

有機光触媒を用いた α,β -不飽和カルボニル化合物の
酸化反応の研究

**Study on Oxidation of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds
Using Organophotocatalysts**

高橋 弘季

Hiroki Takahashi

目次

要旨	-----	1
本論	-----	2
第一章 ローダミン 6G を用いた α,β -不飽和ケトン類の酸化反応	-----	2
第一節 鎖状 α,β -不飽和ケトンのメトキシヒドロキシ化反応	-----	4
第二節 α,β -不飽和ケトン類の酸化的変換反応	-----	7
第二章 エオシン Y を用いたアルデヒド類の酸化的エステル化反応	-----	11
第一節 酸化的エステル化反応における共酸化剤の効果	-----	12
第二節 α,β -不飽和アルデヒド類の酸化的エステル化反応	-----	16
結論	-----	18
謝辞	-----	19
Experimental Section	-----	20
引用文献	-----	28

要旨

有機化学において、酸化的ラジカル反応は重要な合成反応である。しかし、酸化的にラジカル種を発生させるには、酢酸マンガ(III)や硝酸セリウム(IV)アンモニウム(CAN)などの有毒な重金属酸化剤を化学量論量以上用いることが多い。そのため、穏やかで環境に優しい触媒的ラジカル酸化反応を開発することは、重要な研究課題である。著者の研究室では、酸化的ラジカルプロセスと還元的ラジカルプロセスを同一反応系内で融合できれば、ラジカル反応の触媒化が達成できると考え、酸化剤としても還元剤としても働き、繰り返し再生される光触媒を活用したラジカル反応の触媒化研究に取り組んでいる。

著者は、光触媒として、有機触媒である rhodamine 6G や eosin Y·Na に注目した。これらの有機光触媒も、Ir 光触媒や Ru 光触媒のような遷移金属触媒と同じように、光照射により励起種を発生し、酸化-還元反応を触媒すると考えられるが、有機合成への利用は大きく遅れている。はじめに、有機光触媒として rhodamine 6G を使用し、可視光誘起光触媒条件下で α,β -不飽和ケトンの酸化的変換を検討した。最初に、鎖状の α,β -不飽和ケトンの酸化的変換を試みた結果、シンナムアルデヒド類の酸化的変換と同じように、メトキシヒドロキシ化反応が進行し、メトキシヒドロキシ化されたケタールが得られた。同時に、少量の α -臭素化ケトンが得られたことから、 BrCCl_3 からラジカル中間体への臭素原子移動を伴う臭素化が重要な反応経路であることが示唆された。次に、様々な α,β -不飽和ケトンの酸化的変換を試みたところ、目的のメトキシヒドロキシ化反応が進行したが、予想していた位置選択性で反応は進行せず、メトキシ化とヒドロキシ化が離れた場所で起こった。この反応の位置選択性を理解するために、エノラートとラジカルの安定性を計算した結果、安定なラジカルの臭素化を経由して、メトキシヒドロキシ化されたケタールが得られたことが示唆された。さらに、いくつかの α,β -不飽和ケトンの酸化的変換を試みたところ、メトキシヒドロキシ化体ではなく、ブROMOMETOKSHIWA 体が得られる場合があることがわかった。

次に、NHC 触媒と eosin Y·Na 光触媒の協力作用に基づく α,β -不飽和アルデヒドの酸化的エステル化を検討した。特に、共酸化剤として、Breslow 中間体に対する酸化力を有するヘキサクロエタン C_2Cl_6 に着目し、光触媒条件下での酸化的エステル化反応を検討した。その結果、 C_2Cl_6 を単独で使用する条件よりも、 C_2Cl_6 と eosin Y·Na を使用する光触媒条件の方が、酸化的エステル化反応に効果的であることがわかった。

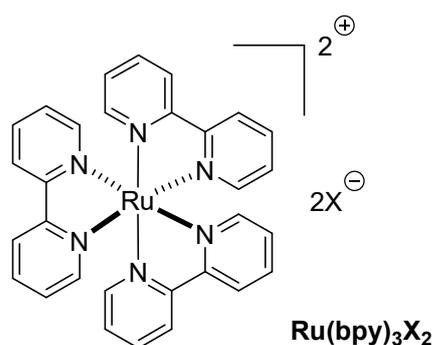
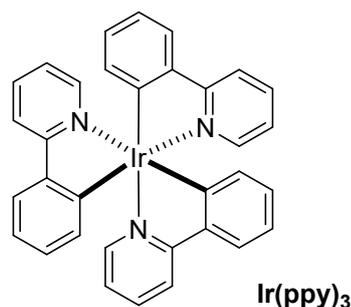
本論

第一章 ローダミン 6G を用いた α,β -不飽和ケトン類の酸化反応

近年、有機化学分野において、ラジカル種の活用研究が注目を集めているが、ラジカル種の発生には化学量論量以上の試薬を用いるなど、環境への負荷が大きく、有機合成への利用という観点から解決すべき問題が多く残されている。ラジカル発生の従来法は、還元剤を用いる還元的方法と、酸化剤を用いる酸化的方法に分類でき、これらの従来法では、還元剤や酸化剤の再生・再利用が難しいので、従来法を利用したラジカル反応の触媒化は困難であると予想される。著者の研究室では、還元的ラジカルプロセスと酸化的ラジカルプロセスを同一反応系内で融合できれば、ラジカル反応の触媒化が達成できると考え、酸化剤としても還元剤としても働き、繰り返し再生される光触媒を活用したラジカル反応の触媒化研究に取り組んでいる[1,2]。

特に、有機合成化学において、酸化的ラジカル反応は重要な合成反応であるが、酸化的にラジカル種を発生させるには、酢酸マンガン(III)や硝酸セリウム(IV)アンモニウム(CAN)などの有毒な重金属酸化剤を化学量論量以上用いることが多い[3-5]。そのため、穏やかで環境に優しい触媒的ラジカル酸化反応を開発することは、重要な研究課題である。近年、鉄触媒、銅触媒、銀触媒などの金属触媒と共酸化剤を利用して、酸化的ラジカル反応を触媒化する研究が活発に展開されている[6]。

Transition-metal photocatalysts



Organophotocatalysts (Organic dyes)

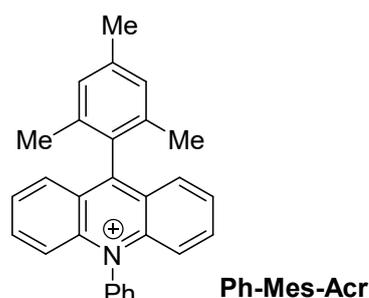
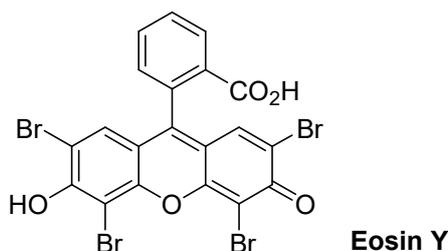


Figure 1. Examples of transition-metal photocatalysts and organophotocatalysts.

光触媒としては、可視光によって励起される Ir 触媒や Ru 触媒などの遷移金属光触媒が有名であり、最近、それらの利用研究が飛躍的に進展している(Figure 1) [7]。有機合成における光触媒の使用は増え続けており、最近では、環境にやさしい光触媒として有機光触媒（有機色素）が注目されている[8]。著者の研究室では、有機光触媒として rhodamine B や rhodamine 6G などを活用した研究を行っている(Figure 2) [2,9]。

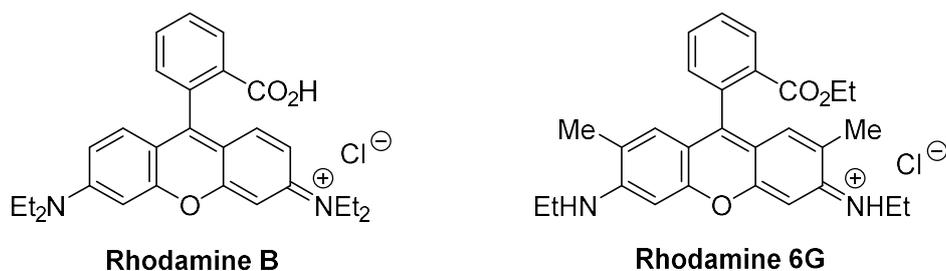


Figure 2. Rhodamine B and rhodamine 6G.

2018年、著者の研究室では、有機光触媒 rhodamine 6G と穏やかな共酸化剤 BrCCl_3 を使用することにより、シナムアルデヒド誘導体 **1** の酸化的メトキシヒドロキシ化反応が進行することを見いだした(Figure 3) [9]。なお、rhodamine 6G は、酸化力が強い光触媒であり、2017年に、はじめて rhodamine 6G を光触媒として活用した有機反応が報告された[10]。

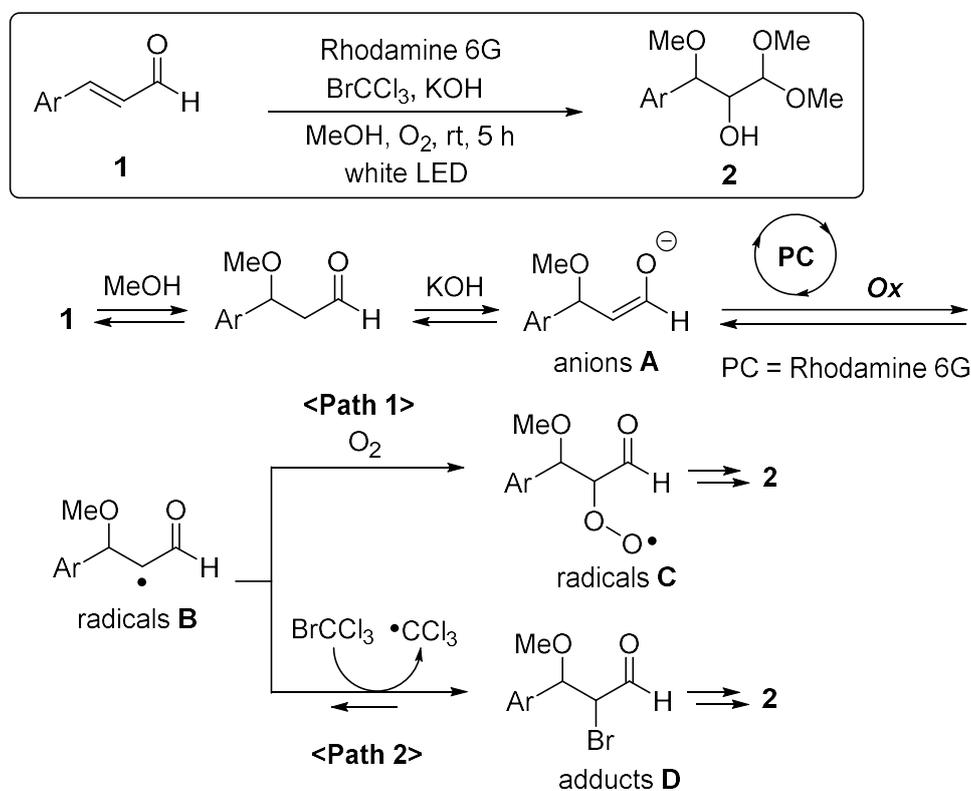


Figure 3. Oxidative methoxyhydroxylation of cinnamaldehyde derivatives **1**

著者の研究室では、アニオン **A** の光触媒酸化によって生じるラジカル **B** から、生成物 **2** に至る経路として、二つの反応経路を提唱している[9]。一つ目(Path 1)は、空気が少し存在する条件で、反応が促進されたことから、ラジカル **B** が酸素 O_2 を補足して、ラジカル **C** を経由し、生成物 **2** に至る経路が考えられた[11]。二つ目(Path 2)は、空気が存在しない完全なアルゴン気流下でも、収率は低下するが、目的の反応が進行したことから、 $BrCCl_3$ によるラジカル **B** の臭素化を経由する経路が考えられた。しかし、臭素化された付加物 **D** を単離することはできず、直接的な反応機構の証明はされていない。今回、著者は、 α,β -不飽和ケトン類の酸化反応を検討するなかで、臭素化された中間体を単離することに成功し、 $BrCCl_3$ によるラジカル中間体の臭素化が重要な反応経路であることを明らかにした[12]。

LED ランプを照射すると、光触媒 rhodamine 6G は励起種($Rh6G^*$)になり、アニオン **A** の 1 電子酸化 と $BrCCl_3$ の 1 電子還元を引き起こす(Figure 4)。すなわち、励起種($Rh6G^*$)が、はじめに酸化剤として働く場合(Cycle 1)と、はじめに還元剤として働く場合(Cycle 2)とで、二つの触媒サイクルが考えられる。それぞれのサイクルでは、逆の還元反応と酸化反応を誘起することにより、基底状態の rhodamine 6G を再生し、触媒サイクルが成立している。そして、共酸化剤 $BrCCl_3$ は、二つの触媒サイクルを回す穏やかな酸化剤として機能している。

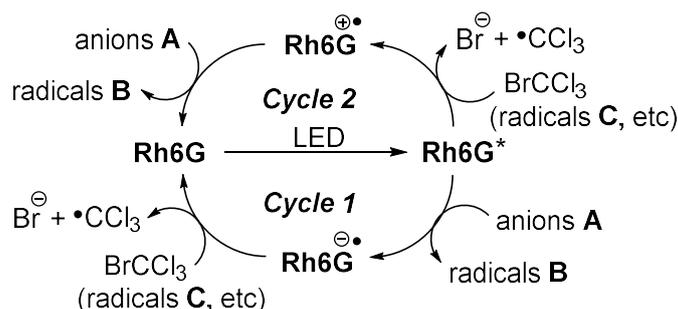


Figure 4. Photoredox cycles of rhodamine 6G.

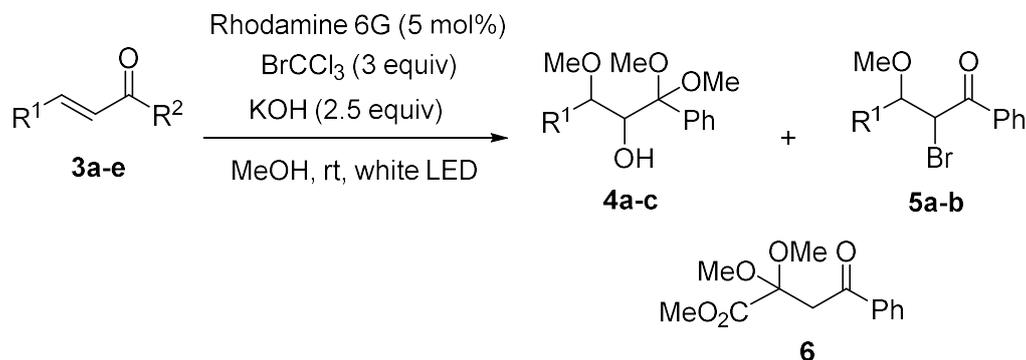
第一節 鎖状 α,β -不飽和ケトンのメトキシヒドロキシ化反応

本研究では、酸化的メトキシヒドロキシ化反応の基質適用範囲を拡張するため、 α,β -不飽和ケトン類の酸化反応を検討した。最初に、シンナムアルデヒド誘導体 **1** のホルミル基をケトン構造に変更した場合、どのような違いが現れるかを調べるために、 α,β -不飽和ケトン **3a-d** のメトキシヒドロキシ化反応を検討した(Table 1)。反応条件としては、以前の研究で、最適化した光触媒条件を用いた[9]。すなわち、空気(約 50 mL)を含むアルゴン雰囲気下で、rhodamine 6G (5 mol%)、 $BrCCl_3$ (3 当量)、粉末状の KOH (2.5 当量)、 α,β -不飽和ケトン **3a-d** のメタノール溶液を攪拌しながら、白色 LED を照射した。

光触媒反応条件下で、芳香族ケトン **3a** ($R^1 = Ph, R^2 = Ph$) のメトキシヒドロキシ化反応が進行し、メトキシヒドロキシ化されたケタール **4a** がジアステレオマー混合物として収率 45% で得られ、さらに、 α -臭素化ケトン **5a** も収率 4% で得られた(entry 1)。ケタール **4a** の 2 つの

ジアステレオマーの立体構造を決定するために、2つのジアステレオマーを分離後、両方のジアステレオマーを脱ケタール化し、それぞれ対応するケトンにした。ケタール **4a** の主ジアステレオマーから得られたケトンは、報告されているアンチ異性体の ¹H NMR データと一致したことから、**4a** の主ジアステレオマーはアンチ体と判明した[13]。さらに、ケタール **4a** のもう一方のジアステレオマーから得られたケトンは、報告されているシン異性体の ¹H NMR データが一致したことから、**4a** のもう一方のジアステレオマーはシン体と判明した[13]。 α -臭素化ケトン **5a** は、単一のジアステレオマーとして単離され、報告されているアンチ異性体の ¹H NMR および ¹³C NMR データと比較すると、少し **5a** の NMR データと異なったことから、**5a** はシン異性体であると推定した[14]。なお、**5a** のアンチ異性体も生成していると考えられるが、精製された綺麗な状態で単離することができなかった。同じように、芳香族ケトン **3b** のメトキシヒドロキシ化反応を行ったところ、メトキシヒドロキシ化されたケタール **4b** と少量の α -臭素化ケトン **syn-5b** が得られた(entry 2)。また、芳香族ケトン **3c** からは、メトキシヒドロキシ化されたケタール **4c** が 75% の収率で得られた(entry 3)。過去のシナムアルデヒド誘導体 **1** を用いた研究では、 α -臭素化されたアルデヒド **D** は単離できなかった(Figure 3) [9]。今回、 α -臭素化ケトン **syn-5a** および **syn-5b** が少量単離できたことは、BrCCl₃ からラジカル中間体への臭素原子の移動を伴う臭素化経路の直接的な証拠となる重要な結果である。

Table 1. Methoxyhydroxylation of α,β -unsaturated ketones.^a



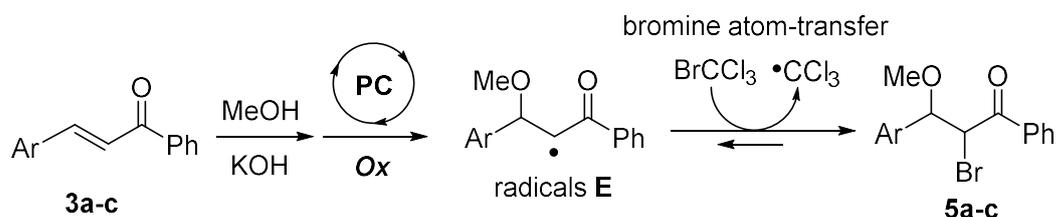
Entry	Substrate	R ¹	R ²	Time (h)	Product (% yield) ^d
1 ^b	3a	Ph	Ph	5	4a (45) ^e , syn-5a (4)
2 ^b	3b	4-F-C ₆ H ₄	Ph	5	4b (53) ^e , syn-5b (9)
3 ^b	3c	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	5	4c (75) ^e
4 ^b	3d	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	5	complex mixture
5 ^c	3e	EtO ₂ C	Ph	19	6 (21)

^a In the presence of rhodamine 6G (5 mol%), the reactions of **3a-e** were carried out with BrCCl₃ (3 equiv) and KOH (2.5 equiv) in MeOH with white LED light irradiation at rt. ^b Reactions of **3a-d** were run under argon atmosphere containing air (ca. 50 mL). ^c Reaction of **3e** was run under argon atmosphere in the absence of air. ^d Based on isolated yields. ^e **4a-c** were obtained as a mixture of diastereomers (*anti:syn* = ca. 6:4).

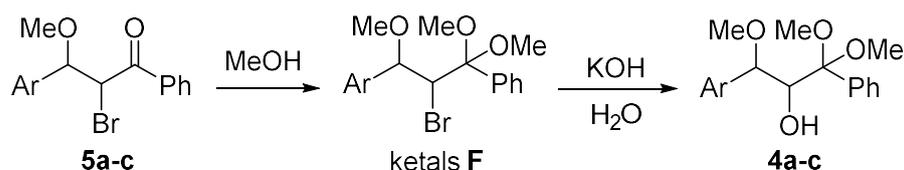
芳香族ケトン **3a-c** ($R^2 = \text{Ph}$)とは対照的に、脂肪族ケトン **3d** ($R^2 = \text{Me}$)のメトキシヒドロキシ化反応は効果的に進行しなかった(entry 4)。次に、ケトン構造とエステル基を持つ基質 **3e** の反応を検討したが、空気を含むアルゴン存在下では、目的のメトキシヒドロキシ化物が得られなかったため、空気を含まない完全なアルゴン雰囲気下で **3e** の酸化を行った(entry 5)。その結果、溶媒のメタノールとのエステル交換を伴う予想外の酸化生成物 **6** が収率 21%で得られた。なお、生成物 **6** の ^1H NMR および ^{13}C NMR データは、文献に報告されている同一化合物の NMR データと一致した[15]。

Methoxyhydroxylation

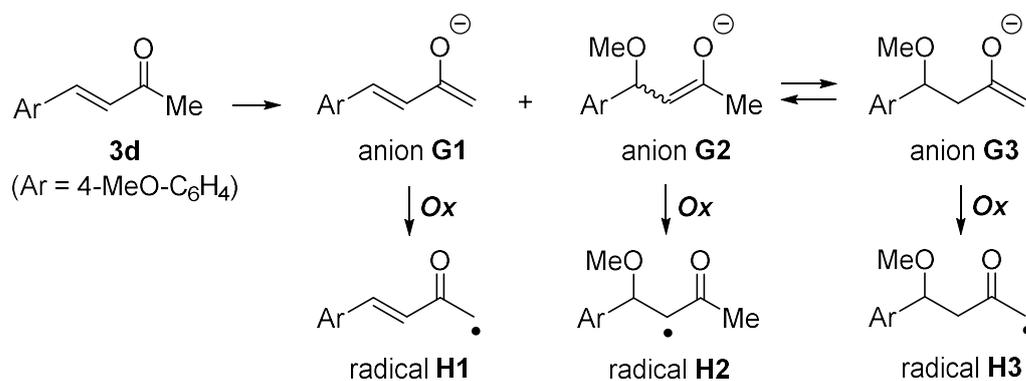
Step 1: Generation of brominated intermediates



Step 2: Ketal formation and substitution



Non-selective generation of radicals from 3d



Generation of 6 from 3e

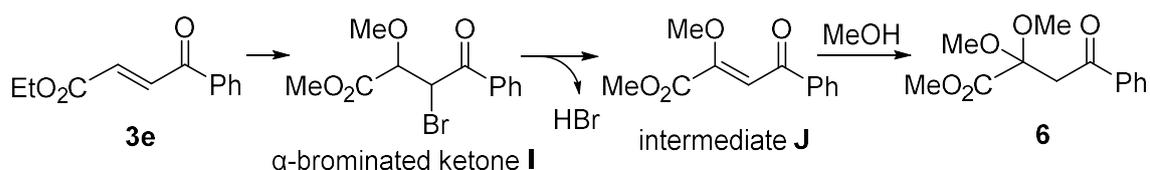


Figure 5. Possible reaction pathways.

以上の結果をもとに、考えられる反応機構を示した(Figure 5)。空気が存在する条件下では、分子状酸素 O_2 によるラジカル中間体の補足経路(Path 1)も考えられるが、 $BrCCl_3$ によるラジカル中間体への臭素化(Path 2)も重要な反応経路であると考えられる。ここでは、反応機構として、 α -臭素化ケトン **5a-c** を経由する経路を考える。はじめに、 $MeOH$ が α,β -不飽和ケトン **3a-c** にマイケル付加した後、マイケル付加体のアニオンが光触媒によって酸化され、ラジカル **E** が生成する。続いて、 $BrCCl_3$ からラジカル **E** に臭素原子が移動し、 α -臭素化ケトン **5a-c** が生成する(Step 1)。最終生成物であるメトキシヒドロキシ化体 **4a-c** は、必ずケタール構造を持つことから、 α -臭素化ケトン **5a-c** から生成物 **4a-c** への変換は、 α -臭素化ケトン **5a-c** がケタール **F** になった後、 OH^- による求核置換反応によって達成されたと考えている(Step 2)。

シンナムアルデヒド誘導体 **1** の場合、アセタールの形成が速いため、すぐに α -臭素化アルデヒド **D** はアセタールになり、 α -臭素化アルデヒド **D** は単離できなかったのでは無いかと考えている(Figure 3)。一方、 α,β -不飽和ケトン **3a-d** の酸化反応では、ケタール生成反応の速度が少し遅いため、重要な中間体である α -臭素化ケトン *syn-5a* および *syn-5b* が少量単離できたのではないかと考えている。

脂肪族ケトン **3d** ($R^2=Me$) のメトキシヒドロキシ化反応は、メチル基の酸性 α -水素の競合的な脱プロトン化により、反応が複雑になったと考えている(Table 1, Entry 4)。例えば、脂肪族ケトン **3d** からはアニオン **G1-G3** が生成して、ラジカル **H1-H3** が非選択的に生成することが考えられる。

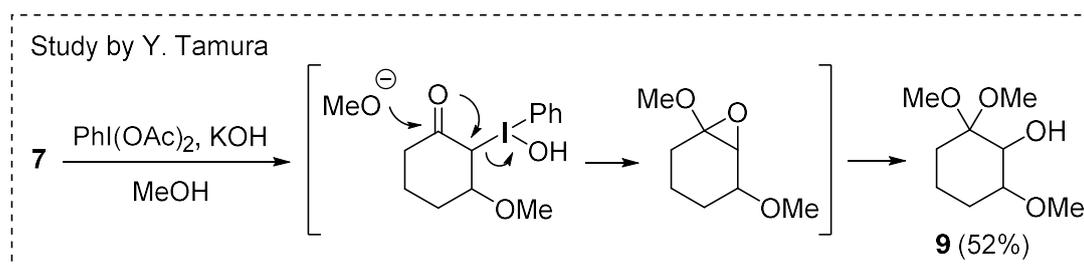
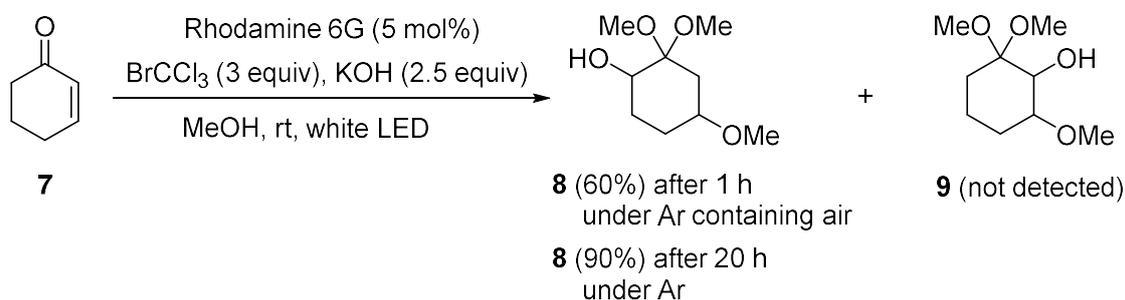
基質 **3e** からケタール **6** への予想外の変換も、 $BrCCl_3$ によるラジカル中間体の臭素化を経て進行したと考えられる。メトキシヒドロキシ化反応と同じように、 α -臭素化ケトン **I** が生成した後、 HBr が脱離して中間体 **J** となり、 $MeOH$ が中間体 **J** にマイケル付加することでケタール **6** が得られたと推測できる。

第二節 α,β -不飽和ケトン類の酸化的変換反応

次に、鎖状の脂肪族ケトン **3d** との比較として、環状の脂肪族ケトン **7** のメトキシヒドロキシ化反応を検討した(Scheme 1)。驚くべきことに、シクロヘキサ-2-エン-1-オン**7**のメトキシヒドロキシ化反応は位置選択的に進行し、予想された化合物 **9** を生成することなく、予想外の位置異性体 **8** を良好な収率で与えた。位置異性体 **8** の構造は、 $HMQC$ と $HMBC$ を測定する NMR 実験により確認した[12]。面白いことに、空気を含まない完全なアルゴン雰囲気下で反応時間を 20 時間に延ばすと、生成物 **8** の収率が向上し、収率 90%で得られた。化合物 **9** は、フェニルヨウ素(III)ジアセテート (ヨードベンゼンジアセテート) を使用した環状不飽和ケトン **7** の酸化反応から得られることが、田村らから報告されている[16]。従って、光触媒による酸化反応は、超原子価ヨウ素酸化反応と異なる生成物を与えることがあり、相補的な役割をする場合があることが分かった。

この酸化反応の位置選択性を理解するために、エノラートとラジカルの安定性を計算した(Figure 6) [12]。その結果、ラジカル **N** がラジカル **M** よりも安定であり、安定なラジカル **N** の臭素化により、生成物 **8** が得られたことが分かった。さらに、アニオン **K** はアニオン **L** より

安定なことも分かり、不安定で反応性の高いアニオン **L** から、安定なラジカル **N** への酸化反応は、エネルギー的に進行しやすい経路だと推測された。



Scheme 1. Alkoxyhydroxylation of cyclohex-2-en-1-one **7**.

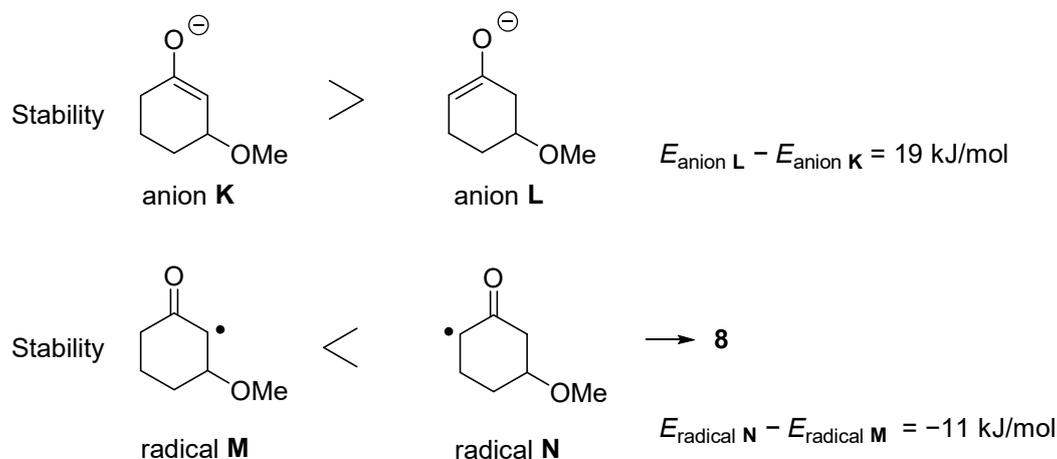
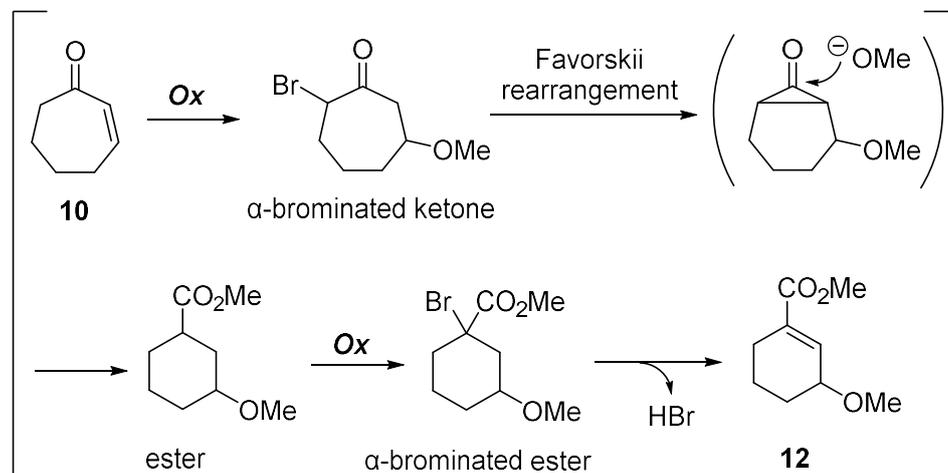
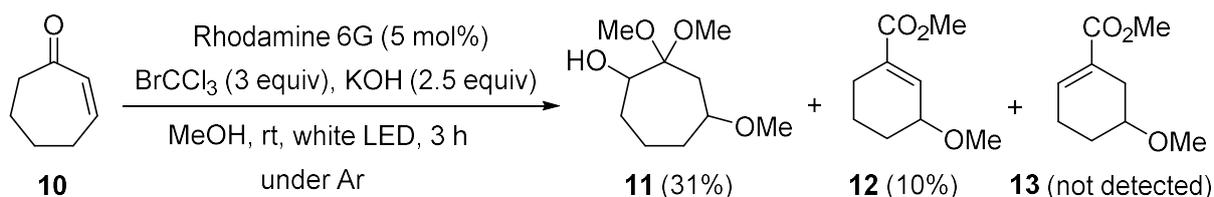


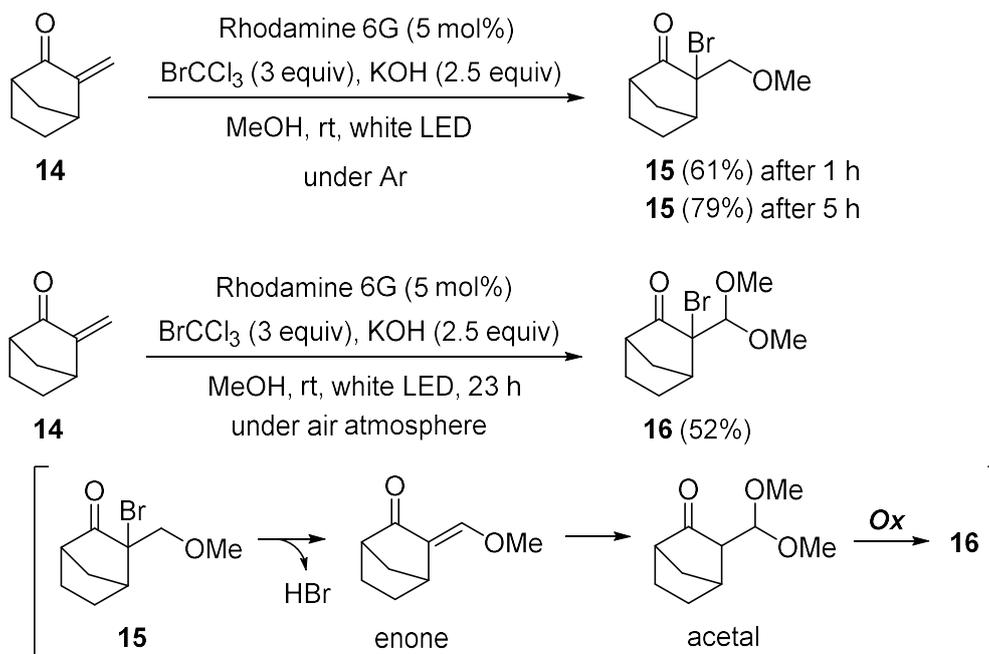
Figure 6. Stability of anions and radicals by relative energy.

環状不飽和ケトン **7** のメトキシヒドロキシ化反応は、アルゴン雰囲気下で効率的に進行したことから、次に、環状不飽和ケトン **10** の反応もアルゴン雰囲気下で検討した(Scheme 2)。面白いことに、31%の収率でメトキシヒドロキシ化体 **11** が得られたと共に、6員環生成物 **12** も 10%の収率で得られた。6員環生成物 **12** は、既知化合物である異性体 **13** とは異なる化合物であり[17]、本反応では異性体 **13** は単離されなかった。6員環生成物 **12** は、ケトン **10** の α -臭素化ケトンへの酸化、それに続く α -臭素化ケトンの Favorskii 転位、さらに、エステルの α -臭素化エステルへの酸化を経て、生成したと考えている。



Scheme 2. Oxidative transformation of other cyclic ketones **11** and **13**.

本反応の理解を深めるため、アルゴン雰囲気下で、 α,β -不飽和ケトン**14**の酸化反応を調べた(Scheme 3)。興味深いことに、対応するメトキシヒドロキシ化体を生成することなく、 α -臭素化ケトン**15**が選択的に得られた。著者らは、臭素原子の OH^- による置換反応には、先にケタールを形成する必要があると考えている(Figure 5)。この反応では、ケタールの生成が完



Scheme 3. Oxidative transformation of α,β -unsaturated carbonyl compounds.

全に抑制されたため、臭素化段階で反応が停止し、 α -臭素化ケトン **15** が選択的に生成したと考えている。そこで、ケトン **14** の酸化をアルゴンが存在しない空気存在下でも検討した。この場合にも、メトキシヒドロキシ化体は生成することなく、新たに生成物 **16** が収率 52% で得られた。生成物 **16** は、 α -臭素化ケトン **15** からの HBr の脱離、エノンへの MeOH のマイケル付加、アセタールの酸化的臭素化を経て生成したと考えられる。

第二章 エオシン Y を用いたアルデヒド類の酸化的エステル化反応

近年、*N*-ヘテロサイクリックカルベン(NHC)は、Breslow 中間体の形成を介して、アルデヒドの C-H 結合を活性化する新しい触媒として大きな発展を遂げた[18]。2012 年、DiRocco と Rovis は、NHC 触媒と Ru 光触媒の協同作用を活用したアルデヒド類の酸化的エステル化反応を報告した[19]。

著者の研究室でも、NHC 触媒と有機光触媒 rhodamine 6G の協同作用に基づくシナナムアルデヒド誘導体 **1** の酸化的エステル化を開発した(Figure 7) [9]。本反応において、アルデヒド **1** は、NHC 前駆体のトリアゾリウム **17** と反応し、電子豊富な Breslow 中間体に変換される。電子豊富な Breslow 中間体は、酸化作用を持つ光触媒の活性種によって酸化される。また、共酸化剤 BrCCl₃ は、還元性を持つ光触媒の活性種に対するクエンチャーとして働き、光触媒サイクルが回転していると考えている。

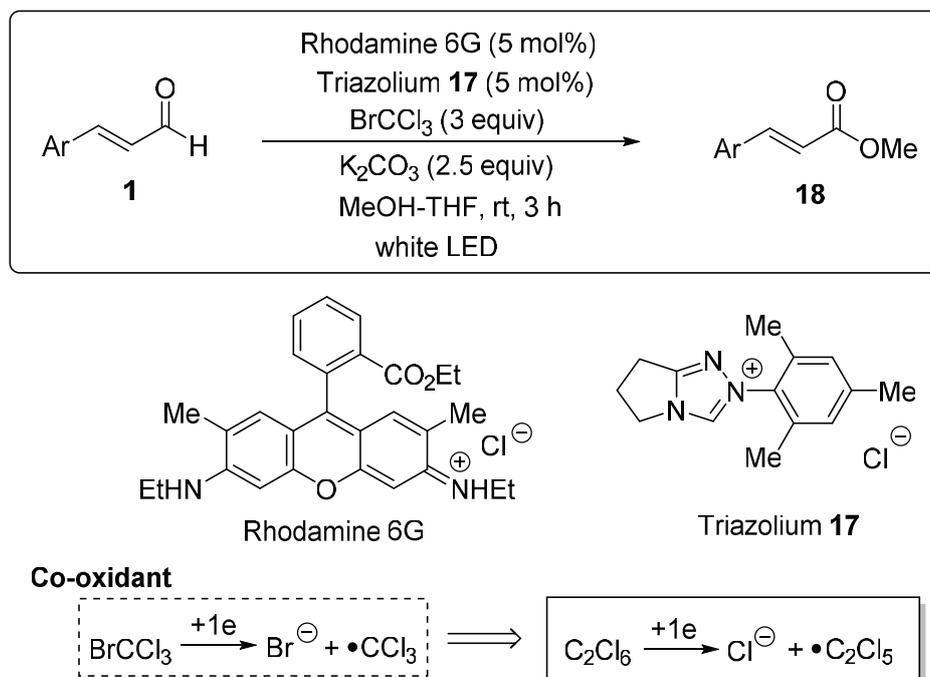


Figure 7. Cooperative organocatalysis using NHC and rhodamine 6G.

最近、光触媒非存在下で、ヘキサクロロエタン C₂Cl₆ のような穏やかな酸化剤を用いても、Breslow 中間体の酸化が達成できることが報告された[20]。そこで、著者は、NHC 触媒と有機光触媒を用いる酸化的エステル化反応において、共酸化剤を BrCCl₃ から C₂Cl₆ に変更することに興味を持った。すなわち、C₂Cl₆ を用いれば、Breslow 中間体の酸化過程が C₂Cl₆ と光触媒との両方で促進できるのではないかと考え(Figure 8)、共酸化剤に、BrCCl₃ に加え、C₂Cl₆ を用いた酸化的エステル化反応を検討した[21]。

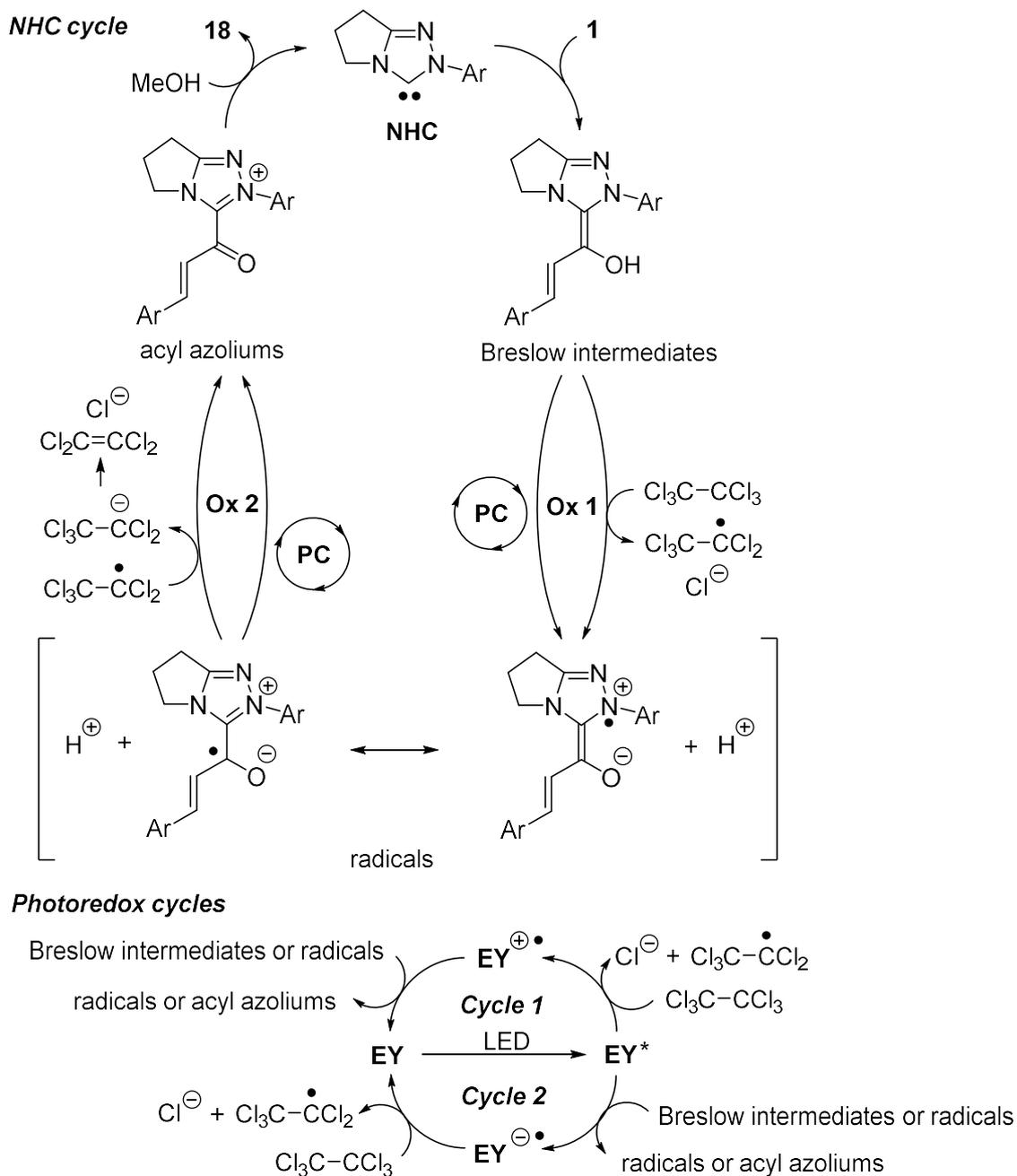
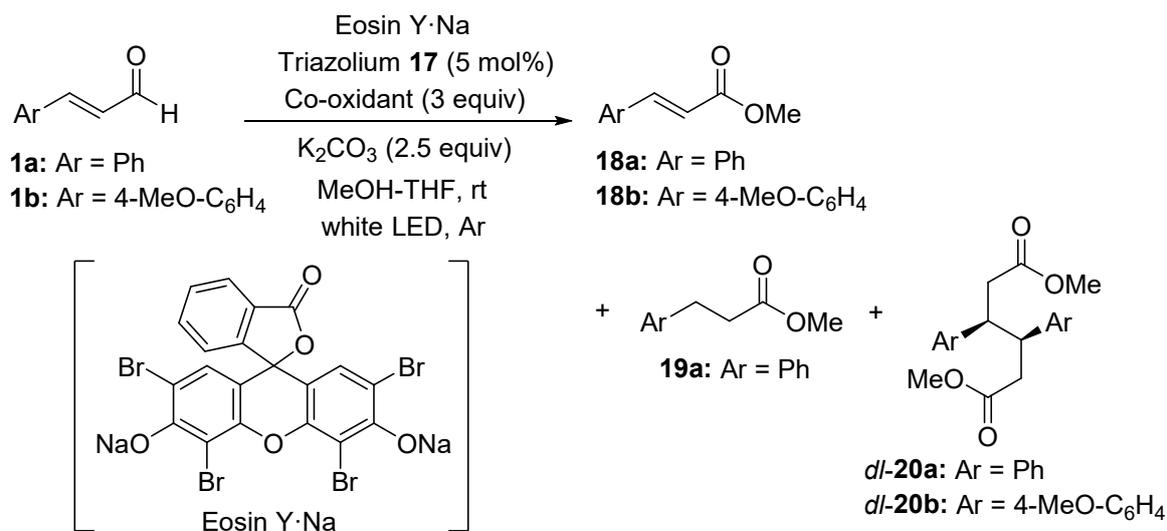


Figure 8. Possible catalytic cycles for oxidative esterification using C_2Cl_6 .

第一節 酸化的エステル化反応における共酸化剤の効果

酸化的エステル化反応における C_2Cl_6 の働きを評価するために、 C_2Cl_6 と $BrCCl_3$ を共酸化剤に用いて、シンナムアルデヒド類 **1a** および **1b** とメタノールとの反応を検討した (Table 2)。以前の研究で、シンナムアルデヒド誘導体の酸化的エステル化反応には、光触媒として rhodamine 6G や eosin Y·Na を用いるのが効果的であった [9]。今回の研究では、安定な eosin Y·Na を使用し、反応条件も以前の研究で最適化された光触媒条件を用いた [9]。

Table 2. NHC-catalyzed reaction of cinnamaldehyde derivatives **1a** and **1b** with methanol. ^a



Entry	Substrate	Eosin Y·Na	Co-oxidant	Time (h)	Product (% yield)
1	1a	none	none	2	18a (7), 19a (25)
2 ^b	1a	none	C ₂ Cl ₆	2	18a (54), 19a (9)
3 ^c	1a	5 mol%	C ₂ Cl ₆	3	18a (63), <i>dl</i> - 20a (25)
4 ^c	1b	5 mol%	C ₂ Cl ₆	3	18b (70), <i>dl</i> - 20b (26)
5 ^c	1a	5 mol%	BrCCl ₃	3	18a (70)
6 ^c	1b	5 mol%	BrCCl ₃	3	18b (96)

^a In the presence of triazolium **17** (5 mol%) and K₂CO₃ (2.5 equiv), all reactions of **1a** or **1b** were carried out in MeOH-THF (1:1, v/v) with white LED light irradiation under argon atmosphere at rt. ^b C₂Cl₆ (3 equiv) was used. ^c C₂Cl₆ or BrCCl₃ (3 equiv) was used in the presence of eosin Y·Na (5 mol%).

最初に、eosin Y·Na と共酸化剤を用いない非酸化条件下で、アルデヒド **1a** の反応を行った (entry 1)。その結果、飽和エステル **19a** が主生成物として得られた。酸化剤を用いない場合、 α,β -不飽和アルデヒドのエステル化反応は、C=C 結合の還元を伴う酸化・還元を経由して進行し、飽和エステルを与えることが知られており [23]、その結果と一致した。驚いたことに、目的の酸化的エステル体 **18a** も収率 7% で得られたことから、シナムアルデヒド **1a** のホルミル基または C=C 結合が、酸化的エステル化の弱い共酸化剤として作用した可能性がある。C₂Cl₆ の働きを評価するために、eosin Y·Na の非存在下、C₂Cl₆ (3 当量) を用いて反応を行った (entry 2)。C₂Cl₆ を使用すると、酸化的エステル化反応が促進され、目的の酸化的エステル体 **18a** が収率 54% で得られたが、少量の飽和エステル **19a** も生成した。次に、eosin Y·Na (5 mol%) と C₂Cl₆ (3 当量) を用いる光触媒条件下で、酸化的エステル化反応を検討した (entry 3)。期待通りに、飽和エステル **19a** の生成は抑制され、酸化的エステル体 **18a** が収率 63% で得られたが、新たに、二量体 *dl*-**20a** が、単一の異性体として 25% の収率で生成した。なお、*dl*-**20a** の立体構造は、報告されている *dl* 異性体およびメソ異性体の ¹H および ¹³C NMR データと比較

することにより、*dl* 異性体であると決定した[22a,b]。さらに、光触媒条件下で、アルデヒド **1b** の酸化的エステル化反応を検討したところ、酸化的エステル体 **18b** が収率 70%で得られ、二量体 *dl*-**20b** も 26%の収率で生成した(entry 4)。*dl*-**20b** の立体も、報告されている ¹H および ¹³C NMR データから、*dl* 異性体であると決定した[22c,d]。

飽和エステル **19a** と二量体 *dl*-**20a** が得られる反応経路を示す(Figure 9)。これらの生成は、Breslow 中間体の形成から始まる。飽和エステル **19a** は、ホモエノラートのプロトン化と、それに続くアゾリウム **Q** と MeOH の反応によって生成する。一方、二量体 *dl*-**20a** は、エノラート **T** を経由して生成したと考えられる。二量体 *dl*-**20a** は、eosin Y·Na の非存在下では、生成しなかったことから(entries 1 and 2)、ホモエノラートのシナムアルデヒド **1a** へのマイケル付加は重要な経路ではないと考え、eosin Y·Na が関与するラジカル反応機構を考えた。すなわち、エノラート **T** は、Breslow 中間体のラジカル **R** への酸化、ラジカル **R** のシナムアルデヒド **1a** への付加、ラジカル **S** の光触媒による還元を経由して生成したと考えた。

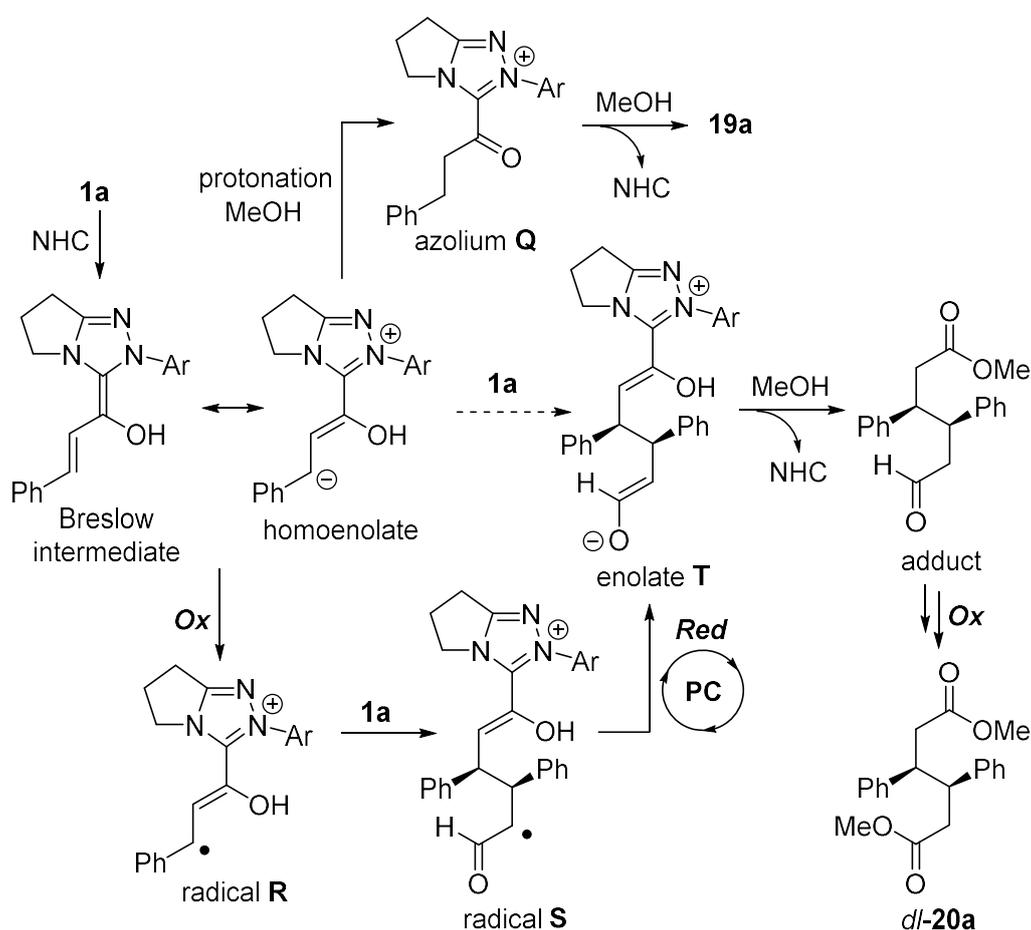


Figure 9. Possible pathways leading to **19a** and *dl*-**20a**.

共酸化剤を C_2Cl_6 から $BrCCl_3$ に変更すると、二量体 *dl*-**20a** および *dl*-**20b** の形成が抑制された(entries 5 and 6 in Table 2)。アルデヒド **1a** の反応を、eosin Y·Na (5 mol%) と $BrCCl_3$ (3 当量) を用いる光触媒条件下で行うと、目的の酸化的エステル体 **18a** が収率 70%で選択的に得ら

れた(entry 5)。同様に、酸化的エステル体 **18b** は 96% の収率で得られた(entry 6)。シンナムアルデヒド類 **1a** および **1b** の酸化的エステル化反応に対する BrCCl_3 の特別な効果を説明するために、ラジカル中間体を BrCCl_3 で捕捉する反応機構を考えた(Figure 10)。 C_2Cl_6 を用いた場合、ラジカル **R** はシンナムアルデヒド **1a** に付加して二量体 **dl-20a** を与えるが(Figure 9)、 BrCCl_3 を用いると、ラジカル **R** は BrCCl_3 と反応して β -臭素化中間体となると考えた(Figure 10)。続いて、 β -臭素化中間体から HBr が脱離すると、アシルアゾリウムになり、アシルアゾリウムと MeOH と反応して、目的の生成物 **18a** および **18b** が得られる。

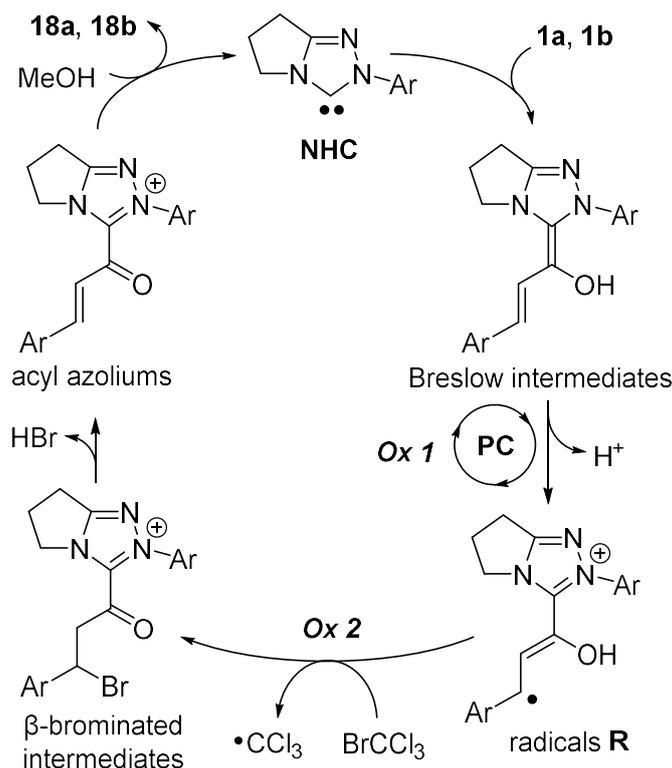
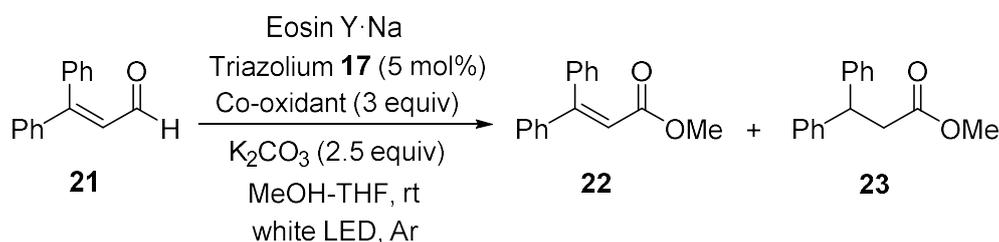


Figure 10. Possible mechanism for the reaction using BrCCl_3 .

シンナムアルデヒド類 **1a** および **1b** の酸化的エステル化反応では、ラジカル中間体 **R** が反応するため、 C_2Cl_6 の働きを評価するのが困難であった。そこで、立体障害の大きな基質を用いて、ラジカル中間体の反応を抑制することを考えた。立体障害の大きな基質として、3,3-ジフェニルアクリルアルデヒド **21** を選び、酸化的エステル化反応を検討した(Table 3)。最初に、 $\text{eosin Y}\cdot\text{Na}$ と共酸化剤を用いない非酸化条件下で、アルデヒド **21** の反応を行った(entry 1)。その結果、酸化的エステル体 **22** と飽和エステル **23** の混合物が、4 : 6 の比率で合計収率が 68% で得られた。酸化的エステル体 **22** と飽和エステル **23** は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーや分取 TLC では分離できなかった。次に、 $\text{eosin Y}\cdot\text{Na}$ の非存在下で、 C_2Cl_6 (3 当量) を用いて反応を行った(entry 2)。 C_2Cl_6 を使用すると、酸化的エステル化反応が促進され、目的の酸化的エステル体 **22** の比率が大幅に向上したが、少量の飽和エステル **23** も生成した。出発物質 **21** も 15% の収率で回収されたが、期待通り、立体障害の大きな基質 **21** を使用する

と、ラジカル中間体が関与する二量化反応は抑制された。さらに、eosin Y·Na (5 mol%)と C₂Cl₆ (3 当量)を用いる光触媒条件下で反応を行うと、目的の酸化的エステル体 **22** が収率 94%で選択的に得られた。一方、eosin Y·Na (5 mol%)と BrCCl₃ (3 当量)を用いると、酸化的エステル体 **22** の収率が大きく低下し、76%の収率で出発物質 **21** が回収された(entry 4)。この結果は、基質 **21** を用いると、BrCCl₃によるラジカル中間体の臭素化反応が抑制され、Figure 10 に示した経路で反応が進行しなかったことを示唆している。すなわち、基質 **21** から生成するラジカル中間体は、2つのフェニル基によって共鳴安定化された立体障害の大きなラジカルであるために反応性が低く、BrCCl₃と反応できなかったと考えられる。

Table 3. NHC-catalyzed reaction of 3,3-diphenylacrylaldehyde **21** with methanol. ^a

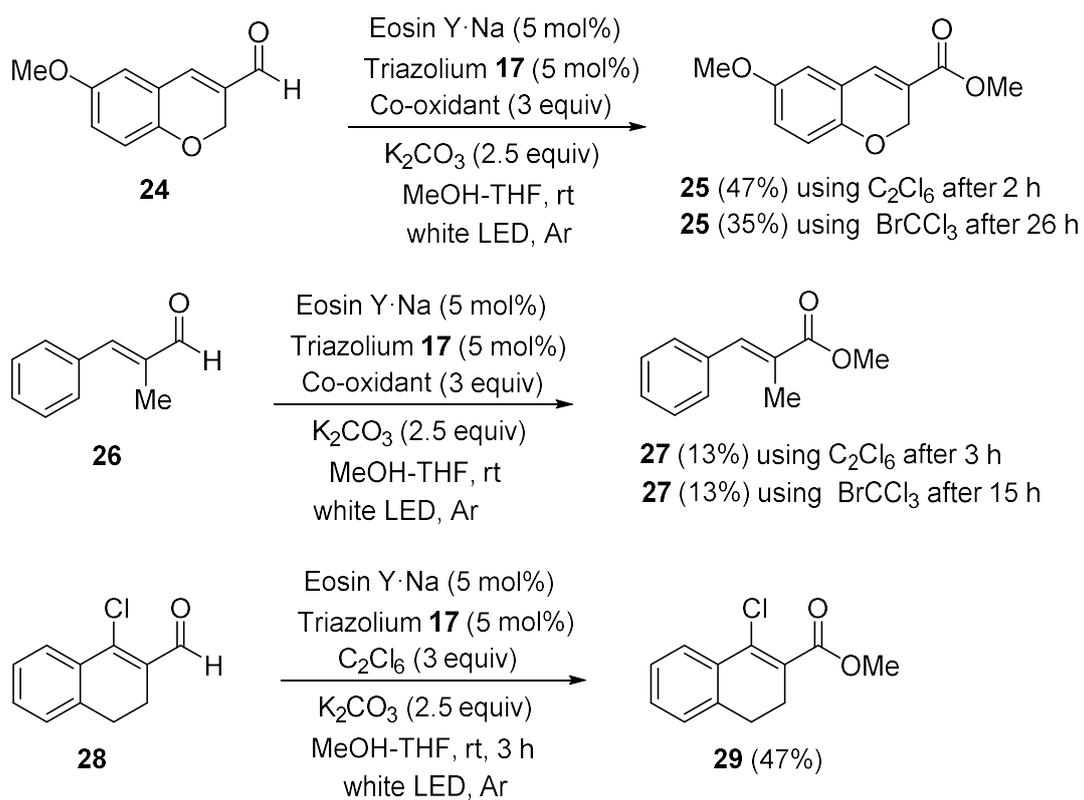


Entry	Eosin Y·Na	Co-oxidant	Time (h)	Product (% yield; ratio)
1	none	none	3	a mixture of 22 and 23 (68; ca 4:6)
2 ^b	none	C ₂ Cl ₆	3	a mixture of 22 and 23 (81; ca 20:1) ^d
3 ^c	5 mol%	C ₂ Cl ₆	3	22 (94)
4 ^c	5 mol%	BrCCl ₃	15	22 (12) ^e

^a In the presence of triazolium **17** (5 mol%) and K₂CO₃ (2.5 equiv), all reactions of **21** were carried out in MeOH-THF (1:1, v/v) with white LED light irradiation under argon atmosphere at rt. ^b C₂Cl₆ (3 equiv) was used. ^c C₂Cl₆ or BrCCl₃ (3 equiv) was used in the presence of eosin Y·Na (5 mol%). ^d The starting material **21** was recovered in 15% yield. ^e The starting material **21** was recovered in 76% yield.

第二節 α,β-不飽和アルデヒド類の酸化的エステル化反応

酸化的エステル化反応に対する eosin Y·Na (5 mol%)と C₂Cl₆ (3 当量)を用いる光触媒条件の可能性を調べるために、いくつかの α,β-不飽和アルデヒド類の反応を検討した(Scheme 4)。eosin Y·Na (5 mol%)と C₂Cl₆ (3 当量)を用いて、ベンゾピラン誘導体 **24** の反応を 2 時間行うと、酸化的エステル体 **25** が収率 47%で得られた。一方、BrCCl₃を用いると、26 時間反応を行っても、酸化的エステル体 **25** の収率は 35%であった。シンナムアルデヒドの α 位にメチル基を導入した基質 **26** を用いると、酸化的エステル化反応は効果的に進行しなかった。C₂Cl₆と BrCCl₃を使用したいずれの条件下でも、酸化的エステル体 **27** の収率は 13%であった。さらに、β 位が塩素化された基質 **28** の反応でも、酸化的エステル化が進行し、β 位が塩素化されたエステル **29** が生成した。



Scheme 4. NHC-catalyzed reaction of several α,β -unsaturated aldehydes.

結論

著者は、穏やかで環境に優しい触媒的ラジカル酸化反応の開発を目指し、有機光触媒である rhodamine 6G や eosin Y·Na を用いた可視光誘起光触媒条件下での α,β -不飽和カルボニル化合物の酸化反応を検討した。

有機光触媒として rhodamine 6G を使用した α,β -不飽和ケトンの酸化変換では、メトキシヒドロキシ化反応が進行し、メトキシヒドロキシ化されたケタールが得られた。また、いくつかの α,β -不飽和ケトンの酸化変換では、メトキシヒドロキシ化体ではなく、ブロモメトキシ化体が生成することがわかった。これらの結果から、共酸化剤 BrCCl_3 からラジカル中間体への臭素原子移動を伴う臭素化が重要な反応経路であることが判明した。

NHC 触媒と eosin Y·Na 光触媒の協力作用に基づく α,β -不飽和アルデヒドの酸化エステル化では、Breslow 中間体に対する酸化力を有するヘキサクロエタン C_2Cl_6 を単独で使用する条件よりも、共酸化剤 C_2Cl_6 と eosin Y·Na を使用する光触媒条件の方が、酸化エステル化反応に効果的であることを示した。

謝辞

本研究に際して、終始、ご指導を賜りました宮部豪人教授、吉岡英斗准教授に心より感謝いたします。有益なご助言とご指導を頂きました甲谷繁教授、川島祥助教に心より感謝いたします。

実験に際し、ご協力頂きました久保あかね学士、鱈部日夏李学士、本谷有稀奈学士、初瀬康希学士、大野美貴学士、清水伶美学士、渡部楓佳学士、宮崎佑喜氏、塩野梨乃氏等、研究室内の共同研究者の方々に感謝いたします。

Experimental Section

General. Infrared spectra were measured on a JASCO FT/IR-4100. ¹H-NMR spectra were measured on a JEOL ECX-400 PSK (400 MHz) with CDCl₃ as an internal standard (7.26 ppm). ¹³C-NMR spectra were measured on a JEOL ECX-400 PSK (100 MHz) with CDCl₃ as an internal standard (77.0 ppm). ¹⁹F-NMR spectra were measured on a JEOL ECX-400 PSK (376 MHz) with C₆F₆ as an internal standard (−162.2 ppm). High-resolution mass spectra were recorded on a time-of-flight (TOF) mass spectrometer by use of microTOF-Q LC/ESI-TOF (Bruker Daltonics) and LCMSTM-9030 LC/ESI(APCI)-TOF (Shimadzu) mass spectrometers. For silica gel column chromatography, SiliCycle Inc. SiliaFlash F60 was used. Preparative TLC separations were carried out on precoated silica gel plates (E. Merck 60F₂₅₄).

第一章の実験

下記の実験操作および化合物データは、先に原著論文でも報告しており、原著論文の記載内容を改変して転記した[12]。

Typical procedure A for methoxyhydroxylation under argon atmosphere containing air: A 50 mL round-bottom flask was equipped with crashed KOH (140 mg, 2.5 mmol), undegassing MeOH (10 mL), **3a-c** (1.0 mmol), bromotrichloromethane (296 μL, 3.0 mmol) and rhodamine 6G (24 mg, 0.050 mmol) at room temperature. After the flask was capped with argon-balloon, the stirring reaction mixture was irradiated with white LED lamp (1000 lm) at room temperature. After being stirred for 5 hours, the reaction mixture was filtrated with folded filter paper which was then washed with MeOH several times. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 1:30–1:3) afforded the methoxyhydroxylated products **4a-c** as a mixture of *anti/syn*-isomers and α-brominated ketones **5a-b**. The ratio of **4a-c** was determined by ¹H NMR analysis of the mixture. In the case of **4a-c**, second purification of the mixture by preparative TLC afforded the isolated isomers.

1,1,3-Trimethoxy-1,3-diphenylpropan-2-ol (4a) Following typical procedure A, the reaction of **3a** was carried out. First purification by flash silica gel column chromatography afforded the product **4a** (135 mg, 45%) as a mixture of ca. 6:4 *anti/syn*-isomers and products **5a** (13 mg, 4%). The *anti/syn*-isomers was separated by second purification by preparative TLC (chloroform, 2-fold development). **Anti-isomer** (Major isomer having the higher polarity): Colorless oil. IR (KBr) 3491 (br), 2940, 1493, 1451 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (2H, dt, *J* = 6.9, 1.4 Hz), 7.42-7.33 (3H, m), 7.31-7.15 (3H, m), 7.20 (2H, br dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz), 4.19 (1H, dd, *J* = 6.9, 2.3 Hz), 3.69 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 3.29 (3H, s), 3.23 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.38 (1H, br d, *J* = 2.3 Hz). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.8, 137.8, 128.4, 128.1, 127.9 (3C), 127.8, 102.9, 83.2, 76.5, 56.1, 49.7, 49.6. HRMS (ESI⁺/TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₈H₂₂O₄Na: 325.1410, Found: 325.1410.

Syn-isomer (Minor isomer having the lower polarity): Colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

7.56 (2H, dt, $J = 6.9, 1.6$ Hz), 7.41-7.25 (8H, m), 4.15 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 3.99 (1H, dd, $J = 7.8, 2.3$ Hz), 3.29 (3H, s), 3.21 (3H, s), 2.90 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 2.82 (3H, s). HRMS (ESI⁺/TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₈H₂₂O₄Na: 325.1410, Found: 325.1409. During NMR measurement, *syn*-isomer of **4a** was gradually deketalized to give 2-hydroxy-3-methoxy-1,3-diphenylpropan-1-one and methanol in NMR measuring tube. **Syn-2-hydroxy-3-methoxy-1,3-diphenylpropan-1-one**: Colorless oil. IR (KBr) 3473 (br), 2930, 1598, 1450, 1263 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (2H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.62 (1H, tt, $J = 7.6, 1.4$ Hz), 7.51 (2H, br t, $J = 7.6$ Hz), 7.37-7.28 (5H, m), 5.17 (1H, br d, $J = 3.2$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 3.78 (1H, br s), 3.11 (3H, s). The peak of methanol (2 equiv) was observed at δ 3.49 (6H, s). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.3, 137.2, 134.7, 133.7, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 127.4, 84.2, 79.6, 57.3. The peak of methanol was observed at δ 50.9. HRMS (ESI⁺/TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₆H₁₆O₃Na: 279.0992, Found: 279.0992.

2-Bromo-3-methoxy-1,3-diphenylpropan-1-one (syn-5a): Colorless oil. IR (KBr) 2931, 1689, 1596, 1449 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (2H, br dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz), 7.62 (1H, m), 7.53-7.39 (7H, m), 5.14 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 3.20 (3H, s). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.1, 137.7, 133.8, 130.3, 128.8 (2C), 128.5, 128.3, 128.2, 83.2, 57.7, 47.1. HRMS (ESI⁺/TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₆H₁₅⁷⁹BrO₂Na: 341.0148, Found: 341.0156; [M + Na]⁺ Calcd for C₁₆H₁₅⁸¹BrO₂Na: 343.0129, Found: 343.0138.

3-(4-Fluorophenyl)-1,1,3-trimethoxy-1-phenylpropan-2-ol (4b) Following typical procedure A, the reaction of **3b** was carried out. First purification by flash silica gel column chromatography afforded the product **4b** (171 mg, 53%) as a mixture of ca. 6:4 *anti/syn*-isomers and products **5b** (31 mg, 9%). The *anti/syn*-isomers was almost separated by second purification by preparative TLC (chloroform, 2-fold development). **Anti-isomer** (Major isomer having the higher polarity): Colorless oil. IR (KBr) 3485 (br), 2927, 1604, 1508, 1224 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (2H, m), 7.32-7.27 (3H, m), 7.19 (2H, dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz), 7.07 (2H, m), 4.16 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 3.65 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.29 (3H, s), 3.23 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.37 (1H, br d, $J = 1.8$ Hz). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.6 (d, $J = 247$ Hz), 138.6, 133.6 (d, $J = 3$ Hz), 129.7 (d, $J = 9$ Hz), 128.3, 128.0 (2C), 114.6 (d, $J = 21$ Hz), 102.6, 83.2, 76.2, 56.1, 49.7, 49.6. ¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.1 (1F, s). HRMS (ESI⁺/TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₈H₂₁FO₄Na: 343.1316, Found: 343.1316. **Syn-isomer** (Minor isomer having the lower polarity): Colorless oil. IR (KBr) 3491 (br), 2940, 1493, 1451 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (2H, m), 7.35-7.25 (5H, m), 7.06 (2H, m), 4.13 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 3.99 (1H, dd, $J = 7.8, 2.5$ Hz), 3.26 (3H, s), 3.18 (3H, s), 2.89 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 2.84 (3H, s). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.6 (d, $J = 247$ Hz), 140.1, 133.5, 129.5 (d, $J = 9$ Hz), 128.3, 127.8, 127.1, 114.4 (d, $J = 21$ Hz), 102.4, 79.7, 76.3, 56.0, 49.4, 49.1. ¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.4 (1F, s). HRMS (ESI⁺/TOF) m/z : [M + Na]⁺ Calcd for C₁₈H₂₁FO₄Na: 343.1316, Found: 343.1319.

2-Bromo-3-(4-fluorophenyl)-3-methoxy-1-phenylpropan-1-one (syn-5b): Colorless oil. IR (KBr)

2925, 1689, 1598, 1507 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (2H, m), 7.48-7.39 (5H, m), 7.18 (2H, m), 5.07 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.19 (3H, s). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.6, 166.1 (d, $J = 257$ Hz), 137.6, 132.5 (d, $J = 3$ Hz), 131.6 (d, $J = 10$ Hz), 128.9, 128.4, 128.2, 116.0 (d, $J = 22$ Hz), 83.2, 57.7, 47.1. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -104.3 (1F, s). HRMS (ESI⁺/TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{79}\text{BrFO}_2\text{Na}$: 359.0053, Found: 359.0051; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{81}\text{BrFO}_2\text{Na}$: 361.0035, Found: 361.0030.

1,1,3-Trimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylpropan-2-ol (4c) Following typical procedure A, the reaction of **3c** was carried out. First purification by flash silica gel column chromatography afforded the product **4c** (261 mg, 75%) as a mixture of ca. 6:4 *anti/syn*-isomers. The *anti/syn*-isomers was separated by second purification by preparative TLC (acetone:chloroform = 1:20, 2-fold development). **Anti-isomer** (Major isomer having the higher polarity): Colorless oil. IR (KBr) 3505 (br), 2939, 1611, 1512, 1448 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (2H, br dt, $J = 6.4, 1.6$ Hz), 7.42-7.33 (3H, m), 7.13 (2H, dt, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 6.83 (2H, dt, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 6.9, 1.8$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.64 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.28 (3H, s), 3.24 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.38 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 137.7, 130.6, 129.4, 128.0, 127.8 (2C), 113.3, 102.9, 82.6, 76.4, 55.8, 55.1, 49.7 49.6. HRMS (ESI⁺/TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$: 355.1516, Found: 355.1521. **Syn-isomer** (Minor isomer having the lower polarity): Colorless oil. IR (KBr) 3540 (br), 2939, 1611, 1512, 1247 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (2H, br dt, $J = 6.9, 1.4$ Hz), 7.40-7.30 (3H, m), 7.19 (2H, dt, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 6.85 (2H, dt, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 3.99 (1H, dd, $J = 7.8, 2.7$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.18 (3H, s), 2.93 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 2.80 (3H, s). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 137.7, 132.3, 128.3, 127.9, 127.7, 127.6, 113.6, 102.7, 79.3, 76.6, 55.7, 55.2, 49.4, 49.1. HRMS (ESI⁺/TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$: 355.1516, Found: 355.1509.

Typical procedure B for oxidation under argon atmosphere: Under argon atmosphere, to flask containing crashed KOH (140 mg, 2.5 mmol) was added a solution of **3e** (204 mg, 1.0 mmol), bromotrichloromethane (296 μL , 3.0 mmol) and rhodamine 6G (24 mg, 0.050 mmol) in degassing MeOH (10 mL) at room temperature. The stirring reaction mixture was irradiated with white LED lamp (1000 lm) at room temperature. After being stirred for 5 hours, the reaction mixture was filtrated with folded filter paper which was then washed with MeOH several times. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 1:10–1:2) afforded the products **6** (53 mg, 21%).

Methyl 2,2-dimethoxy-4-oxo-4-phenylbutanoate (6): Colorless oil IR (KBr) 2952, 1763, 1743, 1688, 1448, 1208 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (2H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.58 (1H, tt, $J = 7.3, 1.4$ Hz), 7.47 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.31 (6H, s). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 194.9, 168.7, 136.3, 133.5, 128.7, 128.1, 99.9, 52.7, 50.0, 42.2. HRMS (ESI⁺/TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$: 275.0890, Found: 275.0888.

2,2,4-Trimethoxycyclohexan-1-ol (8): Following typical procedure B, the reaction of **7** (96 mg, 1.0 mmol) was carried out for 20 hours. Purification by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 1:6–1:2) afforded the product **8** (171 mg, 90%) as a mixture of ca. 5:1 diastereomers. Since **8** was obtained as ca 5:1 mixture, the presence of diastereomers precluded a comprehensive assignment of all proton and carbon resonances. Colorless oil. IR (KBr) 3474 (br), 2943, 1452 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.72 (5/6H, m), 3.55 (1/6H, dd, $J = 8.2, 3.2$ Hz), 3.41 (3/6H, s), 3.39 (3/6H, s), 3.322 (15/6H, s), 3.318 (15/6H, s), 3.30 (15/6H, s), 3.36-3.30 (9/6H, m), 2.59 (1/6H, d, $J = 3.2$ Hz), 2.22 (5/6H, d, $J = 4.6$ Hz), 2.17 (5/6H, ddd, $J = 13.8, 4.1, 1.8$ Hz), 2.05-1.85 (13/6H, m), 1.60-1.24 (3H, m). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 100.1, 99.3, 81.6, 77.7, 75.9, 72.7, 57.3, 56.3, 50.6, 49.6, 48.6, 35.1, 30.7, 27.7, 27.0, 26.8, 18.4; One carbon peak of minor isomer was missing due to overlapping. HRMS (ESI⁺/TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$: 213.1097, Found: 213.1101.

2,2,4-Trimethoxycycloheptan-1-ol (11). Following typical procedure B, the reaction of **10** (110 mg, 1.0 mmol) was carried out for 3 hours. Purification by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 1:10–1:2) afforded the product **11** (64 mg, 31%) and **12** (17 mg, 10%). Colorless oil. IR (KBr) 3480 (br), 2938, 1456 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.85 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.28 (3H, s), 2.64 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 15.1, 4.3$ Hz), 2.00 (1H, m), 1.82-1.46 (6H, m). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 101.3, 76.8, 73.4, 56.2, 49.1, 48.9, 37.6, 33.0, 30.6, 17.9. HRMS (ESI⁺/TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$: 227.1254, Found: 227.1267.

Methyl 3-methoxycyclohex-1-ene-1-carboxylate (12). Colorless oil. IR (KBr) 2943, 1719, 1437, 1264 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.94 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.41 (3H, s), 2.28-2.24 (2H, m), 1.92-1.78 (2H, m), 1.62-1.51 (2H, m). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.7, 137.6, 132.7, 74.5, 56.3, 51.8, 27.3, 24.3, 19.2. HRMS (ESI⁺/TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$: 193.0835, Found: 193.0835.

3-Bromo-3-(methoxymethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-one (15). Following typical procedure B, the reaction of **14** (122 mg, 1.0 mmol) was carried out for 5 hours. Purification by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 1:20–1:6) afforded the product **15** (183 mg, 79%). Colorless oil. IR (KBr) 2986, 1756, 1452 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.74 (1H, dt, $J = 11.9, 1.4$ Hz), 3.59 (1H, dt, $J = 11.9, 1.4$ Hz), 3.44 (3H, s), 2.95 (1H, br m), 2.76 (1H, br m), 2.33 (1H, br d, $J = 11.0$ Hz), 1.93-1.68 (3H, m), 1.63 (1H, br d, $J = 11.0$ Hz), 1.50 (1H, m). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 210.2, 74.4, 66.3, 59.7, 49.5, 47.8, 36.7, 24.1, 23.3. HRMS (ESI⁺/TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}^{79}\text{BrO}_2\text{Na}$: 254.9991, Found: 254.9994; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}^{81}\text{BrO}_2\text{Na}$: 256.9971, Found: 256.9975.

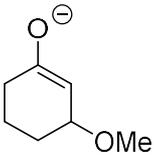
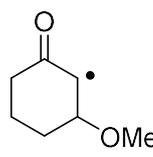
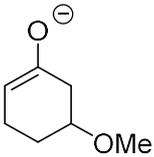
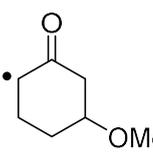
3-Bromo-3-(dimethoxymethyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-one (16): The reaction of **14** (122 mg, 1.0 mmol) was carried out for 23 hours under air atmosphere. Purification by flash silica gel column

chromatography (AcOEt:hexanes = 1:20–1:6) afforded the product **16** (136 mg, 52%). Colorless oil. IR (KBr) 2931, 1759, 1449 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.75 (1H, s), 3.58 (3H, s), 3.48 (3H, s), 2.92 (1H, br m), 2.72 (1H, br m), 2.26–2.20 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.67–1.56 (3H, m). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 209.6, 109.7, 68.1, 59.6, 58.3, 50.4, 47.1, 37.1, 24.3, 23.6. HRMS (ESI⁺/TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}^{79}\text{BrO}_3\text{Na}$: 285.0097, Found: 285.0097; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}^{81}\text{BrO}_3\text{Na}$: 287.0077, Found: 287.0077.

Calculation study

Calculation studies were performed on Density Functional B3LYP 6-311+G** by using Spartan '14 and '18 (WAVEFUNCTION, INC). The energies of anions **K-L** and radicals **N-M** at ground state were calculated (Table 4). These calculation results indicate that anion **K** ($E_{\text{anion}} = 0$ kJ/mol) is stabler than anion **L** ($E_{\text{anion}} = 19$ kJ/mol). In the case of radicals, radical **N** ($E_{\text{radical}} = -11$ kJ/mol) is stabler than radical **M** ($E_{\text{radical}} = 0$ kJ/mol) generated by the oxidation of anion **K**.

Table 4. The energies of anions **K-L** and radicals **N-M** at ground state.

Anion	Energy of equilibrium geometry (kJ/mol)	Radical	Energy of equilibrium geometry (kJ/mol)
 Anion K	-1112705.67	 Radical M	-1112528.66
 Anion L	-1112686.84	 Radical N	-1112539.85

これらのアニオン **K** と **L**、ラジカル **M** と **N** の最適化された安定構造を示した(Figure 11)。安定なアニオン **K** のメトキシ基は、擬アキシアル位の方を向いていたが、対照的に、不安定なアニオン **L** は、立体的に安定な擬エクアトリアル位の方を向いていた。詳細は明らかではないが、アニオン **K** は、擬アキシアル位の C–O 結合とエノラートの C=C 結合との軌道相互作用により安定化されているのかも知れない。また、ラジカルの構造においても同様の傾向が見られた。安定なラジカル **N** は、擬アルキル位にメトキシ基を有する平面構造の sp^2 -混成ラジカルであった。対照的に、不安定なラジカル **M** のメトキシ基は、擬エクアトリアル位の方を向いていた。

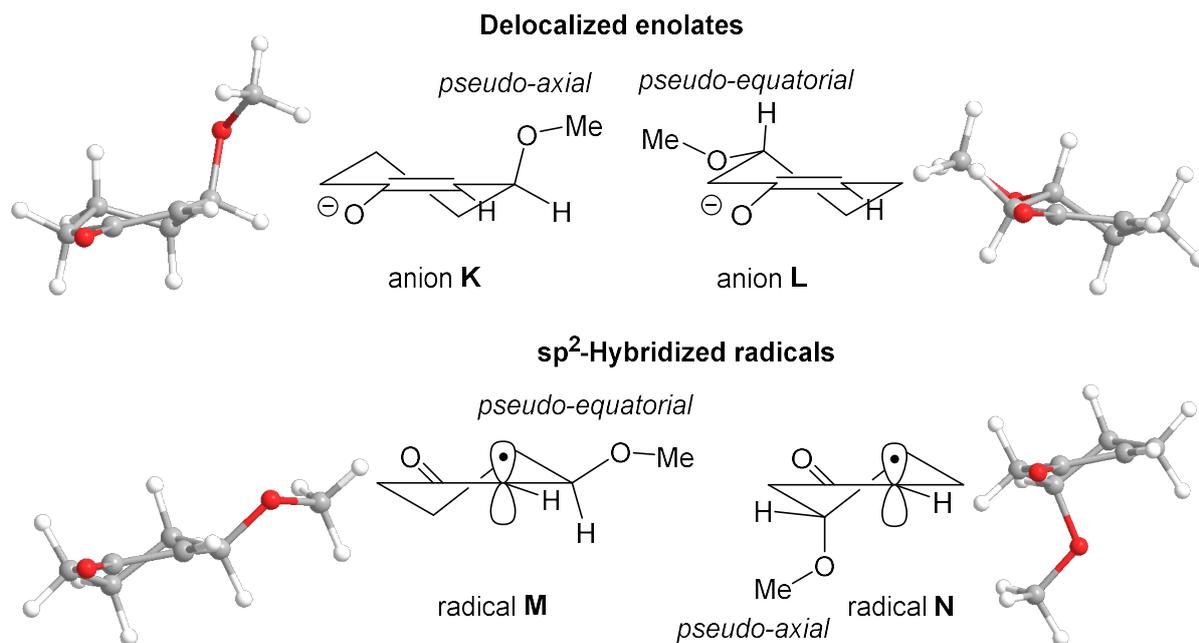


Figure 11. Computational structure of anions and radicals.

第二章の実験

下記の実験操作および化合物データは、先に原著論文でも報告しており、原著論文の記載内容を改変して転記した[21]。

General procedure for oxidative esterification using C_2Cl_6 : A suspension of powdered K_2CO_3 (172 mg, 1.25 mmol) in dehydrated THF-MeOH (1:1 v/v, 5 mL) was degassed using three pump-thaw cycles under argon atmosphere at 0 °C. To this suspension were added aldehyde (0.5 mmol), hexachloroethane (355 mg, 1.5 mmol), triazolium **17** (6.6 mg, 0.025 mmol) and eosin Y·Na (16 mg, 0.025 mmol) at room temperature. The stirring reaction mixture was irradiated with white LED lamp (1000 lm) at room temperature. After being stirred for 2-26 hours, the reaction mixture was filtrated with folded filter paper which was washed with MeOH several times. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash silica gel column chromatography afforded ester.

Methyl cinnamate (18a) Following general procedure, the reaction of **1a** was carried out for 3 hours. Purification by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 0:1–1:1) afforded the products **18a** (51 mg, 63%) and *dl*-**20a** (20 mg, 25%). Colorless crystals. Mp 33-35 °C (hexanes). IR (KBr) 2952, 1719, 1637, 1315, 1278 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.53 (2H, m), 7.39 (3H, m), 6.45 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.81 (3H, s). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 167.4, 144.9, 134.4, 130.3, 128.9, 128.1, 117.8, 51.7. HRMS (ESI⁺/TOF) m/z : $[M + Na]^+$ Calcd for $C_{10}H_{10}O_2Na$: 185.0573, Found: 185.0571.

Dimethyl *dl*-3,4-diphenylhexanedioate (*dl*-20a**)** Colorless oil. IR (KBr) 3030, 2952, 1738, 1437, 1257

cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.12 (6H, m), 6.90-6.86 (4H, m), 3.55 (6H, s), 3.50 (2H, m), 2.74 (2H, dd, *J* = 15.6, 6.0 Hz), 2.63 (2H, dd, *J* = 15.6, 8.2 Hz). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 139.9, 128.7, 127.8, 126.7, 51.7, 46.2, 37.5. HRMS (ESI⁺/TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₀H₂₂O₄Na: 349.1410, Found: 349.1409.

Methyl (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)acrylate (18b) Following general procedure, the reaction of **1b** was carried out for 3 hours. Purification by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 0:1–1:1) afforded the products **18b** (67 mg, 70%) and *dl*-**20b** (25 mg, 26%). Colorless crystals. Mp 85-86 °C (hexane). IR (KBr) 2952, 1716, 1604, 1513, 1255 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.47 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.30 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 3.84 (3H, s), 3.79 (3H, s). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.8, 161.4, 144.5, 129.7, 127.1, 115.3, 114.3, 55.4, 51.6. HRMS (ESI⁺/TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₁H₁₂O₃Na: 215.0679, Found: 215.0689.

Dimethyl *dl*-3,4-bis(4-methoxyphenyl)hexanedioate (*dl*-20b) Colorless oil. IR (KBr) 2952, 1737, 1611, 1513, 1251 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.77 (2H, br d, *J* = 8.7 Hz), 6.72 (2H, br d, *J* = 8.7 Hz), 3.76 (6H, s), 3.56 (6H, s), 3.40 (2H, br m), 2.69 (2H, dd, *J* = 15.6, 6.0 Hz), 2.54 (2H, dd, *J* = 15.6, 8.7 Hz). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.7, 158.2, 131.8, 129.8, 113.1, 55.1, 51.6, 45.4, 38.0. HRMS (ESI⁺/TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₂₂H₂₆O₆Na: 409.1622, Found: 409.1605.

Methyl 3,3-diphenylacrylate (22) Following general procedure, the reaction of **21** was carried out for 3 hours. Purification by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 0:1–1:6) afforded the product **22** (112 mg, 94%). Colorless oil. IR (KBr) 3057, 2949, 1726, 1616, 1265, 1166 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.21 (10H, m), 6.38 (1H, s), 3.62 (3H, s). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 157.1, 140.8, 138.8, 129.4, 129.1, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 116.8, 51.2. HRMS (ESI⁺/TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₆H₁₄O₂Na: 261.0886, Found: 261.0904.

Methyl 6-methoxy-2*H*-chromene-3-carboxylate (25) Following general procedure, the reaction of **24** was carried out for 2 hours. Purification by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 0:1–1:4) afforded the product **25** (52 mg, 47%). Colorless crystals. Mp 52-53 °C (CH₂Cl₂-hexane). IR (KBr) 2952, 1708, 1641, 1579, 1492, 1238 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (1H, t, *J* = 1.4 Hz), 6.80 (2H, m), 6.68 (1H, t, *J* = 1.6 Hz), 4.93 (2H, d, *J* = 1.4 Hz), 3.82 (3H, s), 3.77 (3H, s). ¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 154.3, 149.1, 133.7, 123.3, 121.5, 117.6, 116.8, 113.1, 64.4, 55.8, 51.9. HRMS (ESI⁺/TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₂H₁₂O₄Na: 243.0628, Found: 243.0640.

Methyl (*E*)-2-methyl-3-phenylacrylate (27) Following general procedure, the reaction of **26** was carried out for 3 hours. Purification by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 0:1–1:6) afforded the product **27** (12 mg, 13%). Colorless oil. IR (KBr) 2951, 1714, 1636, 1492, 1435 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (1H, q, *J* = 1.5 Hz), 7.40-7.31 (5H, m), 3.82 (3H, s), 2.12 (3H,

d, $J = 1.5$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 138.9, 135.8, 129.6, 128.3 (2C), 128.2, 52.1, 14.1. HRMS (ESI⁺/TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}$: 199.0730, Found: 199.0743.

Methyl 1-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxylate (29) Following general procedure, the reaction of **28** was carried out for 3 hours. Purification by flash silica gel column chromatography (AcOEt:hexanes = 0:1–1:3) afforded the product **29** (52 mg, 47%). Colorless oil. IR (KBr) 2950, 1724, 1709, 1603, 1566, 1433, 1281, 1200 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (1H, m), 7.32–7.27 (2H, m), 7.17 (1H, m), 3.85 (3H, s), 2.86 (2H, dd, $J = 8.7, 6.4$ Hz), 2.70 (2H, m). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 137.2, 135.1, 132.4, 129.8, 127.2, 126.9, 126.7, 126.3, 52.0, 27.5, 26.4. HRMS (ESI⁺/TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}^{35}\text{ClO}_2\text{Na}$: 245.0340, Found: 245.0338 and Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}^{37}\text{ClO}_2\text{Na}$: 247.0314, Found: 247.0290.

引用文献

- [1] Our studies on transition-metal photocatalysts, see: (a) Yoshioka, E.; Kohtani, S.; Tanaka, E.; Miyabe, H. Photocatalytic cascade carbon–carbon bond-forming radical reaction in aqueous media. *Synlett* **2013**, *24*, 1578–1582. (b) Yoshioka, E.; Kohtani, S.; Tanaka, E.; Hata, Y.; Miyabe, H. Carbon radical addition-cyclization reaction induced by ruthenium-photocatalyst under visible light irradiation. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 773–781.
- [2] Our studies on organophotocatalysts, see: (a) Yoshioka, E.; Kohtani, S.; Jichu, T.; Fukazawa, T.; Nagai, T.; Takemoto, Y.; Miyabe, H. Direct photoinduced electron transfer from excited state of rhodamine B for carbon-radical generation. *Synlett* **2015**, *26*, 265–270. (b) Yoshioka, E.; Kohtani, S.; Jichu, T.; Fukazawa, T.; Nagai, T.; Kawashima, A.; Takemoto, Y.; Miyabe, H. Aqueous-medium carbon–carbon bond-forming radical reactions catalyzed by excited rhodamine B as a metal-free organic dye under visible light irradiation. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7217–7229.
- [3] For reviews, see: (a) Mondal, M.; Bora, U. Recent advances in manganese(III) acetate mediated organic synthesis. *RSC Advances* **2013**, *3*, 18716–18754. (b) Vellaisamy Sridharan, V; Menéndez, J. C. Cerium(IV) ammonium nitrate as a catalyst in organic synthesis. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3805–3849. (c) Snider, B. B. Mechanisms of Mn(OAc)₃-based oxidative free-radical additions and cyclizations. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10738–10744. (d) Nair, V.; Deepthi, A. Recent advances in CAN mediated reactions in organic synthesis. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10745–10755. (e) Nair, V.; Deepthi, A. Cerium(IV) ammonium nitrates—a versatile single-electron oxidant. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1862–1891. (f) Snider, B. B. Manganese(III)-based oxidative free-radical cyclizations. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339–364.
- [4] For recent examples of Mn(III)-promoted reactions, see: (a) Liu, Y.; Li, S.-J.; Chen, X.-L.; Fan, L.-L.; Li, X.-Y.; Zhu, S.-S.; Qu, L.-B.; Yu, B. Mn(III)-mediated regioselective 6-*endo*-trig radical cyclization of *o*-vinylaryl isocyanides to access 2-functionalized quinolines. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 688–694. (b) Ryzhakov, D.; Jarret, M.; Baltaze, J.-P.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. Synthesis of 3,3-spirocyclic 2-phosphonoindolines via a dearomative addition of phosphonyl radicals to indoles. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4986–4990. (c) Yang, W.-C.; Wei, K.; Sun, X.; Zhu, J.; Wu, L. Cascade C(sp³)-S bond cleavage and imidoyl C-S formation: radical cyclization of 2-isocyanoaryl thioethers toward 2-substituted benzothiazoles. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3144–3147. (d) Xiong, Y.-S.; Weng, J.; Lu, G. Manganese(III)-mediated and -catalyzed decarboxylative hydroxysulfonylation of arylpropionic acids with sodium sulfinates in water. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1611–1616.
- [5] For recent examples of CAN-promoted reactions, see: (a) Yang, Q.; Yang, Z.; Tan, Y.; Zhao, J.; Sun, Q.; Zhang, H.-Y.; Zhang, Y. Direct C(sp²)-H amination to synthesize primary 3-aminoquinoxalin-2(1*H*)-ones under simple and mild conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1662–1667. (b) Yang, B.; Hou, S.-M.; Ding, S.-Y.; Zhao, X.-N.; Gao, Y.; Wang, X.; Yang, S.-D.

- Cerium(IV)-promoted phosphinoylation-nitration of alkenes. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4470–4474. (c) Ryzhakov, D.; Jarret, M.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Guillaume Vincent, G. Radical-mediated dearomatization of indoles with sulfinate reagents for the synthesis of fluorinated spirocyclic indolines. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6336–6339. (d) Zeng, H.; Pan, P.; Chen, J.; Gong, H.; Li, C.-J. C–C Bond formation by oxidative ring-opening homocoupling of cyclobutanols. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1070–1073.
- [6] For recent reviews, see: (a) Li, Y.; Pan, G.-A.; Luo, M.-J.; Li, J.-H. Radical-mediated oxidative annulations of 1,*n*-enynes involving C–H functionalization. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 6907–6924. (b) Li, Z.-L.; Fang, G.-C.; Gu, Q.-S.; Liu, X.-Y. Recent advances in copper-catalysed radical-involved asymmetric 1,2-difunctionalization of alkenes. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 32–48. (c) Grzybowski, M.; Sadowski, B.; Butenschön, H.; Gryko, D. T. Synthetic applications of oxidative aromatic coupling—from biphenols to nanographenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2998–3027. (d) Sreedevi, R.; Saranya, S.; Rohit, K. R.; Anilkumar, G. Recent trends in iron-catalyzed reactions towards the synthesis of nitrogen-containing heterocycles. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2236–2249. (e) Shalit, H.; Dyadyuk, A.; Pappo, D. Selective oxidative phenol coupling by iron catalysis. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1677–1686. (f) Gualandi, A.; Mengozzi, L.; Cozzi, P. G. Iron-promoted radical reactions: current status and perspectives. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1160–1179. (g) Chemler, S. R.; Karyakarte, S. D.; Khoder, Z. M. Stereoselective and regioselective synthesis of heterocycles via copper-catalyzed additions of amine derivatives and alcohols to alkenes. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11311–11325.
- [7] Selected reviews, see: (a) Glaser, F.; Christoph Kerzig, C.; Wenger, O. S. Multi-photon excitation in photoredox catalysis: concepts, applications, methods. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 10266–10284. (b) Zhu, C.; Yue, H.; Chu, L.; Rueping, M. Recent advances in photoredox and nickel dual-catalyzed cascade reactions: pushing the boundaries of complexity. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4051–4061. (c) Jiang, C.; Chen, W.; Zheng, W.-H.; Lu, H. Advances in asymmetric visible-light photocatalysis, 2015–2019. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8673–8689. (d) Boubertakh, O.; Goddard, J. P. Construction and functionalization of heteroarenes by use of photoredox catalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2072–2084. (e) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. Photoredox catalysis in organic chemistry. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926. (f) Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. Shining light on photoredox catalysis: theory and synthetic applications. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617–1622. (g) Ischay, M. A.; Yoon, T. P. Accessing the synthetic chemistry of radical ions. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3359–3372.
- [8] Selected reviews, see: (a) Barham, J. P.; König, B. Synthetic photoelectrochemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11732–11747. (b) Zilate, B.; Fischer, C.; Sparr, C. Design and application of aminoacridinium organophotoredox catalysts. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1767–1775. (c) Uygur, M.; Mancheño, O. G. Visible light-mediated organophotocatalyzed C–H bond functionalization reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5475–5489. (d) Sharma, S.; Sharma, A. Recent advances in photocatalytic manipulations of Rose Bengal in organic synthesis.

- Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4384–4405. (e) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic photoredox catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166. (f) Fukuzumi, S.; Ohkubo, K. Organic synthetic transformations using organic dyes as photoredox catalysts. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6059–6071. (g) Hari, D. P.; König, B. Synthetic applications of eosin Y in photoredox catalysis. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688–6699.
- [9] Yoshioka, E.; Inoue, M.; Nagoshi, Y.; Kobayashi, A.; Mizobuchi, R.; Kawashima, A.; Kohtani, S.; Miyabe, H. Oxidative functionalization of cinnamaldehyde derivatives: control of chemoselectivity by organophotocatalysis and dual organocatalysis. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8962–8970.
- [10] For early examples for rhodamine 6G, see: (a) Graml, A.; Ghosh, I.; König, B. Synthesis of arylated nucleobases by visible light photoredox catalysis. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3552–3560. (b) Meyer, A. U.; Slanina, T.; Heckel, A.; König, B. Lanthanide ions coupled with photoinduced electron transfer generate strong reduction potentials from visible light. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7900–7904.
- [11] Gong, X.; Zhu, C.; Ye, L.-W. Synthesis of α -functionalized ketones by visible-light promoted oxygenation of alkenes *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1843–1850.
- [12] Yoshioka, E.; Takahashi, H.; Wanibe, H.; Hontani, Y.; Hatsuse, K.; Shimizu, R.; Kawashima, A.; Kohtani, S.; Miyabe, H. Oxidation of α,β -unsaturated ketones by organophotocatalysis using rhodamine 6G under visible light irradiation: insight into reaction mechanism. *Synthesis* **2022**, *54*, 697–704.
- [13] (a) Memarian, H. R.; Hesami, A.; Nikpour, F.; Dopp, D. Effect of substituent on photoinduced ring opening of α -epoxyketones by 2,4,6-triphenylpyrylium tetrafluoroborate (TPT). *Indian J. Chem.* **2001**, *40B*, 662–666. (b) Bernd, P. The RuO₄-catalyzed ketohydroxylation, part II: A regio-, chemo- and stereoselectivity study. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1919–1929.
- [14] The α -brominated ketones **5a** and **5b** were assumed to be *syn*-isomers, because ¹H and ¹³C NMR spectra of **5a** and **5b** are slightly different from the reported ¹H and ¹³C NMR data of *anti*-isomers. (a) Zhou, P.; Cai, Y.; Zhong, X.; Luo, W.; Kang, T.; Li, J.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. Catalytic asymmetric intra- and intermolecular haloetherification of enones: an efficient approach to (–)-centrolobine. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 7778–7783. (b) Sukanta, B. Organocatalysis in the stereoselective bromohydrin reaction of alkenes. *Canadian J. Chem.* **2010**, *88*, 605–612. (c) Pirtsch, M.; Paria, S.; Matsuno, T.; Isobe, H.; Reiser, O. [Cu(dap)₂Cl] as an efficient visible-light-driven photoredox catalyst in carbon-carbon bond-forming reactions. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7336–7340.
- [15] Murakami, M.; Hayashi, M.; Ito, Y. Preparation of 2,2-dichloro-3(2H)-furanone and its reactions with heteronucleophiles. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7910–7914.
- [16] Tamura, Y.; Yakura, T.; Terashi, H.; Haruta, J.; Kita, Y. Hypervalent iodine oxidation of α,β -unsaturated carbonyl compounds. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 570–577.
- [17] Giuliano, R. M.; Jordan, A. D. Jr.; Gauthier, A. D.; Hoogsteen, K. Diastereofacial selectivity of

- Diels-Alder reactions of carbohydrate-derived dienes and their carbocyclic analogs. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4979–4988.
- [18] (a) Krylov, I. B.; Vil', V. A.; Terent'ev, A. O. Cross-dehydrogenative coupling for the intermolecular C–O bond formation. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 92–146. (b) Miyabe, H. Synthesis of nitrogen-heterocycles based on *N*-heterocyclic carbene organocatalysis. In *More synthetic approaches to nonaromatic nitrogen heterocycles*, In volume 1; Phillips, A. M. F., Ed.; John Wiley & Sons: Hoboken NJ, 2022; pp 163–212.
- [19] DiRocco, D. A.; Rovis, T. Catalytic asymmetric α -acylation of tertiary amines mediated by a dual catalysis mode: *N*-Heterocyclic carbene and photoredox Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8094–8097.
- [20] Wu, X.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Ke, J.; Jeret, M.; Reddi, R. N.; Yang, S.; Song, B.-A.; Chi, Y. R. Polyhalides as efficient and mild oxidants for oxidative carbene organocatalysis by radical processes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2942–2946.
- [21] Yoshioka, E.; Takahashi, H.; Kubo, A.; Ohno, M.; Watanabe, F.; Shiono, R.; Miyazaki, Y.; Miyabe, H. *N*-Heterocyclic carbene catalyzed cross dehydrogenative coupling of aldehydes with methanol: Combined use of eosin Y and hexachloroethane. *Synthesis* **2022**, *54*, 5520–5528.
- [22] (a) Kojima, T.; Obata, R.; Saito, T.; Einaga, Y.; Nishiyama, S. Cathodic reductive coupling of methyl cinnamate on boron-doped diamond electrodes and synthesis of new neolignan-type products. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 200–203. (b) Chen, X.-Y.; Li, S.; Sheng, H.; Liu, Q.; Jafari, E.; von Essen, C.; Rissanen, K.; Enders, D. *N*-Heterocyclic carbene catalyzed [3+2] cycloaddition of enals with masked cinnamates for the asymmetric one-pot synthesis of adipic acid derivatives. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13042–13045. (c) Kise, N.; Iitaka, S.; Iwasaki, K.; Ueda, N. Stereoselective hydrocoupling of cinnamic acid esters by electroreduction: application to asymmetric synthesis of hydrodimers. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8305–8315. (d) Kise, N.; Mashiba, S.; Ueda, N. Stereoselective hydrocoupling of optically active 3-*trans*-cinnamoyloxazolidinones by electroreduction. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7931–7938.
- [23] (a) Chan, A.; Scheidt, K. A. Conversion of α,β -unsaturated aldehydes into saturated esters: an umpolung reaction catalyzed by nucleophilic carbenes. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 905–908. (b) Sohn, S. S.; Bode, J. W. Catalytic generation of activated carboxylates from enals: a product-determining role for the base. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3873–3876. (c) Wang, M. H.; Barsoum, D.; Schwamb, C. B.; Cohen, D. T.; Goess, B. C.; Riedrich, M.; Chan, A.; Maki, B. E.; Mishra, R. K.; Scheidt, K. A. Catalytic, enantioselective β -protonation through a cooperative activation strategy. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4689–4702.