

## 安息香酸類の位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H アルキル化反応の開発

(静岡県立大院薬<sup>1</sup> 北大 WPI-ICReDD<sup>2</sup>) ○後藤 祐希<sup>1</sup>・佐野 颯<sup>1</sup>・林 裕樹<sup>2</sup>  
・山下 賢二<sup>1</sup>・濱島 義隆<sup>1</sup>

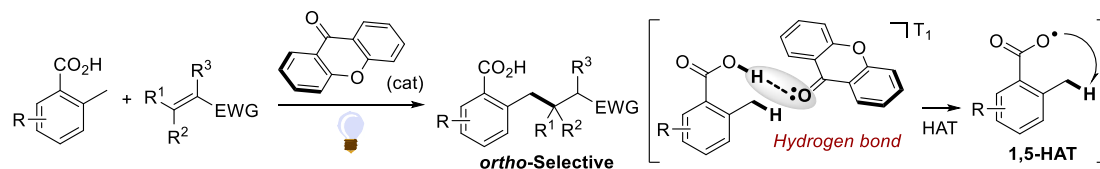
Development of Site-Selective C(sp<sup>3</sup>)-H Alkylation of Benzoic Acid Derivatives (<sup>1</sup>Graduate School of Pharmacology, University of Shizuoka, <sup>2</sup>WPI-ICReDD, Hokkaido University)

○Yuki Goto<sup>1</sup>, Hayate Sano<sup>1</sup>, Hiroki Hayashi<sup>2</sup>, Kenji Yamashita<sup>1</sup>, Yoshitaka Hamashima<sup>1</sup>

Benzoic acids, abundant in nature and easily available, are widely employed as starting materials for the synthesis of pharmaceuticals and agrochemicals. Thus, the development of their precise chemical modification methods is highly desirable. In particular, the direct functionalization of C-H bonds has received great attention due to its high utility from the viewpoints of atom and step economy. Owing to the recent advance of photocatalytic reactions, even inert C-H bonds can now be functionalized under mild conditions.<sup>1)</sup> However, when a substrate possesses multiple C-H bonds with similar bond dissociation energies (BDEs), the selective functionalization of the targeted C-H bond becomes a significant challenge. Here, we present an *ortho*-selective benzylic C(sp<sup>3</sup>)-H alkylation of benzoic acid derivatives enabled by novel ketone photocatalysis. In this reaction, photoexcited ketone would cleave C(O)O-H bonds via hydrogen atom transfer (HAT) to deliver the corresponding benzoyloxy radicals. Thus-formed benzoyloxy radicals selectively cleave the benzylic C(sp<sup>3</sup>)-H bonds at the *ortho*-position through a 1,5-HAT mechanism. The resulting benzyl radicals then undergo a Giese-type addition to electron-deficient alkenes, providing the desired alkylated products. In the presentation, we will present detailed mechanistic studies and substrate generalities.

**Keywords :** Site-Selectivity, Carboxylic Acid, Photocatalyst, C(sp<sup>3</sup>)-H Functionalization, Hydrogen Atom Transfer

安息香酸類は天然に豊富に存在し、医農薬品開発における出発原料として広く利用されている。そのため、安息香酸類を化学修飾する手法の開発は重要な研究課題と言える。特に、C-H 結合を直接官能基化する手法は、アトム・ステップエコノミーの観点から優れており、更なる発展が望まれている。近年では光エネルギーを駆動力とすることで、温和な条件下で C-H 結合を官能基化できるようになってきた。<sup>1)</sup> しかし、基質中に似通った結合解離エネルギー(BDE)を持つ C-H 結合が複数存在する場合、狙いの C-H 結合のみを選択的に官能基化することは困難である。そのような中、我々はケトンの新奇光触媒作用を見出し、安息香酸類の *o* 位のベンジル位 C-H 結合を選択的にアルキル化することに成功した。本反応では、光励起されたケトンが化学選択的に C(O)O-H 結合を切断(HAT)することで、ベンゾイルオキシラジカルが発生する。生じたベンゾイルオキシラジカルは 1,5-HAT により *o* 位のベンジル位 C-H 結合を選択的に切断し、引き続き電子不足アルケンとの Giese 型付加により、所望のアルキル化体が得られる。発表では、詳細な機構解析と基質一般性について述べる。



- 1) Capaldo, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1875–1924.