



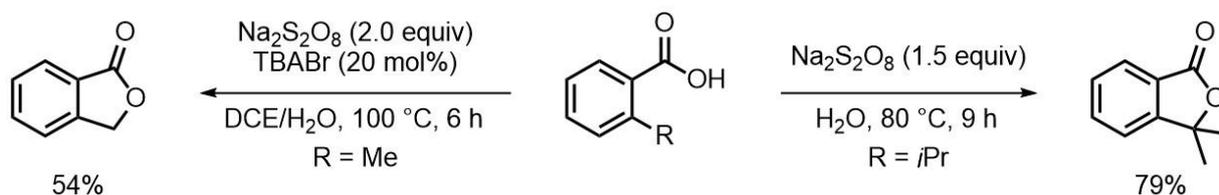
酸化 C(sp³)-H 結合官能基化によるフタリド骨格構築法の開発 Oxidative C(sp³)-H functionalization for the synthesis of phthalides

熊田 佳菜子, 黒須 智, 根東 義則 (東北大院薬)

フタリドは天然物や医薬品等の基本骨格として多く存在する重要な構造であり, その構築法はこれまで活発に研究が行われている. 最も効率的な合成法の一つとして, sp³ 炭素-水素結合を酸化的に官能基化し, 分子内で sp³ 炭素-酸素結合を形成する方法が挙げられる. 今回我々は, 本手法による新規反応の開発に着手し, 以下に示す2つの反応系を開発した.

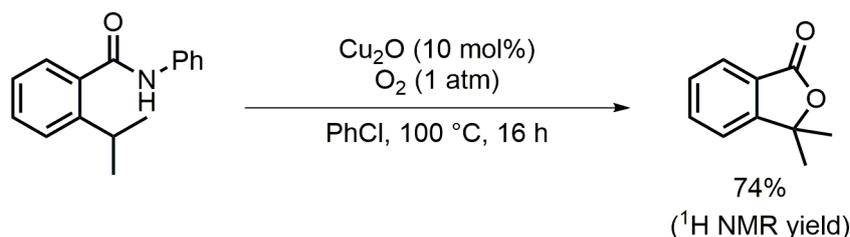
(1) ペルオキシ二硫酸塩を用いた 2-アルキル安息香酸類の酸化的 sp³ 炭素-水素結合官能基化

これまで銅触媒と過酸化剤を用いた sp³ 炭素-水素結合官能基化の研究が進められ, 2-アルキル安息香酸類を基質とするフタリド合成法が報告されているが, 副反応の進行等によりその収率は中程度に留まっている¹⁾. 今回我々は, 銅触媒を用いずにペルオキシ二硫酸塩のみで同様の反応が進行することを見出した. 2-イソプロピル安息香酸を基質とし, 1.5 当量のペルオキシ二硫酸ナトリウムを用い, 水溶媒中, 80 °C にて反応を行うことで, フタリド誘導体を良好な収率で得ることに成功した. また, 溶媒を DCE/水の二相系とし, 相間移動触媒としてテトラブチルアンモニウムブロミドを添加することで, *o*-トルイル酸に対しても本反応は適用可能であった.



(2) 分子状酸素を酸化剤とした銅触媒による酸化的 sp³ 炭素-水素結合官能基化

分子状酸素は大気中に豊富に存在し, 副成するのが水のみであることから, 環境調和性に優れた理想的な酸化剤の一つとして考えられる. しかしながら, 酸素を用いた sp³ 炭素-水素結合の官能基化は, 未だ報告例が少ないのが現状である.²⁾ 今回我々は, 2-イソプロピル-*N*-フェニルベンズアミドを基質とし, 10 mol% の酸化銅 (I) を用い, クロロベンゼン中, 100 °C, 1 気圧の酸素雰囲気下にて反応を行うことで, 分子内で酸素を酸化剤とした sp³ 炭素-水素結合官能基化が進行し, フタリド誘導体を良好な収率で得ることに成功した.



<参考文献>

- 1) Sathyamoorthi, S.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6308.
- 2) Modak, A.; Dutta, U.; Kancharla, R.; Maity, S.; Bhadra, M.; Mobin, S. M.; Maiti, D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2602.

発表者紹介

氏名 熊田 佳菜子 (くまだ かなこ)
所属 東北大学大学院薬学研究科
職位 助教
研究室 分子変換化学分野

