</sup>X<sup>-</sup>** への過酸化水素の付加により生成したペルオキシフラビン **FIEt<sup>OOH</sup>** が基質を酸化しヒドロキシフラビン **FIEt<sup>OH</sup>** へと変換され、続く脱水過程を経てフラビニウム塩 **FIEt<sup>+</sup>X<sup>-</sup>** が再生し、触媒サイクルが完結する (Scheme 1)。



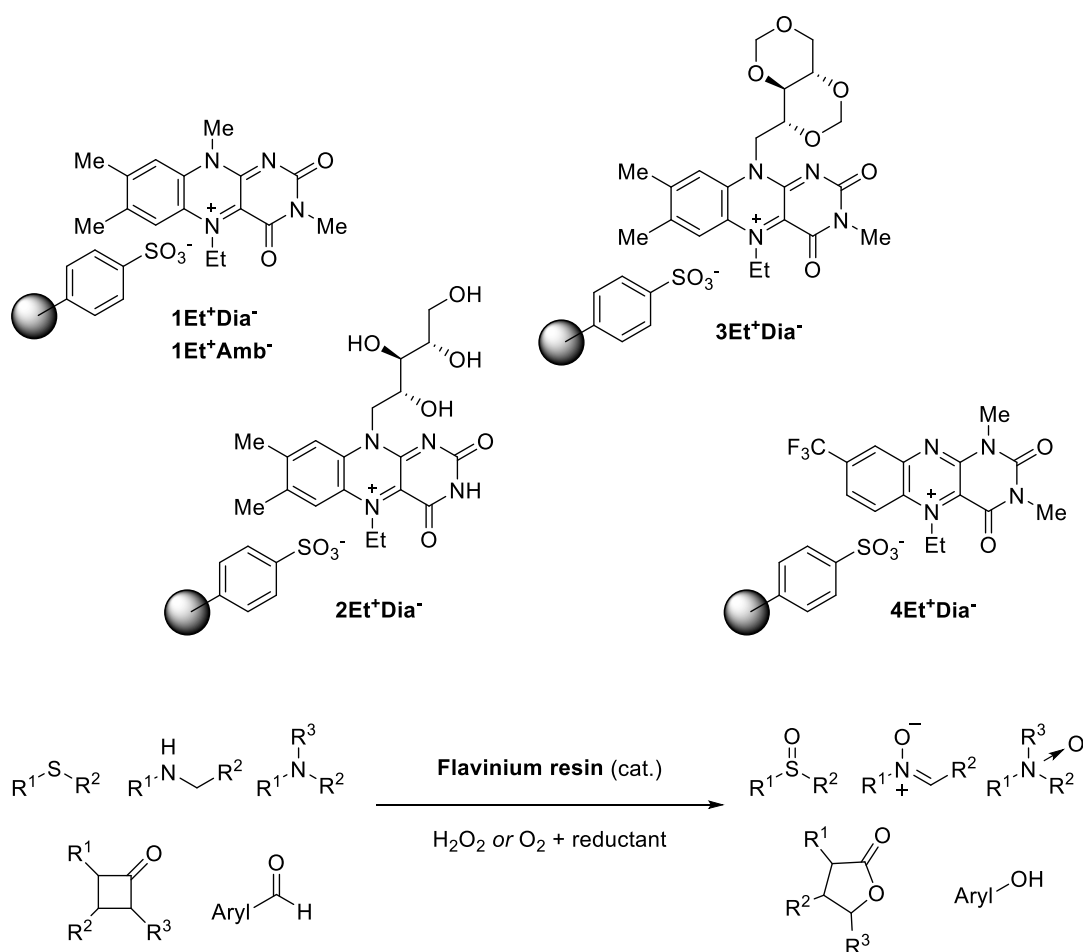
**Scheme 1.** *N*5 位エチル化イソアロキサジンによる過酸化水素酸化反応

一方で、当研究グループでは 2003 年以降に、それまで多くのグループで行われていた過酸化水素酸化反応系と異なり、酸素雰囲気下において適切な還元剤と溶媒を用いることで、触媒量のフラビニウム塩 **FIET<sup>+</sup>X<sup>-</sup>** によるスルフィドやアミンの酸化、ケトンの **Baeyer-Villiger** 酸化反応が、高収率かつ高化学選択的に進行することを見出した (Scheme 2) <sup>7</sup>。安全な酸素分子を酸化剤として利用する触媒的酸素酸化反応は、毒性の低い副生成物のみを排出し、フラビン含有モノオキシゲナーゼの酸素活性化 <sup>8</sup> をシミュレートした低環境負荷型の反応系として注目されている。2000 年代初期の当研究グループ報告を契機に、N5 位エチル化フラビンは重金属塩に依存する従来の酸化触媒に代わる次世代型酸化触媒として期待されており、これまでにヒドラジン <sup>7a, 9</sup>、アスコルビン酸 <sup>10</sup>、亜鉛 <sup>7b</sup>、ハンチュエステル <sup>11</sup> などの還元剤を用いた酸素酸化反応が報告されている。



**Scheme 2.** N5 位エチル化フラビン触媒による酸素酸化反応

以上の背景のもと、新規調製法によって得られた種々のフラビニウムレジンの酸化触媒活性を評価した。その結果、フラビニウムレジンでは従来のフラビニウム過塩素酸塩と遜色ない触媒活性を有していることがわかった。容易に調製が可能で高い触媒活性を示すフラビニウムレジンの開発により、フラビニウム塩触媒の実用性を向上させることに成功した (Scheme 3)。

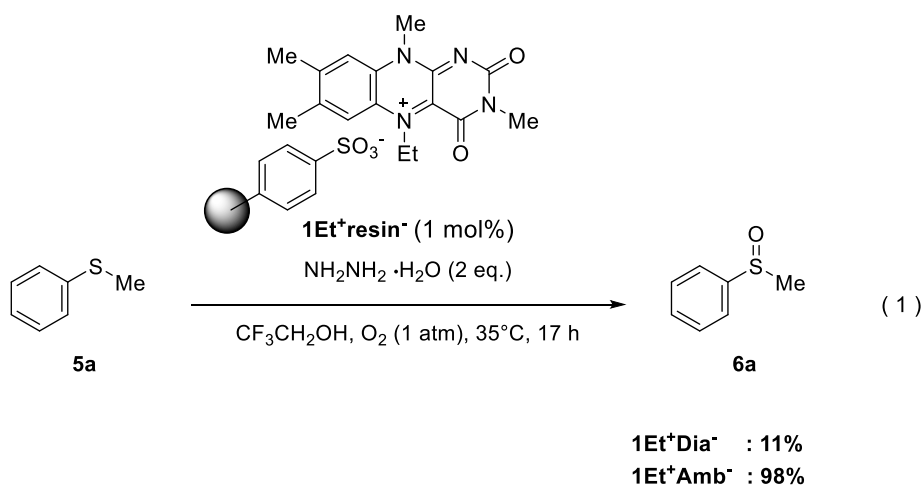


**Scheme 3.** フラビニウムレジン触媒による酸素酸化反応

## 3.2 結果と考察

## 3.2.1 フラビニウムレジン触媒によるスルフィドの酸素酸化反応

筆者が開発したフラビニウムレジン調製法を用いて、3-methylumiflavin (**1**) を原料として得られた 2 種類のフラビニウムレジン **1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** および **1Et<sup>+</sup>Amb<sup>-</sup>** の触媒活性を評価した。過去に報告されているスルフィドの酸素酸化反応の条件を参考<sup>7a</sup>に、チオアニソール (**5a**) をモデル基質とした酸素酸化反応を行った。2,2,2-トリフルオロエタノール溶媒中、基質 **5a** に対して 1 mol% のフラビニウムレジン **1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** もしくは **1Et<sup>+</sup>Amb<sup>-</sup>** と 2 当量のヒドラジン一水和物を加え、酸素雰囲気下、35 °C で 17 時間攪拌させ、ガスクロマトグラフィーによって反応を評価した (式 1)。その結果、**1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** を触媒とする系では転化率が 11% であったのに対し、**1Et<sup>+</sup>Amb<sup>-</sup>** を触媒とする系では転化率が 98% であり、ほぼ定量的に反応が進行していた。この結果から、フラビンが担持されている樹脂が触媒反応において影響を与えることがわかった。

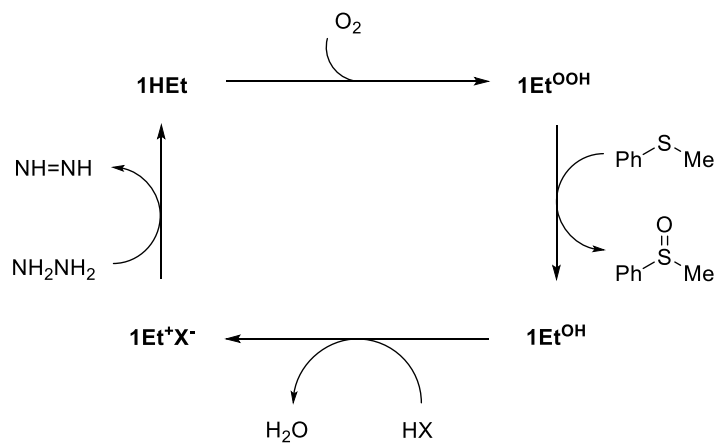




系の様子を観察したところ、**1Et<sup>+</sup>Amb<sup>-</sup>**を用いた系では、反応溶液が暗色に染色していた。フラビン分子がヒドラジン-水和物によって還元されることでイオン性を失い、イオン交換樹脂上から溶液中に放出されたため、溶液が染色していたと考えられる (Figure 1, 左)。一方、**1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>**を用いた系では、反応溶液が無色透明のままだったことから、フラビン分子は樹脂上に留まっており、ヒドラジンと反応していないことがわかった。これは、フラビニウムレジンの担体である架橋ポリスチレンスルホン酸が、反応溶媒であるトリフルオロエタノールに膨潤しないことが原因であると考えられる。**1Et<sup>+</sup>Amb<sup>-</sup>**の担体である Amberlyst 15wet は、高架橋のポリスチレン構造の内部にマクロ孔を有しているため、非膨潤性の溶媒中でも樹脂の内部の官能基までイオン交換反応に関与できる。このため、**1Et<sup>+</sup>Amb<sup>-</sup>**においては樹脂内部のフラビン分子がマクロ孔を通じてヒドラジンとスルフィド **5a** が溶解している反応溶媒と接触できるため、結果として反応が効率よく進行したと考えられる。一方で、マクロ孔を持たないゲル型の Diaion SK104H に担持された **1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** の場合では、樹脂内部のフラビン分子がヒドラジンと接触できなかつたため、転化率が低い結果になったと考えられる (Figure 1, 右)。既知の N5 位エチル化フラビニウム塩 **1Et<sup>+</sup>X<sup>-</sup>** の酸素酸化反応における触媒サイクルを示した (Scheme 4)、酸化活性種であるヒドロペルオキシ体 **1Et<sup>OOH</sup>** を生成するためには、N5 位エチル化フラビニウム塩 **1Et<sup>+</sup>X<sup>-</sup>** をヒドラジンと反応させることで還元体 **1HEt** へと変換する必要がある<sup>12</sup>。また、弱酸性の溶媒であるトリフルオロエタノールによって、還元剤であるヒドラジンと酸化活性種であるヒドロペルオキシ体 **1Et<sup>OOH</sup>** の共存を実現している<sup>12</sup>。そのため、フラビニウムレジンを触媒として用い、反応を収率よく進行させるためには、トリフルオロエタノール溶媒系において、樹脂上のフラビン分子をヒドラジンと効率よく反応させる必要があることがわかった。



**Figure 1.** フラビニウムレジン  $1Et^+Amb^-$  および  $1Et^+Dia^-$  を用いた触媒反応における反応溶液の写真と樹脂構造のイメージ図  
 反応に関与できるフラビン分子を緑 (●), 反応に関与できないフラビン分子を赤 (●) で示した



**Scheme 4.** フラビニウム塩  $1Et^+X^-$  触媒によるスルフィド **5a** の酸素酸化反応における触媒サイクル

上述した知見をもとに、**1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>**が触媒活性を發揮できる反応条件の検討を行うことにした (Table 1). 解決策として、予め **1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>**とヒドラジンを、樹脂が膨潤する助溶媒中で混合し、樹脂内部のフラビン分子をヒドラジンと反応させる。この溶液に、トリフルオロエタノールおよびスルフィド **5a**を加えることで、酸素酸化反応が進行すると考えた。少量のアセトニトリル中でヒドラジン-水和物と **1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>**を混合した後、トリフルオロエタノールを加えたところ、溶液相が暗色に染色されたことから、トリフルオロエタノールのみの溶媒系よりも樹脂上のフラビン分子が効率よくヒドラジンと反応できていることがわかった。その後、スルフィド **5a**を加えて酸素酸化反応を行なったところ、転化率が大幅に向上した (Table 1, entry 3). さらに、この混合溶媒系においてヒドラジンの当量数を増やしたところ、より迅速に反応が進行した (Table 1, entry 4). この混合溶媒系において、ハロゲン性溶媒であるトリフルオロエタノールの割合を減らすことを試みた。フラビニウム塩を経触媒とするスルフィドの酸素酸化反応において、ヒドラジン-水和物を還元剤とする場合はトリフルオロエタノールが最適な溶媒として用いられるが、アスコルビン酸を還元剤とする水溶媒系<sup>10</sup>や、ギ酸を還元剤とするアセトニトリル溶媒系<sup>13</sup>が知られている。助溶媒として劇物であるアセトニトリルの代わりに、脱イオン水を用いて反応を行ったところ、アセトニトリルを経触媒とする場合と遜色なく反応が進行した (Table 1, entry 5). 混合溶媒中のトリフルオロエタノールの割合を 50%まで下げたところ、収率の低下が確認されたものの、高い収率で反応が進行することがわかった (Table 1, entry 6). スルフィド **5a**の酸素酸化反応は、フラビンが存在しない系では進行せず (Table 1, entry 7), 生成するスルホキシド **6a**の過酸化によって生成するスルホンの生成は確認されなかったことから、フラビニウムレジンが高収率かつ高化学選択的にスルフィドの酸素酸化反応を促進する触媒として機能することが明らかになった。

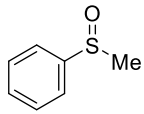
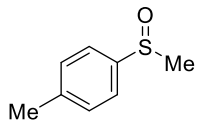
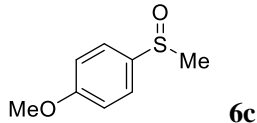
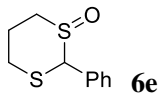
**Table 1.** フラビニウムレジンを経触媒とするスルフィド **5a** の酸素酸化反応<sup>a</sup>

entry	catalyst	NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> · H <sub>2</sub> O (eq.)	solvent (mL)	time (h)	yield <sup>b</sup> (%)
1	<b>1Et<sup>+</sup>Amb<sup>-</sup></b>	2	TFE (0.5)	17	98
2	<b>1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup></b>	2	TFE (0.5)	17	11
3	<b>1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup></b>	2	CH <sub>3</sub> CN/TFE (0.08/0.42)	23	95
4	<b>1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup></b>	3	CH <sub>3</sub> CN/ TFE (0.08/0.42)	14	98
5 <sup>c</sup>	<b>1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup></b>	2	H <sub>2</sub> O/ TFE (0.4/2.1)	18	99
6 <sup>c</sup>	<b>1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup></b>	2	H <sub>2</sub> O/ TFE (1.25/1.25)	18	83
7	-	2	TFE (0.5)	17	0

<sup>a</sup> 基質 **5a** (0.1 mmol), **1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** (0.001 mmol), ヒドラジン-水和物を反応溶媒中, 酸素雰囲気下, 35 度で攪拌した. <sup>b</sup> GLC 分析により決定した. <sup>c</sup> 基質 **5a** を 1 mmol 用いるスケールで反応を行った.

安価なイオン交換樹脂である Diaion SK104H を担体とする  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  が、脱イオン水を助溶媒として用いるスルフィド **5a** の酸素酸化反応を効率よく進行させることがわかった。この混合溶媒系の実用性をさらに明らかにするため、種々のスルフィドを基質とした酸素酸化反応をおこなった。予め助溶媒中にてフラビニウムレジン  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  を 2 当量のヒドラジーン水和物と混合させた後、トリフルオロエタノールとスルフィドを順に加え、酸素雰囲気下、 $35\text{ }^\circ\text{C}$  で攪拌させ反応を行った。反応は TLC により追跡し、生成するスルホキシドは抽出およびカラムクロマトグラフィーにより単離した (Table 2)。スルフィド **5a** の誘導体として、パラ位に電子供与性基を有する種々の基質を用いて反応を行ったところ、いずれの基質においても収率良く対応するスルホキシド **6b** および **6c** を得ることに成功した (Table 2, entry 1-3)。一方、疎水性の高い脂肪族スルフィドを基質とした場合、基質の溶解度が低いため脱イオン水とトリフルオロエタノールの混合溶媒系では反応が十分に進行しなかったため、アセトニトリルを助溶媒に用いたところ、迅速かつ収率よく脂肪族スルホキシド **6d** を得ることができた (Table 2, entry 4)。一方で、脂環式のスルフィドを基質とした場合は脱イオン水を助溶媒とする系が適用可能であり、片側の硫黄原子のみが酸化されたスルホキシド **6e** が高収率で得られた。また、フェニル基の立体障害に起因して生成すると考えられるトランス体がジアステレオ選択的に生成していた (Table 2, entry 5)。

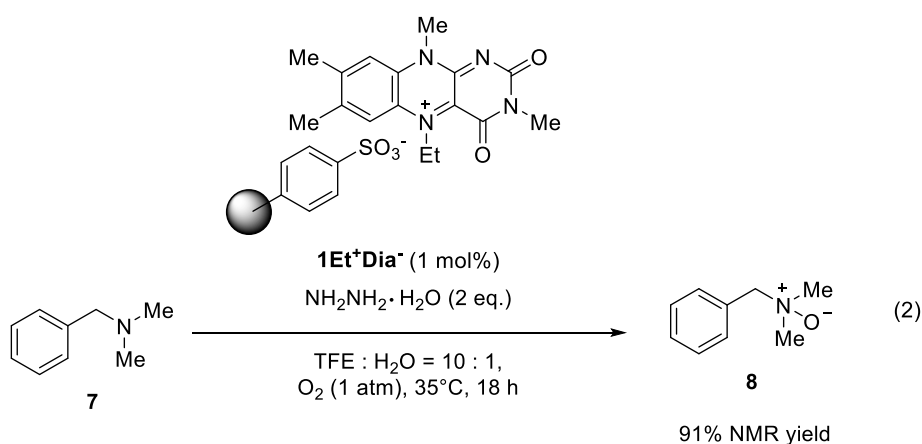
**Table 2.** フラビニウムレジンを  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  を触媒とするスルフィドの酸素酸化反応<sup>a</sup>

entry	product	solvent (mL/mL)	time (h)	yield (%) <sup>b</sup>
1	 <b>6a</b>	H <sub>2</sub> O / TFE (0.4 / 4)	22	76
2	 <b>6b</b>	H <sub>2</sub> O / TFE (0.4 / 4)	18	90
3	 <b>6c</b>	H <sub>2</sub> O / TFE (0.4 / 2.1)	16	90
4	$(n\text{-C}_8\text{H}_{17})_2\text{S=O}$ <b>6d</b>	CH <sub>3</sub> CN / TFE (0.4 / 2.1)	12	95
5	 <b>6e</b>	H <sub>2</sub> O / TFE (0.4 / 2.1)	17	83 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> フラビニウムレジンを (0.01 mmol), ヒドラジン-水合物 (2 mmol) を, 0.4 mL の助溶媒中で混合したのち, TFE, スルフィド (1 mmol) を加え, 酸素雰囲気下, 35 度で反応させた. <sup>b</sup> 単離収率, <sup>c</sup> シス : トランス = 4 : 96

### 3.2.2 フラビニウムレジン $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$ を触媒とするアミンの酸素酸化反応

ヒドラジン一水和物を還元剤とするフラビニウム過塩素酸塩の酸素酸化反応の基質として、スルフィドのみでなく、3級および2級アミンが知られている<sup>7a,13</sup>。そこで、フラビニウムレジン  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  を触媒とした3級および2級アミンの酸素酸化反応を行った。まず、3級アミンとして *N,N*-ジメチルベンジルアミン (**7**) を基質とし、スルフィドの酸素酸化反応において最適条件とした脱イオン水を助溶媒とする条件にて反応を行った。予め脱イオン水中にて 1 mol% のフラビニウムレジン  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  を 2 当量のヒドラジン一水和物と混合させた後、アミン **7** と内部標準である 1,3,5-トリメトキシベンゼンを含むトリフルオロエタノールのストックソリューションを加え、酸素雰囲気下、35 °C で 18 時間攪拌した。溶媒を除去して得られたクルードの  $^1\text{H}$  NMR 測定の結果から、生成物である *N*-オキシド **8** が収率 91% で生成しており、フラビニウムレジン  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  が 3 級アミンの酸化反応においても触媒として機能することが明らかになった (式 2)。

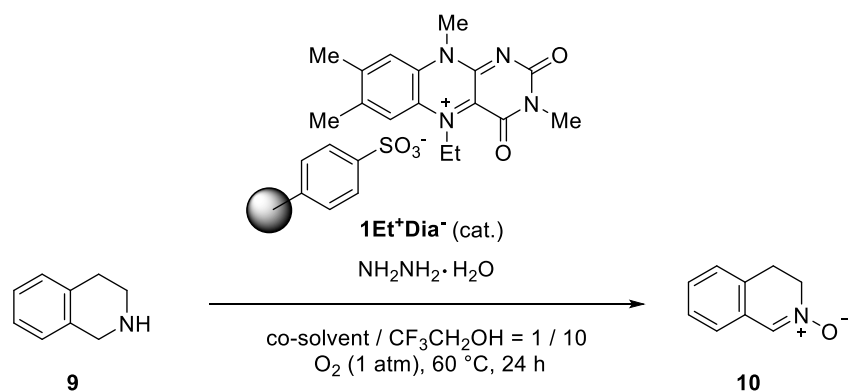


### 第三章

続いて、フラビニウムレジジン **1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>**を触媒とし、2級アミンである 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (**9**) を基質とした酸素酸化反応を試みた。予め助溶媒中にて、触媒量のフラビニウムレジジン **1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>**をヒドラジン一水和物と混合させた後、アミン **9** と内部標準である 1,3,5-トリメトキシベンゼンを含むトリフルオロエタノールのストックソリューションを加え、酸素雰囲気下、60°Cで24時間攪拌した (式 3)。溶媒を除去して得られたクルードの <sup>1</sup>H NMR 測定の結果から、生成物であるニトロン **10** の収率を評価した (Table 3)。助溶媒として脱イオン水とアセトニトリルを用いたところ。アセトニトリルの場合において若干の収率の向上が見られたが、いずれの場合においても基質の消失は確認されなかった (Table 3, entry 1-2)。この原因として、SK104H が有するスルホン酸基とアミン **9** との酸塩基相互作用により、反応の進行が阻害されていると考えた。そこで、助溶媒中にてフラビニウムレジジン **1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>**とヒドラジン一水和物と混合させた後、樹脂と分離した溶液相を、アミン **9** を含むストックソリューションと酸素雰囲気下、60°Cで24時間攪拌した。その結果、樹脂を取り除くことで収率の向上がみられた (Table 3, entry 3)。さらなる反応性の向上を狙い、反応を行う際に担体である樹脂を取り除く方法を用いて、触媒量やヒドラジン一水和物の当量を増やした条件下で検討を行ったものの、収率の改善には成功しなかった (Table 3, entry 4-6)。



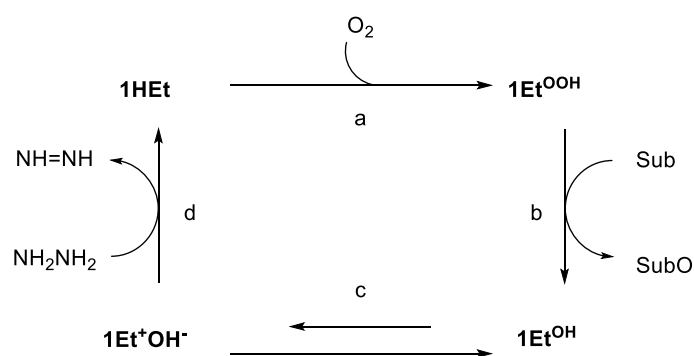
**Table 3.** フラビニウムレジン  $1Et^+Dia^-$  を触媒とする 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (9) の酸素酸化反応<sup>a</sup>



entry	cat. (mol%)	co-solvent	$NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (eq.)	yield (%) <sup>b</sup>
1	1	$H_2O$	2	52
2	1	$CH_3CN$	2	60
3 <sup>c</sup>	1	$CH_3CN$	2	70
4 <sup>c</sup>	5	$CH_3CN$	2	52
5 <sup>c</sup>	1	$CH_3CN$	3	69
6 <sup>c</sup>	2	$CH_3CN$	3	65

<sup>a</sup>  $1Et^+Dia^-$ , ヒドラジン-水和物を, 0.4 mL の助溶媒中で混合したのち, 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (9) (0.25 M, 1.0 mmol), 1,3,5-トリメトキシベンゼン (0.05, 0.2 mmol) の TFE のストックソリューション 4 mL を加え, 酸素雰囲気下, 60 度で 24 時間攪拌した. <sup>b</sup>  $^1H$  NMR 測定により決定した. <sup>c</sup> 反応時に担体の樹脂を取り除いてから反応を開始させた.

フラビニウムレジン触媒による2級アミンの酸化では、対応するニトロン **10** が中程度の収率で得られる結果となったものの、反応を行う際に樹脂を取り除いた場合でも反応が進行するという興味深い知見が得られた。過去に報告されているフラビニウム塩  $\mathbf{1Et}^+\mathbf{X}^-$  の触媒サイクルをもとに考察すると、ヒドラジンと反応した樹脂上のフラビニウムカチオン  $\mathbf{1Et}^+$  は還元体  $\mathbf{1HEt}$  へと変換されイオン性を失うことで、溶液相へ溶解していると考えられる。その後、樹脂を取り除き、トリフルオロエタノール溶媒中、酸素雰囲気下で反応を行うと還元体  $\mathbf{1HEt}$  の酸素酸化によりフラビンペルオキシド  $\mathbf{1Et}^{\text{OOH}}$  が生成し (Scheme 5, pass a), 基質のアミンが酸化されるとともにヒドロキシフラビン  $\mathbf{1Et}^{\text{OH}}$  (Scheme 5, pass b) が生成する。このヒドロキシフラビン  $\mathbf{1Et}^{\text{OH}}$  は、フラビニウムヒドロキシド  $\mathbf{1Et}^+\text{OH}^-$  との平衡にあるため (Scheme 5, pass c), 平衡で一部生じたフラビニウムヒドロキシド  $\mathbf{1Et}^+\text{OH}^-$  がヒドラジンによって還元され (Scheme 5, pass d), 触媒サイクルが回転していると考えられる。

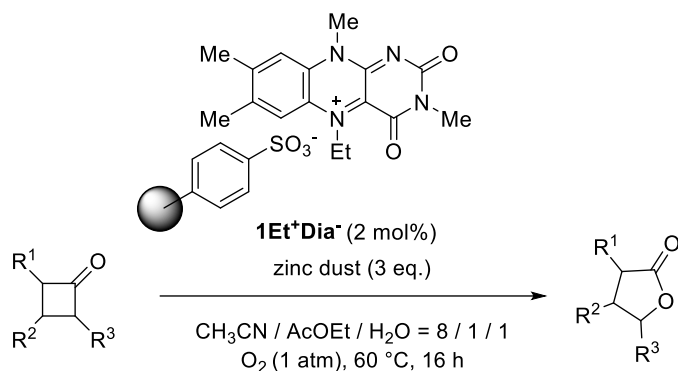


**Scheme 5.** 対アニオンが存在しない系における N5 エチル化イソアロキサジンによる酸素酸化反応の予想される触媒サイクル

### 3.2.3 フラビニウムレジン $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$ を触媒とする求核的酸素酸化反応

フラビニウムレジン  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  が、スルフィドやアミンへの求電子的酸素酸化反応における触媒として機能することが明らかになった。一方で、ケトンやアルデヒドといった求電子種への求核的酸素酸化反応においても、従来のフラビニウム塩触媒は機能することが明らかにされている<sup>7b, 11</sup>。そこで、フラビニウムレジン  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  の求核酸化反応における触媒活性を評価するため、シクロブタノン誘導体の BaeyerVilliger 酸素酸化反応を行った (Table 4)。既知の反応条件を参考に<sup>7b</sup>、3 当量の亜鉛粉末、2 mol% のフラビニウムレジン  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  に、シクロブタノン誘導体と内部標準である 1,3,5-トリメトキシベンゼンを含むアセトニトリル/酢酸エチル/水 (8/1/1) 混合溶媒のストックソリューションを加え、酸素雰囲気下、60°C で攪拌した。16 時間後にサンプリングし  $^1\text{H}$  NMR スペクトルのプロトン比から生成物のラクトンの収率を算出した。まず、(±)-cis-Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one (**11**) を基質とした場合では、高収率で対応するラクトン **12** および **13** が得られ (Table 4, entry 1)。特に、ラクトン **12** と **13** がほぼ同じ比率で得られた傾向は、フラビンモノオキシゲナーゼによる酵素反応と類似しており<sup>14</sup>、反応がフラビニウムレジン  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  によって触媒されていることを示している。さらに、3-phenylcyclobutanone (**14**) を基質とした反応においても、効率よくラクトン **15** への酸化反応が進行し (Table 4, entry 2)、抽出およびカラムクロマトグラフィーによる精製を経て単離することに成功した (Table 4, entry 3)。

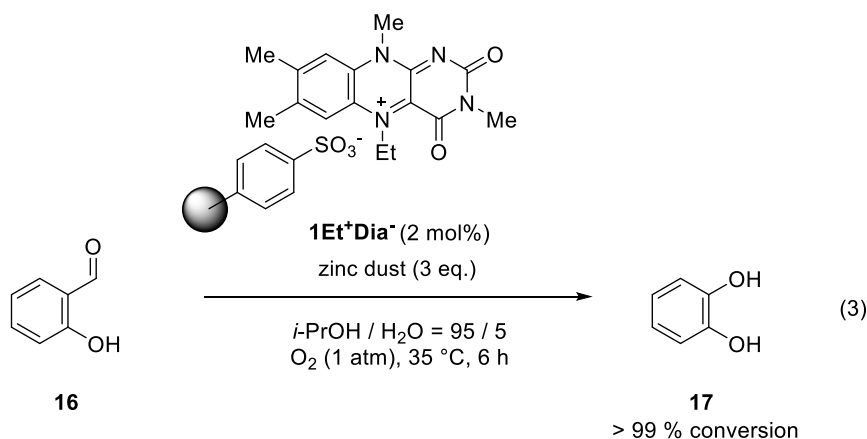
**Table 4.** フラビニウムレジン  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  を触媒とするシクロブタノン誘導体の Baeyer-Villiger 酸素酸化反応<sup>b</sup>



entry	substrate	product	yield (%) <sup>b</sup>
1		 + 	<b>12</b> = 53 <b>13</b> = 47
2			93%
3			77% <sup>c</sup>

<sup>a</sup> シクロブタノン誘導体 (0.5 M, 0.5 mmol), 1,3,5-トリメトキシベンゼン (0.05 M, 0.05 mmol) のアセトニトリル : 酢酸エチル : 水 (8 : 1 : 1) の混合溶媒のストックソリューション 1 mL をフラビニウムレジン (0.01 mmol), 亜鉛粉末 (1.5 mmol) に加え, 酸素雰囲気下, 60 度で 16 時間攪拌した. <sup>b</sup>  $^1\text{H}$  NMR 測定により決定した. <sup>c</sup> 単離収率

過去に、過酸化水素もしくは酸素を酸化剤とする *N5* 位エチル化アロキサジン触媒によるアリールアルデヒドの Dakin 酸化反応<sup>4c, 11, 15</sup>が報告されているが、*N5* 位エチル化イソアロキサジン触媒による酸素を酸化剤とする Dakin 酸化反応は報告例が無い。そこで、フラビニウムレジン **1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>**を用いて酸素を酸化剤とする Dakin 酸化反応の検討を行った。基質濃度 0.5 M のイソプロピルアルコール/水 (95 : 5) 混合溶媒ストックソリューション 2 mL (1 mmol), 1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液 1 mL, 亜鉛粉末 (5 mmol, 327 mg), **1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** (0.562 mmol/g, 2 mol%, 36 mg) を酸素雰囲気下, 35 °C で攪拌した。6 時間後にサンプリングし, 1,3,5-トリメトキシベンゼンを内部標準とする <sup>1</sup>H NMR スペクトルのプロトン比から原料 **16** が定量的に消失していることを確認した (式 3)。



以上のことから、フラビニウムレジン **1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>**は、求電子的酸化に限らず、求核的酸化反応である Baeyer-Villiger 酸化反応や Dakin 酸化反応においても、高い触媒活性を有することが明らかになった。

## 3.2.4 リボフラビン誘導体を原料とするフラビニウムレジジン触媒による酸素酸化反応

リボフラビン誘導体から調製された *N*5 位エチル化フラビニウム塩による酸化反応の報告例は存在するが<sup>7b, 13, 15, 16</sup>, リボフラビンをそのまま原料として調製した *N*5 位エチル化リボフラビンによる, 酸素添型の酸化反応は知られていない<sup>17</sup>. そこで新規調製法で得られたリボフラビン誘導体 **2Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** および **3Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** (Figure 2) の触媒活性を, ジブチルスルフィド (**18**) の酸素酸化反応にて評価した (式 4). 結果として, いずれのリボフラビン誘導体フラビニウムレジジンを用いた場合でも, 生成物であるブチルスルホキシド (**19**) の収率は低い結果となった. 反応系を観察したところ, **1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** を触媒として用いた系と比べ, 反応溶液の染色が薄かったことから, 樹脂上のフラビニウムカチオンとヒドラジンとの反応が十分に進行していないことが考えられた. 一方で, リボフラビン誘導体 **2Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** および **3Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** を, アセトニトリル/酢酸エチル/水の混合溶媒中でのシクロブタノン誘導体の Baeyer-Villiger 酸化反応に用いたところ, 対応するラクトンが収率良く得られることがわかった (Table 5). 以上のことから, 安価な原料から容易に調製できるリボフラビン誘導体 **2Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** および **3Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** が, Baeyer-Villiger 酸化反応において活性を示す触媒であることが明らかになった.

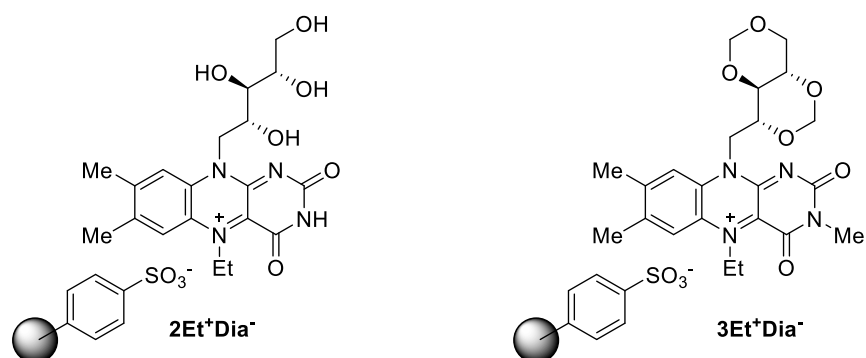
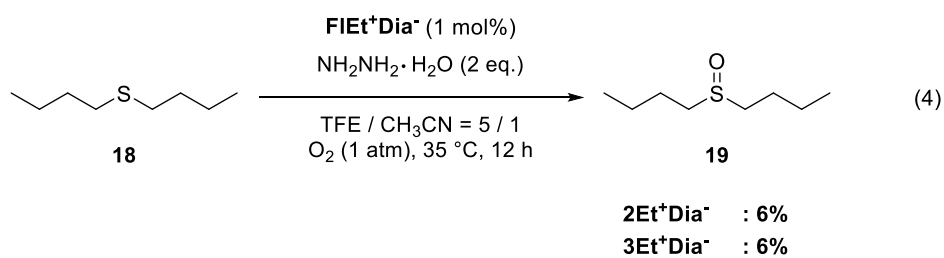
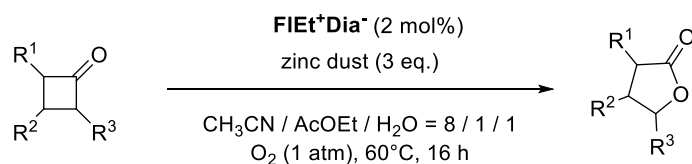
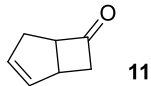
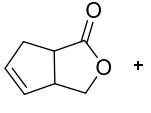
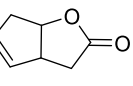
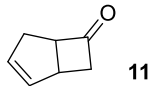
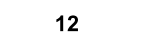

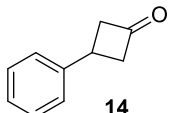
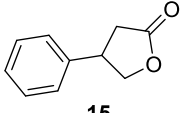


Figure 2. リボフラビン誘導体 2Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>および 3Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>の構造



**Table 5.** リボフラビン誘導体 **2Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** および **3Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** を触媒とするシクロブタノン誘導体の Baeyer-Villiger 酸素酸化反応 <sup>a</sup>



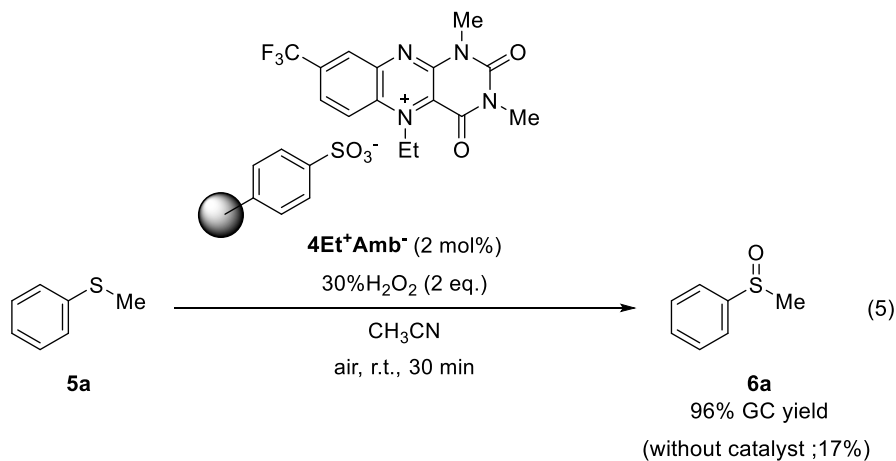
entry	catalyst	substrate	product	time	yield (%) <sup>b</sup>
1	<b>2Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup></b>	 <b>11</b>	 <b>12</b> +  <b>13</b>	16	<b>12</b> = 37 <b>13</b> = 43
2	<b>3Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup></b>	 <b>11</b>	 <b>12</b> +  <b>13</b>	12	<b>12</b> = 48 <b>13</b> = 46
3	<b>2Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup></b>	 <b>14</b>	 <b>15</b>	16	68

<sup>a</sup> シクロブタノン誘導体 (0.5 M, 0.5 mmol), 1,3,5-トリメトキシベンゼン (0.05 M, 0.05 mmol) のアセトニトリル:酢酸エチル:水 (8:1:1) の混合溶媒のストックソリューション 1 mL をフラビニウムレジン (0.01 mmol), 亜鉛粉末 (1.5 mmol) に加え, 酸素雰囲気下, 60 度で 16 時間攪拌した. <sup>b</sup> <sup>1</sup>H NMR 測定により決定した.



### 3.2.5 アロキサジニウムレジン $4Et^+Dia^-$ を触媒とする過酸化水素酸化反応

Cibulka らの報告<sup>8</sup>を参考に、チオアニソールの過酸化水素酸化反応におけるアロキサジニウムレジン  $4Et^+Amb^-$  の触媒活性の評価を行った (式 5)。アセトニトリル溶媒中、チオアニソール (1), 2 mol% のアロキサジニウムレジン  $4Et^+Amb^-$ , 酸化剤として 2 当量の 30% 過酸化水素水を混合し、空気下、室温で 30 分攪拌させた。反応をガスクロマトグラフィーにより追跡したところ、反応開始からわずか 30 分でほぼ定量的に反応が進行し、無触媒での反応よりも大きな反応の加速が確認された。アロキサジニウムレジン  $4Et^+Amb^-$  が過酸化水素酸化反応において、既知の過塩素酸塩型の触媒  $4Et^+ClO_4^-$  と遜色ない高い触媒活性を有することがわかった。



## 3.3 結言

3-Methylumiflavin (**1**) から調製されたフラベニウムレジン  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  および  $1\text{Et}^+\text{Amb}^-$  を触媒とするチオアニソール (**5a**) の酸素酸化反応を行ったところ、担体とするイオン交換樹脂の影響により、それぞれ異なる溶媒系において反応を促進することがわかった。MR 型樹脂の Amberlyst に担持された  $1\text{Et}^+\text{Amb}^-$  の場合は、樹脂が膨潤しない 2,2,2-トリフルオロエタノール溶媒中においても、樹脂内部のマクロ孔を通じてフラベニウムカチオンがヒドラジンと反応できるため、触媒として機能した。一方、ゲル型樹脂に担持された  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  の場合は、反応開始時に、予めアセトニトリルもしくは脱イオン水中にて樹脂上のフラベニウムカチオン  $1\text{Et}^+$  とヒドラジンを十分に反応させることで、反応を高い収率で進行させることに成功した。より安価なイオン交換樹脂を用いて調製できるフラベニウムレジン  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  の触媒活性を更に探索したところ、3 級及び 2 級アミンの酸化においても活性を示すことがわかった。興味深いことに、2 級アミンである 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (**9**) を基質とする酸化反応において、 $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  とヒドラジン-水和物との反応により系中で発生させた還元体  $1\text{HEt}$  が、反応を十分に進行させることがわかった。すなわち、フラベニウム塩以外の *N*5 位エチル化フラビンを用いても、ヒドラジンを還元剤とする酸素酸化反応が進行することが示唆された。これに関連して、ヒドロキシフラビン  $1\text{Et}^{\text{OH}}$  を触媒とする酸素酸化反応系についての研究結果を第 4 章で述べる。リボフラビンから得られたフラベニウムレジン  $2\text{Et}^+\text{Dia}^-$  および  $3\text{Et}^+\text{Dia}^-$  は、スルフィドの酸素酸化においては十分な触媒活性を示さなかったものの、Baeyer-Villiger 酸素酸化反応において触媒活性を示した。特に、市販で安価なリボフラビン (**2**) から調製される *N*5 位エチル化リボフラビンを触媒とする酸素添加型反応の報告例はほとんどないことから、フラベニウムレジン  $2\text{Et}^+\text{Dia}^-$  が Baeyer-Villiger 酸素酸化反応における触媒として機能するという重要な知見を得ることができた。アロキサジニウムレジン  $4\text{Et}^+\text{Amb}^-$  は、反応開始からわずか 30 分でほぼ定量的にチオアニソール (**5a**)

の過酸化水素酸化反応を促進する強力な触媒活性を有することが明らかになった。以上をまとめると、従来の触媒的酸化反応において用いられてきたフラビニウム過塩素酸塩と比べて、安全、安価かつ簡便に調製できるフラビニウムレジン触媒は、スルフィド、アミン、シクロブタノン誘導体、アリールアルデヒドの酸化に高い触媒活性を有する、より実用的な触媒であることが明らかになった。

### 第三章

#### 3.4 実験の部

##### General

Elemental analyses were carried out on a J-Science Lab JM10 micro corder. NMR spectra were obtained on JEOL JNM-ECX-400 (400 MHz for  $^1\text{H}$ ) and JNM-ECA-500 spectrometers (500MHz for  $^1\text{H}$ , 125 MHz for  $^{13}\text{C}$ ) . The chemical shifts of  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR signals are quoted relative to tetramethylsilane and chloroform. GLC analysis was carried out on a Shimadzu GC-2010 plus using DB-1 glass capillary column (0.25 mm  $\times$  30 m). Reactions were monitored by thin layer chromatography using silica gel 60 F254 (Merk) .

##### Materials

3-Phenylcyclobutanone<sup>18</sup> was prepared according to the reported procedures. Zinc dust was activated with 2N HCl aq prior to use. Other reagents below were commercially available and used without further purification; 2,2,2-Trifluoroethanol (Nacalai Tesque) , thioanisole (**5a**) (Nacalai Tesque) , hydrazine monohydrate (Nacalai Tesque) , *n*-octyl sulfide (TCI) , 4-(methylthio)toluene (TCI) , 4-methoxythioanisole (TCI) , *N,N*-dimethylbenzylamine (**7**) (TCI) , 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**9**) (TCI) , 1,3,5-trimethoxybenzene (TCI) , ( $\pm$ )-*cis*-Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one (**11**) (Sigma-Aldrich) , salicyl aldehyde (**16**) (Nacalai Tesque) , dibutylsulfide (**18**) (Kanto Chemical) , hydrogen peroxide (30%, Nacalai Tesque) .

##### Experiments

##### **General procedure for aerobic oxidation of thioanisole (5a) with $1\text{Et}^+\text{resin}^-$ .**

The mixture of  $1\text{Et}^+\text{resin}^-$  (0.001 mol) , thioanisole (12 mg, 0.1 mmol) and  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10 mg, 0.2 mmol) in TFE (0.5 mL) was successively added to the mixture, and then which was stirred at

35°C under an atmosphere of oxygen for 17h. The reaction yield was determined by GLC analysis with calibration curve. The results are summarized in equation 1.

**General procedure for aerobic oxidation of sulfides with  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$ .**

$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2 mmol, 100 mg) was added to the mixture of  $1\text{Et}^+\text{Dia}^-$  (0.52 mmol/g, 0.001 mmol, 18 mg) and solvent (deionized water or acetonitrile, 0.4 mL), then the mixture was allowed to stand for a minute. Sulfide (1 mmol) and TFE (2.1 mL or 4 mL) were added successively to the mixture and the mixture was stirred at 35°C under atmosphere of oxygen. After full conversion of sulfide was judged by TLC analysis, a saturated  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  aqueous solution was added to the mixture to quench the reaction. The mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and phases were separated, aqueous phase were extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL  $\times$  3). The combined mixture was dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by silica gel column chromatography. The results are summarized in Table 2.

**methyl phenyl sulfoxide (6a)**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =2.73(s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 7.47-7.58(m, 3H, ArH), 7.61-7.70(m, 2H, ArH);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =43.9, 123.4, 129.3, 131.0, 145.7  
Elemental analysis: Calcd for  $\text{C}_7\text{H}_8\text{OS}$ : C 59.97; H 5.75; N 0.00. Found: C 59.78; H 5.85; N 0.00

**methyl 4-tolyl sulfoxide (6b)**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =2.42(s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2.71(s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 7.34(d, J=8.3 Hz, 2H, ArH), 7.54(d, J=8.3 Hz, 2H, ArH);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =21.4, 44.0, 123.5, 130.0, 141.5, 142.5; Elemental analysis: Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{OS}$ : C 62.30; H 6.54; N 0.00. Found: C 62.1; H 6.53; N 0.00

**methyl 4-methoxyphenyl sulfoxide (6c)**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =2.69(s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 3.85

### 第三章

(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) 7.02 (d, J=8.9 Hz, 2H, ArH) , 7.59 (d, J=8.9 Hz, 2H, ArH) ; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=44.0, 55.5, 114.8, 125.4, 136.6, 162.0; Elemental analysis: Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S: C 56.45; H 5.92; N 0.00. Found: C 56.17; H 6.14; N 0.00

***n*-octylsulfoxide (6d)** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=0.82-0.94(s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.15-1.52 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>-) , 1.66-1.82 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-) , 2.76 (ddd, J=2.86 1H, -CH<sub>2</sub>-) ; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=14.0, 22.5, 28.9, 29.0, 29.1, 52.4; Elemental analysis: Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>S: C 70.01; H 12.48; N 0.00. Found: C 69.93; H 12.28; N 0.00

**trans-2-phenyl-1,3-dithiane 1-oxide (6e)** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=2.32-2.43 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-), 2.49-2.57 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-) , 2.66-2.72 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-) , 2.76 (ddd, J=2.9, 13, 1H, -CH<sub>2</sub>-) , 2.89 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-) , 3.58 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-) , 4.57 (s, 1H, -CH<sub>2</sub>-) , 7.33-7.47 (m, 5H, ArH) ; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=29.5, 31.4, 54.8, 69.7, 128.7, 129.1, 129.4, 133.3. (<sup>1</sup>H NMR spectra of cis product was assigned according to the literature<sup>19</sup>)

#### **Aerobic oxidation of *N,N*-dimethylbenzylamine (7) with 1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>.**

To a mixture of NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O (100 mg, 0.2 mmol) , 1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup> (0.56 mmol/g, 18 mg, 1 mol%) and CH<sub>3</sub>CN (0.4 mL) was added a solution of *N,N*-dimethylbenzylamine (7) (0.48 M, 1.0 mmol) , 1,3,5-trimethoxybenzene (0.048 M, 0.1 mmol) in TFE (2.1 mL) and the resulting mixture was stirred at 35°C under an atmosphere of oxygen for 18 h. The reaction yield was determined to be 91% by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of crude product in CDCl<sub>3</sub>.

#### **Aerobic oxidation of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (9) with 1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>.**

To a mixture of NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O (100 mg, 0.2 mmol) , 1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup> (0.56 mmol/g, 18 mg, 1 mol%)

and CH<sub>3</sub>CN (0.4 mL) was added a solution of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**9**) (0.25 M, 1.0 mmol), 1,3,5-trimethoxybenzene (0.05, 0.2 mmol) in TFE (4 mL), and the resulting mixture was stirred at 60 °C under an atmosphere of oxygen for 24 h. The reaction yield was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of crude product in CDCl<sub>3</sub>. The results are summarized in Table 3.

#### General procedure for aerobic oxidation of cyclobutanones with Flavinium resin

A mixture of cyclobutanone (0.5 M, 0.5 mmol), 1,3,5-trimethoxybenzene (0.05 M, 0.05 mmol) in acetonitrile, ethyl acetate, and water (8:1:1, v/v, 1 mL), Flavinium resin (2 mol%) and zinc dust (98 mg 1.5 mmol) were stirred at 60 °C under atmosphere of oxygen. The reaction yield was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of crude product in CDCl<sub>3</sub>. The results are summarized in Table 4 and 5.

**3-Phenyl-γ-butyrolactone (15)** was purified by silicagel column chromatography (ethylacetate : hexane = 1 : 8). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=2.68(dd, J= 8.9, 17.5, 1H-C(O)CHH), 2.93 (dd, J=8.6, 17.5, 1H, -C(O)CHH-), 3.80 (m, 1H, ArCH-), 4.28 (dd, J=8.0, 8.9, 1H, -OCHH-), 4.67 (dd, J=8.0, 8.9, 1H, -OCHH-), 7.20–7.42 (m, 5H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=35.7, 41.0, 74.0, 126.7, 127.7, 139.4, 176.4; Elemental analysis: Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>: C 74.06; H 6.22; N 0.00. Found: C 73.94; H 6.34; N 0.00.

#### Aerobic oxidation of salicylaldehyde (**16**) with **1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>**.

A mixture of salicylaldehyde (0.5 M, 1 mmol), 1,3,5-trimethoxybenzene (0.05 M, 0.1 mmol) in 2-propanol, H<sub>2</sub>O (95:5, v/v, 2 mL), 1M NaHCO<sub>3</sub> (1 mL), **1Et<sup>+</sup>Dia<sup>-</sup>** (0.56 mmol/g, 2 mol%, 36 mg), and zinc dust (327 mg 5 mmol) was stirred at 35 °C under atmosphere of oxygen for 6 h. The full conversion of substrate **16** was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of crude product in CDCl<sub>3</sub>.

**Aerobic oxidation of dibutyl sulfide (18) with riboflavin-derived flavinium resin**

To a mixture of  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1 mmol, 50 mg) and flavinium resin (0.001 mmol) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.2 mL) was added a solution of dibutyl sulfide (0.5 M, 0.5 mmol) and 1,1,2,2-tetrachloroethane (0.05 M, 0.05 mmol) in TFE (1 mL), and the resulting mixture was stirred at 35 °C under an atmosphere of oxygen for 12 h. The reaction yield was determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy of crude product in  $\text{CDCl}_3$ . The results are shown in equation 4.

**$4\text{Et}^+\text{Amb}^-$  catalyzed oxidation of thioanisole (5a) with hydrogen peroxide.**

A mixture of thioanisole (5a) (0.2 mmol, 25 mg), hydrogen peroxide (30%, 41  $\mu\text{L}$ , 0.4 mmol),  $4\text{Et}^+\text{Amb}^-$  (0.22 mmol/g, 18 mg, 2 mol%) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.2 mL) was stirred for 30 min. The reaction yield was determined by GLC analysis with calibration curve. The results are shown in equation 5.



### 3.5 参考文献

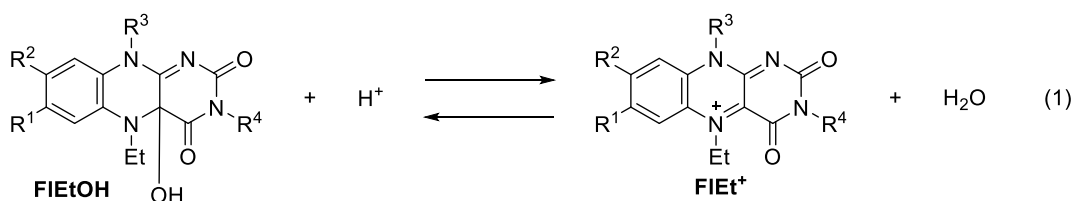
- 1) Murahashi, S.-I.; Oda, T.; Masui, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5002–5003.
- 2) Mazzini, C.; Lebreton, J.; Furstoss, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8–9.
- 3) (a) Murahashi, S.-I.; Ono, S.; Imada, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2366–2368; (b) Iida, H.; Iwahana, S.; Mizoguchi, T.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15103–15113; (c) Jurok, R.; Hodačová, J.; Eigner, V.; Dvořáková, H.; Setnička, V.; Cibulka, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7724–7738.
- 4) (a) Bergstad, K.; Bäckwall, J.-E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6650–6655. (b) Minidis, A. B. E.; Bäckwall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 297–302. (c) Chen, S.; Hossain, M. S.; Foss Jr, F. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2806–2809. (d) Měnová, P.; Dvořáková, H.; Eigner, V.; Ludvik, J.; Cibulka, R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3451–3462.
- 5) (a) Imada, Y.; Naota, T. *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 354–361. (b) de Gonzalo, G.; Fraaije, M. W. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 403–415. (c) Iida, H.; Imada, Y.; Murahashi, S.-I. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7599–7613. (d) Cibulka, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 915–932.
- 6) Měnová, P.; Cibulka, R. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2012**, *1004*, 362–370.
- 7) (a) Imada, Y.; Iida, H.; Ono, S.; Murahashi, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2868–2869. (b) Imada, Y.; Iida, H.; Murahashi, S.-I.; Naota, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1704–1706.
- 8) (a) Massey, V. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 22459–22462. (b) Romero, E.; Castellanos, J. R. G.; Gadda, G.; Fraaije, M. W.; Mattevi, A. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1742–1769.
- 9) Kotoučová, H.; Strnadová, I.; Kovandová, M.; Chudoba, J.; Dvořáková, H.; Cibulka, R. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2137–2142.
- 10) Imada, Y.; Kitagawa, T.; Wang, H.-K. Komiya, N.; Naota, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 621–624.

- 11) Chen, S.; Foss Jr, F. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5150–5153.
- 12) Imada, Y.; Iida, H.; Ono, S.; Masui, Y.; Murahashi, S.-I. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 136–147.
- 13) Murahashi, S.-I.; Zhang, D.; Iida, H.; Miyawaki, T.; Uenaka, M.; Murano, K.; Meguro, K. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10295–10298.
- 14) (a) Alphand, V.; Furstoss, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1306–1309 (b) Mihovilovic, M. D.; Müller, B.; Stanetty, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 3711–3730.
- 15) Iida, H.; Ishikawa, T.; Nomura, K.; Murahashi, S. -I. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4488–4491.
- 16) Ohkado, R.; Ishikawa, T.; Iida, H. *Green Chem.* **2018**, *20*, 984–988.
- 17) Smit, C.; Fraaije, M. W.; Minnaard, A. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9482–9485.
- 18) (a) Hassner, A.; Dillon Jr., J. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3382–3386. (b) Zhou, L.; Liu, X.; Ji, J.; Zhang, Y.; Hu, X.; Lin, L.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17023–17026.
- 19) Sala, G. D.; Labano, S.; Lattanzi, A.; Tedesco, C.; Scettri, A. *Synthesis* **2002**, 505–510.

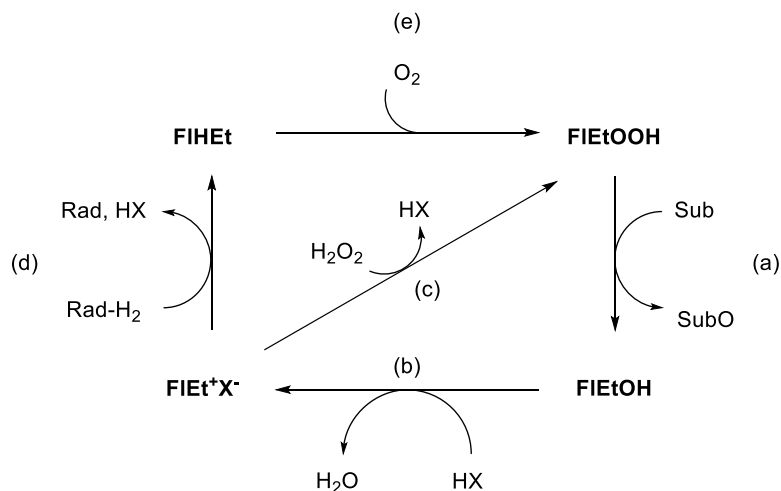
## 第四章 ヒドロキシフラビンの新規調製法の開発と触媒活性の評価

### 4.1 緒言

*N*5 位エチル化フラビンの一種である *N*5 位エチルヒドロキシフラビン **FI<sub>Et</sub><sup>OH</sup>** は、これまでにフラビン補酵素による生体内反応や、*N*5 位エチル化フラビンによる触媒反応におけるモデル化合物として用いられてきた<sup>1</sup>。水溶液中におけるヒドロキシフラビン **FI<sub>Et</sub><sup>OH</sup>** は、共役酸であるフラベニウムカチオン **FI<sub>Et</sub><sup>+</sup>** との平衡にあるが、その解離定数 ( $pK_{R+}=3.9$ )<sup>1m</sup> が示すように、中性条件ではヒドロキシフラビン **FI<sub>Et</sub><sup>OH</sup>** として安定に存在している。(式 1)。



また、ヒドペルオキシフラビン **FI<sub>Et</sub><sup>OOH</sup>** と基質(Sub)との反応によっても、酸化生成物(SubO)とともにヒドロキシフラビン **FI<sub>Et</sub><sup>OH</sup>** が生成する。この過程は、*N*5 位エチル化フラビンによる酸素添加型反応の触媒サイクルにおける鍵ステップ<sup>1b, 2</sup>として知られ (Scheme 1, a), 上述した過程を経て生成するヒドロキシフラビン **FI<sub>Et</sub><sup>OH</sup>** は、脱水することでフラベニウム塩 **FI<sub>Et</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>** に変換される (Scheme 1, b)。その後、過酸化水素の付加 (Scheme 1, c), もしくは還元体 **FI<sub>Et</sub><sup>H</sup>** への変換に続く酸素との反応 (Scheme 1, d→e) により、ヒドペルオキシフラビン **FI<sub>Et</sub><sup>OOH</sup>** が再生される (Scheme 1)。

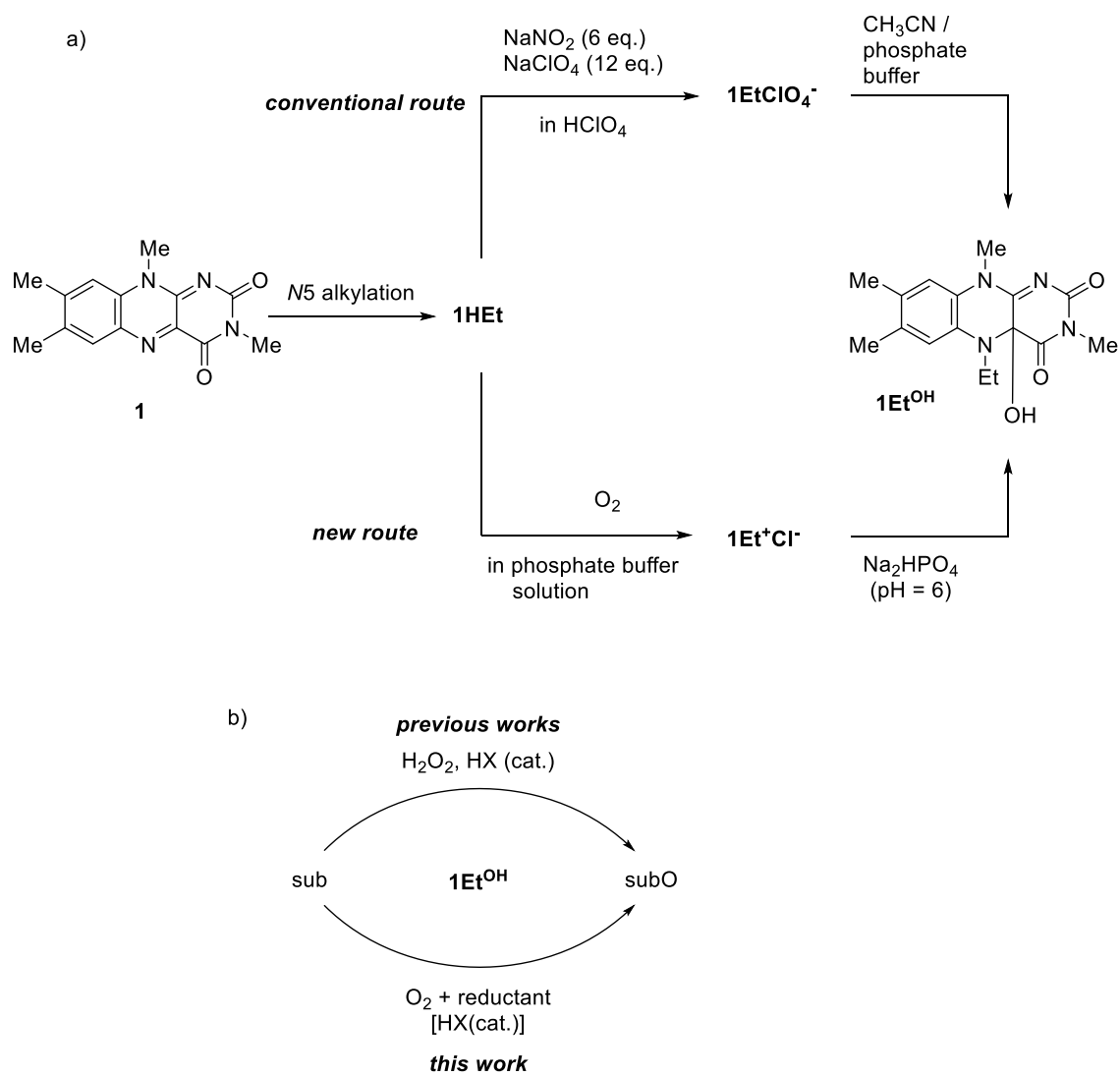


**Scheme 1.** N5 位エチル化フラビンの触媒サイクル

このサイクルを利用することで、触媒量の N5 位エチル化フラビンによるスルフィド、アミンやケトンなどの酸化反応を、高収率かつ高化学選択的に進行させることができる<sup>3</sup>。これまで、多くの N5 位エチル化フラビンによる触媒反応の報告では、主にフラビニウム過塩素酸塩  $\text{FIEt}^+\text{ClO}_4^-$  が触媒として用いられてきた。しかしながら、従来のフラビニウム過塩素酸塩  $\text{FIEt}^+\text{ClO}_4^-$  には、調製する過程において、毒性の亜硝酸ナトリウムや爆発性の過塩素酸ナトリウムを過剰量使用し、実験操作に熟練を要する。この問題点のため、N5 位エチル化フラビンが有機合成において実用化された例は殆ど無い。この背景のもと、筆者は第二章で述べた、安全、安価かつ簡便なフラビニウムレジン調製法を解決策の一つとして見出した。一方で、触媒サイクルに関与し、 $\text{FIEt}^+\text{X}^-$  とは異なる N5 位エチル化フラビン種 ( $\text{FIEt}$ ,  $\text{FIEt}^{\text{OOH}}$ ,  $\text{FIEt}^{\text{OH}}$ ) を触媒として利用することも、解決策の一つとして考えられる。例えば、N5 位エチル化還元型アロキサジン<sup>4</sup>や、N5 位エチル化ヒドペルオキシアロキサジン<sup>5</sup>は、亜硝酸ナトリウムや過塩素酸ナトリウムを必要としない条件で単離され、過酸化水素を酸化剤とする反応条件において高い触媒活性を示すことが明らかにされている。しかしながら、生成物の不安定性に起因する調製の難しさや、厳密な不活性条件での保存を要するこ

とから、限られた系でのみ触媒として使用されている。一方で、ヒドロキシフラビン  $\mathbf{FIet}^{\text{OH}}$  は、空気下で安定に単離できることが知られ<sup>6</sup>、適切な酸 (HX) を添加することで、系中にてフラビニウム塩  $\mathbf{FIet}^+\mathbf{X}^-$ へと変換できることから、触媒前駆体として最も有望である。しかしながら、既知のヒドロキシフラビン  $\mathbf{FIet}^{\text{OH}}$  の調製方法としては、フラビニウム過塩素酸塩  $\mathbf{FIet}^+\mathbf{ClO}_4^-$ をアセトニトリル/リン酸緩衝液中において水和反応させ、固体として単離する方法が唯一知られている (Scheme 2a, conventional route)<sup>6</sup>。そのため、上述したフラビニウム過塩素酸塩  $\mathbf{FIet}^+\mathbf{ClO}_4^-$ 調製法に付随する問題点は、ヒドロキシフラビン  $\mathbf{FIet}^{\text{OH}}$  を調製する場合においても改善が望まれる。また、触媒活性を有するフラビニウム塩  $\mathbf{FIet}^+\mathbf{ClO}_4^-$ からヒドロキシフラビン  $\mathbf{FIet}^{\text{OH}}$  を調製し、触媒として利用することの意義はこれまでに見出されておらず、ヒドロキシフラビン  $\mathbf{FIet}^{\text{OH}}$  の触媒作用に関する報告としては、過酸化水素酸化反応<sup>1k, 6b</sup>における数例のみである。さらに、筆者が知る限りでは、酸素酸化反応系においてヒドロキシフラビン  $\mathbf{FIet}^{\text{OH}}$  の触媒活性が評価された報告は無い。

そこで、筆者が開発した空気酸化を利用するフラビニウムカチオン生成法が、ヒドロキシフラビン  $\mathbf{1Et}^{\text{OH}}$  の調製へと応用可能であると考え、研究に着手した。その結果、水溶液中で発生させたフラビニウムカチオン  $\mathbf{1Et}^+$ を前駆体とし、系の pH を温和に制御することで、ヒドロキシフラビン  $\mathbf{1Et}^{\text{OH}}$  の固体を得る条件を見出した (Scheme 2a, new route)。さらに、得られたヒドロキシフラビン  $\mathbf{1Et}^{\text{OH}}$  が、シクロブタノン誘導体およびスルフィドを基質とする酸素酸化反応において、高い触媒活性を有することを明らかにした (Scheme 2b)。

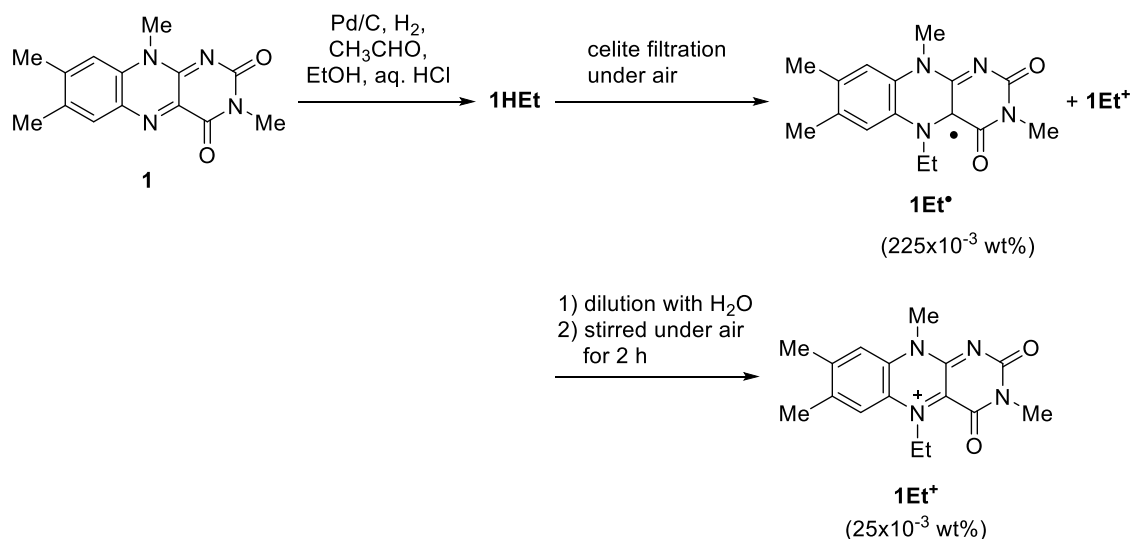


**Scheme 2.** ヒドロキシフラビン  $\text{1Et}^{\text{OH}}$  の調製法 (a) と、触媒反応 (b) における既知の報告との比較

## 4.2 結果と考察

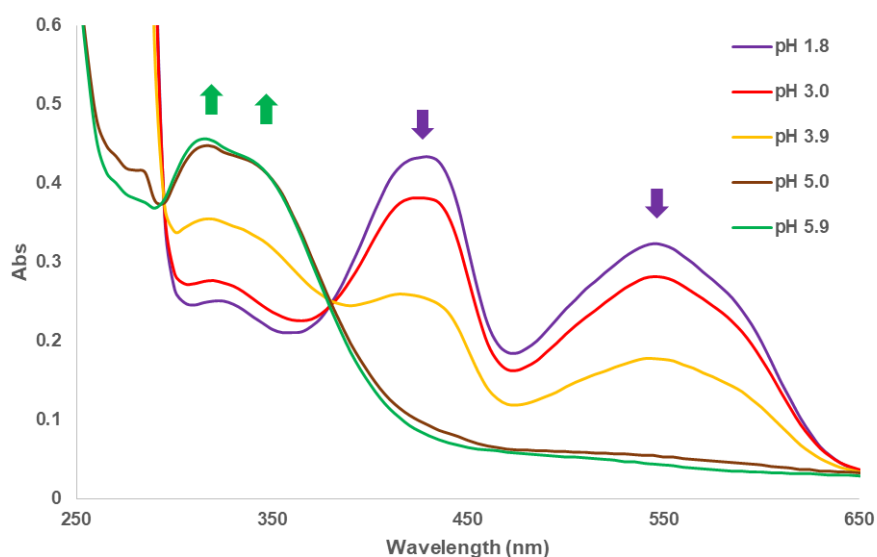
## 4.2.1 フラビニウムカチオン水溶液を用いたヒドロキシフラビンの調製

まず, 3-methyllumiflavin (**1**) をモデル化合物とし, 前駆体となるフラビニウムカチオン **1Et<sup>+</sup>** を含む水溶液を, 最適条件下にて調製した. フラビン **1** (0.3 mmol), 5% Pd/C (20 mol%), アセトアルデヒド (12 mmol), 脱気した脱イオン水 6 mL, エタノール 6 mL と塩酸 0.5 mL の混合液を, 水素雰囲気下, 室温で 48 時間攪拌し, 還元型 N5 位エチル化フラビン **1HEt** を含む混合溶液を調製した. 続いて, この溶液を空気下でセライトろ過し, 還元型フラビン **1HEt** の一電子酸化体であるセミキノン **1Et<sup>•</sup>** をメインに含むろ液を調製した ( $225 \times 10^{-3}$  wt%, pH=0.6). このろ液を, 脱イオン水を用いてさらに 360 g に調製し, 空気下で 2 時間攪拌することで, フラビニウムカチオン **1Et<sup>+</sup>** 水溶液 ( $25 \times 10^{-3}$  wt%, pH 1.8) を調製した (Scheme 3). UV-Vis スペクトルから, ほぼ定量的に反応が進行していることを確認した (Figure 1, 紫).



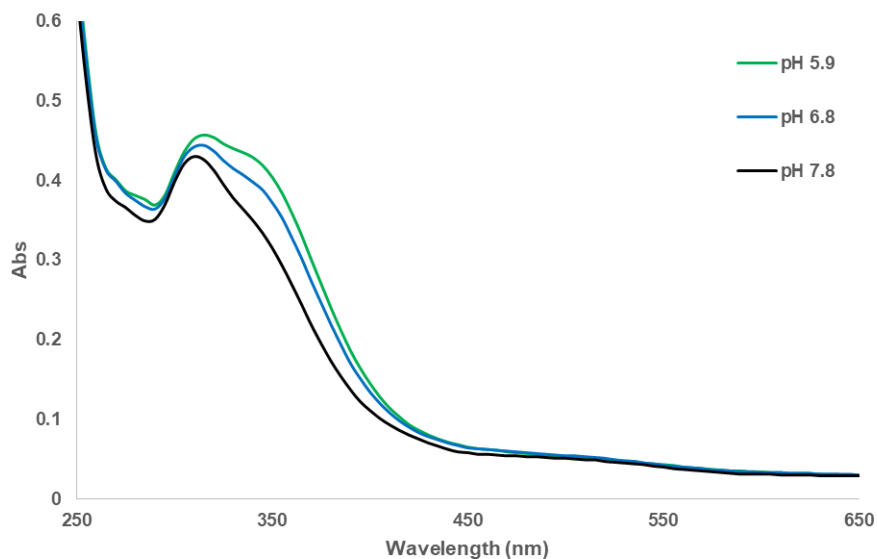
**Scheme 3.** 空気酸化によるフラビニウムカチオン **1Et<sup>+</sup>** 水溶液の調製

続いて、このフラビニウムカチオン  $1Et^+$  の酸性水溶液の pH を、弱塩基のリン酸水素二ナトリウム ( $Na_2HPO_4$ ) を用いて調節し、系の様子を UV-Vis スペクトル測定により断続的に観察した。その結果、水溶液の pH の上昇に伴い、フラビニウムカチオン  $1Et^+$  に由来するピークの減少が確認され、pH5.9 の条件では、ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  に由来するスペクトルのみが確認された (Figure 1, 緑)。このことから、空気酸化によって調製されたフラビニウムカチオン  $1Et^+$  を前駆体とし、反応溶液の pH を調節することでヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  の水溶液が調製できることがわかった。さらに  $Na_2HPO_4$  の添加を続けたところ、pH が 5.9 よりも高い条件においては、ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  に由来するピークの減少が確認された (Figure 2)。このことから、フラビニウムカチオン  $1Et^+$  の水溶液を、pH=6 付近に調製することで、最も良い収率でヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  が得られることがわかった。



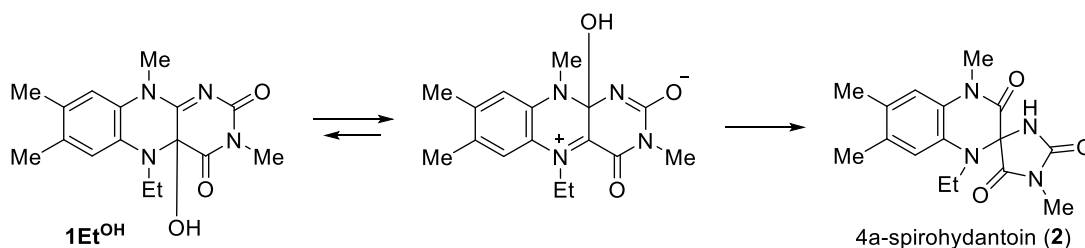
**Figure 1.** pH を 1.8, 3.0, 3.9, 5.0, 5.9 に調節したフラビニウムカチオン  $1Et^+$  水溶液の UV-Vis スペクトル





**Figure 2.** pH を 5.9, 6.8, 7.8 に調節したフラビニウムカチオン  $1Et^+$  水溶液の UV-Vis スペクトル

続いて、水溶液中で調製したヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  の結晶化による単離を試みた。上述した方法で得られたヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  水溶液を、体積が約半分になるまで減圧濃縮した後、 $4^{\circ}C$  で 53 時間保存することで固体が得られた。しかしながら、 $^1H$  NMR 測定の結果から、得られた固体は副生成物である 4a-スピロヒダントイン (**2**) であることがわかった (収率 23%)。副生成物 **2** はヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  から転位反応  $1a$  によって生成したと考えられる (Scheme 4)。そのため、pH 調節により溶液中で発生させたヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  を迅速に結晶化させて、単離する必要があることがわかった。



Scheme 4. 4a-スピロヒダントインの生成

これまでの標準条件として調製してきたフラベニウムカチオン  $1Et^+$  水溶液 ( $25 \times 10^{-3}$  wt%, pH 1.8) は、フラビン濃度が薄く結晶化によるヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  の単離には適切でないと考え、より高い濃度のフラベニウムカチオン  $1Et^+$  水溶液の調製を検討することにした。酸性水溶液中におけるセミキノン  $1Et^{\cdot}$  からフラベニウムカチオン  $1Et^+$  への空気酸化において、反応溶液の pH を 2 付近に調製することで反応が定量的に進行することや、pH を調製する際に、固体強塩基を用いた場合には局所的な pH の上昇によってフラベニウムカチオン  $1Et^+$  の分解が進行することがこれまでにわかっている。そのため、これまでは温和な pH 調製の方法として、脱イオン水を用いた反応系の大量希釈により、目的の酸化反応の進行を達成していた。一方、脱イオン水の代わりに pH6.86 リン酸標準緩衝液を用いて系を希釈し、フラベニウムカチオン  $1Et^+$  水溶液の調製を試みた。結果として、セミキノン  $1Et^{\cdot}$  を含む水溶液 ( $225 \times 10^{-3}$  wt%, pH=0.6) を、100 g の pH6.86 標準緩衝液に注ぐことで得られた水溶液 ( $64 \times 10^{-3}$  wt%, pH=2.2) を空気下で攪拌したところ、脱イオン水で希釈した場合と比べ、より迅速に反応が進行し、1 時間後には定量的にフラベニウムカチオン  $1Et^+$  がすることを見出した。続いて、この比較的フラビン濃度の高い水溶液 ( $64 \times 10^{-3}$  wt%, pH=2.2) を、 $Na_2HPO_4$  を添加することで pH6.2 に調節し、ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  を生成させた。続いて、結晶化を誘起させる目的で、反応溶液を 2 時間激しく攪拌したところ、黄緑色の固体が析出した。ろ過により固体を回収し、 $^1H$  NMR 測定、元素分析を行ったところ、高い純度でヒド

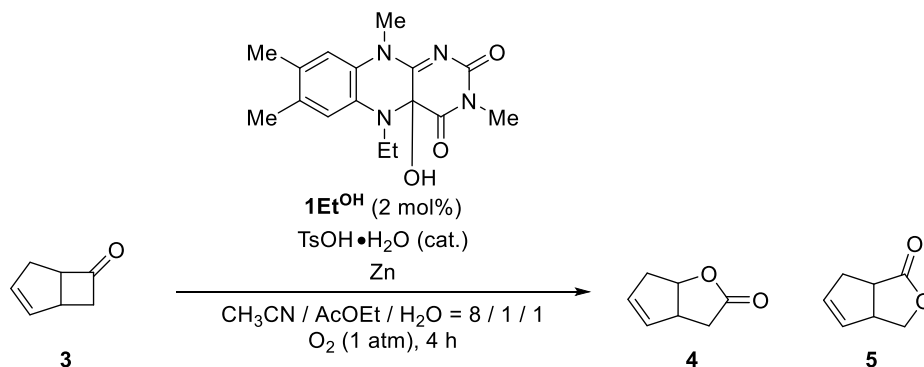
ロキシフラビン  $1Et^{OH}$  が収率 47% で得られていることがわかった。このことから、pH6.86 標準緩衝液を利用し、反応溶液中のフラビン濃度を高くすることで、副生成物 **2** への転位反応が進行する前に、ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  を結晶化することに成功した。この結果を受け、反応を 50 倍のスケール (15 mmol) でおこなったところ、スケールアップ後も収率が低下することなく、ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  を得ることに成功した (49%)。

以上の結果から、筆者が開発した空気酸化によるフラビニウムカチオン  $1Et^+$  調製法を応用することで、従来よりも容易にヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  の固体を得ることに成功した。pH6.86 標準緩衝液を用いることで、迅速かつ高い濃度でフラビニウムカチオン  $1Et^+$  水溶液を調製し、高いフラビン濃度の水溶液中において、生成するヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  を迅速に結晶化させ、固体として得ることに成功した。

4.2.2 ヒドロキシフラビン  $1\text{Et}^{\text{OH}}$  を触媒とする Baeyer-Villiger 酸素酸化反応

新規調製法によって得られたヒドロキシフラビン  $1\text{Et}^{\text{OH}}$  の触媒活性の評価を行った。これまでに、ヒドロキシフラビン  $1\text{Et}^{\text{OH}}$  の過酸化水素酸化反応における触媒活性については報告が数例<sup>1k, 6b</sup> あるが、酸素酸化反応系における触媒活性については未開拓である。まず、Baeyer-Villiger 酸素酸化反応におけるヒドロキシフラビン  $1\text{Et}^{\text{OH}}$  の触媒活性の評価を行った。既知の報告<sup>7</sup> を参考に、触媒量のヒドロキシフラビン  $1\text{Et}^{\text{OH}}$  と *p*-トルエンスルホン酸 ( $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ )、亜鉛粉末に対し、シクロブタノン誘導体 **3** と内部標準である 1,3,5-トリメトキシベンゼンを含むアセトニトリル/酢酸エチル/水 (8/1/1) 混合溶媒のストックソリューションを加え、酸素雰囲気下、60°Cで攪拌した。4時間後にサンプリングし、<sup>1</sup>H NMR スペクトルのプロトン比から転化率と生成物のラクトン **4** および **5** の収率を算出した。まず、共触媒である  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  を 4 mol% 使用し、還元剤の当量数と反応温度を検討した (Table 1, entries 1-3)。その結果、還元剤である亜鉛を 3 当量使用し、60°Cで反応させる条件において、ラクトン **4** (45%) および **5** (42%) の混合物が最も高い収率で得られた (Table 1, entry 2)。反応におけるレジオ選択性は、既知のフラビニウム過塩素酸塩<sup>7</sup> による反応やフラビン酵素<sup>8</sup> に類似した傾向である。 $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  の触媒量を 2 mol% に下げてもヒドロキシフラビン  $1\text{Et}^{\text{OH}}$  の触媒活性の低下は確認されなかった (Table 1, entry 4)。一方で、 $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  を加えない系においては、収率の大きな低下が見られた (Table 1, entry 5)。これは、系に酸が存在しない場合では、触媒サイクル中におけるヒドロキシフラビン  $1\text{Et}^{\text{OH}}$  の脱水過程が不利になるためと考えられる。 $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  が存在しない系においても、触媒を用いない系に比べて収率の向上が見られたことから、ヒドロキシフラビン  $1\text{Et}^{\text{OH}}$  から一部平衡によって生成するフラビニウムヒドロキシド  $1\text{Et}^+\text{OH}^-$  が反応を促進していると考えられる (Table 1, entries 5-6)。

**Table 1.** ヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** を触媒とするシクロブタノン誘導体 **3** の Baeyer-Villiger 酸素酸化反応<sup>a</sup>

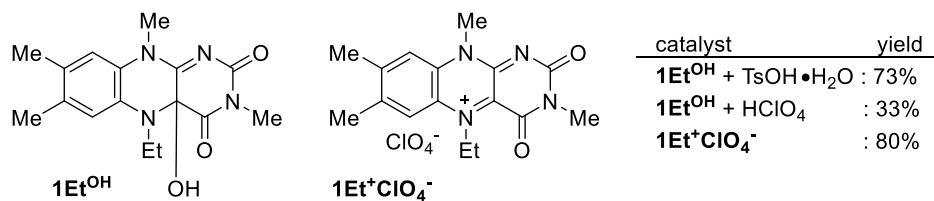
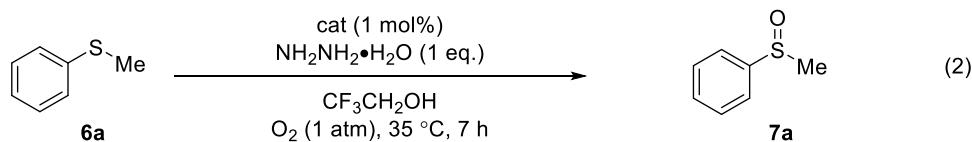


entry	TsOH · H <sub>2</sub> O (mol%)	temp. (°C)	zinc (eq.)	conv. (%) <sup>b</sup>	yield (%) <sup>b</sup>	
					<b>4</b>	<b>5</b>
1	4	60	1.5	80	37	35
2	4	60	3	>99	45	42
3	4	50	3	71	33	31
4 <sup>c</sup>	2	60	3	>99	43	46
5	-	60	3	25	11	10
6 <sup>d</sup>	-	60	3	19	6	5

<sup>a</sup> 触媒量のヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** と *p*-トルエンスルホン酸 (TsOH · H<sub>2</sub>O) および亜鉛粉末に、基質 **3** (0.5 M, 0.5 mmol), 1,3,5-トリメトキシベンゼン (0.05 M, 0.05 mmol) のアセトニトリル/酢酸エチル/水 (8/1/1) の混合溶媒のストックソリューション 1 mL を加え、酸素雰囲気下、4 時間攪拌した。 <sup>b</sup> 1,3,5-トリメトキシベンゼンを内部標準とし、<sup>1</sup>H NMR 測定により決定した。 <sup>c</sup> 基質 **3** を 1 mmol 用いて反応させた。 <sup>d</sup> ヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** を加えずに反応させた。

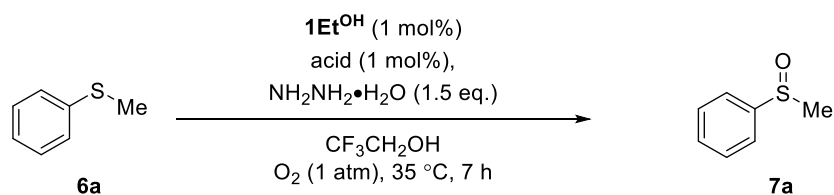
### 4.2.3 ヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** を触媒とするスルフィドの酸素酸化反応

ヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** が Baeyer-Villiger 酸素酸化反応において触媒活性を有することが明らかになったことから、続いてスルフィドを基質とする酸素酸化反応における活性を評価するため、過去にフラビニウム過塩素酸塩を用いた系において最適化された条件<sup>9</sup>にて反応を行った (式 2)。1 M のチオアニソール (**6a**) に対して、1 mol% のヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>**、共触媒として 1 mol% の TsOH・H<sub>2</sub>O、還元剤として一当量のヒドラジン一水和物を加え、2,2,2-トリフルオロエタノール (TFE) 溶媒中、酸素雰囲気下において 7 時間反応させた。GLC 分析の結果から、収率が 73% であることがわかり、フラビニウム過塩素酸塩 **1Et<sup>+</sup>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>** を用いた系で得られた収率 80% と遜色ない結果が得られた。一方で、共触媒とする酸を過塩素酸に変えたところ、予想外にも活性の低下が見られた (33%)。



共触媒として添加する酸の種類が、触媒反応に大きく影響する傾向が見られたため、種々の酸を共触媒として用い検討を行ったが、加える酸の酸性度と生成物の収率の間に明確な相関は見られなかった (Table 2)。最も酸性度の高い過塩素酸とルイス酸 Sc(OTf)<sub>3</sub> を用いた条件では、反応の不活性化が見られた (Table 2, entries 2, 9)。

**Table 2.** 様々な酸を共触媒に用いたヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** を触媒とするスルフィド **6a** の酸素酸化反応<sup>a</sup>

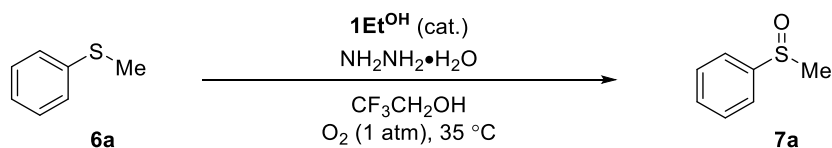


entry	acid	pKa in H <sub>2</sub> O	yield <sup>b</sup>
1	-	-	66
2	HClO <sub>4</sub>	-10	33
3	TsOH · H <sub>2</sub> O	-2.8	73
4	CF <sub>3</sub> COOH	-0.25	77
5	Diphenyl phosphate	1.9	43
6	PhCOOH	4.2	81
7	CH <sub>3</sub> COOH	4.7	75
8	Meldrum's acid	4.9	69
9	Sc(OTf) <sub>3</sub>	-	12
10	Diaion SK104H	-	68
11 <sup>c</sup>	-	-	80

<sup>a</sup> 基質 **6a** (1 mmol), ヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** (1 mol%), 酸 (1 mol%), ヒドラジン-水和物 (1.5 mmol) を TFE 溶媒中, 酸素雰囲気下で 7 時間攪拌した. <sup>b</sup> GLC 分析により決定した. <sup>c</sup> 触媒としてフラビニウム過塩素酸塩 **1Et<sup>+</sup>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>** を用いた

一方, Baeyer-Villiger 酸素酸化反応の場合と対比的に, 共触媒として酸を添加しない系においても, 反応が十分な収率で進行することがわかった (Table 2, entry 1). この興味深い結果を受け, 酸を添加しない系におけるヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** によるスルフィドの酸素酸化の反応条件を検討することにした (Table 3)

**Table 3.** ヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** を触媒とするスルフィド **6a** の酸素酸化反応

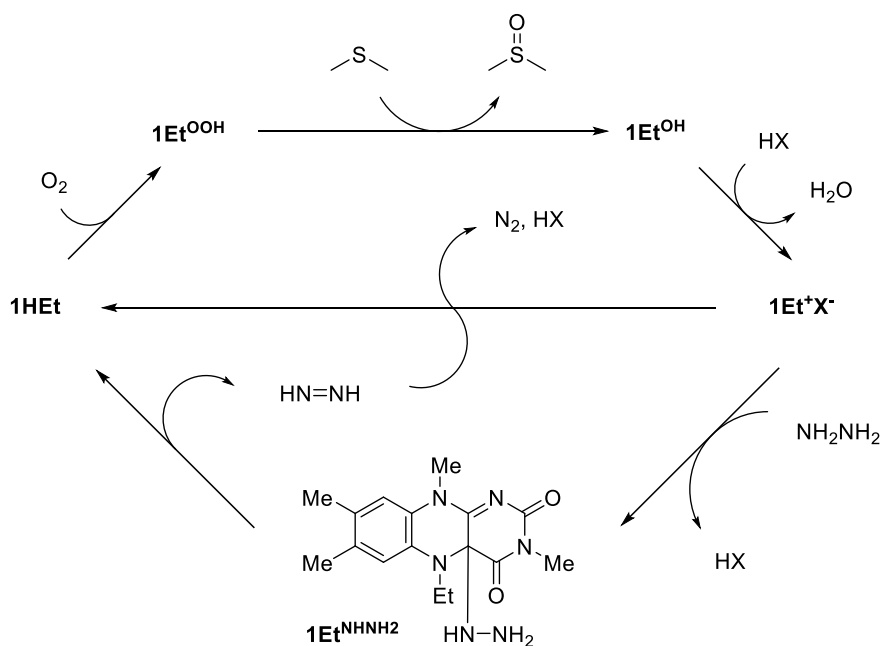


entry	conc. of <b>6a</b> (M)	<b>1Et<sup>OH</sup></b> (mol%)	NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O (equiv)	time (h)	conversion (%) <sup>a</sup>
1	0.5	5	1	4	65
2	0.5	5	1.2	4	77
3	0.5	5	1.5	4	98
4	0.5	5	0.5	12	36
5	1	1	1.5	4	39
6	1	2.5	1.5	4	97
7 <sup>b</sup>	1	2.5	1.5	4	98

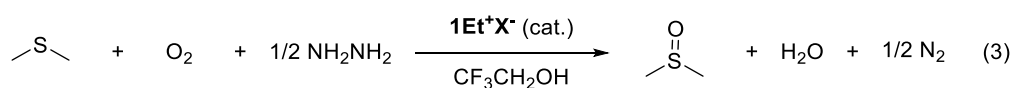
<sup>a</sup> Butyl phenyl ether を内部標準とする GLC 分析により決定した. <sup>b</sup> 調製してから 6 ヶ月間, 窒素雰囲気下で冷蔵保存していた **1Et<sup>OH</sup>** を触媒として用いた.



基質濃度 0.5 M, 触媒量 5 mol% の条件において, 還元剤であるヒドラジン-水和物の当量数を増やしていったところ, 1.5 当量用いた条件において, ほぼ定量的に反応が進行した (Table 3, entries 1-3). ヒドラジンの脱水素酸化によって生成するジイミド (NH=NH) は, 還元剤として機能することが知られ<sup>10</sup>, フラビン<sup>11</sup> や有機酸<sup>12</sup> を用いた触媒的なオレフィンのジイミド還元反応が報告されている. フラビニウム過塩素酸塩  $1Et^+ClO_4^-$  を触媒とする触媒サイクルにおいても, ヒドラジンが触媒を還元した後に生成するジイミドが, さらにもう一分子の触媒を還元するため, 基質に対してヒドラジン-水和物を 0.5 当量使用した場合でも高い収率で反応が進行する<sup>13</sup> (Scheme 5) (式 3).



**Scheme 5.** ヒドラジンを還元剤とするフラビニウム塩  $1Et^+X^-$  によるスルフィドの酸素酸化反応の触媒サイクル

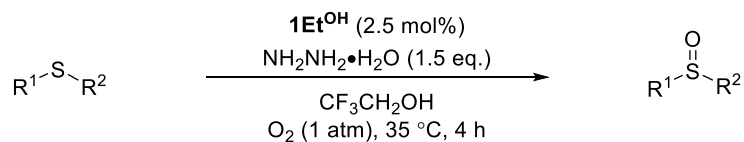


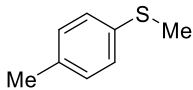
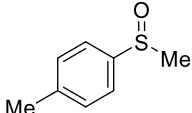
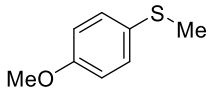
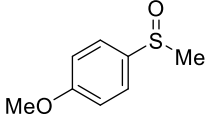
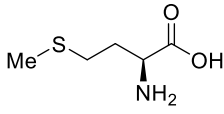
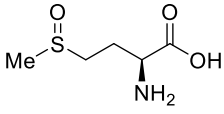
## 第四章

一方で、ヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** を触媒とする系において、ヒドラジン-水和物を 0.5 当量用いた場合では、12 時間後も転化率が 50% 未満であった。このことから、系中で生成するジイミドはヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** 触媒サイクルにおいて還元剤として関与していないことがわかった (Table 3, entry 4)。反応濃度をより高い 1M の条件にすることで、転化率を維持したまま、触媒量を 2.5 mol% まで減らすことに成功した (Table 3, entries 5–6)。さらに、グラムスケールで調製してから 6 ヶ月間、窒素下で冷蔵保存しておいたヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** を用いて触媒反応を行ったところ、活性の低下は見られず、触媒が高い安定性を有していることがわかった (Table 3, entry 7)。

続いて、さまざまなスルフィドを基質とするヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** 触媒による酸素酸化反応を、最適化した条件下にておこなった (Table 4)。スルフィド **6a** の誘導体である種々の基質に対して反応をおこなったところ、いずれの基質も最適条件下で効率よく対応するスルホキシドへと酸化され、スルホンへの過酸化は確認されなかった (Table 4, entries 1–3)。また、芳香族スルフィドに限らず、アルキルスルフィド **6d** においても目的物を高い収率で得られた (Table 3, entry 4)。さらに、これまでにフラビン触媒を用いたスルフィドの酸素酸化において、検討されてこなかった基質に対して酸素酸化反応の検討を行った。天然の L-メチオニン (**6e**) のスルフィド部位が酸化された L-メチオニンスルホキシド (**7e**) は、近年、その合成価値が見出されている有機分子である<sup>14</sup>。L-メチオニン (**6e**) を基質として反応を行ったところ、反応後に溶液から析出した固体をろ過で回収し、エタノールとジエチルエーテルを用いた洗浄のみで単離精製に成功し、高い収率で目的物 **7e** が得られた (Table 3, entry 5)。

**Table 4.** ヒドロキシフラビン **1Et<sup>OH</sup>** を触媒とするスルフィド **6** の酸素酸化反応<sup>a</sup>

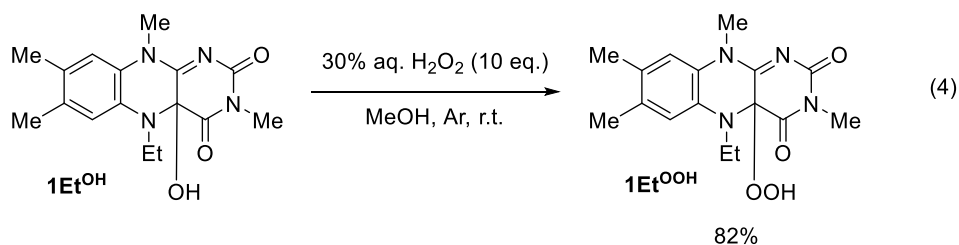


entry	substrate	product	yield (%) <sup>b</sup>
1	<b>6a</b>	<b>7a</b>	80
2	 <b>6b</b>	 <b>7b</b>	93
3	 <b>6c</b>	 <b>7c</b>	89
4	$(n\text{-C}_8\text{H}_{17})_2\text{S=O}$ <b>6d</b>	$(n\text{-C}_8\text{H}_{17})_2\text{S=O}$ <b>7d</b>	96
5 <sup>c</sup>	 <b>6e</b>	 <b>7e</b>	95

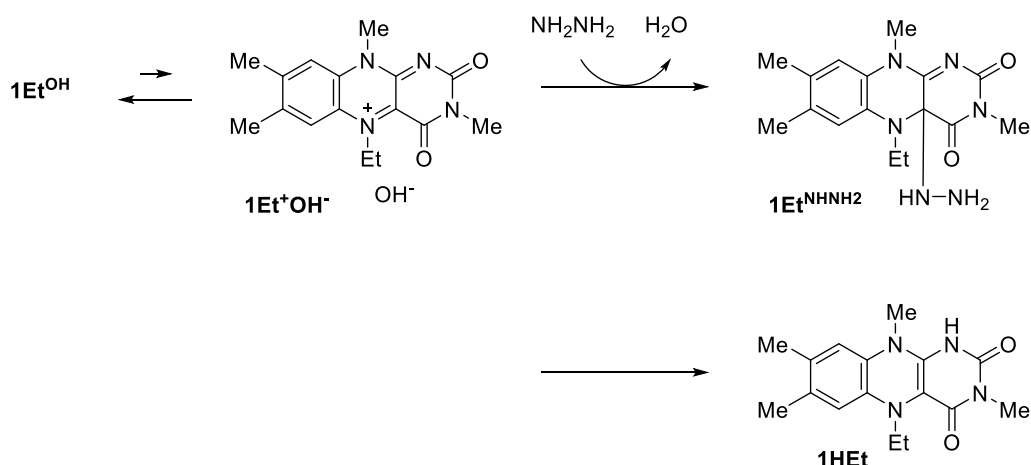
<sup>a</sup> **1Et<sup>OH</sup>** (0.025 mmol), ヒドラジン-水和物 (1.5 mmol), スルフィド (1 mmol) を TFE (1 mL) 中, 酸素雰囲気下, 35°Cで反応させた. <sup>b</sup> 単離収率, <sup>c</sup> **1Et<sup>OH</sup>** (0.05 mmol), ヒドラジン-水和物 (1.5 mmol), スルフィド (1 mmol) を TFE (2 mL) 中, 酸素雰囲気下, 35°Cで反応させた.

4.2.4 ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  による触媒反応機構の解明

ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  は、従来のフラビニウム過塩素酸塩による触媒反応サイクル (Scheme 5) において生成するフラビン種であることから、共通したメカニズムのもとで酸化反応を促進していると考えられる。系に酸が存在しない場合においても、触媒サイクルが回転することから、酸以外のヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  の脱水過程を促進する要素として、高い求核性を有するヒドラジンに注目した。過去にアルゴン雰囲気下、メタノール中においてヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  を 30% 過酸化水素と反応させると、4a 位のヒドロキシ基がヒドロペルオキシ基に置き換わったドロペルオキシキシフラビン  $1Et^{OOH}$  が 82% の収率で得られることが報告されている<sup>15</sup> (式 4)。これは、求核種である過酸化水素が、ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  の 4a 位において求核置換反応を起こした結果であると考えられる。

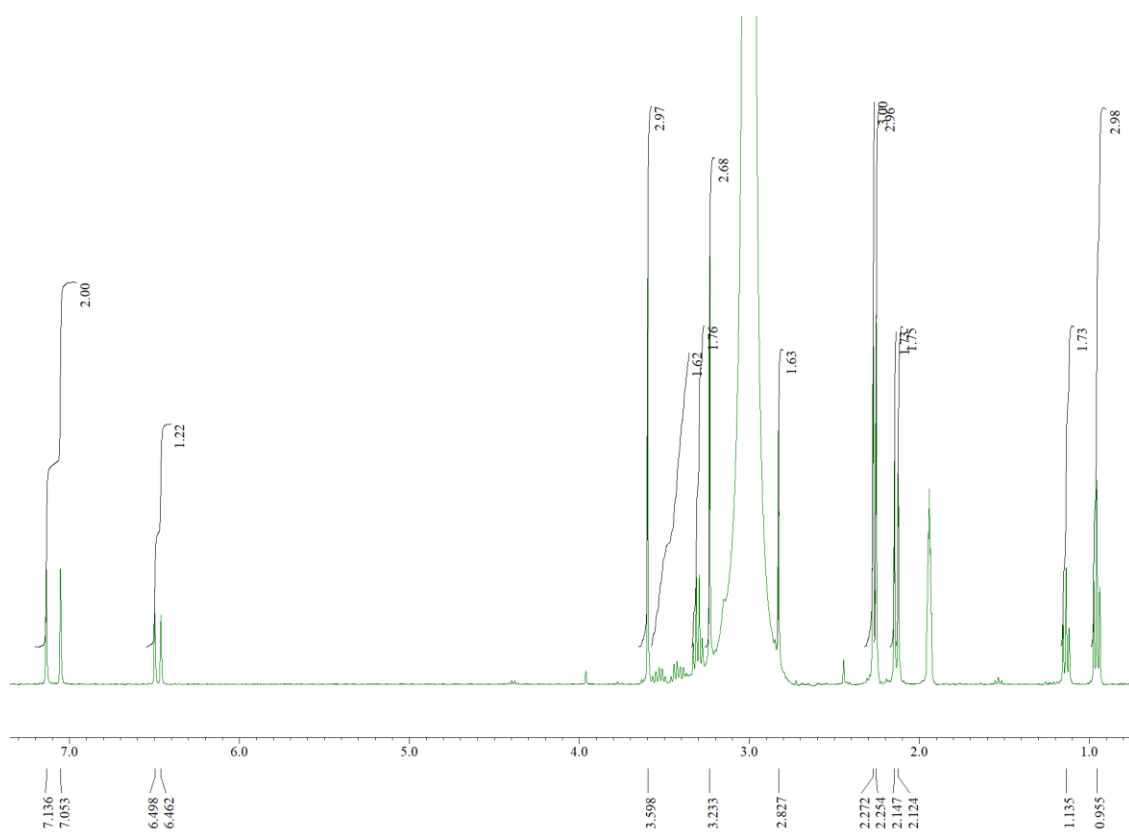


同様に、ヒドラジンが求核種である場合においても、ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  から一部平衡で生成するフラビニウムヒドロキシド  $1Et^{+}OH^{-}$  に対し、ヒドラジンが迅速に付加することでヒドラジン付加体  $1Et^{+}NHNH_2$  が生成し、続く  $\beta$  水素脱離により還元体  $1HEt$  が生成されていると考えられる (Scheme 6)。



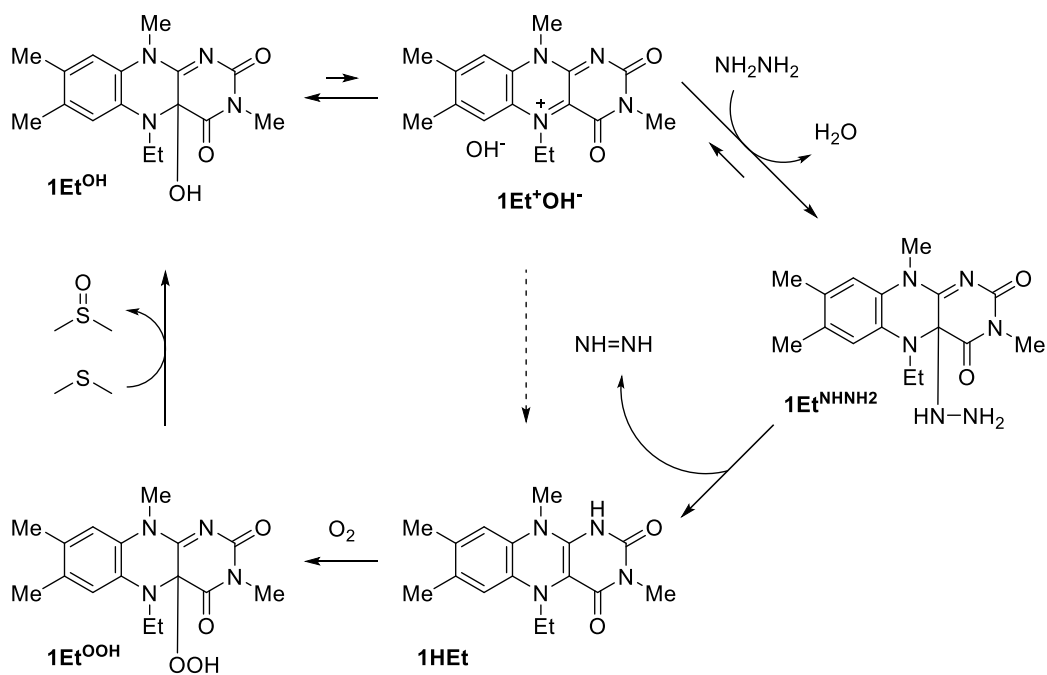
**Scheme 6.**  $1Et^{OH}$  のヒドラジン還元による  $1HEt$  の生成機構

上述した仮定のもと、ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  の重アセトニトリル溶液に対し、ヒドラジン一水和物を加え、窒素雰囲気下にて  $^1H$  NMR 測定を行い、ヒドラジン付加体  $1Et^{NHNH_2}$  もしくは還元体  $1HEt$  が生成しているかを確認した (Figure 3). 得られた  $^1H$  NMR スペクトルの芳香族領域において、ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  の芳香族プロトンに由来するピーク (7.14, 7.05 ppm) よりも、大きく高磁場シフトしたフラビン分子の芳香族プロトンに由来するピーク (6.50, 6.46 ppm) が確認された. このピークは  $N5$  位無置換のイソアロキサジン還元体の芳香族領域のピークが、酸化体と比べて高磁場に観測される傾向<sup>16</sup> と類似していることから、ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  とヒドラジンとの反応により、 $N5$  位エチル化還元型フラビン  $1HEt$  が生成していると考えられる. さらに、付加体  $1Et^{NHNH_2}$  に由来するピークは確認されなかったことから、ヒドラジンが付加した後の  $\beta$  水素脱離は非常に早いことがわかった. 以上のことから、ヒドラジンの高い求核性により、ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  の還元が進行していることがわかった. この機構は、求核性の低いジイミドが反応に関与していない点や、不均一還元剤である亜鉛を用いる Baeyer-Villiger 酸素酸化反応において酸の添加が必要であるといった事実からも支持される.



**Figure 3.** ヒドロキシフラビン 1Et<sup>OH</sup> とヒドラジンの反応における <sup>1</sup>H NMR スペクトル

以上の実験結果を踏まえ、ヒドラジンを還元剤とするヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  によるスルフィドの酸素酸化反応の反応機構をまとめた (Scheme 7). 溶液中において、ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  との平衡で存在するフラビニウムヒドロキシド  $1Et^{+OH^-}$  に対し、ヒドラジンが付加して生成した付加体  $1Et^{NHNH_2}$  は、 $\beta$  水素脱離を伴い不可逆的に還元体  $1HEt$  へと変換される. このため、ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  による脱水が促進されている. その後、還元体  $1HEt$  と酸素分子との反応により生成したヒドロペルオキシフラビン  $1Et^{OOH}$  が、基質を酸化することで、生成物とともにヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  が再生している.

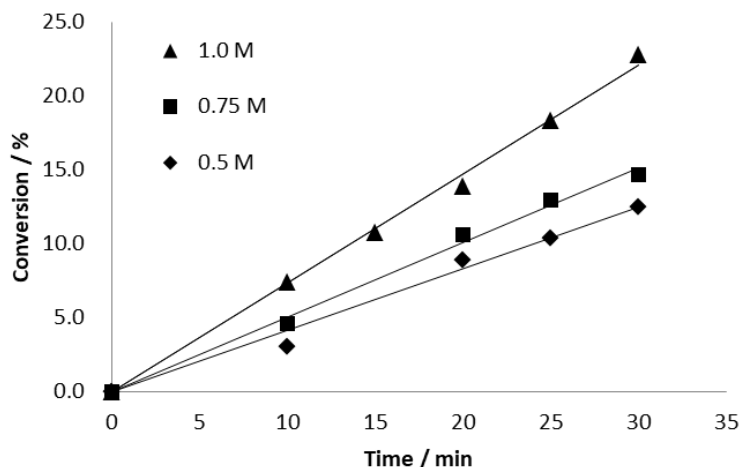


**Scheme 7.** ヒドラジンを還元剤とするヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  によるスルフィドの酸素酸化反応の触媒サイクル

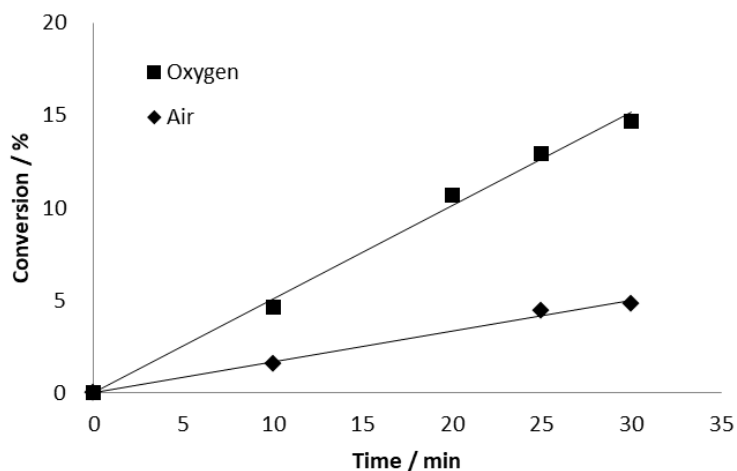
#### 第四章

上述した触媒サイクルのもと、ヒドロキシフラビン  $1\text{Et}^{\text{OH}}$  を触媒とする酸素酸化反応の初速度から、反応メカニズムのより詳細な検討を行った。まず、ヒドロキシフラビン  $1\text{Et}^{\text{OH}}$  (12.5 mM)、スルフィド **6a** (0.5 M) の TFE 溶媒中において、ヒドラジン濃度を変更して反応を行い、GLC 分析にて反応初期の基質の転化率を評価した。その結果、反応の初速度がヒドラジン濃度に依存する傾向が確認された (Figure 4)。このことから、ヒドラジン濃度の上昇に伴い、ヒドロキシフラビン  $1\text{Et}^{\text{OH}}$  からフラベニウムヒドロキシド  $1\text{Et}^{\text{+OH}}$  への脱水過程が促進されていることがわかった。続いて、ヒドロキシフラビン  $1\text{Et}^{\text{OH}}$  (12.5 mM)、スルフィド **6a** (0.5 M)、ヒドラジン (0.75 M) の系において、酸素雰囲気下と空気下にてそれぞれ反応をおこなった場合の反応初速度を比較した。その結果、空気下で行った場合は、酸素雰囲気下で反応を行った場合に比べて反応初速度の大幅な低下が確認され、反応が酸素濃度にも依存していることが明らかになった (Figure 5)。





**Figure 4.** ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  触媒による酸素酸化反応におけるヒドラジン濃度依存性. スルフィド **6a** (0.5 M),  $1Et^{OH}$  (1.25 mM), ヒドラジン一水和物 (0.5 M ; ◆), (0.75 M ; ■), (1.0 M ; ▲) の TFE 溶液を酸素雰囲気下, 35°Cで反応させ, プチルフェニルエーテルを内部標準とするスルフィド **6a** の転化率を GLC 分析により評価した.



**Figure 5.** ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  触媒による酸素酸化反応における酸素濃度依存性. スルフィド (0.5 M),  $1Et^{OH}$  (1.25 mM), ヒドラジン一水和物 (0.5 M ; ◆) の TFE 溶液を酸素雰囲気下 (◆), もしくは空気下 (■) にて 35°Cで反応させプチルフェニルエーテルを内部標準とするスルフィド **6a** の転化率を GLC 分析により評価した.

### 4.3 結言

従来よりも容易かつ安全なヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  の新規調製法を開発した。筆者が開発した空気酸化によるフラビニウムカチオン  $1Et^+$  調製法を基礎とし、ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  を得るために条件の見直しを行ったところ、pH6.86 標準緩衝液を用いることで、前駆体である還元体  $1HEt$  からのフラビニウムカチオン  $1Et^+$  の生成が迅速かつ高い濃度条件で進行することを見出した。さらに、フラビニウムカチオン  $1Et^+$  水溶液の pH を  $Na_2HPO_4$  によって温和に調整することで、ヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  を生成させ、結晶として単離することに成功した。新規調製法により得られたヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  が、Baeyer-Villiger 酸素酸化反応、スルフィドの酸素酸化反応において高い触媒活性を有することを明らかにした。Baeyer-Villiger 酸素酸化において、入手が容易な *p*-トルエンスルホン酸を共触媒に用いることで活性が大きく向上し、シクロブタノン誘導体から高い収率でラクトンが得られた。一方で、ヒドラジンを還元剤とするスルフィドの酸素酸化反応においては、酸の添加を必要とせず、触媒量のヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  のみで効率よく反応が進行する反応条件を明らかにした。反応メカニズムについて検討を行ったところ、ヒドラジンの高い求核性により、酸がない条件においてもヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  の脱水過程が促進され、反応が進行していることを明らかにした。まとめると、これまでに触媒として主に使用されてきたフラビニウム過塩素酸塩と比べ、危険な試薬や難しい実験操作を用いず、酸化触媒として高活性を有するヒドロキシフラビン  $1Et^{OH}$  の容易な調製を可能にし、N5 位エチル化フラビン触媒の実用性を大きく向上させることに成功した。

#### 4.4 実験の部

##### General

Elemental analyses were carried out on a J-Science Lab JM10 micro corder. NMR spectra were obtained on JEOL JNM-ECX-400 (400 MHz for  $^1\text{H}$ ) and JNM-ECA-500 spectrometers (500MHz for  $^1\text{H}$ , 125 MHz for  $^{13}\text{C}$ ) . The chemical shifts of  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR signals are quoted relative to tetramethylsilane, chloroform, and acetonitrile. GLC analysis was carried out on a Shimadzu GC-2010 plus using DB-1 glass capillary column (0.25 mm  $\times$  30 m). Reactions were monitored by thin layer chromatography using silica gel 60 F254 (Merk) .

##### Materials

3-Methylumiflavin (**1**) was prepared according to the reported procedure<sup>13</sup>. Zinc dust was activated with 2N aq. HCl prior to use. Other reagents below were commercially available and used without further purification; ( $\pm$ )-*cis*-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one (**3**) (Sigma-Aldrich) , 1,3,5-trimethoxybenzene (TCI) , 2,2,2-trifluoroethanol (Nacalai Tesque) , hydrazine monohydrate (Nacalai Tesque) , thioanisole (**6a**) (Nacalai Tesque) , 4-(methylthio)toluene (**6b**) (TCI) , 4-methoxythioanisole (**6c**) (TCI) , *n*-octyl sulfide (**6d**) (TCI) , L-methionine (**6e**) (Nacalai Tesque) .

##### Experiments

##### **Gram-scale preparation of 1Et<sup>OH</sup>**

A mixture of **1** (4.1 g, 15 mmol), Pd/C (5%; 6.4 g, 3 mmol), and acetaldehyde (34 mL, 0.6 mol) in degassed ethanol (300 mL), HCl (conc.; 25 mL) and degassed water (300 mL) was stirred at room temperature for 48 h under hydrogen (1 atm). The mixture was filtered through a pad of Celite (7 g) under air by using H<sub>2</sub>O for rinsing. The reddish-brown colored filtrate (2.0 kg, 225  $\times$  10<sup>-3</sup> wt%) was

poured into a phosphate buffer solution (pH 6.86, 7.0 L) over 2 min and stirred under air for 60 min at room temperature. To the resulting deep purple mixture ( $64 \times 10^{-3}$  wt%, pH 2.77) was added  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  until reaching pH 6, which was further vigorously stirred at room temperature for 90 min to induce solid precipitation. The precipitate was then collected by filtration, washed with  $\text{H}_2\text{O}$ , and dried under reduced pressure to afford 2.3 g of  $\mathbf{1Et}^{\text{OH}}$  as yellowish green solid (49%): UV/Vis ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 346 (8400), 316 (6000), 282 nm (6000); IR (ATR):  $\nu$  = 1716, 1645, 1550, 1318, 1281, 1160, 1086, 1047, 1014, 900, 772;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  = 1.03 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.37–3.51 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.62 (s, 1H, OH), 7.03 (s, 1H, ArH), 7.14 (s, 1H, ArH);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  = 14.1, 19.3, 19.5, 28.5, 33.0, 45.3, 75.3, 121.8, 129.5, 131.3, 131.8, 134.7, 155.7, 158.9, 167.3; Elemental analysis: Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ : C 60.75; H 6.37; N 17.71. Found: C 60.50; H 6.36; N 17.56.

#### **Aerobic Baeyer-Villiger oxidation of **3** catalyzed by $\mathbf{1Et}^{\text{OH}}$**

A mixture of **3** (1 equiv),  $\mathbf{1Et}^{\text{OH}}$  (2 mol%), zinc dust (1.5 or 3 equiv),  $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (0–4 mol%), and 1,3,5-trimethoxybenzene (10 mol%, internal standard) in an acetonitrile—ethyl acetate—water mixed solvent (8:1:1,  $[\mathbf{3}] = 0.5$  M) was stirred at a defined temperature for 4 h under an atmosphere of oxygen. The reaction was evaluated by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy of the crude mixture with reference to the published spectral data<sup>18</sup> of **4** and **5**, in which the yields of **4** and **5** were estimated from the integration of peak assignable to aryl protons of 1,3,5-trimethoxybenzene at 6.07 ppm and that assignable to methane protons either at 5.13–5.16 ppm (for **4**) or at 4.42–4.46 ppm (for **5**). Reactions were carried out under several different conditions, and the results are summarized in Table 1.

**Effect of an acid co-catalyst in the aerobic oxidation of 6a catalyzed by 1Et<sup>OH</sup>**

A mixture of **6a** (124 mg, 1 mmol), NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O (75 mg, 1.5 mmol), **1Et<sup>OH</sup>** (3 mg, 0.01 mmol, 1 mol%), and an acid (0.01 mmol, 1 mol%) in TFE (1 mL) was stirred at 35 °C for 7 h under an atmosphere of oxygen. The yield of **7a** was determined by means of GLC analysis with the corrected area normalization method. The effects of acid co-catalysts are summarized in Table 2.

**General procedure for aerobic oxidation of sulfides 6a–6d Catalyzed by 1Et<sup>OH</sup> under acid-free conditions**

A mixture of sulfide (1 mmol), **1Et<sup>OH</sup>** (0.025 mmol), and NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O (75 mg, 1.5 mmol) in TFE (1 mL) was stirred at 35 °C for 4 h under an atmosphere of oxygen. To the resulting mixture was added a saturated Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> aqueous solution (200 μL). After stirring for 10 min at ambient temperature, the mixture was treated with HCl (conc., 100 μL) and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was extracted with diethyl ether, and the combined organic layers were concentrated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by flash column chromatography on silica gel using a mixture of EtOAc:hexane as the eluent.

**methyl phenyl sulfoxide (7a)** : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=2.72 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 7.47–7.57 (m, 3H, ArH), 7.61–7.69 (m, 2H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=44.0, 123.6, 129.5, 131.2, 145.8.

**methyl 4-tolyl sulfoxide (7b)**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=2.41 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2.69 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>) 7.32 (d, J=7.7 Hz, 2H, ArH), 7.53 (d, J=8.1 Hz, 2H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=21.5, 44.1, 123.6, 130.1, 141.6, 142.6

**methyl 4-methoxyphenyl sulfoxide (7c):**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =2.70 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) 7.03 (d,  $J$ =8.8 Hz, 2H, ArH), 7.59 (d,  $J$ =8.8 Hz, 2H, ArH);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =44.1, 55.6, 115.0, 125.6, 136.7, 162.1.

***n*-octylsulfoxide (7d):**  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ =0.82–0.90 (s, 6H,  $-\text{CH}_3$ ), 1.17–1.52 (m, 20H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.64–1.82 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.55–2.73 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ =14.2, 22.8, 29.1, 29.2, 29.3, 31.89, 52.4; Elemental analysis: Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{OS}$ : C 70.01; H 12.48; N 0.00. Found: C 69.96; H 12.38; N 0.00

#### **Aerobic oxidation of L-methionine (6e) catalyzed by $1\text{Et}^{\text{OH}}$ under acid-free conditions**

A mixture of L-methionine (**6e**) (149 mg, 1 mmol),  $1\text{Et}^{\text{OH}}$  (16 mg, 0.05 mmol), and  $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  (75 mg, 1.5 mmol) in TFE (2 mL) was stirred at 35 °C for 4 h under an atmosphere of oxygen. After addition of EtOH (10 mL), the precipitate was collected by filtration, washed with EtOH (5 mL), diethyl ether (5 mL) and dried under reduced pressure to afford L-methionine sulfoxide (**7e**) (95%). The  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the product was in good agreement with literature data <sup>14d</sup>.

**L-methionine sulfoxide (6e):**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ = 2.26–2.40 (m,  $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-$ , 2H), 2.75 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.89–3.19 (m,  $-\text{CH}_2-$ , 2H), 3.83–3.95 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)-$ ).

#### **$^1\text{H}$ NMR measurement of $1\text{Et}^{\text{OH}}$ in the presence of $\text{NH}_2\text{NH}_2$ under anaerobic conditions**

A mixture of  $1\text{Et}^{\text{OH}}$  (5 mg, 16  $\mu\text{mol}$ ) and hydrazine monohydrate (20  $\mu\text{L}$ , 0.4 mmol) in  $\text{CD}_3\text{CN}$  (0.7 mL) was degassed by  $\text{N}_2$  bubbling for 20 min and analyzed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. The resulting spectrum showed in Figure 3 a set of peaks assignable to  $1\text{HEt}$  along with those assignable to  $1\text{Et}^{\text{OH}}$ , supporting the present catalytic cycle proposed in Scheme 7.

**Concentration dependence of for the aerobic oxidation of sulfide **6a** Catalyzed by **1Et<sup>OH</sup>** under acid-free conditions**

Concentration dependence of hydrazine monohydrate was examined for the reaction of sulfide **6a** (0.5 M) with  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0.5–1.0 M), **1Et<sup>OH</sup>** ( $12.5 \times 10^{-3}$  M) in TFE under an atmosphere of oxygen at 35 °C. The conversion of **6a** was determined by means of GLC analysis using butyl phenyl ether as internal standard. These results were shown in Figure 4. Initial rate constant ( $-\text{d}[\mathbf{6a}]/\text{dt} = k_{\text{obs}}$ ) was determined using least-square fit of obtained from plots of the time-dependent change in concentration of **6a** to be  $2.1 \times 10^{-3} \text{ M}\cdot\text{min}^{-1}$  ( $[\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}] = 0.5 \text{ M}$ ,  $R^2 = 0.9852$ , data acquired during 0–13% yield),  $2.5 \times 10^{-3} \text{ M}\cdot\text{min}^{-1}$  ( $[\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}] = 0.75 \text{ M}$ ,  $R^2 = 0.9944$ , data acquired during 0–15% yield),  $3.7 \times 10^{-3} \text{ M}\cdot\text{min}^{-1}$  ( $[\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}] = 1.0 \text{ M}$ ,  $R^2 = 0.9959$ , data acquired during 0–13% yield), respectively.

**Dependence of partial pressure of  $\text{O}_2$  for the aerobic oxidation of sulfide **6a** Catalyzed by **1Et<sup>OH</sup>** under acid-free conditions**

Dependence of partial pressure of  $\text{O}_2$  was examined for the reaction of sulfide **6a** (0.5 M) with  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0.75 M), **1Et<sup>OH</sup>** ( $12.5 \times 10^{-3}$  M) in TFE under an atmosphere of oxygen or air at 35 °C. The conversion of **6a** was determined by means of GLC analysis using butyl phenyl ether as internal standard. These results were shown in Figure 5. Initial rate constant ( $-\text{d}[\mathbf{6a}]/\text{dt} = k_{\text{obs}}$ ) was determined using least-square fit of obtained from plots of the time-dependent change in concentration of **6a** to be  $0.8 \times 10^{-3} \text{ M}\cdot\text{min}^{-1}$  (under air,  $[\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}] = 0.5 \text{ M}$ ,  $R^2 = 0.9931$ , data acquired during 0–5% yield).

## 4.5 参考文献

- 1) (a) Mager, H. I. X. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3549–3552. (b) Ball, S.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6498–6503. (c) Ball, S.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5494–5503. (d) Venkataram, U. V.; Bruice, T. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 899–900. (e) Mager, H. I. X.; Addink, R. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 183–190. (f) Mager, H. I. X.; Sazou, D. Liu, Y. H.; Tu, S.-C.; Kadish, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3759–3762. (g) Mager, H. I. X.; Tu, S.-C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5669–5674. (h) Murahashi, S.-I.; Oda, T.; Masui, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5002–5003. (i) Merényi, G.; Lind, J. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 10528–10533. (j) Mager, H. I. X.; Tu, S.-C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5287–5298. (k) Baxová, L.; Cibulka, R.; Hampl, F. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *277*, 53–60. (l) Měnová, P.; Eigner, V.; Čejka, J.; Dvořáková, H.; Šanda, M.; Cibulka, R. *J. Mol. Struct.* **2011**, *1004*, 178–187. (m) Měnová, P.; Cibulka, R. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2012**, 362–370. (n) Iida, H.; Ishikawa, T.; Nomura, K.; Murahashi, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4488–4491.
- 2) Kemal, C.; Bruice, T. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1976**, *73*, 995–999.
- 3) (a) Imada, Y.; Naota, T. *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 354–361. (b) de Gonzalo, G.; Fraaije, M. W. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 403–415. (c) Iida, H.; Imada, Y.; Murahashi, S.-I. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7599–7613. (d) Cibulka, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 915–932. (e) Ishihara, T.; Kimura, M.; Kumoi, T.; Iida, H. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4986–4989. (f) Ohkado, R.; Ishikawa, T.; Iida, H. *Green Chem.* **2018**, *20*, 984–988.
- 4) (a) Bergstad, K.; Bäckwall, J.-E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6650–6655. (b) Minidis, A. B. E.; Bäckwall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 297–302.
- 5) Chen, S.; Hossain, M. S.; Foss Jr, F. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2806–2809.
- 6) (a) Ghisla, S.; Hartmann, U.; Hemmerich, P.; Müller, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1388–1415. (b)



- Iida, H.; Ishikawa, T.; Nomura, K.; Murahashi, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4488–4491.
- 7) Imada, Y.; Iida, H.; Murahashi, S.-I.; Naota, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1704–1706.
- 8) (a) Alphand, V.; Furstoss, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1306–1309. (b) Mihovilovic, M. D.; Müller, B.; Stanetty, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 3711–3730.
- 9) Imada, Y.; Iida, H.; Ono, S.; Murahashi, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2868–2869.
- 10) Hünig, S.; Müller, H. R.; Thier, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4*, 271–280.
- 11) (a) Imada, Y.; Iida, H.; Naota, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14544–14545. (b) Smit, C.; Fraaije, M. W.; Minnaard, A. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9482–9485. (c) Imada, Y.; Kitagawa, T.; Iida, H.; Naota, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 32–35. (d) Imada, Y.; Iida, H.; Kitagawa, T.; Naota, T. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5908–5920.
- 12) Arakawa, Y.; Kohda, T.; Minagawa, K.; Imada, Y. *SynOpen*, **2017**, *1*, 11–14.
- 13) Imada, Y.; Iida, H.; Ono, S.; Masui, Y.; Murahashi, S.-I. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 136–147.
- 14) (a) Buglioni, L.; Bizet, V.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2209–2213. (b) Lamborelle, N.; Simon, J. F.; Luxen, A.; Monbaliu, J.-C. M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11602–11606. (c) Yamada, S.; Ikkyu, K.; Iso, K.; Goto, M.; Endo, T. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 1838–1845. (d) Emmanuel, N.; Mendoza, C.; Winter, M.; Horn, C. R.; Vizza, A.; Dreesen, L.; Heinrichs, B.; Monbaliu, J.-C. M. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1435–1438.
- 15) Murahashi, S.-I.; Oda, T.; Masui, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5002–5003.
- 16) (a) Feldmeier, C.; Bartling, H.; Magerl, K.; Gschwind, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1347–1351. (b) Smit, C.; Fraaije, M. W.; Minnaard, A. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9482–9485.
- 17) (a) Hassner, A.; Dillon Jr, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3382–3386. (a) Zhou, L.; Liu, X.; Ji, J.; Zhang, Y.; Hu, X.; Lin, L.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17023–17026.
- 18) Xu, S.; Wang, Z.; Zhang, X.; Ding, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 110–116.

## 第四章

## 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、フラビン研究の面白さを知るきっかけを頂き、六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。また、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。公私共に支えてくださいました山野本健 修士、システム創生工学専攻 美井野優 修士に深く感謝申し上げます。本研究の成果の一部は、川原孝之 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。日頃から有益なご助言や、お力添えを頂きました田上琢磨 修士、喜多葉月 学士ならびに研究室のメンバーに感謝致します。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、物質機能化学 B1 講座の高柳俊夫 教授、小林拓真 修士に感謝致します。フラビン研究に関する貴重なご助言を頂きました、島根大学大学院 自然科学研究科 飯田拡基 准教授、三洋化成工業株式会社 北川隆啓 博士に感謝致します。

最後に、様々な面において支え続けてくださいました両親、祖母、兄、姉に感謝致します。