

氏 名 高橋 輝気

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 2474 号

学位授与の日付 2024 年 3 月 22 日

学位授与の要件 物理科学研究科 機能分子科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 Development of Electrophilic Addition Reactions to Carbonyl
Compounds through the Photocatalytic Carbinol
Cation/Anion Umpolung

論文審査委員 主 査 江原 正博
分子科学コース 教授
魚住 泰広
分子科学コース 教授
椋山 儀恵
分子科学コース 准教授
瀬川 泰知
分子科学コース 准教授
松儀 真人
名城大学 農学部 教授

博士論文の要旨

氏 名：高橋 輝気

論文題目：Development of Electrophilic Addition Reactions to Carbonyl Compounds through the Photocatalytic Carbinol Cation/Anion Umpolung

Transformation of carbonyl compounds is one of the most fundamental and essential organic reactions. Carbon atoms of the carbonyl group are positively polarized and hence serve as electrophiles in reactions with nucleophiles affording alcohols. Consequently, nucleophilic addition reactions (e.g. Grignard reaction) are the mainstream of carbonyl chemistry, where carbonyl compounds such as aldehydes and ketones serve as cationic carbinol synthon. Symmetrization of chemical reactivity (umpolung) is a powerful strategy to develop the unconventional transformation in organic synthesis. However, carbinol cation/anion umpolung has not received much attention so far. If a general approach for carbinol cation/anion umpolung could be developed, it would open the door to novel electrophilic addition reactions to carbonyl compounds.

Visible-light-induced photoredox catalysis has received much attention as a fascinating strategy for reducing various organic compounds under mild conditions. One-electron reduction of aromatic aldehydes and ketones under photocatalytic conditions generates carbinol radicals. If the resulting carbinol radicals can receive the second electron, carbinol anions should be generated. In this context, photocatalytic carbinol cation/anion umpolung reaction was recently reported by Okumura and Uozumi, where carbonyl compounds underwent the two successive one-electron reduction to generate nucleophilic carbinol anions. There is good reason to believe that this carbinol umpolung method should realize various electrophilic addition reactions to carbonyl compounds. In this thesis, the author describes the electrophilic carbonyl 1,2-addition of second carbonyl compounds, the so-called cross-pinacol coupling (Chapter 1), and the carbonyl 1,4-addition to electron-deficient olefins (Chapter 2) under photocatalytic conditions.

Chapter 1

1,2-Diols have aroused considerable interest due to their presence in many therapeutically and biologically active compounds, as well as their significance in synthetic chemistry. Reductive coupling of carbonyls, the so-called pinacol coupling, has been recognized as a fundamental and straightforward method for forming 1,2-diols. Several investigations have shown that the pinacol coupling of carbonyls proceeds in the presence of strong metal reducing agents via the corresponding carbinol radical species, which undergo the radical-radical couplings to form 1,2-diol units. However, owing to the mechanism involved in radical-radical coupling, conventional intermolecular pinacol coupling is limited to the homo-

coupling of carbonyl compounds to give symmetric 1,2-diols. The cross-coupling of two different carbonyl compounds, i.e. cross-pinacol coupling, would offer an attractive alternative for forming unsymmetric 1,2-diols.

The author examined the coupling reaction of methyl 4-formylbenzoate (**1a**) with *p*-anisaldehyde (**2A**) under photocatalytic conditions. **1a** was added to an *N,N*-dimethylacetamide (DMA) solution containing **2A** (2 equiv), Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆ (2 mol%) as a photocatalyst, and 1,3-dimethyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole (DMBI, 1.5 equiv) as a reductant under blue light irradiation (λ_{max} = 462 nm) at room temperature to afford the desired unsymmetric 1,2-diol **3aA** in 26% yield, together with the dimeric diol **4aa** in 52% yield as the major product (Table 1, entry 1). Surprisingly, when CO₂ (5 mL) was bubbled through the solution before irradiation, the cross-pinacol selectivity markedly improved, and **3aA** was obtained in 82% yield (entry 2). The best result was obtained when DMBI-CF₃ was used as a reductant instead of DMBI; this gave the desired cross-pinacol product **3aA** (*syn/anti* = 80:20) in 84% NMR yield (81% isolated yield) (entry 3). A wide variety of aromatic and aliphatic carbonyl substrates underwent the cross-pinacol coupling to afford the corresponding unsymmetric 1,2-diols, in which even a combination of carbonyl reactants with similar structures such as two aldehydes and two ketones were also well tolerated with high cross-coupling selectivity.

Table 1. Cross-pinacol coupling between **1a** and **2A**.^[a]

entry	deviation from above	yield of 3aA (%) ^[b,c]	yield of 4aa (%) ^[b]
1	none	26	52
2	CO ₂ 5 mL ^[d]	82	5
3	DMBI-CF ₃ ^[e]	84 (81) ^[f]	5

[a] Reaction conditions: aldehyde **2A** (0.4 mmol, 2 equiv), Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆ (0.004 mmol, 2 mol%), DMBI (0.3 mmol, 1.5 equiv), DMA (1.5 mL); dropwise addition of aldehyde **1a** (0.2 mmol) over 20 min, then stirring for 40 min, blue LED irradiation (40 W, λ_{max} = 462 nm), r.t. [b] NMR yield unless otherwise noted. [c] The major *syn-3aA* diastereomer is shown in the scheme. [d] CO₂ was bubbled for 30 s before irradiation. [e] Instead of DMBI. [f] Isolated yield; the diastereomeric *syn/anti* ratio for **3aA** was 80:20.

Chapter 2

1,4-Addition of radical species to electron-deficient olefins, the so-called Giese reaction, is known to take place under photocatalytic conditions. However, carbinol radicals are not fully

compatible with the photocatalytic Giese-type 1,4-addition reactions and often dimerize to form 1,2-diols (vide supra). Indeed, well-developed research on the photocatalytic intermolecular Giese reaction of carbinol radicals has been limited. The photocatalytic generation of carbinol anions *in situ* should realize an ionic 1,4-addition of carbinols, offering a good alternative to the ketyl Giese reaction.

The author examined the reductive 1,4-addition of methyl 4-acetylbenzoate (**1b**) with acrylonitrile (**5A**). The reaction was smoothly promoted by Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆ and DMBI in DMA in the presence of CO₂ gas under blue light irradiation (λ = 448 nm). When **1b** was added to a DMA solution of Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆ (1 mol%), DMBI (3.0 equiv), CO₂ (5 mL; bubbled), and **5A** (5 equiv) under blue light irradiation (λ = 448 nm) at 20 °C, γ-hydroxybutyronitrile derivative **6bA** was obtained in 92% NMR yield (76% isolated yield), along with 3% yield of the homo-coupled dimer **4bb** (Table 2, entry 1). In the absence of CO₂, the yield of **6bA** decreased to 18% and that of the dimer **4bb** increased to 37% (entry 2), showing that the undesired homo-coupling of ketyl radicals through a one-electron reduction of **1b** was the dominant reaction pathway. A wide variety of aromatic aldehydes and ketones successfully reacted with electron-deficient olefins to afford the corresponding γ-functionalized alcohols.

Table 2. 1,4-Addition of **1b** to **5A**.^[a]

Reaction scheme showing the 1,4-addition of methyl 4-acetylbenzoate (**1b**) to acrylonitrile (**5A**) under photocatalytic conditions. The reaction yields γ-hydroxybutyronitrile derivative (**6bA**) and a homo-coupled dimer (**4bb**).

Reaction conditions: blue LED, Ir-PC (1 mol%), DMBI (3 equiv), CO₂ (5 mL), DMA, 20 °C.

entry	deviation from above	yield of 6bA (%) ^[b]	yield of 4bb (%) ^[b]
1	none	92 (76) ^[c]	3
2	without CO ₂ ^[d]	18	37

[a] Reaction conditions: **5A** (1.0 mmol, 5 equiv), Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆ (0.002 mmol, 1 mol%), DMBI (0.4 mmol, 3.0 equiv), CO₂ (5 mL; bubbled), DMA (4 mL); dropwise addition of ketone **1b** (0.2 mmol) over 80 min, then stirring for 70 min, blue LED irradiation (λ = 448 nm), 20 °C. [b] NMR yield unless otherwise noted. [c] Isolated yield. [d] DMBI (2.0 equiv).

General Conclusion

In this thesis, the author describes the electrophilic addition reactions to carbonyl compounds through the photocatalytic carbinol umpolung. In Chapter 1, the author has developed the photocatalytic cross-pinacol coupling between two different carbonyl compounds, where various combination of aromatic and aliphatic carbonyl substrates successfully coupled to afford the corresponding unsymmetric 1,2-diols. In Chapter 2, the carbonyl 1,4-addition to electron-deficient olefins has been developed, affording the various γ-functionalized alcohols under photocatalytic conditions.

博士論文審査結果

Name in Full
氏名 高橋 輝気

論文題目 Development of Electrophilic Addition Reactions to Carbonyl Compounds through the Photocatalytic Carbinol Cation/Anion Umpolung

カルボニル基の化学変換は有機化学における最も基幹的な分子変換の一つである。一般にカルボニル炭素は求核的反応剤に対して求電子的な挙動を示し、カルビノール誘導体を与える。すなわちカルボニル基はカルビノールカチオン種と捉えることができる。官能基の反応性を対称的に反転させる極性転換 (umpolung) は有機分子の自在な合成を実現する上で重要な概念である。しかしカルボニル基をカルビノールアニオンとして求電子的反応剤に対して反応させる極性転換「carbinol cation/anion umpolung」はほとんど研究例がない。本論文は光触媒反応を利用し、この未開拓な「carbinol cation/anion umpolung」を実現し、カルボニル基への求電子付加反応の開発を検討したものである。

光触媒反応を利用することで、励起された触媒からカルボニル基への1電子移動が進行しカルビノールラジカル (ケチールラジカル) を与えることが知られてきた。最近、出願者の共同研究者である奥村・魚住らは、この光触媒条件で発生したカルビノールラジカルに、さらに1電子還元を実施する連続的1電子還元によってカルビノールアニオンを発生させうることを示した。本論文において出願者は、この“光触媒を利用したカルボニル基への連続的1電子還元によるカルビノールアニオンの発生”に立脚し、発生したカルビノールアニオンを求核剤とした求電子剤との反応の開発研究を論じている。

本論文は序章・本論第一章・本論第二章・結語の4章からなる。序章では上述の背景をはじめ、カルボニル基の反応性概要、極性転換の概念、本章で開発する炭素-炭素結合形成反応に関して概観している。本論第一章では光触媒的に発生させたカルビノールアニオンを別のカルボニル分子と反応させることでほとんど開発例のない交差ピナコールカップリング反応を実現し、選択性よく非対称1,2-ジオールを得ることに成功している。一般にカルボニル基を1電子還元して発生するカルビノールラジカルは同ラジカル種ホモカップリングによって対称1,2-ジオールを与えることが知られている。それに対し、本論文において出願者はカルボニル基への2電子還元 (連続1電子移動) を可視光照射下において光触媒 $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ と還元剤 1,3-dimethyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazole (DMBI) を用いることによって実現し、発生したカルビノールアニオンを別のカルボニル化合物に対して求核的に反応させることで未開拓反応である交差ピナコール反応を実現している。また適切な対照実験などを経てその反応経路を確認している。中でも反応を二酸化炭素下で実施することで目的とするカルビノールアニオンの発生を顕著に促進すること

を見出し、その効果を電気化学実験や計算化学を駆使して合理的に解釈し、本カップリング反応の反応経路を提案している。反応の適用範囲は十分に広く一般的であり、2つのアルデヒド分子の交差ピナコール反応のみならずアルデヒド/ケトンの交差カップリング、ケトン/ケトンの交差カップリングをも達成している。

本論第二章では光触媒条件下で還元的に発生させたカルビノールアニオン種が求核的にアクリロニトリルやアクリル酸エステルに対して1,4-付加する新反応を開発し報告している。第一章と同様にカルボニル化合物を連続1電子還元で付することで発生させたカルビノールアニオン種は電子不足アルケン (α,β -不飽和ニトリル, エステル, スルホンなど) と反応し、いわばホモアルドール型生成物を与えている。すなわちカルボニル化合物がカルビノールアニオンとしてマイケル付加型反応の求核剤となりうることを示している。これまでもカルボニル基がカルビノールラジカルを経てアルケン付加するギーゼ付加タイプの反応は存在するが、発生したラジカル種が2量化するホモピナコール反応の進行は不可避であり選択的効率的なカルビノール基の1,4-付加反応は十分には開発されていない。本章の結果はカルボニル基が光触媒条件下で連続1電子還元によってカルビノールアニオンへと変換されることで求核的1,4-付加反応が効率的に進行する新しい分子変換工程を成立させるものである。

最後に結語として本論第一章及び第二章を総括している。本論文で示された出願者の一連の研究結果は、一般的にはカルビノールカチオン等価体として求核付加を受けるカルボニル基が、光触媒条件下で還元的に極性転換されカルビノールアニオン種として求電子的付加反応を受けることを示している。有機分子変換の基幹的工程であるカルボニル基の反応性に新たな道筋を拓く成果と言える。これら成果はすでに2報の査読つき国際学術誌に掲載されている。以上のことから本論文は博士(理学)の学位授与に値するものと審査委員全員一致で判断した。