

博 士 論 文

銅触媒を用いたアゾール類の C(sp²)-H アルコキシ化反応
およびヘテロ環化合物のベンジル位 C(sp³)-H アルコキシ化反応
の開発

武 村 憲 昭

目 次

略語		
第一章	C-H アルコキシ化反応の概要	5
	文 献	12
第二章	アゾール類の C(sp²)-H アルコキシ化反応	14
第一節	背景と研究目的	14
第二節	反応条件の最適化	15
第三節	基質適用範囲	18
第四節	反応機構の考察	20
第五節	応用研究について	20
1)	グラムスケールでの合成	20
2)	酸化的な二量化反応	21
3)	分子間反応	22
第六節	結 語	23
	実験項	24
	文 献	38
第三章	ヘテロ環化合物のベンジル位 C(sp³)-H アルコキシ化反応	41
第一節	背景と研究目的	41
第二節	反応条件の最適化	42
第三節	基質適用範囲	45
第四節	反応機構の考察	48
第五節	応用研究について	50
1)	グラムスケールでの合成	50
2)	不斉 C-H アルコキシ化反応	50
3)	分子間反応	51
第六節	結 語	52
	実験項	53
	文 献	76
第四章	総括	79

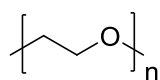
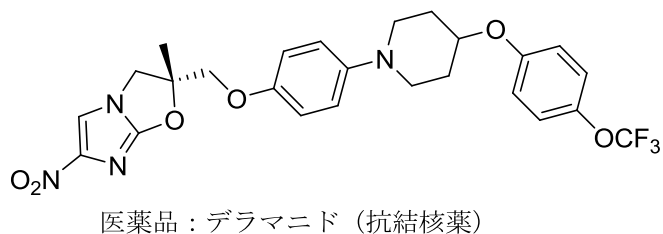
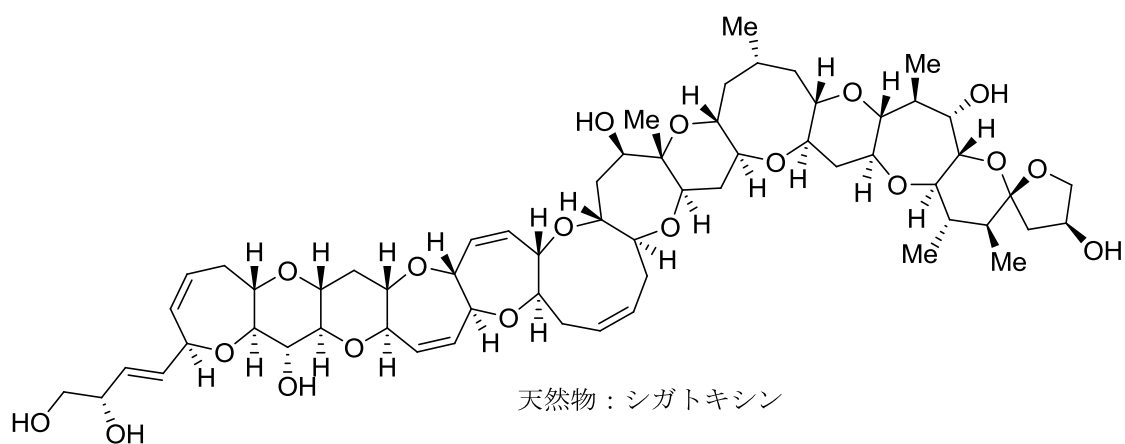
略 語

Ac	acetyl
acac	acetylacetonate
br	broadened
Bu	butyl
Bz	benzoyl
cod	1,5-cyclooctadiene
d	doublet
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
ee	enantiomeric excess
eq	equation
equiv	equivalents
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
h	hour
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectrometer
IR	infrared radiation
KIE	kinetic isotope effect
Me	methyl
min	minute
MS	mass spectrometry
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	phenyl
phen	1,10-phenanthroline
piv	pivaloyl
q	quartet
R _f	retention factor

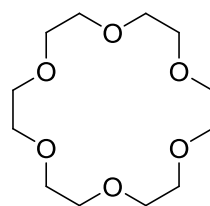
t	triplet
s	singlet
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
temp	temperature
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidin 1-oxyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
UV	ultraviolet

第一章 C-H アルコキシ化反応の概要

エーテル構造は天然物、医薬品（および医薬品候補化合物）、機能性材料などさまざまな有機化合物中に見られることから、その効率的な合成法の開発は重要な課題である（Figure 1）。



高分子化合物：ポリエチレングリコール



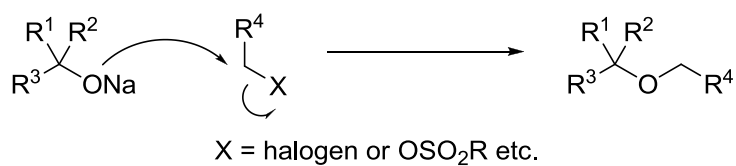
クラウンエーテル：18-crown-6

Figure 1. エーテル構造を含む有機化合物

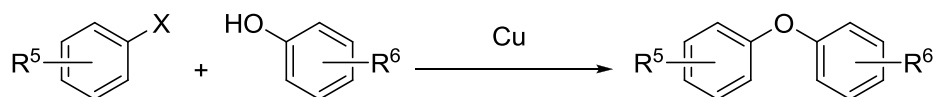
もっとも一般的な合成法としてはナトリウムアルコキシドとハロゲン化アルキルを反応させる Williamson 法が知られている (Scheme 1) ¹。ジアルキルエーテル構造を構築できる確実な方法ではあるが、基質の調製に多段階を要すること、立体障害の影響を受けやすいこと、また塩基に不安定な基質には用いることができないなどの問題点がある。銅塩を使う Ullmann 法はビアリアルエーテル構造の構築に汎用される合成反応であるが、しばしば過剰の銅粉を使う必要がある ²。また Buchwald、Hartwig らによって広く研究されたいわゆる Buchwald-Hartwig 反応では、使用する金属は触媒量にまで減らされ、金属廃棄物の問題は解決されてきたといえる。しかしながら反応に用いる基質にはハロゲンやスルホン酸エステルなどの官能基を導入する必要があり、その調製が困難となる場合も多い ³。一方、光延反応を利用してエーテル化合物を合成することも可能であるが、この場合にはフェノール性水酸基などのある程度酸性度が高いヒドロキシ基を有する基質を用いる必要がある ⁴。

このような現状をふまえ、私は新しいエーテル構造の合成法として、**アルコールを基質として用いる直截的 C-H アルコキシ化反応**を開発することにした。そのような変換反応では、煩雑な基質の調製を必要とせず、副生成物も少ないことから理想的な方法論であると考えられる。

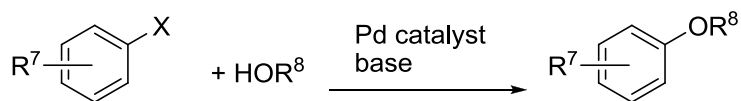
Williamson法



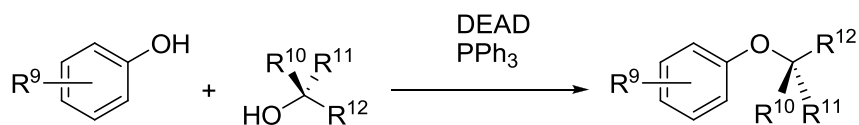
Ullmann法



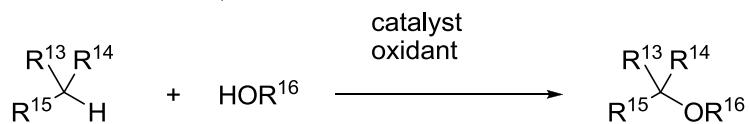
Buchwald-Hartwig クロスカップリング反応



光延法



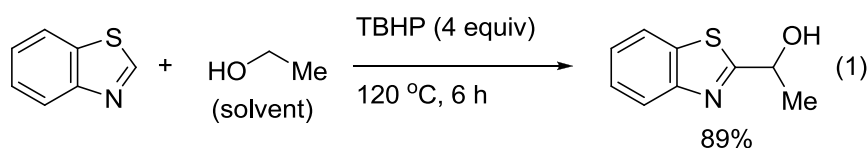
直截的C-Hアルコキシ化



Scheme 1. 一般的なエーテル合成法と直截的C-Hアルコキシ化

C(sp²)-H アルコキシ化反応

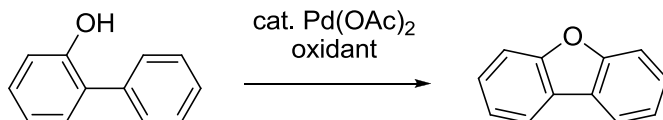
近年、直截的 C-H 変換反応は活発に研究されており、アルキル化、アリアル化など炭素-炭素結合形成反応のほか、シリル化、ボリル化、ハロゲン化、アミノ化などの炭素-ヘテロ原子結合形成反応も数多く報告されている⁵。一方、アルコールを基質として用いる芳香族化合物の C(sp²)-H アルコキシ化反応は比較的報告例が少ない。反応の開発を困難にしている要因として、酸素原子の高い電気陰性度が挙げられる。一般に遷移金属触媒を用いるクロスカップリング反応において還元的脱離過程の起こりやすさを生成する結合で比較すると C-C > C-N > C-O の順とされている。すなわち電気陰性度が大きいほど不利であり、これは触媒中間体において形成される金属-酸素結合が他の元素と比較して大きな結合エネルギーを持つためと考えられている⁶。一方、最近 Wang らによって金属を用いないヘテロ環化合物とアルコールの酸化的カップリング反応が報告された (式 1)⁷。フリーラジカル経由で進行していると考えられるが、この場合炭素-酸素結合は形成されずアルコールの α 位炭素上での炭素-炭素結合生成反応が進行する。アルコキシ化反応の基質としてアルコールを用いる際には反応点の制御が必要であることを示している。その他、C-H アルコキシ化反応では多くの場合酸化剤を使うが、アルコールが酸化剤によってアルデヒドやケトンに変換されてしまうことも反応開発を困難にしている要因である。



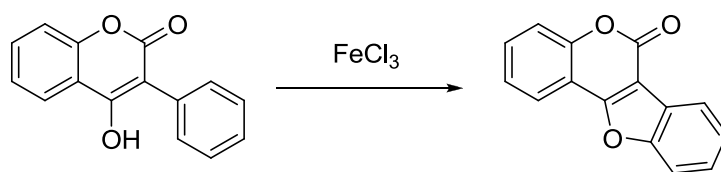
sp² 炭素の直截的アルコキシ化の報告例としては、(Scheme 2), (a) パラジウムまたは銅触媒によるジベンゾフラン類の合成⁸、(b) 量論量の鉄塩を用いる分子内 C-H アルコキシ化反応⁹、(c) パラジウム触媒による分子内 C-H アルコキシ化を経るジヒドロベンゾフラン類の合成¹⁰、(d) パラジウム触媒を用いた分子間 C-H アルコキシ化反応¹¹などがある。しかしながらこれらの反応は適用できる基質が限定的であり、ヘテロ芳香環の直截的なアルコキシ化の例もない。また、分子間 C-H アルコキシ化反応では

配向基が不可欠であること、アルコールを大過剰に使用する必要があることが問題点として挙げられる。

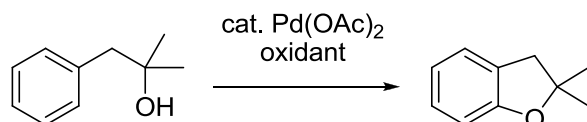
(a) パラジウムまたは銅触媒によるジベンゾフラン類の合成



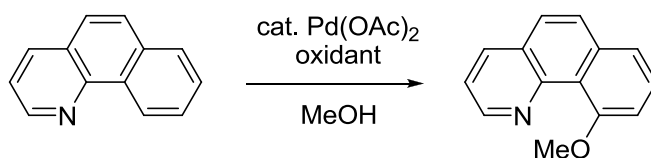
(b) 量論量の鉄塩を用いる分子内C-Hアルコキシ化反応



(c) パラジウム触媒による分子内C-Hアルコキシ化を経るジヒドロベンゾフラン類の合成



(d) パラジウム触媒を用いた分子間C-Hアルコキシ化反応



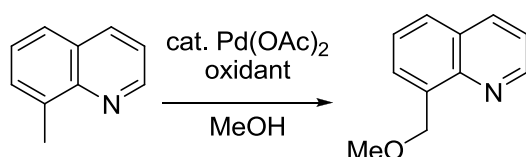
Scheme 2. sp^2 炭素の直截的アルコキシ化の報告例

C(sp^3)-H アルコキシ化反応

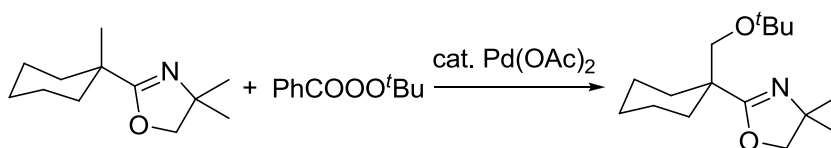
アルコールを基質として用いる C(sp^3)-H アルコキシ化反応の例はさらに少ない。一般に sp^3 炭素-水素結合の結合エネルギーが大きいことに加え、生成物（エーテル化合物）の sp^3 炭素-水素結合エネルギーは原料のそれよりも小さく、選択性の問題（過剰反応が進行する可能性）が生じることも反応の開発を難しくする要因と考えられる。これまで報告された例としては（Scheme 3）、（a）パラジウム触媒下、キノリンタイプの配

向基を利用するベンジル位メトキシ化反応^{11a}、(b)パラジウム触媒下、オキサゾリンタイプの配向基を利用する *tert*-ブトキシ化反応¹²、(c)パラジウム触媒下、二座配位の配向基を利用するアルコキシ化反応¹³、(d)銅触媒存在下、特異な sp^3 炭素上でのアルコキシ化反応¹⁴などがある。ここ数年の間にいくつか報告例が加えられたがまだまだ例は少ない。またパラジウム塩を触媒とする場合、反応を進行させるには配向基が必要不可欠であること、アルキル鎖末端でしか進行しないこと、アルコールを溶媒として使用する必要があることなど解決すべき問題点が残されている。

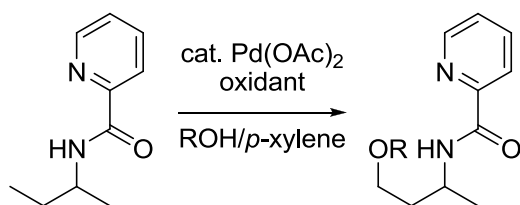
(a) パラジウム触媒下、キノリンタイプの配向基を利用するベンジル位メトキシ化反応



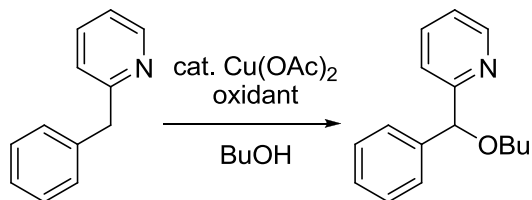
(b) パラジウム触媒下、オキサゾリンタイプの配向基を利用する *tert*-ブトキシ化反応



(c) パラジウム触媒下、二座配位の配向基を利用するアルコキシ化反応



(d) 銅触媒存在下、特異な sp^3 炭素上でのアルコキシ化反応



Scheme 3. sp^3 炭素の直截的アルコキシ化の報告例

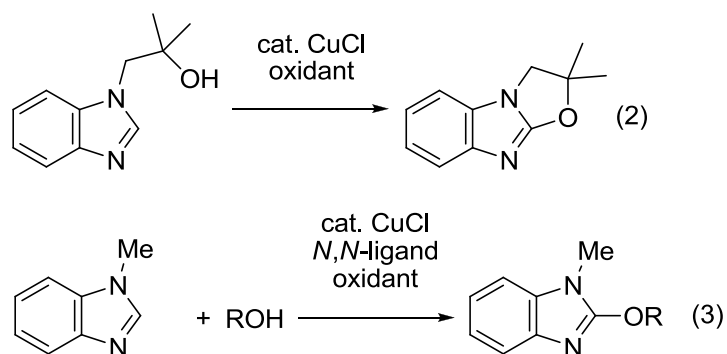
新規 C-H アルコキシ化反応

以上の報告例を鑑みると今後の C-H アルコキシ化反応の開発のポイントは

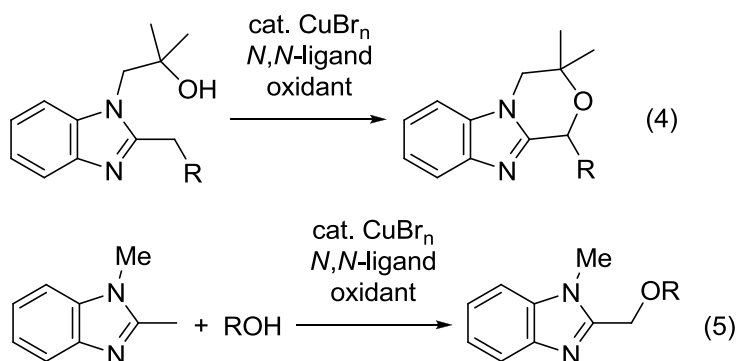
- 化学量論量のアルコールを基質として用いることができること
- 安価で豊富に存在する第一周期遷移金属を触媒として用いること

と考える。効率のよい反応を開発すれば医薬品など有用化合物の合成への応用も期待できる。

私はこれまで報告のなかった銅触媒を用いたアゾール類の C(sp²)-H アルコキシ化反応を開発した (式 2, 3)¹⁵。特長としては、基質のアルコールは化学量論量 (1 当量) でよいこと、配向基を必要としないことである。詳細は第二章で述べる。



また、銅触媒を用いたヘテロ環化合物のベンジル位の C(sp³)-H アルコキシ化反応を開発した (式 4, 5)¹⁶。この反応の特長は配向基や過剰のアルコールを用いる必要がないこと、アルキル鎖の末端だけでなく内部でも反応が進行することである。詳細は第三章で述べる。



文 献

- (1) (a) Dermer, O. C. *Chem. Rev.* **1934**, *14*, 385. (b) Koert, U. *Synthesis* **1995**, 115.
- (2) (a) Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273. (b) Moroz, A. A.; Shvartsberg, M. S. *Russ. Chem. Rev.* **1974**, *43*, 1443. (c) Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433. (d) Sawyer, J. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5045. (e) Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett* **2003**, 2428. (f) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400. (g) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1043.
- (3) (a) Baranano, D.; Mann, G.; Hartwig, J. F. *Curr. Org. Chem.* **1997**, *1*, 287. (b) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852. (c) Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046. (d) Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131.
- (4) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
- (5) 総説として: (a) Kakiuchi, F.; Murai, S. *Top. Organomet. Chem.* **1999**, *3*, 47. (b) Guari, Y.; Sabo-Etienne, S.; Chaudret, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1047. (c) Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698. (d) Herréras, C. I.; Yao, X.; Li, Z.; Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2546. (e) Lewis, J. C.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013. (f) Kakiuchi, F.; Kochi, T. *Synthesis* **2008**, 3013. (g) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094. (h) Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624. (i) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. (j) Kuninobu, Y.; Takai, K. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1938. (k) Davies, H. M. L.; Morton, D. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1857. (l) Borovik, A. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1870. (m) Zhou, M.; Crabtree, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1875. (n) Lu, H.; Zhang, X. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1899. (o) Collet, F.; Lescot, C.; Dauban, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926. (p) Hartwig, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1992. (q) Colby, D. A.; Tsai, A. S.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814. (r) Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936.
- (6) (a) Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. *Nature* **2011**, *473*, 470. (b) Li, W.; Sun, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8362.
- (7) He, T.; Yu, L.; Zhang, L.; Wang, L.; Wang, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5016.

- (8) (a) Wei, Y.; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5504. (b) Xiao, B.; Gong, T.-J.; Liu, Z.-J.; Liu, J.-H.; Luo, D.-F.; Xu, J.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9250. (c) Zhao, J.; Wang, Y.; He, Y.; Liu, L.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1078.
- (9) Tang, L.; Pang, Y.; Yan, Q.; Shi, L.; Huang, J.; Du, Y.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2744.
- (10) Wang, X.; Lu, Y.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12203.
- (11) (a) Dick, A. R.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300. (b) Desai, L. V.; Malik, H. A.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1141. (c) Wang, G.-W.; Yuan, T.-T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 476. (e) Zhang, S.-Y.; He, G.; Zhao, Y.; Wright, K.; Nack, W. A.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7313. (f) Jiang, T.-S.; Wang, G.-W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9504.
- (12) Giri, R.; Liang, J.; Lei, J.-G.; Li, J.-J.; Wang, D.-H.; Chen, X.; Naggar, I. C.; Guo, C.; Foxman, B. M.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7420.
- (13) Zhang, S.-Y.; He, G.; Zhao, Y.; Wright, K.; Nack, W. A.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7313.
- (14) Bhadra, S.; Matheis, C.; Katayev, D.; Gooßen, L. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9279.
- (15) Takemura, N.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 844.
- (16) Takemura, N.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2528.

第二章 アゾール類の C(sp²)-H アルコキシ化反応

第一節 背景と研究目的

ジアリールエーテルやアルコシアレーン骨格は天然物、医薬、有機機能性材料中に広く見られる化学構造である。従来、これらのエーテル構造は Ullmann 法¹、Buchwald-Hartwig 法²、光延反応³などで合成することが可能である。一方、近年 C-H 官能基化反応が盛んに研究されており、C(sp²)-H アルコキシ化を経るエーテル構造の合成法も報告されるようになった⁴。特にアルコールを基質として反応に用いることができれば、煩雑な基質の調製が必要なく、副生成物も少なくなることから効率的な方法になると考えられる。

私は抗結核薬の delamanid⁵や降圧剤の candesartan⁶などその分子内に 2-アルコシアゾール構造を有する医薬品が存在することに着目した (Figure 1)。これまで例のなかったアルコールを基質に用いたアゾール類の直截的な C(sp²)-H アルコキシ化反応を開発することができれば、これら有用化合物の新規合成法となると考え研究に着手した。

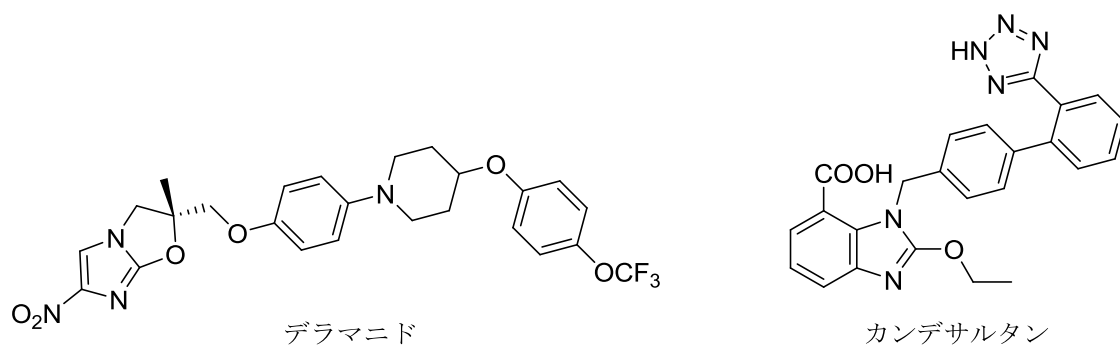
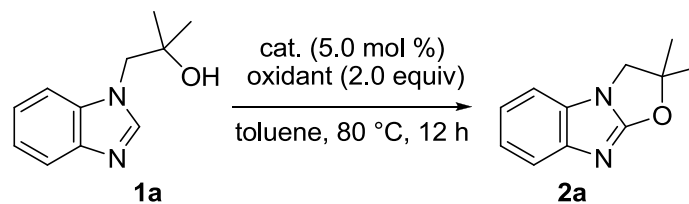


Figure 1. 2 - アルコシアゾール構造を有する医薬品

第二節 反応条件の最適化

まず、ベンズイミダゾール **1a** の分子内アルコキシ化反応の検討に着手した。アゾール類の C-H 官能基化反応では、塩基の存在下で遷移金属触媒を作用させる方法が知られているが⁷、そのような条件では目的の反応は進行しなかった。次に塩基を入れない条件で検討を進めた結果、**1a** を触媒量の塩化銅(I)、2当量の過酸化ジ-*tert*-ブチルとともにトルエン中、80 °Cで12時間作用させたとき、分子内アルコキシ化反応が C-2 位で選択的に進行し、生成物 **2a** が98%の収率で得られることを見出した (Table 1, entry 1)^{8,9}。このときベンゼン環の C-H アルコキシ化を経る副生成物はまったく認められなかった。この反応は反応パラメーター (触媒、酸化剤、溶媒) の選択次第で結果が大きく異なった。触媒を塩化銅(I)から他の銅塩や銅錯体にかえたところ、ヨウ化銅の時のみ反応が進行したが (Table 1, entry 3)、他のものでは **2a** が生成しないか、生成しても低収率だった (Table 1, entries 2, 4-6)¹⁰。また他の第一周期遷移金属の塩化物やそれらの錯体でも反応は進行しなかった (Table 1, entries 7-11)。一方、酸化剤の選択も重要であった。炭酸銀を用いたとき中程度の収率で **2a** を与えたものの (Table 1, entry 12)、他の酸化剤を使ってもまったく **2a** が生成しなかった (entries 13-17)。

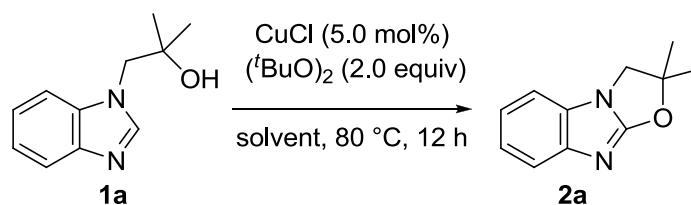
Table 1. 銅触媒と酸化剤の検討

entry	catalyst	oxidant	yield ^a
1	CuCl	(^t BuO) ₂	98 (98) ^b
2	CuBr	(^t BuO) ₂	3
3	CuI	(^t BuO) ₂	70
4	CuCN	(^t BuO) ₂	0
5	Cu(OTf)(NCMe) ₄	(^t BuO) ₂	7
6	CuCl ₂	(^t BuO) ₂	0
7	MnCl ₂	(^t BuO) ₂	0
8	MnBr(CO) ₅	(^t BuO) ₂	0
9	FeCl ₂	(^t BuO) ₂	0
10	CoCl ₂	(^t BuO) ₂	0
11	NiCl ₂	(^t BuO) ₂	0
12	CuCl	Ag ₂ CO ₃	42
13	CuCl	K ₂ S ₂ O ₈	0
14	CuCl	PhI(OAc) ₂	0
15	CuCl	TBHP	0
16	CuCl	^t BuOOBz	0
17	CuCl	O ₂ (1.0 atm)	0

^a Yield was determined by ¹H NMR. ^b Isolated yield.

反応に用いる溶媒はトルエンがもっとも適しており (Table 2, entry 1)、その他の溶媒でも反応は進行するものの低収率であった (Table 2, entries 2-10)。

Table 2. 溶媒の検討



entry	solvent	yield ^a
1	toluene	98 (98) ^b
2	PhCF_3	1
3	C_6F_6	1
4	hexane	0
5	1,4-dioxane	40
6	THF	28
7	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	2
8	CH_3CN	18
9	DMF	33
10	DMSO	20

^a Yield was determined by ^1H NMR. ^b Isolated yield.

第三節 基質適用範囲

次に基質の適用範囲を調べた (Table 3)。フェニル環上の置換基として電子供与性基、電子求引性基のいずれが存在しても影響をうけることなく反応は進行した (entries 1-4)。また、ハロゲンをもつ基質ではそれらを損なうことなく目的のアルコキシ化反応が進行した (entries 5-7)。これらの結果は、引き続くクロスカップリング反応に付すことも可能であることを示す。エステル、アミドが存在する場合も、それら官能基を損なうことなく反応は進行した (entries 8 and 9)。ベンジルアルコールを有する基質 **1k** も同様に反応した (entry 10)。この反応は5員環だけでなく、6員環の形成にも利用可能であった (entry 11)。さらにイミダゾール **1m** や **1n** のような単環式化合物を使った分子内アルコキシ化反応も進行した (entries 12 and 13)。一方で1級または2級アルコールの分子内アルコキシ化反応 (すなわち 2 - (1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-1-イル) エタノールや 1 - (1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-1-イル) - 2 - プロパノールを基質にした反応) は進行しなかった。この原因については第五節の 3) 分子間反応の項で考察する。

Table 3. 基質の適用範囲^a

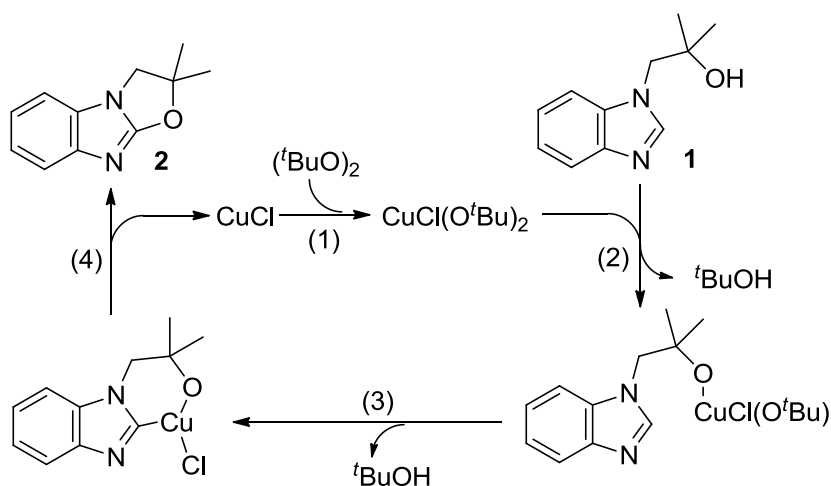
entry	substrate	product	yield / %
1	1b	2b	74
2	1c	2c	77
3	1d	2d	70
4	1e	2e	73
5 ^b	1f	2f	64
6	1g	2g	75
7 ^b	1h	2h	71
8	1i	2i	70
9	1j	2j	62
10	1k	2k	88
11	1l	2l	83
12	1m	2m	45
13	1n	2n	38

^a Reaction temperature and time are reported in the experimental section. ^b 1,2-Dichloroethane was used as a solvent.

第四節 反応機構の考察

Table 1, entry 1 の反応をラジカル捕捉剤である TEMPO (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン 1 - オキシド) の存在下を実施したところ、**2a** の収率には変化がなかった。この結果は本アルコキシ化反応がラジカル経由で進行していないことを示唆していると考え、反応機構を Scheme 1 のように推定した¹¹。(1) 過酸化ジ-*tert*-ブチルによって塩化銅(I)が酸化される¹²。(2) *tert*-BuOH の脱離を経てアルコキシ銅中間体が生成する¹²。(3) C-H 結合活性化を経て環状アルコキシ銅中間体が形成される¹³。(4) 還元的脱離^{14,15}によって目的物 **2** を与え、銅触媒が再生される、という触媒サイクルを考えている。

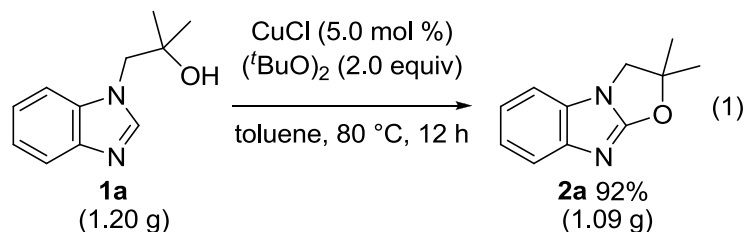
Scheme 1. C(sp²)-Hアルコキシ化の推定反応機構



第五節 応用研究について

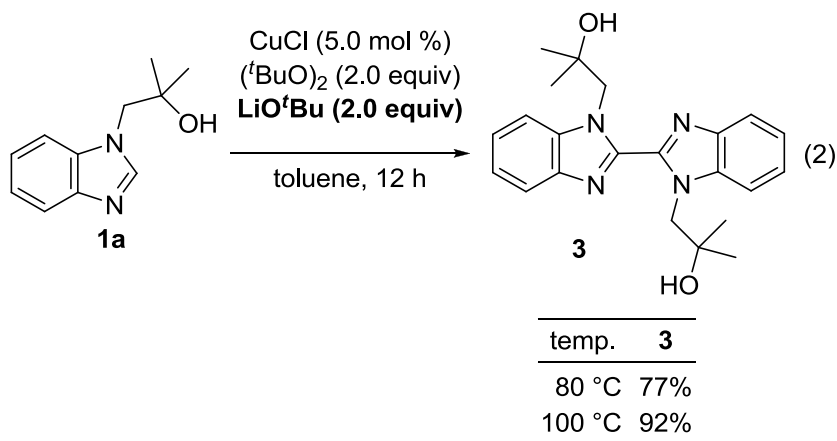
1) グラムスケールでの合成

この反応は、グラムスケールでもそれほど収率を損なうことなく進行した。1.20 g の **1a** に触媒量の塩化銅(I)と過酸化ジ-*tert*-ブチルを作用させると 1.09 g の **2a** が 92% の収率で得られた (式 1)。Table 1, entry 1 に示した 48 mg スケールの合成 (98%) と比べて収率に大きな差がないことがわかる。



2) 酸化的な二量化反応

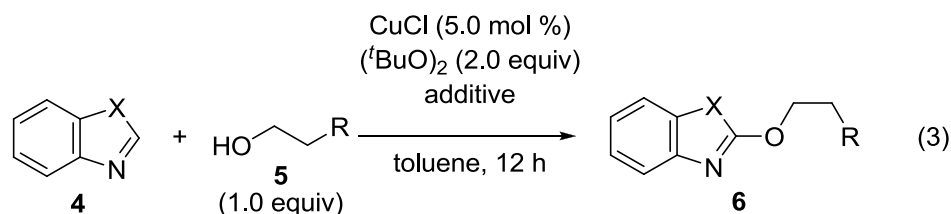
興味深いことに、Table 1, entry 1 の反応条件に塩基を加えたところ、まったく別の反応様式へと変化した。Table 1, entry 1 の反応に 2 当量のリチウム - *tert* - ブトキシドを加えたところ、分子内アルコキシ化反応はまったく進行せず、かわりに **1a** の酸化的な二量化反応が進行し、化合物 **3** が 77% の収率で得られた (式 2)^{16,17}。このとき基質の水酸基は損なわれることなく残っていた。反応温度を 100 °C まで上昇させると **3** の収率は 92% まで改善された。このように、塩基を加える、加えないという二つの方法で二種類の異なる生成物 (**2a** と **3**) を選択的に作り分けることができた。



3) 分子間反応

本アルコキシ化反応は分子間反応に応用することが可能である (式 3)。ベンゾチアゾール (4a) と 2-フェネチルアルコール (5a) を、触媒量の塩化銅と 2 当量の過酸化ジ-*tert*-ブチルとともにトルエン中、115 °C で 12 時間作用させることで分子間アルコキシ化反応が進行し、2-アルコキシベンゾチアゾール 6a が 16% の収率で得られることがわかった。銅触媒の配位子として 3,4,7,8-テトラメチルフェナンスロリンを加えたところその収率は 39% まで向上した。ベンズイミダゾール 4b との分子間アルコキシ化反応も進行し、対応する生成物 6b、6c がそれぞれ 57%、41% の収率で得られた¹⁸。一方、第二級アルコール (イソプロパノール) では 8% まで収率が低下し、第三級アルコール (*tert*-ブタノール) では反応は進行しなかった。

分子内反応においては第一級アルコール、第二級アルコールでは C(sp²)-H アルコキシ化反応が進行しなかった (第三節)。これとは逆に分子間反応では第三級アルコールは反応せず、第一級アルコールが反応することがわかった。この反応性の違いについては Thorpe-Ingold 効果で説明できると考える¹⁹。すなわち分子内反応においては第三級アルコールの水酸基は Thorpe-Ingold 効果によって反応場に接近しやすくなっている。一方、分子間反応においては第三級アルコールの場合、基質間で立体的な障害が生じると考えている。



X	R	additive	temp / °C	yield / %	
S	4a Ph	5a	none	115	6a 16
	4a Ph	5a	3,4,7,8-Me ₄ phen (5.0 mol%)	115	6a 39
NMe	4b Ph	5a	3,4,7,8-Me ₄ phen (5.0 mol%)	100	6b 57
	4b 4-ClC ₆ H ₄	5b	3,4,7,8-Me ₄ phen (5.0 mol%)	100	6c 41

3,4,7,8-Me₄phen = 3,4,7,8-tetramethyl-1,10-phenanthroline

第六節 結語

以上まとめると、私は銅触媒によるアゾール類の分子内および分子間での C(sp²)-H アルコキシ化反応を開発した^{20,21}。本反応は遷移金属触媒によるヘテロ芳香族化合物の直截的な C-H アルコキシ化反応の初めての例である。特筆すべきは、反応に用いる基質のアルコールが化学量論量（1 当量）でよいこと、配向基を必要としないことである。従来、アゾール類の C(sp²)-H 官能基化反応では塩基を用いるものが知られていたが、本 C-H アルコキシ化においては塩基を使わない反応条件を見出したことが成功への鍵となった。なお、反応系中に塩基を加えた場合には酸化的な二量化反応に反応形式が完全に切り替わるという興味深い知見を得た。本反応は 2 - アルコキシアゾール構造を有する化合物の合成に新たな方法論を提案するものであり、今後は医薬品、天然物の合成に応用されることを期待している。

実験項

General. All reactions were carried out in a dry solvent under an argon atmosphere. Toluene and 1,2-dichloroethane were purchased from Wako Pure Chemical Industries and was dried and degassed before use. CuCl was purchased from Kanto Chemical Co., Inc. *tert*-Butyl peroxide was purchased from Nacalai Tesque Inc. Lithium *tert*-butoxide was purchased from Wako Pure Chemical Industries. 3,4,7,8-Tetramethyl-1,10-phenanthroline was purchased from Aldrich. Substrates **4a**, **4b**, **5a**, and **5b** were purchased from Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. and were used without further purification. CF105R/W (1% platinum + 0.1% copper on activated carbon) were purchased from Wako Pure Chemical Industries. NMR spectra were recorded on JEOL ECX500 (500 MHz for ¹H NMR and 125 MHz for ¹³C NMR), and JEOL ECS400 (400 MHz for ¹H NMR and 100 MHz for ¹³C NMR) spectrometer. Proton chemical shifts are reported relative to residual solvent peak (CDCl₃ at δ 7.26 ppm). Carbon chemical shifts are reported relative to CDCl₃ at δ 77.00 ppm. IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-410. ESI-mass spectra were measured on a JEOL JMS-T100LC AccuTOF spectrometer (for HRMS).

The structures of these reaction products were determined by comparing the spectrum data of these products with those of **1a**²² and **1m**.²³

Preparation of 1c (1b, 1d, 1e, and 1i were synthesized by the same method). A mixture of 2-fluoro-4-methyl-1-nitrobenzene (352 mg, 2.27 mmol), 1-amino-2-methyl-2-propanol (303 mg, 3.41 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (441 mg, 3.41 mmol), and acetonitrile (5.0 mL) was stirred at 80 °C for 4 h. Then, the solvent was removed in vacuo. After filtering through a short pad of silica gel and concentration, yellow solid was obtained, and was used without further purification. This intermediate was dissolved in EtOH (10 mL), 10% Pd/C (50% wet type, 200 mg) was added. Then the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at 50 °C for 3 h. The mixture was filtered through celite. Then, the solvent was removed in vacuo. A mixture of the residue, trimethyl orthoformate (361 mg, 3.40 mmol), *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (43.0 mg, 0.226 mmol), and toluene (10 mL)

was stirred under an argon atmosphere at 50 °C for 4 h. Then, the solvent was removed in vacuo and the product was isolated by column chromatography on silica gel (AcOEt/MeOH = 20/1) to give **1c** (0.334 g, 71% yield).

Preparation of 1g (1f and 1h were synthesized by the same method). A mixture of 4-chloro-1-fluoro-2-nitrobenzene (398 mg, 2.27 mmol), 1-amino-2-methyl-2-propanol (303 mg, 3.41 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (441 mg, 3.41 mmol), and acetonitrile (5.0 mL) was stirred at 80 °C for 4 h. Then, the solvent was removed in vacuo. After filtering through a short pad of silica gel and concentration, yellow solid was obtained, and was used without further purification. After this intermediate was dissolved in EtOH (10 mL), CF105R/W (110 mg) was added. Then the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at 50 °C for 3 h. The mixture was filtered through celite. Then, the solvent was removed in vacuo. A mixture of the residue, trimethyl orthoformate (361 mg, 3.40 mmol), *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (43.0 mg, 0.226 mmol) and toluene (10 mL) was stirred under an argon atmosphere at 50 °C for 1 h. Then, the solvent was removed in vacuo and the product was isolated by column chromatography on silica gel (AcOEt/MeOH = 20/1) to give **1g** (0.423 g, 83% yield).

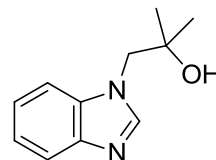
Preparation of 1j. A mixture of ethyl 2-((1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)oxy)acetate (**1i**, 300 mg, 1.03 mmol), aq. NaOH (2.0 M, 0.61 mL, 1.22 mmol), and EtOH (5.0 mL) was stirred at 25 °C for 15 h. Then, aq. HCl (2.0 M, 0.61 mL, 1.22 mmol) was added. The solvent was removed in vacuo. After this residue was dissolved in DMF (5.0 mL), diethylamine (181 mg, 2.46 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (472 mg, 2.46 mmol), 1-hydroxy-1*H*-benzotriazole hydrate (332 mg, 2.46 mmol), and Et₃N (249 mg, 2.46 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 12 h. Water was added and the crude mixture was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed with water, dried over Na₂SO₄ and concentrated to give a white solid. This residue was washed with AcOEt/hexane and dried under vacuo to give **1j** (283 mg, 86% yield).

Preparation of 1k (1n was synthesized by the same method). To a suspension of 1*H*-benzo[*d*]imidazole (1.00 g, 8.46 mmol), 2-methyl-2-phenyloxirane (1.48 g, 11.0 mmol) in ethanol (20 mL) was added sodium acetate (0.760 g, 9.26 mmol). After refluxing under an argon atmosphere for 8 h, the solvent was removed in vacuo. Water was added and the crude mixture was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed with water, dried over Na₂SO₄ and concentrated to give a white solid. This residue was washed with AcOEt/hexane and dried under vacuo to give **1k** (1.67 g, 78% yield).

Preparation of 1l. A mixture of 1-fluoro-2-nitrobenzene (320 mg, 2.27 mmol), 4-amino-2-methyl-2-butanol (351 mg, 3.41 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (440 mg, 3.41 mmol), and acetonitrile (5.0 mL) was stirred at 80 °C for 12 h. Then, the solvent was removed in vacuo. After filtering through a short pad of silica gel and concentration, yellow solid was obtained, and used without further purification. This intermediate was dissolved in EtOH (10 mL), 10% Pd/C (50% wet type, 200 mg) was added. Then the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at 50 °C for 3 h. The mixture was filtered through celite. Then, the solvent was removed in vacuo. A mixture of the residue, trimethyl orthoformate (361 mg, 3.40 mmol), *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (43.0 mg, 0.226 mmol), and toluene (10 mL) was stirred under an argon atmosphere at 50 °C for 12 h. Then, the solvent was removed in vacuo and the product was isolated by column chromatography on silica gel (AcOEt/MeOH = 20/1) to give **1l** (0.400 g, 86% yield).

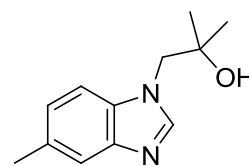
1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-2-methylpropan-2-ol (1a).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 6H), 3.87 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 27.4 (2C), 55.5, 70.9, 110.2, 119.7, 121.9, 122.8, 134.6, 142.6, 144.2.



2-Methyl-1-(5-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-propanol (1b).

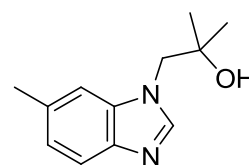
91%, white solid, purification: silica gel column chromatography (AcOEt/MeOH = 20/1), TLC (hexane/AcOEt = 1/2): R_f = 0.15, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz,



1H), 7.46 (s, 1H), 7.86 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 21.3, 27.4 (2C), 55.5, 70.9, 109.7, 119.5, 124.3, 131.5, 132.8, 143.0, 144.1; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3160, 3101, 2971, 1507, 1456, 1381, 1332, 1240, 1216, 1165, 803, 634; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 205.1341, Found 205.1339.

2-Methyl-1-(6-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-propanol (1c).

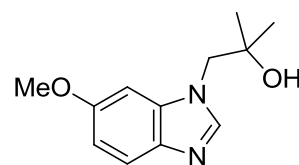
71%, pale yellow solid, TLC (hexane/AcOEt = 1/1): R_f = 0.36, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (s, 6H), 2.48 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 21.8, 27.4 (2C), 55.4,



71.0, 110.1, 119.3, 123.5, 132.8, 134.9, 140.9, 143.8; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3220, 2970, 1621, 1505, 1458, 1436, 1337, 1266, 1228, 1219, 1194, 1145, 978, 937, 915, 816, 776, 728, 635; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 205.1341, Found 205.1346.

1-(6-Methoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-methyl-2-propanol (1d).

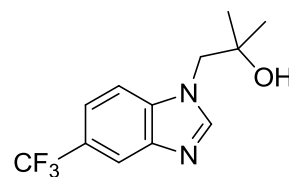
89%, pale brown solid, purification: silica gel column chromatography (AcOEt/MeOH = 20/1), TLC (hexane/AcOEt = 1/1): R_f = 0.11, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 6.83 (dd, J = 8.9, 2.6



Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.6, 1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.4 (2C), 55.4, 55.8, 71.1, 93.9, 111.3, 120.2, 135.3, 137.3, 143.5, 156.7; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3225, 2957, 1620, 1507, 1490, 1457, 1434, 1372, 1272, 1214, 1199, 1149, 1033, 941, 826, 808, 634; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 221.1290, Found 221.1291.

2-Methyl-1-(5-(trifluoromethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-propanol (1e).

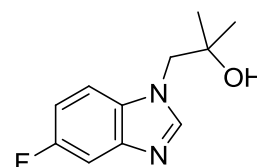
85%, white solid, purification: silica gel column chromatography (AcOEt/MeOH = 20/1), TLC (hexane/AcOEt = 1/2): $R_f = 0.10$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (s, 6H), 4.11 (s, 2H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.94 (s, 1H); ^{13}C



NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.5 (2C), 55.6, 70.9, 110.9, 117.4 ($J = 3.7$ Hz), 119.8 ($J = 3.7$ Hz), 124.5 ($J = 32.7$ Hz), 124.6 ($J = 270$ Hz), 136.6, 142.1, 146.0; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3266, 3099, 2986, 2970, 1625, 1505, 1444, 1385, 1365, 1328, 1253, 1120, 1049, 981, 918, 898, 821, 773, 675; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 259.1058, Found 259.1053.

1-(5-Fluoro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-methyl-2-propanol (1f).

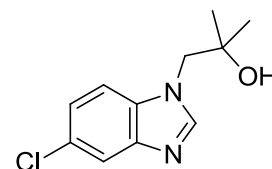
84%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (AcOEt/MeOH = 20/1), TLC (hexane/AcOEt = 1/2): $R_f = 0.10$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (s, 6H), 4.06 (s, 2H), 6.98 (dt, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 9.4, 2.5$ Hz,



1H), 7.31 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.4 (2C), 55.7, 70.8, 105.2 ($J = 24.3$ Hz), 110.8 ($J = 10.3$ Hz), 111.3 ($J = 26.2$ Hz), 131.2, 143.0 ($J = 13.2$ Hz), 145.4, 159.0 ($J = 237$ Hz); IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3184, 3100, 2975, 1591, 1503, 1449, 1384, 1363, 1236, 1220, 1158, 1132, 1116, 950, 860, 844, 813, 639; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 209.1090, Found 209.1088.

1-(5-Chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-methyl-2-propanol (1g).

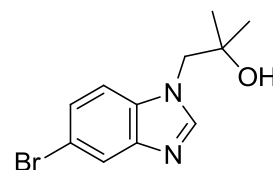
83%, pale brown solid, TLC (hexane/AcOEt = 1/1): $R_f = 0.14$, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (s, 6H), 4.04 (s, 2H), 7.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.79 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.5 (2C), 55.7, 70.8, 111.2,



119.3, 123.4, 127.6, 133.3, 143.4, 145.2; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3220, 2974, 1497, 1383, 1327, 1240, 1201, 1159, 1053, 915, 875, 808; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 225.0795, Found 225.0794.

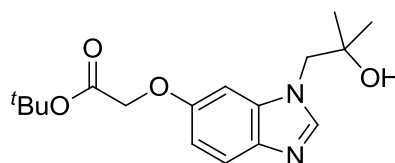
1-(5-Bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-2-methyl-2-propanol (1h).

87%, pale brown solid, this compound is known.²⁴ TLC (hexane/AcOEt = 1/1): R_f = 0.12, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (s, 6H), 4.08 (s, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.7 Hz), 7.88 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 27.5 (2C), 55.6, 70.8, 111.6, 115.0, 122.4, 125.9, 133.6, 143.9, 145.0.



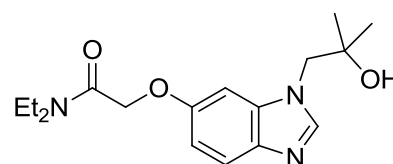
tert-Butyl 2-((1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)oxy)acetate (1i).

76%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (AcOEt/MeOH = 20/1), TLC (AcOEt/MeOH = 10/1): R_f = 0.34, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (s, 6H), 1.48 (s, 9H), 4.04 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 27.5 (2C), 28.0 (3C), 55.4, 66.6, 71.1, 76.7, 82.3, 95.7, 111.5, 120.4, 135.2, 138.1, 143.9, 155.0, 168.1; IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3233, 1740, 1507, 1487, 1460, 1381, 1371, 1286, 1265, 1240, 1200, 1142, 1089, 839, 812; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 321.1814, Found 321.1815.



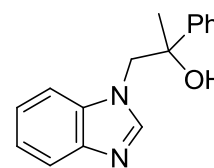
***N,N*-Diethyl-2-((1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-yl)oxy)acetamide (1j).**

pale yellow solid, TLC (AcOEt/MeOH = 10/1): R_f = 0.18, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.27 (s, 6H), 2.83 (brs, 1H), 3.35 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.41 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 12.7, 14.3, 27.4 (2C), 40.3, 41.7, 55.5, 68.6, 71.1, 95.5, 111.7, 120.5, 135.3, 138.0, 143.9, 155.1, 167.3; IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3245, 2972, 1653, 1618, 1484, 1435, 1270, 1221, 1148, 1085, 956, 861; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 320.1974, Found 320.1984.



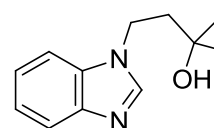
1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-yl)-2-phenyl-2-propanol (1k).

78%, white powder, TLC (hexane/AcOEt = 1/1): $R_f = 0.44$, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.54 (s, 3H), 4.23 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.42 (brs, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.9, 56.2, 74.4, 110.1, 119.6, 121.8, 122.7, 125.0 (2C), 127.5, 128.4 (2C), 134.6, 142.4, 144.2, 144.9; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3091, 2962, 1613, 1503, 1456, 1385, 1290, 1222, 1155, 1065, 1028, 921, 750, 699; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 253.1341, Found 253.1337.



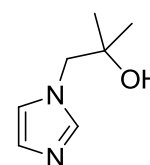
4-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-yl)-2-methyl-2-butanol (1l).

86%, yellow solid, TLC (hexane/AcOEt = 1/2): $R_f = 0.11$, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (s, 6H), 2.02-2.08 (m, 2H), 4.33-4.40 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H), 7.91 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 29.7 (2C), 40.9, 42.9, 69.6, 109.7, 120.2, 122.1, 122.8, 133.7, 142.8, 143.7; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3293, 3086, 2975, 1610, 1498, 1458, 1367, 1288, 1259, 1210, 1139, 943, 932, 890, 768, 751; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 205.1341, Found 205.1341.



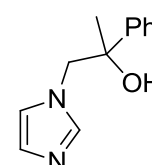
1-(1*H*-imidazol-1-yl)-2-methylpropan-2-ol (1m).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (s, 6H), 3.45 (brs, 1H), 3.86 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.45 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.0 (2C), 58.0, 69.9, 120.6, 128.3, 138.2.



1-(1*H*-Imidazol-1-yl)-2-phenyl-2-propanol (1n).

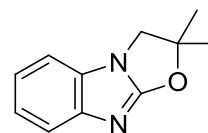
72%, pale brown solid, this compound is known.²⁵ TLC (AcOEt/MeOH = 10/1): $R_f = 0.55$, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.56 (s, 3H), 4.07 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.28 (brs, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 26.7, 58.7, 73.5, 120.6, 125.0 (2C), 127.2, 127.6, 128.3 (2C), 138.1, 145.0.



Typical procedure for copper-catalyzed alkoxylation. A mixture of 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-2-methyl-2-propanol (**1a**, 48.0 mg, 0.252 mmol), CuCl (1.20 mg, 0.0121 mmol), (*t*BuO)₂ (73.3 mg, 0.501 mmol), and toluene (0.50 mL) was stirred at 80 °C for 12 h in a sealed tube. Then, the solvent was removed in vacuo and the product was isolated by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt = 1/1) to give 2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]oxazole (**2a**, 46.5 mg, 98% yield).

2,2-Dimethyl-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]oxazole (2a).

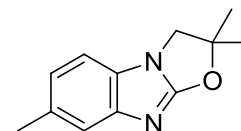
pale yellow solid, TLC (hexane/AcOEt = 1/2): R_f = 0.30, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.68 (s, 6H), 3.97 (s, 2H), 7.06-7.18 (m, 3H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 27.4 (2C), 53.6, 93.4, 108.3, 118.5, 120.7, 121.7, 131.1, 146.4, 163.0; IR (KBr, ν / cm⁻¹) 1636, 1558, 1438, 1375, 1319, 1207, 1121, 1094, 993, 893, 741; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₁H₁₃N₂O (M+H⁺) 189.1028, Found 189.1026.



2,2,7-Trimethyl-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]oxazole (2b).

Reaction conditions: 100 °C, 12 h.

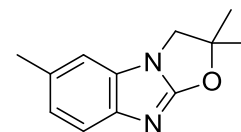
74%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/1), TLC (hexane/AcOEt = 1/2): R_f = 0.54, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.68 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 27.4 (2C), 53.7, 93.2, 107.8, 118.8, 121.7, 129.1, 131.3, 146.7, 163.2; IR (KBr, ν / cm⁻¹) 1638, 1553, 1483, 1421, 1376, 1318, 1173, 1101, 870, 796, 724; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₂H₁₅N₂O (M+H⁺) 203.1184, Found 203.1189.



2,2,6-Trimethyl-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]oxazole (2c).

Reaction conditions: 80 °C, 8 h.

77%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/1), TLC (hexane/AcOEt = 1/1): R_f = 0.39, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.68 (s, 6H), 2.42 (s,

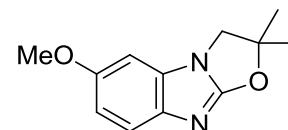


3H), 3.94 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 27.4 (2C), 53.5, 93.1, 108.7, 118.1, 122.8, 130.6, 131.2, 144.2, 162.8; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 2975, 1637, 1588, 1555, 1486, 1465, 1446, 1349, 1318, 1213, 1182, 1098, 910, 860, 800, 749; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 203.1184, Found 203.1194.

6-Methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]oxazole (2d).

Reaction conditions: 100 °C, 12 h.

70%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/3), TLC (hexane/AcOEt = 1/2): $R_f = 0.31$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.67 (s, 6H),

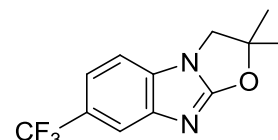


3.80 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 6.64 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.4 (2C), 53.5, 55.9, 93.0, 94.4, 108.7, 118.6, 131.6, 140.4, 155.0, 162.5; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 1164, 1597, 1561, 1485, 1453, 1369, 1307, 1269, 1225, 1198, 1169, 1118, 1028, 916, 806, 748, 725; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 219.1134, Found 219.1135.

2,2-Dimethyl-7-(trifluoromethyl)-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]oxazole (2e).

Reaction conditions: 80 °C, 12 h.

73%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/3), TLC (hexane/AcOEt = 1/2): $R_f = 0.37$, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.71 (s, 6H),

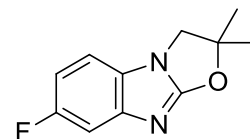


4.03 (s, 2H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.4 (2C), 53.6, 94.2, 108.4, 115.7 (q, $J = 3.6$ Hz), 118.0 (q, $J = 3.6$ Hz), 124.2 (q, $J = 31.2$ Hz), 124.8 (q, $J = 271$ Hz), 133.3, 146.2, 164.0; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 1644, 1567, 1488, 1428, 1395, 1379, 1326, 1264, 1229, 1166, 1116, 1051, 926, 893, 868, 809, 792, 734, 723, 665; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 257.0902, Found 257.0907.

7-Fluoro-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]oxazole (2f).

Reaction conditions: 100 °C, 8 h.

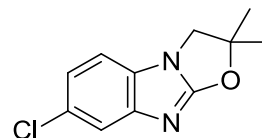
64%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/3), TLC (hexane/AcOEt = 1/2): R_f = 0.52, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.69 (s, 6H), 3.97 (s, 2H), 6.79-6.84 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.4 (2C), 53.8, 93.8, 105.4 (d, J = 25.2 Hz), 108.0 (d, J = 25.2 Hz), 108.3 (d, J = 9.6 Hz), 127.6, 147.2 (d, J = 13.2 Hz), 159.1 (d, J = 236 Hz), 164.1; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 1644, 1551, 1499, 1475, 1429, 1319, 1131, 1093, 953, 871, 800, 727; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 207.0934, Found 207.0941.



7-Chloro-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]oxazole (2g).

Reaction conditions: 80 °C, 8 h.

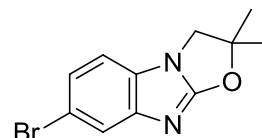
75%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/3), TLC (hexane/AcOEt = 1/1): R_f = 0.44, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.69 (s, 6H), 3.97 (s, 2H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.4 (2C), 53.7, 94.0, 108.9, 118.5, 120.9, 127.2, 129.7, 147.4, 163.8; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 1637, 1544, 1454, 1419, 1374, 1318, 1129, 868, 788; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 223.0638, Found 223.0627.



7-Bromo-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]oxazole (2h).

Reaction conditions: 100 °C, 8 h.

71%, brown solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/3), TLC (hexane/AcOEt = 1/2): R_f = 0.57, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.70 (s, 6H), 3.97 (s, 2H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.4 (2C), 53.7, 94.0, 109.4, 114.5, 121.4, 123.6, 130.1, 147.8, 163.6; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 1630, 1541, 1488, 1458, 1414, 1386, 1316, 1132, 1101, 994, 852, 800, 781, 762, 733; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 267.0133, Found 267.0122.



tert-Butyl 2-((2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]oxazol-6-yl)oxy)acetate (2i).

Reaction conditions: 100 °C, 6 h.

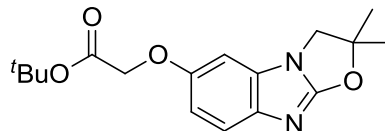
70%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/1), TLC

(hexane/AcOEt = 1/2): R_f = 0.31, ^1H NMR (500 MHz,

CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 1.68 (s, 6H), 3.93 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.71 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

δ 27.5 (2C), 28.0 (3C), 53.5, 66.9, 82.2, 93.2, 96.2, 109.2, 118.7, 131.5, 141.2, 153.4, 162.8, 168.4; IR (neat, ν / cm^{-1}) 2978, 1750, 1644, 1597, 1566, 1442, 1369, 1314, 1154,

1069, 728; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 341.1477, Found 341.1479.



2-((2,2-Dimethyl-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]oxazol-6-yl)oxy)-*N,N*-diethylacetamide (2j).

Reaction conditions: 100 °C, 6 h.

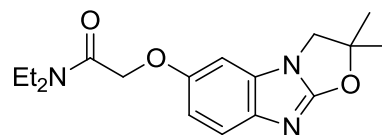
62%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (AcOEt/MeOH = 20/1), TLC

(AcOEt/MeOH = 10/1): R_f = 0.37, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.67 (s, 6H), 3.34-3.44 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 4.67 (s, 2H),

6.75-6.82 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 12.7, 14.3, 27.4 (2C), 40.2, 41.5, 53.6, 68.8, 93.1, 95.7, 109.6, 118.7, 131.5, 141.0, 153.6, 162.7,

167.3; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 1666, 1634, 1593, 1560, 1477, 1436, 1376, 1311, 1267, 1223, 1196, 1176, 1120, 839, 726; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 318.1818,

Found 318.1823.

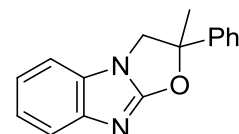


2-Methyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]oxazole (2k).

Reaction conditions: 80 °C, 12 h.

88%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/1), TLC (hexane/AcOEt =

1/2): R_f = 0.63, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.01 (s, 3H), 4.35 (s,

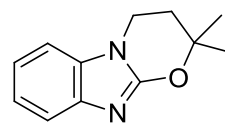


2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.16 (ddd, $J = 8.0, 5.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 28.4, 55.3, 95.3, 108.5, 118.8, 121.0, 121.9, 124.1 (2C), 128.4, 128.9 (2C), 131.1, 142.5, 146.5, 163.0; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 1634, 1589, 1552, 1496, 1453, 1320, 1208, 1083, 921, 789, 763, 740, 699; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 251.1184, Found 251.1181.

2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]oxazine (2l).

Reaction conditions: 100 °C, 12 h.

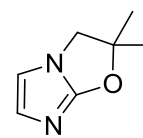
83%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/1), TLC (hexane/AcOEt = 1/2): $R_f = 0.31$, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 6H), 2.13 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 26.5 (2C), 31.6, 37.1, 78.7, 107.5, 117.4, 120.2, 121.9, 132.8, 140.2, 154.5; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 1162, 1529, 1506, 1444, 1313, 1288, 1200, 1168, 1130, 736; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 203.1184, Found 203.1184.



2,2-Dimethyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazole (2m).

Reaction conditions: 80 °C, 12 h.

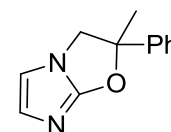
45%, yellow oil, purification: silica gel column chromatography (AcOEt/MeOH = 20/1), TLC (AcOEt/MeOH = 10/1): $R_f = 0.63$, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.59 (s, 6H), 3.82 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.66 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.4 (2C), 55.2, 92.0, 110.4, 129.2, 159.1; IR (neat, ν / cm^{-1}) 2976, 1716, 1573, 1540, 1508, 1489, 1375, 1097; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 139.0871, Found 139.0874.



2-Methyl-2-phenyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazole (2n).

Reaction conditions: 80 °C, 12 h.

38%, brown oil, purification: silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/1), TLC (dichloromethane/MeOH = 10/1): $R_f = 0.66$, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.90 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.71 (s, 1H),

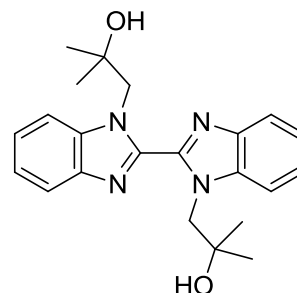


7.29-7.46 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.5, 56.8, 94.0, 110.6, 124.1 (2C), 128.1, 128.7 (2C), 129.6, 143.1, 159.1; IR (neat, ν / cm^{-1}) 1716, 1682, 1572, 1540, 1508, 1488, 1446, 1375, 1269, 1058, 1028, 765, 699, 612; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 201.1028, Found 201.1028.

Procedure for copper-catalyzed dimerization. A mixture of 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-2-methyl-2-propanol (**1a**, 48.0 mg, 0.252 mmol), CuCl (1.20 mg, 0.0121 mmol), (*t*BuO)₂ (73.3 mg, 0.501 mmol), lithium *tert*-butoxide (40.0 mg, 0.501 mmol), and toluene (0.50 mL) was stirred at 100 °C for 12 h in a sealed tube. Then, the solvent was removed in vacuo and the product was isolated by column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 1/1) to give **3** (47.3 mg, 92% yield).

1,1'-(1*H*,1'*H*-[2,2'-Bibenzo[*d*]imidazole]-1,1'-diyl)bis(2-methyl-2-propanol) (3**).**

white solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 1/1), TLC (hexane/AcOEt = 1/2): R_f = 0.55, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 12H), 4.62 (brs, 4H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 29.3 (4C), 54.8 (2C), 70.9 (2C), 111.5 (2C), 120.1 (2C), 123.5 (2C), 124.5 (2C), 136.4 (2C), 140.9 (2C), 143.1



(2C); IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3185, 2974, 1473, 1457, 1420, 1361, 1341, 1290, 1189, 1160, 762, 743; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 379.2134, Found 379.2124.

Typical procedure for intermolecular alkoxylation. A mixture of 1-methylbenzimidazole (**4b**, 33.0 mg, 0.250 mmol), 2-phenylethyl alcohol (**5b**, 30.5 mg, 0.250 mmol), CuCl (1.20 mg, 0.0121 mmol), 3,4,7,8-tetramethyl-1,10-phenanthroline (3.00 mg, 0.0127 mmol), (*t*BuO)₂ (73.3 mg, 0.501 mmol), and toluene (0.50 mL) was stirred at 100 °C for 12 h in a sealed tube. Then, the solvent was removed in vacuo and the product was isolated by column chromatography on silica gel (toluene/acetone = 6/1) to give **6b** (36.0 mg, 57% yield).

2-Phenethoxybenzo[d]thiazole (6a).

39%, pale yellow oil, purification: silica gel column chromatography

(hexane/AcOEt = 10/1), TLC (hexane/AcOEt = 10/1): $R_f = 0.43$, ^1H

NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.14 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.73 (t, $J = 6.9$

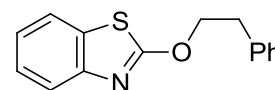
Hz, 2H), 7.15-7.35 (m, 7H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125

MHz, CDCl_3) δ 35.2, 72.1, 120.8, 121.2, 123.4, 125.9, 126.7, 128.5 (2C), 128.9 (2C), 131.8,

137.4, 149.3, 172.7; IR (neat, ν / cm^{-1}) 1724, 1597, 1536, 1496, 1455, 1442, 1376, 1250, 1220,

1068, 965, 754, 726, 699; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOSNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 278.0616, Found

278.0613.



1-Methyl-2-phenethoxy-1H-benzo[d]imidazole (6b).

57%, pale yellow oil, purification: silica gel column

chromatography (toluene/acetone = 6/1), TLC

(toluene/acetone = 6/1): $R_f = 0.55$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

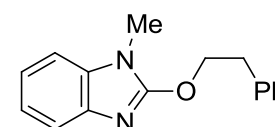
δ 3.18 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 4.77 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.10-7.20 (m, 3H),

7.22-7.35 (m, 5H), 7.52-7.56 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.9, 35.4, 70.3,

107.8, 117.6, 120.8, 121.4, 126.6, 128.4 (2C), 129.0 (2C), 134.2, 137.7, 140.0, 157.3;

IR (neat, ν / cm^{-1}) 1622, 1538, 1494, 1455, 1407, 1370, 1285, 1212, 1008, 740, 700;

HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 253.1341, Found 253.1334.



2-(4-Chlorophenethoxy)-1-methyl-1H-benzo[d]imidazole (6c).

41%, pale yellow solid, purification: silica gel column

chromatography (Toluene/acetone = 6/1), TLC

(hexane/AcOEt = 1/3): $R_f = 0.69$, ^1H NMR (500 MHz,

CDCl_3) δ 3.14 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 4.74 (t, $J =$

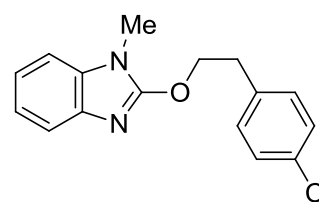
6.9 Hz, 2H), 7.12-7.19 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H),

7.51-7.55 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.9, 34.7, 70.0, 107.9, 117.6, 120.9,

121.5, 128.6, 130.3, 132.4, 134.2, 136.2, 139.9, 157.1; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 1622, 1541,

1491, 1455, 1406, 1360, 1285, 1089, 1061, 1015, 810, 759, 744, 676; HRMS (ESI⁺)

Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 287.0951, Found 287.0943.



文 献

- (1) (a) Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273. (b) Moroz, A. A.; Shvartsberg, M. S. *Russ. Chem. Rev.* **1974**, *43*, 1443. (c) Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433. (d) Sawyer, J. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5045. (e) Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett* **2003**, 2428. (f) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400. (g) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1043.
- (2) (a) Baranano, D.; Mann, G.; Hartwig, J. F. *Curr. Org. Chem.* **1997**, *1*, 287. (b) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852. (c) Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046. (d) Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131.
- (3) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
- (4) (a) Wei, Y.; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5504. (b) Xiao, B.; Gong, T.-J.; Liu, Z.-J.; Liu, J.-H.; Luo, D.-F.; Xu, J.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9250. (c) Zhao, J.; Wang, Y.; He, Y.; Liu, L.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1078. (d) Tang, L.; Pang, Y.; Yan, Q.; Shi, L.; Huang, J.; Du, Y.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2744. (e) Wang, X.; Lu, Y.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12203. (f) Dick, A. R.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300. (g) Desai, L. V.; Malik, H. A.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1141. (h) Wang, G.-W.; Yuan, T.-T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 476. (i) Zhang, S.-Y.; He, G.; Zhao, Y.; Wright, K.; Nack, W. A.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7313. (j) Jiang, T.-S.; Wang, G.-W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9504.
- (5) Sasaki, H.; Haraguchi, Y.; Itotani, M.; Kuroda, H.; Hashizume, H.; Tomishige, T.; Kawasaki, M.; Matsumoto, M.; Komatsu, M.; Tsubouchi, H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7854.
- (6) Kubo, K.; Kohara, Y.; Imamiya, E.; Sugiura, Y.; Inada, Y.; Furukawa, Y.; Nishikawa, K.; Naka, T. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2182.
- (7) 塩基を使った反応例を挙げる。: (a) Fukuzawa, S.; Shimizu, E.; Atsumi, Y.; Haga, M.; Ogata, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2374. (b) Wang, Q.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5178. (c) Miyasaka, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Kawalczyk, R.; Bolm, C.; Miura, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 359. 総説として: Daugulis, O. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 57.
- (8) 反応温度について検討した結果を示す。: 100 °C, 64%; 80 °C, 98%; 50 °C, 0%.
- (9) ハロゲン化、求核置換反応の2工程（またはカップリング反応）で同様の化学変換を実施することは可能である。（実施例を示す: (a) Volpini, R.; Ben, D. D.; Lambertucci, C.;

Marucci, G.; Mishra, R. C.; Ramadori, A. T.; Klotz, K.-N.; Trincavelli, M. L.; Martini, C.; Cristalli, G. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1010. (b) Bookser, B. C.; Dang, Q.; Gibson, T. S.; Jiang, H.; Chung, D. M.; Bao, J.; Jiang, J.; Kassick, A.; Kekec, A.; Lan, P.; Lu, H.; Makara, G. M.; Romero, F. A.; Sebat, I.; Wilson, D.; Wodka, D. WO 2010/047982, 2010. (c) Sugimura, H.; Nitta, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4460)。しかしながら C-H アルコキシ化反応は反応工程数および廃棄物を減らせる点で有利であると考えられる。

(10) (Table 1, entry 2)に示した臭化銅の反応系にテトラブチルアンモニウムクロリドを加えると **2a** の収率は 67% まで改善された。この結果は塩化物イオンが反応性に重要であることを示唆している。

(11) 銅触媒を用いる芳香族化合物の C-H 結合アミド化反応が報告されている。今回示した反応機構は次の論文をもとに推定したものである。: Shuai, Q.; Deng, G.; Chua, Z.; Bohle, D. S.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 632.

(12) ヘテロ芳香環-銅中間体の酸化および銅-ヘテロ原子結合形成についての最近の例を挙げる。: Chen, L.; Li, C.; Bi, X.; Liu, H.; Qiao, R. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1773.

(13) Do, H.-Q.; Khan, R. M. K.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185. また、(7a) の文献も参考にされたい。

(14) 銅触媒の還元的脱離によるアルコキシ化物の生成について例については文献(4c)を参考にされたい。

(15) 銅触媒の還元的脱離による炭素-ヘテロ原子結合の生成については文献(12)を参考にされたい。

(16) 銅触媒によるヘテロ芳香環化合物の脱水素をともなう二量化反応について例を挙げる。: Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17052. (b) Monguchi, D.; Yamamura, A.; Fujiwara, T.; Somete, T.; Mori, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 850. (c) Li, Y.; Jin, J.; Qian, W.; Bao, W. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 326. (d) Zhu, M.; Fujita, K.-i.; Yamaguchi, R. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12876.

(17) 化合物 **3** はジクロロメタン溶液中、254 nm の UV 照射で紫色の蛍光を示した。興味深いことに **3** は固体状態においても紫色の蛍光を示した。

(18) アルコール **5a**、**5b** を増量して分子間反応を実施しても **6a**、**6b**、**6c** の収率は改善しなかった。

(19) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107*, 1080.

(20) Takemura, N.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 844.

- (21) 銅触媒によるクロスカップリング反応で C-O 結合を形成する例をいくつか挙げる。 : (a) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400. (b) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054. (c) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954.
- (22) Torregrosa, R.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 469.
- (23) Shinde, S. S.; Lee, B. S.; Chi, D. Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 733.
- (24) Fujihara, H.; Sugiyama, H.; Tsuji, T.; Ino, T.; Haruta, Y. PCT Int. Appl. (2012) WO 2012057262.
- (25) Godefroi, E. F.; Heeres, J.; van Cutsem, J.; Janssen, P. A. J. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 784.

第三章 ヘテロ環化合物のベンジル位 C(sp³)-H アルコキシ化反応

第一節 背景と研究目的

rivoglitazone¹、balaglitazone²、PF-2545920³、AMG-208⁴ (Figure 1) など、ヘテロ環のベンジル位にエーテル構造を有する医薬品候補化合物が存在する。通常、sp³炭素と酸素原子の結合を含むエーテル構造は Williamson 合成法⁵や光延反応⁶などで構築されることが多い。しかしながらこれらの方法では、適用できる基質に制限があることや基質の調製に多段階の工程が必要となることから、より効率的な合成法の開発が望まれている。

C(sp²)-H アルコキシ化反応と同様、C(sp³)-H アルコキシ化反応は新規エーテル構造構築法として近年研究が行われている。遷移金属触媒を用いた C(sp³)-H 結合活性化を経るいくつかの報告例があるが、配向基の使用が不可欠であったり、アルコールを大過剰に使用する必要がある⁷。私はこれらの問題点を解決するため、ヘテロ芳香環ベンジル位における C(sp³)-H アルコキシ化反応の開発に着手した。

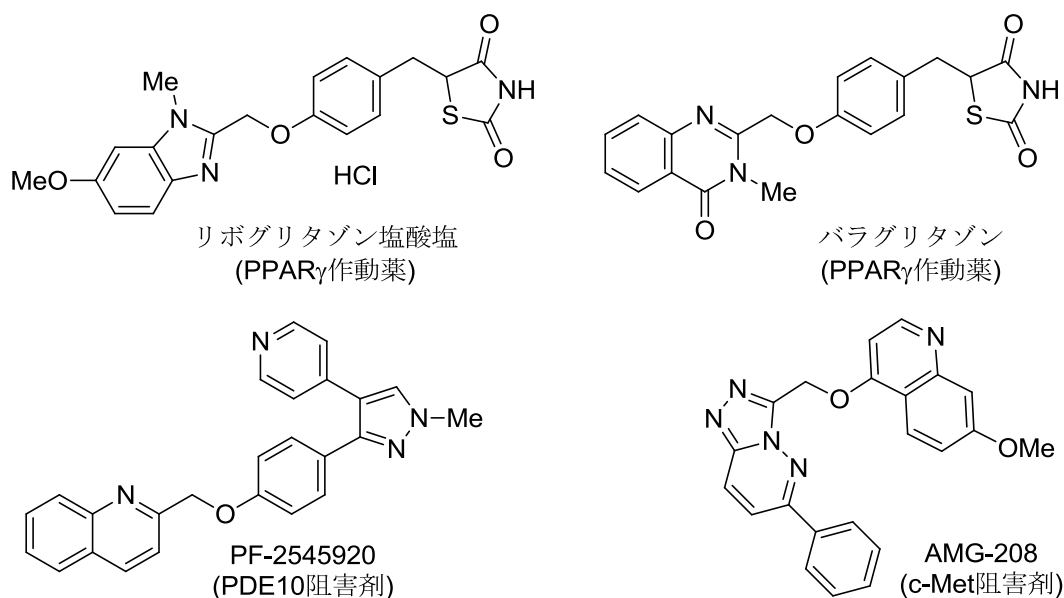
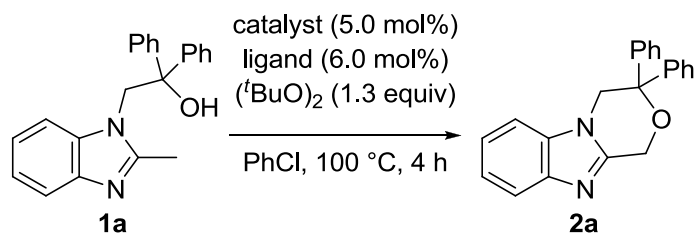


Figure 1. ヘテロ芳香環の α 位にエーテル構造を有する医薬品候補化合物

第二節 反応条件の最適化

2-メチルベンズイミダゾール **1a** に対し、触媒量の塩化銅 / 5,6 - ジメチルフェナンスロリンと過酸化ジ - *tert* - ブチルをクロロベンゼン中、100 °Cで 4 時間作用させたところ、分子内 C(sp³)-H アルコキシ化反応が進行し、目的の環状エーテル **2a** が 47%の収率で得られた (Table 1, entry 1)。触媒を臭化銅(I)に替え、反応時間を 6 時間に延長したところ **2a** の収率は 75%まで改善された (Table 1, entries 2 and 3)⁸。他の銅塩も触媒活性を示すものの **2a** の収率は臭化銅(I)のものよりも低かった (Table 1, entries 4-7)。なお、この反応において配位子の添加は必要不可欠であった (Table 1, entry 8)。他のフェナンスロリン誘導体やピペリジン型の配位子も試したが **2a** の収率は向上しなかった (Table 1, entries 9-16)。

Table 1. 銅触媒と配位子の検討

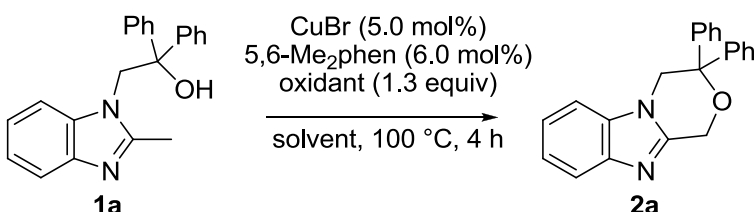
entry	catalyst	ligand ^a	yield ^b
1	CuCl	5,6-Me ₂ phen	47
2	CuBr	5,6-Me ₂ phen	70
3 ^c	CuBr	5,6-Me ₂ phen	77 (75) ^d
4	CuI	5,6-Me ₂ phen	62
5	$[(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{Cu}]^+(\text{PF}_6)^-$	5,6-Me ₂ phen	2
6	CuCl ₂	5,6-Me ₂ phen	40
7	CuBr ₂	5,6-Me ₂ phen	60
8	CuBr	none	0
9	CuBr	phen	50
10	CuBr	4,7-Me ₂ phen	0
11	CuBr	3,4,7,8-Me ₄ phen	18
12	CuBr	5,6-(MeO) ₂ phen	38
13	CuBr	4,7-(MeO) ₂ phen	67
14	CuBr	4,7-Ph ₂ -phen	50
15	CuBr	2,2'-bipyridine	4
16	CuBr	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridine	7

^a phen = 1,10-phenanthroline. ^b Yield was determined by ¹H NMR.

^c 6 h. ^d Isolated yield.

酸化剤は過酸化ジ-*tert*-ブチルが最適であった (Table 2, entry 1)。他の酸化剤についても検討したところ (Table 2, entries 2-8)、炭酸銀でわずかに反応が進行したものの低収率であり (Table 2, entry 2)、他の酸化剤では目的の反応は全く進行しなかった。また、反応に用いる溶媒はクロロベンゼンが最適であり、他のベンゼン系溶媒でも反応が進行したものの、低収率であった (Table 2, entries 9-11)。

Table 2. 酸化剤と溶媒の検討



entry	oxidant	solvent	yield ^a
1	(<i>t</i> BuO) ₂	PhCl	70
2	Ag ₂ CO ₃	PhCl	11
3	<i>t</i> BuOOBz	PhCl	0
4	TBHP	PhCl	0
5	oxone	PhCl	0
6	PhI(OAc) ₂	PhCl	0
7	K ₂ S ₂ O ₈	PhCl	0
8	O ₂ (1.0 atm)	PhCl	0
9	(<i>t</i> BuO) ₂	PhCF ₃	9
10	(<i>t</i> BuO) ₂	<i>o</i> -xylene	18
11	(<i>t</i> BuO) ₂	<i>m</i> -xylene	6
12	(<i>t</i> BuO) ₂	CH ₂ ClCH ₂ Cl	4
13	(<i>t</i> BuO) ₂	NMP	0

^a Yield was determined by ¹H NMR .

第三節 基質適用範囲

基質の適用範囲について調べた (Tables 3-1 and 3-2)。ジアリール置換されたアルコール **1b-1e** からは対応するアルコキシ化生成物 **2b-2e** が 55%-81%の収率で得られた (Table 3-1, entries 1-4)。ジメチル置換されたアルコール **1f** を使った場合、生成物 **2f** の収率は低下した (Table 2-1, entry 5)⁹。**1g** からはスピロ化合物 **2g** が得られた (Table 3-1, entry 6)。芳香環上に置換基を有する 2-メチルベンズイミダゾール **1h-1j** では中程度から高い収率でアルコキシ化反応が進行した (Table 3-1, entries 7-9)。なお、entry 9 のアルコキシ化反応は 2位のメチル基上で選択的に進行し、7位メチル基上ではまったく進行しなかった。一般にアルコキシ化反応はアルキル鎖の末端よりも内部で進行させるほうが困難とされている。興味深いことに本アルコキシ化反応はアルキル鎖の内部であっても高い収率で進行した (Table 3-2, entries 10-13)。そのほか、7員環形成 (Table 3-2, entry 14)、アリールオキシ化反応 (Table 3-2, entry 15)、またベンズイミダゾール以外のヘテロ芳香環 (Table 3-2, entries 16-18) への適用も可能であった。

Table 3-1. 基質の適用範囲^a

entry	catalyst (mol%)	ligand (mol%) ^b	2	yield ^c
1	CuBr (5.0)	A (6.0)	R ¹ : 4-MeOC ₆ H ₄ , R ² : Ph	2b 71%
2	CuBr (5.0)	A (6.0)	R ¹ : 4-MeC ₆ H ₄ , R ² : 4-MeC ₆ H ₄	2c 55%
3	CuBr (5.0)	A (6.0)	R ¹ : 4-FC ₆ H ₄ , R ² : 4-FC ₆ H ₄	2d 81%
4	CuBr (5.0)	A (6.0)	R ¹ : 4-ClC ₆ H ₄ , R ² : 4-ClC ₆ H ₄	2e 81%
5	CuBr (5.0)	B (6.0)	R ¹ : Me, R ² : Me	2f 55%
6	CuBr (5.0)	B (6.0)		2g 52%
7	CuBr (5.0)	A (6.0)		2h 45%
8	CuBr (10)	A (12)		2i 70%
9	CuBr (5.0)	A (6.0)		2j 80%

^a For detailed experimental procedures, see experimental section. ^b A: 5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline, B: 4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline.

^c Isolated yield.

Table 3-2. 基質の適用範囲^a

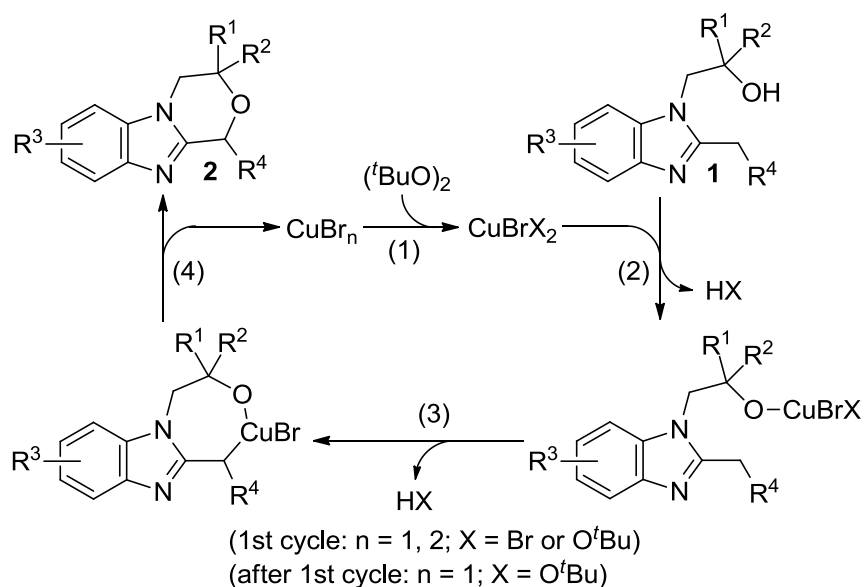
entry	catalyst (mol%)	ligand (mol%) ^b	2	yield ^c
10	CuBr (10)	B (12)		2k 70%
11	CuBr (10)	B (12)		2l 67%
12	CuBr (10)	B (12)		2m 71%
13	CuBr (10)	B (12)		2n 41%
14	CuBr (5.0)	A (6.0)		2o 21%
15	CuBr (20)	A (24)		2p 59%
16	CuBr ₂ (10)	B (12)		2q 44%
17	CuBr ₂ (5.0)	B (6.0)		2r 49%
18	CuBr ₂ (5.0)	B (6.0)		2s 50%

^a For detailed experimental procedures, see experimental section. ^b A: 5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline, B: 4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline.

^c Isolated yield.

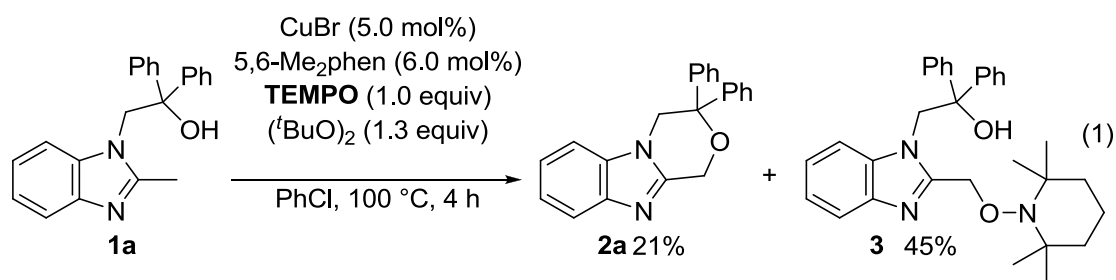
第四節 反応機構の考察

臭化銅(I)、臭化銅(II)のいずれも触媒として働くことを考慮し、推定反応機構を Scheme 1 のように考えた。(1) 触媒である CuBr または CuBr_2 が過酸化ジ-*tert*-ブチルによって酸化され¹⁰、(2) *tert*-BuOH (CuBr_2 の場合は *tert*-BuOH または HBr) の脱離を経てアルコキシ銅中間体が生成する¹¹。(3) *tert*-BuOH (CuBr_2 の場合は *tert*-BuOH または HBr) の脱離を経てメタラサイクル中間体を形成 (C-H 結合活性化) し、(4) 還元的脱離によって生成物を得ると同時に CuBr を再生する、という触媒サイクルである。



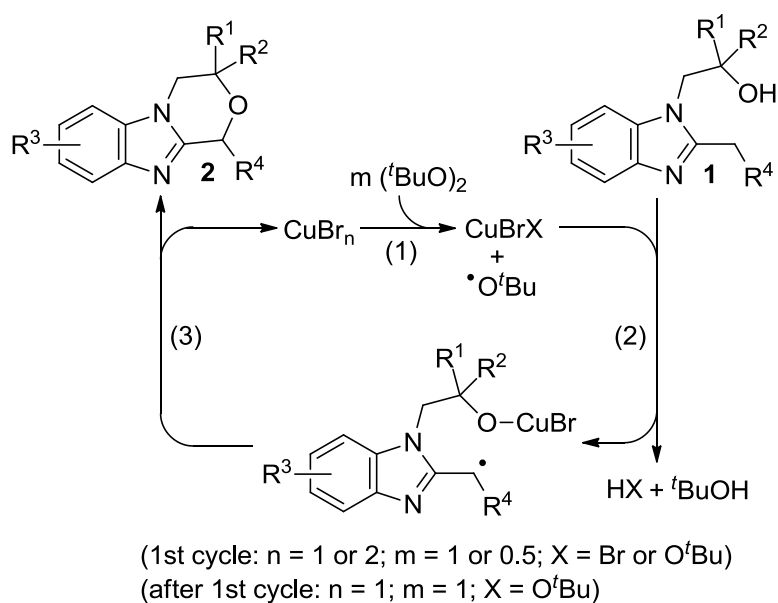
Scheme 1. ベンジル位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ アルコキシ化の推定反応機構

一方、本アルコキシ化反応をラジカル捕捉剤である TEMPO (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン 1 - オキシル) の存在下を実施したところ、付加体 **3** が検出されたことから (式 1)、別の可能性としてラジカル中間体を含む反応機構を考えた。



ラジカルを含む推定反応機構は Scheme 2 のように考えている。(1) CuBr または CuBr₂ と過酸化ジ-*tert*-ブチルが Kharasch-Sosnovsky タイプの反応¹²を起して二価の銅塩と *tert*-ブトキシラジカルを生じる。(2) HX と *tert*-BuOH の脱離により、ベンジルラジカルを含むアルコキシ銅中間体を形成する^{11, 13}。(3) アルコキシ銅中間体の酸素原子とベンジルラジカルから炭素-酸素結合が形成されて化合物 **2** が生成し銅触媒が再生する、という触媒サイクルである^{13, 14}。

Scheme 2. ラジカル中間体を含む推定反応機構

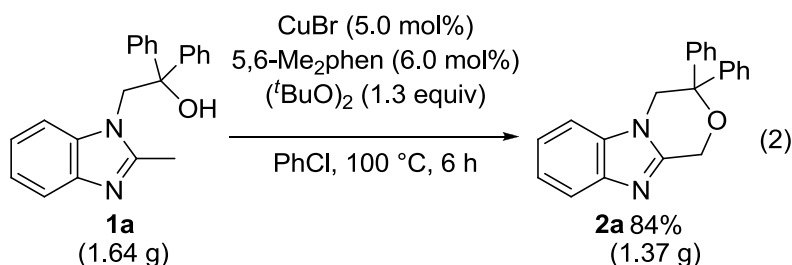


以上、二通りの推定反応機構を提示した。TEMPO 付加体の生成を説明しうる後者がより可能性があると考えている。

第五節 応用研究について

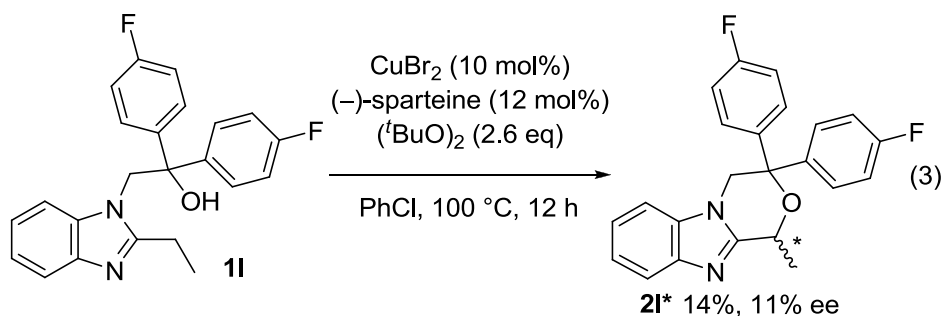
1) グラムスケールでの合成

この反応はグラムスケールにおいても収率が低下することなく進行した。1.64 g の **1a** を基質として用いたところ 84%の収率で反応は進行し、1.37 g の **2a** を得ることができた(式2)。環状エーテル **2a** の収率は Table 1 に示したものよりも若干高かった (**1a**: 41.1 mg)。



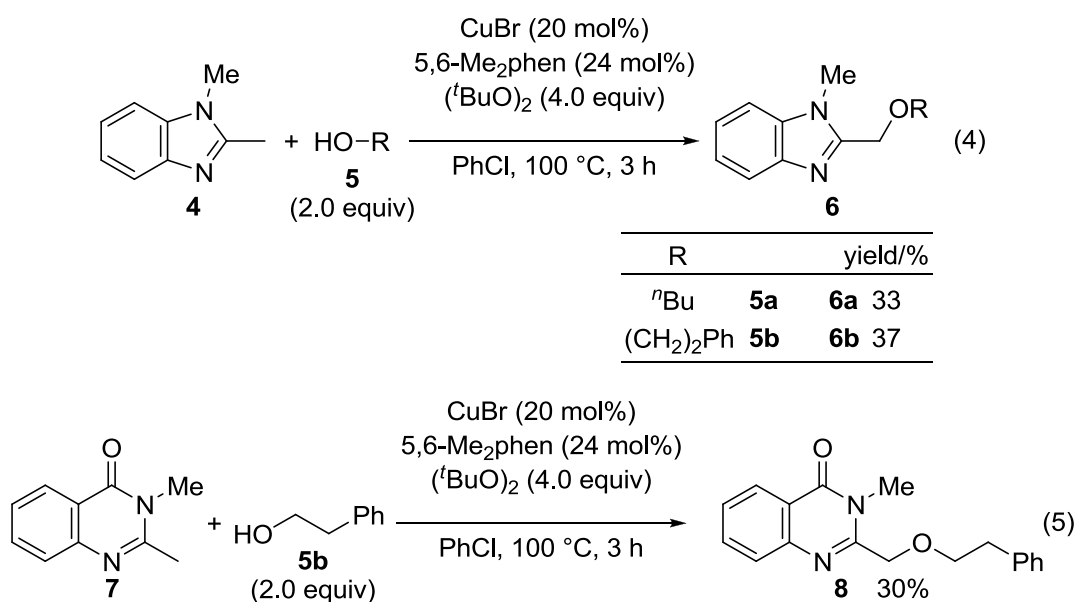
2) 不斉 C-H アルコキシ化反応

酸化的 C(sp³)-H 変換反応において不斉反応に展開した例は少ない¹⁵。本アルコキシ化反応の応用として不斉反応を検討したところ、収率、不斉収率ともに低いものの、光学活性配位子を用いることで不斉アルコキシ化反応が進行した(式3)。ベンズイミダゾール **11** を触媒量の臭化銅(II)、(-)-sparteine、過酸化ジ-*tert*-ブチルとともに反応させたところ、収率 14%、11% ee で **21***を与えた。反応性と不斉誘起の両立は現状では困難であると判断し、更なる検討を断念した。



3) 分子間反応

本法は分子間 C(sp³)-H アルコキシ化反応に応用できることがわかった。1,2-ジメチルベンズイミダゾール **4** を n-ブタノール **5a** または 2-フェネチルアルコール **5b** と反応させたところ、対応するアルコキシ化体 **6a** および **6b** がそれぞれ 33%、37%の収率で得られた (式4)。また、キナゾリノン **7** のベンジル位 C(sp³)-H 結合においてもアルコキシ化反応が進行することがわかった (式5)。これらの収率は中程度にとどまったものの、過剰のアルコールを使うことなく、触媒的ベンジル位 C(sp³)-H アルコキシ化反応の最初の例である。



第六節 結語

以上まとめると、私は銅触媒存在下、アルコールを基質として用いるヘテロ環化合物のベンジル位 C(sp³)-H アルコキシ化反応を開発した¹⁶。この反応の特長としては、ヘテロ芳香環のベンジル位選択的に進行し、ベンゼン環のベンジル位では反応しないこと、配向基や過剰のアルコールを用いる必要がないこと、アルキル鎖の末端および内部で反応が進行することが挙げられる。また本反応の応用として、グラムスケールでの合成が可能であること、分子間反応にも適用できることを示した。

本反応はヘテロ芳香環のベンジル位にアルコキシ構造を有する化合物の合成に新たな方法論を提案するものであり、今後は医薬品、天然物の合成に応用されることを期待している。

実験項

General. All reactions were carried out in a dry solvent under an argon atmosphere. Chlorobenzene, 4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline, *tert*-butyl peroxide, and (-)-sparteine were purchased from Sigma-Aldrich Co. and were used without further purification. CuBr and CuBr₂ were purchased from nacalai tesque and were used without further purification. 5,6-Dimethyl-1,10-phenanthroline was purchased from Tokyo Chemical Industry Co. and were used without further purification. NMR spectra were recorded on JEOL ECX500 (500 MHz for ¹H NMR and 125 MHz for ¹³C NMR), and JEOL ECS400 (400 MHz for ¹H NMR and 100 MHz for ¹³C NMR) spectrometer. Proton chemical shifts are reported relative to residual solvent peaks (CDCl₃ at δ 7.26 ppm, DMSO-*d*₆ at δ 2.50 ppm). Carbon chemical shifts are reported relative to CDCl₃ at δ 77.00 ppm or DMSO-*d*₆ at δ 39.50 ppm. IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-410. ESI-mass spectra were measured on a JEOL JMS-T100LC AccuTOF spectrometer (for HRMS). The enantiomeric excesses (*ee*'s) were determined by HPLC analysis conducted by JASCO HPLC systems with Daicel CHIRALPAK column.

Preparation of 1a (1d, 1e, 1f, 1g, and 1k were synthesized by the same method). To a suspension of 2-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole¹⁷ (430 mg, 3.25 mmol), 2,2-diphenyloxirane¹⁸ (1.30 g, 6.62 mmol) in ethanol (3.0 mL) was added sodium acetate (270 mg, 3.29 mmol). After heating under reflux conditions for 12 h, the solvent was removed in vacuo. Water was added and the crude mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give a white solid. This residue was washed with ethyl acetate and dried in vacuo to give **1a** (755 mg, 71% yield).

Preparation of 1b (1c, 1l, 1m, and 1n were synthesized by the same method). To a solution of 2-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole¹⁷ (430 mg, 3.25 mmol) in DMF (5.0 mL) was added sodium hydride (60% in mineral oil, 143 mg, 3.58 mmol) at 0 °C and the

reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. Then, 2-(4-methoxyphenyl)-2-phenyloxirane¹⁸ (810 mg, 3.58 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 12 h. Water was added and the crude mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give a white solid. This residue was washed with ethyl acetate/hexane and dried in vacuo to give **1b** (569 mg, 49% yield).

Preparation of 1h (1i and 1j were synthesized by the same method). A mixture of 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzene (344 mg, 1.65 mmol), 2-amino-1,1-diphenylethanol¹⁹ (351 mg, 1.65 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (213 mg, 1.65 mmol), and acetonitrile (2.0 mL) was stirred at 80 °C for 12 h. Then, the solvent was removed in vacuo. After filtering over a short pad of silica gel and concentration, yellow solid was obtained and used without further purification. This intermediate was dissolved in ethanol (5.0 mL), and 10% Pd/C (50% wet type, 100 mg) was added. Then the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 3 h, and the mixture was filtered through celite. Then, the solvent was removed in vacuo. A mixture of the residue, 1,1,1-trimethoxyethane (207 mg, 1.72 mmol), *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (22.0 mg, 0.116 mmol), and toluene (5.0 mL) was stirred under an argon atmosphere at 50 °C for 3 h. Then, the solvent was removed in vacuo and the product was isolated by column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate = 1/1) to give **1h** (280 mg, 43% yield).

Preparation of 1o. A mixture of 1-fluoro-2-nitrobenzene (474 mg, 3.36 mmol), 4-amino-2-methyl-2-butanol (520 mg, 5.04 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (651 mg, 5.04 mmol), and acetonitrile (3.0 mL) was stirred at 80 °C for 12 h. Then, the solvent was removed in vacuo. After filtering over a short pad of silica gel and concentration, yellow solid was obtained and used without further purification. This intermediate was dissolved in ethanol (10 mL), and 10% Pd/C (50% wet type, 100 mg) was added. Then stirred under a hydrogen atmosphere at 50 °C for 3 h, and the mixture was filtered through celite. Then, the solvent was removed in vacuo. A

mixture of the residue, 1,1,1-trimethoxyethane (604 mg, 5.03 mmol), *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (64.0 mg, 0.336 mmol), and toluene (10 mL) was stirred under an argon atmosphere at 50 °C for 12 h. Then, the solvent was removed in vacuo and the product was isolated by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/methanol = 10/1) to give **1o** (601 mg, 82% yield).

Preparation of 1p.

Boron tribromide (1.0 M dichloromethane solution, 1.01 mL, 1.01 mmol) was added drop-wise to a solution of 1-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole²⁰ (100 mg, 0.420 mmol) in dichloromethane (3.0 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 24 h at 25 °C. Water was added and the crude mixture was extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with water, dried over Na₂SO₄. Then, the solvent was removed in vacuo and the product was isolated by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/methanol = 20/1) to give **1p** (77.0 mg, 82% yield).

Preparation of 1q. To a solution of 5-methyl-1*H*-tetrazole (1.00 g, 11.9 mmol), 2-methyl-2-phenyloxirane (1.92 g, 14.3 mmol) in DMF (10 mL) was added cesium carbonate (5.81 g, 17.8 mmol). The reaction mixture was stirred at 100 °C for 12 h. Water was added and the crude mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water, dried over Na₂SO₄. Then, the solvent was removed in vacuo and the product was isolated by column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate = 1/1) to give **1q** (1.51 g, 58% yield).

Preparation of 1r (1s was synthesized by the same method). To a solution of 2-methylquinazolin-4(3*H*)-one (1.00 g, 6.24 mmol), 2-methyl-2-phenyloxirane (1.01 g, 7.53 mmol) in DMF (10 mL) was added cesium carbonate (3.05 g, 9.36 mmol). The reaction mixture was stirred at 100 °C for 12 h. Water was added and the crude mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water, dried over Na₂SO₄. Then, the solvent was removed in vacuo and the product was isolated by column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate = 1/1) to

give **1r** (0.930 g, 51% yield)

Preparation of 1t. To a solution of 2-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole (1.00 g, 7.57 mmol) in DMF (10 mL) was added sodium hydride (60% in mineral oil, 363 mg, 9.08 mmol) at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 0.5 h. Then, 1-bromo-2-propanone (1.14 g, 8.33 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 25 °C 2 h. Water was added and the crude mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give a white solid. This residue was washed with ethyl acetate/hexane and dried in vacuo. Pale yellow solid was obtained and used without further purification. This intermediate was dissolved in methanol (10 mL), and sodium borohydride (163 mg, 4.31 mmol) was added at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h. Water was added and the crude mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give a white solid. This residue was washed with ethyl acetate and dried in vacuo to give **1t** (633 mg, 49% yield).

Preparation of 1u. To a solution of 2-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole (1.00 g, 7.57 mmol) and 2-bromoethanol (1.13 g, 9.04 mmol) in DMF (20 mL) was added potassium carbonate (2.10 g, 15.2 mmol). The reaction mixture was stirred at 60 °C for 8 h. Water was added and the crude mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water, dried over Na₂SO₄. Then, the solvent was removed in vacuo and the product was isolated by column chromatography on silica gel (ethyl acetate /methanol = 10/1) to give **1u** (0.643 g, 48% yield) as a white powder. The spectroscopic data were identical to the reported.²¹

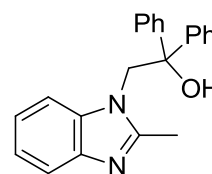
Preparation of 4. To a solution of 2-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole (3.00 g, 22.7 mmol) in DMF (30 mL) was added sodium hydride (60% in mineral oil, 1.09 g, 27.2 mmol) at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. Then,

iodomethane (3.55 g, 25.0 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 12 h. Water was added and the crude mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo to give a white solid. This residue was washed with ethyl acetate/hexane and dried in vacuo to give **4** (2.16 g, 65% yield) as a pale yellow solid. The spectroscopic data were identical to the reported.²²

Preparation of 7. To a solution of 2-methylquinazolin-4(3H)-one (1.00 g, 6.24 mmol) in DMF (10 mL) was added sodium hydride (60% in mineral oil, 0.30 g, 7.49 mmol) at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. Then, iodomethane (0.974 g, 6.86 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 12 h. Water was added and the crude mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water, dried over Na₂SO₄. Then, the solvent was removed in vacuo and the product was isolated by column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate = 1/1) to give **7** (0.919 g, 84% yield) as a white powder. The spectroscopic data were identical to the reported.²³

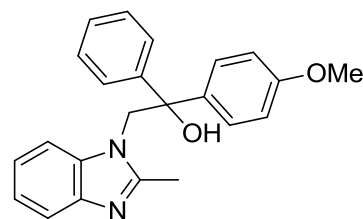
2-(2-Methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,1-diphenylethanol (1a).

71%, white powder, TLC (ethyl acetate/methanol = 10/1): R_f = 0.39, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.95 (s, 3H), 2.64 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 7.02–7.12 (m, 2H), 7.16 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, and 1.4 Hz, 1H), 7.26–7.40 (m, 10H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.6, 54.1, 78.8, 110.7, 118.6, 121.6, 121.7, 126.4 (4C), 128.1 (2C), 128.6 (4C), 136.5, 142.3, 144.2 (2C), 153.2; IR (KBr, ν / cm⁻¹) 3137, 1614, 1494, 1463, 1397, 1237, 1158, 1071, 1003, 953, 743, 700; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₂₂H₂₀N₂ONa (M+Na⁺) 351.1473, Found 351.1461.



1-(4-Methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1-phenylethanol (1b).

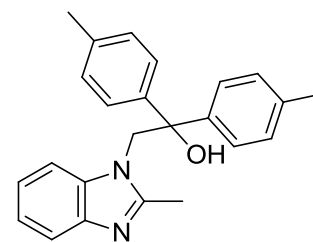
49%, white powder, TLC (ethyl acetate): $R_f = 0.38$, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.96 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 6.81–6.85 (m, 2H), 7.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.12–7.20 (m, 3H), 7.26–7.35 (m, 5H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR



(125 MHz, CDCl_3) δ 13.6, 54.2, 55.3, 78.5, 110.9, 113.8 (2C), 118.5, 121.6, 121.7, 126.5 (2C), 127.8 (2C), 127.9, 128.4 (2C), 136.4, 136.5, 142.2, 144.4, 153.2, 159.3; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3055, 1607, 1508, 1464, 1399, 1252, 1177, 1033, 835, 744, 703; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 381.1579, Found 381.1567.

2-(2-Methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,1-di-*p*-tolylethanol (1c).

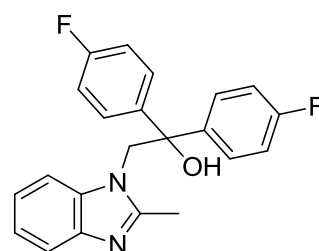
66%, white powder, TLC (ethyl acetate): $R_f = 0.47$, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.91 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.73 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 7.05 (dt, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.09–7.18 (m, 10H), 7.59 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.6, 21.0 (2C), 54.1, 78.7, 111.0, 118.5, 121.6 (3C),



126.3 (4C), 129.1 (4C), 136.6, 137.8, 141.4 (2C), 142.3, 153.2; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3158, 1738, 1614, 1509, 1397, 1288, 1235, 1158, 1085, 1004, 813, 740; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{ONa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 379.1786, Found 379.1774.

1,1-Bis(4-fluorophenyl)-2-(2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethanol (1d).

64%, white powder, TLC (ethyl acetate): $R_f = 0.54$, ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.00 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.07–7.14 (m, 4H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31–7.36 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125

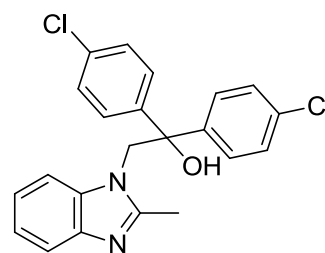


MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.6, 53.4, 77.1, 111.5, 114.5 ($J = 21.5$ Hz, 4C), 117.5, 120.6 (2C), 128.9 ($J = 8.4$ Hz, 4C), 136.6, 141.5 (2C), 141.9, 153.0, 161.3 ($J = 242$ Hz, 2C); IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3158, 1604, 1508, 1464, 1399, 1231, 1159, 1078, 1013, 839, 745; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{ONa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 387.1285, Found 387.1283.

1,1-Bis(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethanol (1e).

61%, white powder, TLC (ethyl acetate/methanol = 10/1):

$R_f = 0.47$, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.99 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.30–7.37 (m, 8H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125

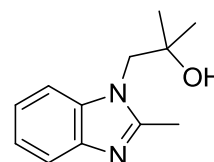


MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.6, 53.1, 77.1, 111.5, 117.5, 120.6 (2C), 127.8 (4C), 128.7 (4C), 132.1 (2C), 136.5, 141.9, 144.0 (2C), 152.9; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3065, 1736, 1615, 1490, 1464, 1400, 1234, 1159, 1094, 1013, 823, 741; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 419.0694, Found 419.0681.

2-Methyl-1-(2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-propanol (1f).

87%, pale yellow powder, TLC (ethyl acetate/methanol = 10/1): R_f

= 0.27, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (s, 6H), 2.41 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 7.14–7.22 (m, 2H), 7.35–7.40 (m, 1H), 7.57–7.62 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 14.5, 28.1 (2C),

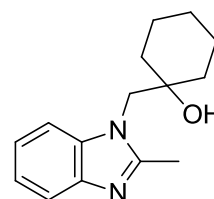


54.3, 72.2, 110.5, 118.5, 121.8 (2C), 136.0, 142.1, 153.0; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3174, 2978, 1615, 1403, 1287, 1239, 1186, 1012, 938, 907, 848, 743; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 205.1341, Found 205.1333.

1-((2-Methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)cyclohexanol (1g).

61%, white powder, TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): $R_f = 0.10$,

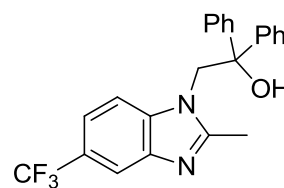
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.15–1.75 (m, 10H), 2.61 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 7.13–7.20 (m, 2H), 7.35–7.40 (m, 1H), 7.55–7.60 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 14.7, 21.3 (2C), 25.5, 35.8 (2C),



54.9, 72.9, 110.5, 118.7, 121.7, 121.8, 136.3, 142.4, 153.1; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3280, 2937, 1522, 1400, 1287, 1248, 1175, 997, 744; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 245.1654, Found 245.1644.

2-(2-Methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,1-diphenylethanol (1h).

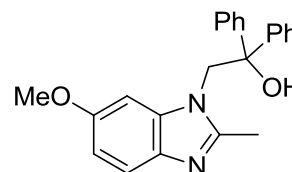
43%, white powder, TLC (ethyl acetate): $R_f = 0.50$, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.00 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.24–7.40 (m, 11H), 7.75 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 54.2, 78.8, 111.3, 116.1 (d, J



= 4.8 Hz), 118.6 (d, $J = 3.6$ Hz), 124.0 (q, $J = 32.4$ Hz), 124.9 (q, $J = 271$ Hz), 126.4 (4C), 128.3 (2C), 128.7 (4C), 138.5, 141.6, 144.0 (2C), 155.3; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3136, 1629, 1446, 1327, 1245, 1124, 1068, 890, 811, 755, 698, 622; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ Na(M+Na⁺) 419.1347, Found 419.1330.

2-(6-Methoxy-2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,1-diphenylethanol (1i).

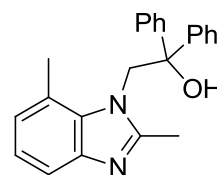
23%, white powder, TLC (hexane/ethyl acetate = 3/1): $R_f = 0.09$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.01 (s, 3H), 3.00 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 6.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.74 (dd, J



= 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.27–7.39 (m, 10H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 54.2, 55.8, 78.7, 94.5, 110.9, 118.9, 126.5 (4C), 128.1 (2C), 128.5 (4C), 136.6, 136.9, 144.4 (2C), 152.4, 155.9; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3374, 1618, 1485, 1448, 1400, 1216, 1092, 1025, 808, 759, 700, 633; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ (M+Na⁺) 381.1579, Found 381.1578.

2-(2,7-Dimethyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,1-diphenylethanol (1j).

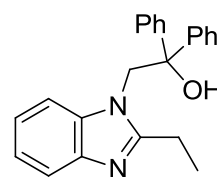
24%, white powder, TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): $R_f = 0.09$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.74 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.76 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, 1H), 7.20–7.27 (m, 4H), 7.28–7.35 (m, 6H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz,



1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 13.6, 19.5, 54.1, 78.4, 117.0, 121.8 (2C), 125.3, 126.4 (4C), 128.1 (2C), 128.5 (4C), 134.9, 142.8, 144.3 (2C), 153.5; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3062, 1594, 1396, 1294, 1072, 951, 745, 700, 604; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ (M+H⁺) 343.1810, Found 343.1795.

2-(2-Ethyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-1,1-diphenylethanol (1k).

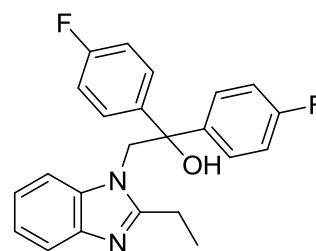
83%, white powder, TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.20, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.21 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 7.03–7.10 (m, 2H), 7.11–7.18 (m, 1H), 7.26–7.40 (m, 10H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H);



^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 11.4, 20.3, 53.6, 78.8, 110.7, 118.8, 121.5, 121.7, 126.4 (4C), 128.1 (2C), 128.5 (4C), 136.5, 142.4, 144.2 (2C), 157.6; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3060, 1509, 1461, 1412, 1069, 743, 700; HRMS (ESI $^+$) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 365.1630, Found 365.1644.

2-(2-Ethyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-1,1-bis(4-fluorophenyl)ethanol (1l).

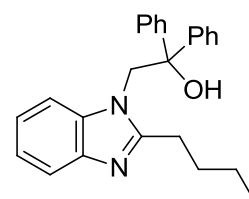
39%, pale yellow solid, TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.40, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.33 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.15 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 6.96–7.04 (m, 5H), 7.05 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.24–7.31 (m, 4H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz,



1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 11.5, 20.4, 53.7, 78.1, 110.5, 115.4 (J = 21.5 Hz, 4C), 118.8, 121.7, 121.9, 128.3 (J = 8.4 Hz, 4C), 136.2, 139.9, 142.2 (2C), 157.4, 162.4 (J = 245 Hz, 2C); IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3186, 1603, 1506, 1460, 1226, 1159, 1087, 834, 750; HRMS (ESI $^+$) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 401.1441, Found 401.1429.

2-(2-Butyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-1,1-diphenylethanol (1m).

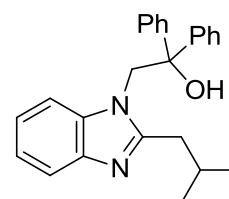
42%, white powder, TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.33, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.21 (qt, J = 7.5 Hz, 2H), 1.55–1.64 (m, 2H), 2.07–2.12 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 7.01 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0



Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.25–7.31 (m, 10H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.6, 26.6, 29.3, 53.6, 78.7, 110.8, 118.7, 121.5, 121.6, 126.4 (4C), 128.0 (2C), 128.5 (4C), 136.3, 142.3, 144.2 (2C), 156.7; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3091, 2929, 1614, 1507, 1461, 1267, 1101, 1073, 1026, 956, 735, 700; HRMS (ESI $^+$) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 393.1943, Found 393.1930.

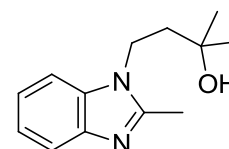
2-(2-Isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,1-diphenylethanol (1n).

49%, white powder, TLC (ethyl acetate): $R_f = 0.61$, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 2.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.15–2.24 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 7.03 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.26–7.36 (m, 10H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 22.6 (2C), 27.4, 35.7, 78.7, 110.7, 118.8, 121.5, 121.6, 126.4 (4C), 128.0 (2C), 128.5 (4C), 136.3, 142.5 (2C), 144.3, 155.9; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3339, 2956, 1508, 1459, 1406, 1327, 1189, 1069, 742, 704, 647; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 393.1943, Found 393.1929.



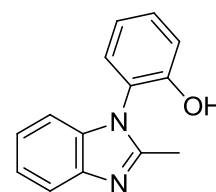
2-Methyl-4-(2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butan-2-ol (1o).

82%, white powder, TLC (ethyl acetate/methanol = 10/1): $R_f = 0.21$, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (s, 6H), 1.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 4.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.20–7.26 (m, 2H), 7.28–7.34 (m, 1H), 7.66–7.69 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 29.7 (2C), 39.5, 42.6, 69.7, 109.0, 119.0, 121.7, 121.9, 134.9, 142.7, 151.3; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3182, 2962, 1513, 1476, 1413, 1365, 1285, 1233, 1163, 918, 732; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 219.1497, Found 219.1488.



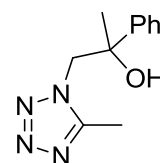
2-(2-Methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)phenol (1p).

82%, pale yellow solid, TLC (ethyl acetate): $R_f = 0.63$, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.82 (s, 3H), 7.00 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.03–7.07 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 8.6, 7.5,$ and 1.7 Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 13.1, 110.7, 118.2, 119.5, 120.4, 122.2, 122.7, 122.9, 128.6, 130.9, 135.3, 141.4, 152.5, 153.6; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3060, 2864, 2696, 2558, 1598, 1517, 1457, 1326, 1295, 1249, 1229, 1021, 752; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 225.1028, Found 225.1029.



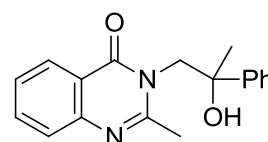
1-(5-Methyl-1H-tetrazol-1-yl)-2-phenyl-2-propanol (1q).

58%, white solid, TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): $R_f = 0.14$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.63 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 4.30 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 7.20–7.38 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 8.8, 26.8, 57.6, 74.3, 124.8 (2C), 127.9, 128.6 (2C), 143.7, 153.1; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3346, 1527, 1407, 1262, 1221, 1069, 874, 762, 701; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 241.1065, Found 241.1062.



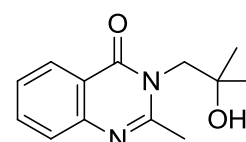
3-(2-Hydroxy-2-phenylpropyl)-2-methylquinazolin-4(3H)-one (1r).

51%, white powder, TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): $R_f = 0.21$, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.69 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.15 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.31–7.37 (m, 2H), 7.43–7.51 (m, 3H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 8.6, 6.9,$ and 1.2 Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 23.7, 27.6, 55.8, 75.6, 120.0, 125.1, 126.6, 126.7, 127.0, 127.5, 128.5, 134.7, 145.3, 147.1, 154.8, 164.8; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3441, 1661, 1592, 1473, 1384, 1148, 768, 702; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 317.1266, Found 317.1257.



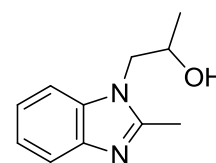
3-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-2-methylquinazolin-4(3H)-one (1s).

21%, white powder, TLC (hexane/ethyl acetate = 1/2): $R_f = 0.19$, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 7.45 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 24.3, 28.4 (2C), 54.7, 71.9, 120.2, 126.6 (2C), 126.9, 134.6, 147.2, 154.8, 164.2; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3422, 2972, 1649, 1592, 1478, 1386, 1342, 1191, 1138, 979, 780, 694; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 233.1290, Found 233.1291.



1-(2-Methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-propanol (1t).

49%, white powder, TLC (ethyl acetate): $R_f = 0.12$, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.96 (dd, $J = 14.9, 9.2$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 14.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.28–4.34 (m, 1H),

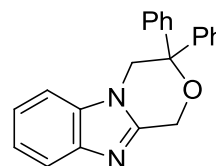


6.98 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 20.9, 51.5, 65.7, 109.1, 118.3, 121.9 (2C), 134.7, 141.6, 152.1; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 3136, 2974, 1411, 1288, 1135, 1083, 754; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 213.1004, Found 213.1011.

Typical procedure for copper-catalyzed C(sp³)-H alkoxylation. A mixture of 2-(2-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-1,1-diphenylethanol (**1a**, 41.1 mg, 0.125 mmol), CuBr (0.9 mg, 6.3 μ mol), 5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline (1.6 mg, 7.7 μ mol), (*t*BuO)₂ (23.8 mg, 0.163 mmol), and chlorobenzene (1.25 mL) was stirred at 100 °C for 6 h in a sealed tube. Then, the solvent was removed in vacuo and the product was isolated by column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate = 1/1) to give 3,3-diphenyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazine **2a** (30.8 mg, 75% yield).

3,3-Diphenyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazine (2a).

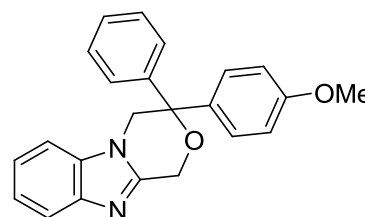
yellow solid, TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): $R_f = 0.32$, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.67 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.26–7.32 (m, 12H), 7.35–7.45 (m, 1H), 7.65–7.75 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 49.0, 60.8, 78.9, 108.5, 119.5, 122.2, 122.7, 126.6 (4C), 128.1 (2C), 128.7 (4C), 133.6, 141.1 (2C), 143.1, 147.7; IR (neat, ν / cm^{-1}) 3404, 1617, 1524, 1476, 1453, 1338, 1227, 1076, 745, 699; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 327.1497, Found 327.1499.



3-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazine (2b).

Reaction conditions: CuBr (5.0 mol%), 5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline (6.0 mol%), (*t*BuO)₂ (1.3 equiv), 100 °C, 6 h.

71%, yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1), TLC

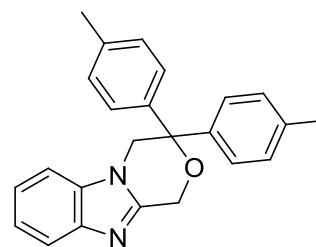


(hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.36, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.76 (s, 3H), 4.58 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23–7.35 (m, 7H), 7.40–7.46 (m, 1H), 7.67–7.73 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 49.2, 55.2, 60.7, 78.7, 108.5, 114.0 (2C), 119.5, 122.2, 122.7, 126.5 (2C), 128.0, 128.1 (2C), 128.6 (2C), 132.7, 133.6, 141.8, 143.1, 147.8, 159.3; IR (neat, ν / cm^{-1}) 2360, 1510, 1454, 1249, 1179, 1076, 747; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 357.1603, Found 357.1594.

3,3-Di-*p*-tolyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazine (2c).

Reaction conditions: CuBr (5.0 mol%), 5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline (6.0 mol%), ($t\text{BuO}$)₂ (1.3 equiv), 100 °C, 6 h.

55%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1), TLC

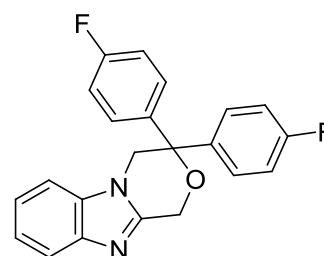


(hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.43, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (s, 6H), 4.62 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.27–7.32 (m, 2H), 7.40–7.47 (m, 1H), 7.69–7.75 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 21.0 (2C), 49.2, 60.7, 78.7, 108.5, 119.5, 122.1 (2C), 122.6, 126.5 (4C), 129.3 (4C), 133.6, 137.9, 138.3 (2C), 143.1, 147.9; IR (neat, ν / cm^{-1}) 2920, 1617, 1510, 1454, 1227, 1087, 810, 744; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 355.1810, Found 355.1804.

3,3-Bis(4-fluorophenyl)-3,4-dihydro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazine (2d).

Reaction conditions: CuBr (5.0 mol %), 5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline (6.0 mol%), ($t\text{BuO}$)₂ (1.3 equiv), 100 °C, 6 h.

81%, pale yellow oil, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1), TLC



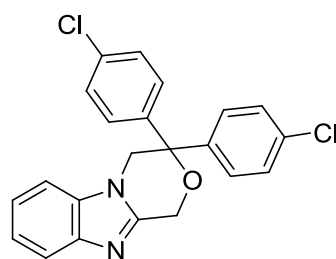
(hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.49, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.56 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.95 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 4H), 7.15–7.30 (m, 6H), 7.33–7.40 (m, 1H), 7.61–7.68 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 49.2, 60.8, 78.2, 108.5, 115.7 (d, J =

21.5 Hz, 4C), 119.6, 122.4, 122.9, 128.5 (d, $J = 8.4$ Hz, 4C), 133.4, 136.8 (d, $J = 3.6$ Hz, 2C), 143.1, 147.2, 162.4 (d, $J = 247$ Hz, 2C); IR (neat, ν / cm^{-1}) 1605, 1508, 1454, 1372, 1228, 1160, 1085, 1014, 836, 745; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₂₂H₁₇F₃N₂O (M+H⁺) 363.1309, Found 363.1297.

3,3-Bis(4-chlorophenyl)-3,4-dihydro-1H-benzo[4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazine (2e).

Reaction conditions: CuBr (5.0 mol%), 5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline (6.0 mol%), (tBuO)₂ (1.3 equiv), 100 °C, 6 h.

81%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ ethyl acetate = 1/1), TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.46, ¹H NMR (500 MHz,

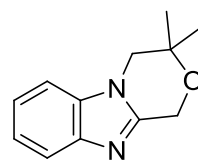


CDCl₃) δ 4.60 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.30–7.35 (m, 2H), 7.41–7.46 (m, 1H), 7.70–7.75 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 48.9, 60.9, 78.2, 108.5, 119.7, 122.5 (2C), 123.0, 128.0 (4C), 129.0 (4C), 133.4, 134.4, 139.2 (2C), 143.1, 147.1; IR (neat, ν / cm^{-1}) 1489, 1454, 1401, 1227, 1090, 1012, 831, 746; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₂₂H₁₇Cl₂N₂O (M+H⁺) 395.0718, Found 395.0700.

3,3-Dimethyl-3,4-dihydro-1H-benzo[4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazine (2f).

Reaction conditions: CuBr (5.0 mol%), 4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline (6.0 mol%), (tBuO)₂ (1.3 equiv), 100 °C, 4 h.

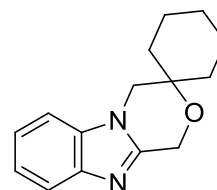
55%, yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/2), TLC (hexane/ethyl acetate = 1/2): R_f



= 0.19, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 6H), 3.96 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.26–7.35 (m, 3H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 24.3 (2C), 51.2, 59.9, 70.6, 108.6, 119.3, 122.0, 122.5, 134.1, 143.0, 147.2; IR (neat, ν / cm^{-1}) 3391, 2976, 1740, 1477, 1453, 1386, 1271, 1215, 1157, 1081, 867, 744; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₂H₁₅N₂O (M+H⁺) 203.1184, Found 203.1182.

1,4-Dihydrospiro[benzo[4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazine-3,1'-cyclohexane] (2g).

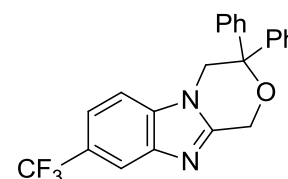
Reaction conditions: CuBr (5.0 mol%),
4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline (6.0 mol%), $(t\text{BuO})_2$ (2.0 equiv),
100 °C, 4 h.



52%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1), TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.39, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.32–1.44 (m, 1H), 1.47–1.60 (m, 4H), 1.65–1.75 (m, 3H), 1.89–1.95 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.23–7.33 (m, 3H), 7.72 (d, J = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.4 (2C), 25.7, 32.8 (2C), 50.8, 59.1, 71.5, 108.7, 119.3, 122.0, 122.4, 134.2, 143.1, 147.7; IR (neat, ν / cm^{-1}) 2935, 1740, 1477, 1454, 1338, 1228, 1157, 1079, 887, 744; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 243.1497, Found 243.1500.

3,3-Diphenyl-8-(trifluoromethyl)-3,4-dihydro-1H-benzo[4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazine (2h).

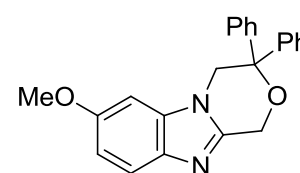
Reaction conditions: CuBr (5.0 mol%),
5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline (6.0 mol%), $(t\text{BuO})_2$ (1.3 equiv),
100 °C, 6 h.



45%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 2/1), TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.80, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.70 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.27–7.35 (m, 10H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 49.2, 60.7, 78.9, 108.9, 117.2 (d, J = 3.6 Hz), 119.3 (d, J = 3.6 Hz), 127.7 (q, J = 272 Hz), 125.3 (q, J = 32.4 Hz), 126.5 (4C), 128.3 (2C), 128.8 (4C), 135.6, 140.8 (4C), 142.6, 149.8; IR (neat, ν / cm^{-1}) 1628, 1448, 1330, 1161, 1117, 1051, 913, 755, 699, 671; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 417.1191, Found 417.1185.

7-Methoxy-3,3-diphenyl-3,4-dihydro-1H-benzo[4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazine (2i).

Reaction conditions: CuBr (10 mol%),
5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline (12 mol%), $(t\text{BuO})_2$ (2.6 equiv),
100 °C, 6 h.

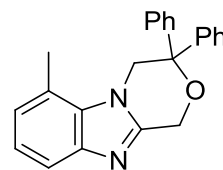


70%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1), TLC (hexane/ethyl acetate = 3/1): $R_f = 0.20$, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.90 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.26–7.35 (m, 10H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 49.1, 55.9, 60.8, 78.9, 92.6, 111.5, 119.9, 126.6 (4C), 128.1 (2C), 128.6 (4C), 134.1, 137.5, 141.2 (2C), 146.7, 156.3; IR (neat, ν / cm^{-1}) 2955, 1624, 1451, 1355, 1274, 1211, 1147, 1075, 816, 754, 699, 639; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ (M+H⁺) 357.1603, Found 357.1591.

6-Methyl-3,3-diphenyl-3,4-dihydro-1H-benzo[4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazine (2j).

Reaction conditions: CuBr (5.0 mol%), 5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline (6.0 mol%), (^tBuO)₂ (1.3 equiv), 100 °C, 6 h.

80%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1), TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): $R_f = 0.39$, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.80 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 6.9$ Hz,

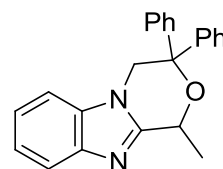


1H), 7.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27–7.40 (m, 10H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 18.5, 51.6, 60.9, 78.9, 117.4, 120.9, 122.5, 124.5, 126.8 (4C), 128.1 (2C), 128.7 (4C), 132.5, 141.2 (2C), 143.2, 147.5; IR (neat, ν / cm^{-1}) 1651, 1526, 1474, 1448, 1336, 1272, 1218, 1081, 748, 699, 650, 608; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ (M+H⁺) 341.1654, Found 341.1641.

1-Methyl-3,3-diphenyl-3,4-dihydro-1H-benzo[4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazine (2k).

Reaction conditions: CuBr (10 mol%), 4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline (12 mol%), (^tBuO)₂ (2.6 equiv), 100 °C, 4 h.

70%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 2/1), TLC



(hexane/ethyl acetate = 1/1): $R_f = 0.53$, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 4.28 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.74 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 7.20–7.29 (m, 5H), 7.30–7.36 (m, 3H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.44–7.50 (m, 3H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 19.6, 49.2, 66.7, 78.6, 108.7,

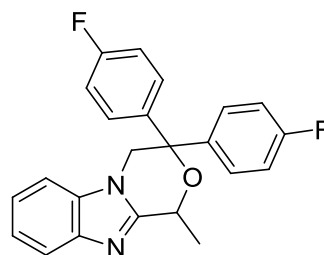
119.6, 122.3, 122.7, 125.5 (2C), 127.6 (2C), 127.7, 128.2, 128.4 (2C), 128.8 (2C), 133.7, 139.1, 143.0, 144.4, 151.8; IR (neat, ν / cm^{-1}) 3420, 1455, 1101, 748, 699; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₂₃H₂₁N₂O (M+H⁺) 341.1654, Found 341.1656.

3,3-Bis(4-fluorophenyl)-1-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazine

(2l).

Reaction conditions: CuBr (10 mol%), 4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline (12 mol%), (tBuO)₂ (2.6 equiv), 100 °C, 4 h.

67%, yellow oil, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1), TLC

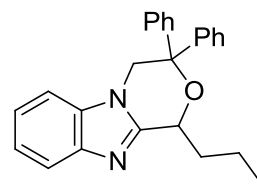


(hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.55, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 4.23 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.66 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 7.29–7.36 (m, 2H), 7.37–7.47 (m, 3H), 7.73–7.80 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 19.6, 49.4, 66.8, 78.0, 108.6, 115.3 (J = 21.5 Hz, 2C), 115.9 (J = 21.5 Hz, 2C), 119.8, 122.5, 122.9, 127.4 (J = 8.4 Hz, 2C), 129.5 (J = 8.4 Hz, 2C), 133.6, 134.8 (J = 3.6 Hz), 140.0 (J = 3.6 Hz), 143.0, 151.4, 162.2 (J = 246 Hz), 162.4 (J = 248 Hz); IR (neat, ν / cm^{-1}) 1606, 1507, 1455, 1373, 1319, 1230, 1159, 1103, 836, 748; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₂₃H₁₉F₂N₂O (M+H⁺) 377.1465, Found 377.1451.

3,3-Diphenyl-1-propyl-3,4-dihydro-1H-benzo[4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazine (2m).

Reaction conditions: CuBr (10 mol%), 4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline (12 mol%), (tBuO)₂ (2.6 equiv), 100 °C, 4 h.

71%, yellow oil, purification: silica gel column

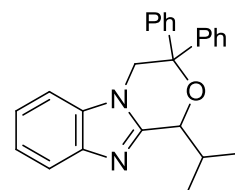


chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1), TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.67, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.73 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.13–2.22 (m, 1H), 2.30–2.40 (m, 1H), 4.28 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.21–7.31 (m, 5H), 7.32–7.44 (m, 5H), 7.45–7.53 (m, 3H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 18.3, 35.8, 49.0,

69.9, 78.4, 108.6, 119.6, 122.2, 122.6, 125.4 (2C), 127.5 (2C), 127.7, 128.2, 128.4 (2C), 128.8, 133.7, 139.1, 143.1, 144.6, 151.2; IR (neat, ν / cm^{-1}) 2959, 1518, 1474, 1455, 1428, 1375, 1327, 1218, 1072, 744, 699; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₂₅H₂₅N₂O (M+H⁺) 369.1967, Found 369.1956.

1-Isopropyl-3,3-diphenyl-3,4-dihydro-1H-benzo[4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazine (2n).

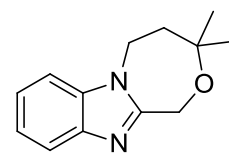
Reaction conditions: CuBr (10 mol%), 4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline (12 mol%), (tBuO)₂ (2.6 equiv), 100 °C, 4 h.



41%, yellow oil, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1), TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.66, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.70–2.80 (m, 1H), 4.23 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 5.06 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.15–7.25 (m, 5H), 7.27–7.42 (m, 5H), 7.44–7.50 (m, 3H), 7.75 (d, J = 6.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 16.4, 19.0, 32.4, 49.0, 74.5, 78.2, 108.5, 119.6, 122.2, 122.6, 125.4 (2C), 127.4 (2C), 127.7, 128.2, 128.4 (2C), 128.8 (2C), 133.7, 139.0, 143.1, 144.7, 150.7; IR (neat, ν / cm^{-1}) 2964, 1454, 1227, 1064, 1024, 753, 699; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₂₅H₂₅N₂O (M+H⁺) 369.1967, Found 369.1951.

3,3-Dimethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazepine (2o).

Reaction conditions: CuBr (5.0 mol%), 5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline (6.0 mol%), (tBuO)₂ (1.3 equiv), 100 °C, 12 h.



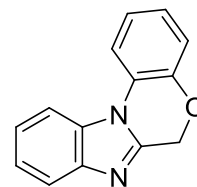
21%, yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/3), TLC (hexane/ethyl acetate = 1/2): R_f = 0.25, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (s, 6H), 2.21 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.21–7.34 (m, 3H), 7.70 (d, J = 6.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 26.3 (2C), 38.7, 39.8, 59.9, 75.7, 108.9, 119.5, 122.0, 122.3, 135.5, 142.5, 153.9; IR (neat, ν / cm^{-1}) 1455, 1374, 1085, 747; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₃H₁₆N₂O (M+H⁺) 217.1341, Found 217.1350.

6*H*-Benzo[*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxazine (2p).

Reaction conditions: CuBr (20 mol%), 5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline (24 mol%), (^tBuO)₂ (1.3 equiv), 100 °C, 12 h.

59%, yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/3), TLC (ethyl acetate): R_f = 0.72, ¹H

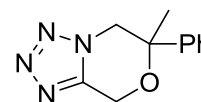
NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.38 (s, 2H), 7.19–7.22 (m, 3H), 7.34–7.42 (m, 2H), 7.80–7.88 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 64.5, 111.3, 116.2, 118.4, 120.6, 123.2, 123.3, 124.0, 126.0, 126.4, 131.3, 143.7, 146.4, 146.6; IR (neat, ν / cm⁻¹) 1621, 1550, 1504, 1465, 1399, 1343, 1237, 1215, 1031, 738; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₄H₁₁N₂O (M+H⁺) 223.0871, Found 223.0871.



6-Methyl-6-phenyl-6,8-dihydro-5*H*-tetrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazine (2q).

Reaction conditions: CuBr₂ (10 mol%), 4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline (12 mol%), (^tBuO)₂ (2.6 equiv), 100 °C, 6 h.

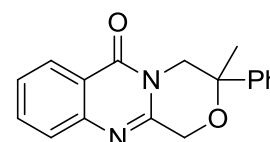
44%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1), TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.45, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.70 (s, 3H), 4.47 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.27–7.40 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 27.5, 51.8, 57.9, 75.5, 125.3, 128.8, 129.2, 138.5, 149.1; IR (neat, ν / cm⁻¹) 2981, 1448, 1380, 1346, 1295, 1158, 1065, 836, 765, 701; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₁H₁₂N₄ONa (M+Na⁺) 239.0909, Found 239.0915.



3-Methyl-3-phenyl-3,4-dihydro-[1,4]oxazino[3,4-*b*]quinazolin-6(1*H*)-one (2r).

Reaction conditions: CuBr₂ (5.0 mol%), 4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline (6.0 mol%), (^tBuO)₂ (1.3 equiv), 100 °C, 12 h.

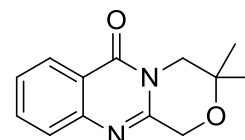
49%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/2), TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.39, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.66 (s, 3H), 3.96 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 7.24–7.29 (m, 1H), 7.30–7.38 (m,



4H), 7.45 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.71 (td, $J = 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 28.7, 46.8, 63.4, 75.7, 120.3, 125.3 (2C), 126.5, 126.6, 126.8, 128.1, 129.1 (2C), 134.6, 140.3, 147.1, 150.8, 161.2; IR (neat, ν / cm^{-1}) 3442, 1673, 1600, 1469, 1335, 1088, 765, 699; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 315.1109, Found 315.1099.

3,3-Dimethyl-3,4-dihydro-[1,4]oxazino[3,4-*b*]quinazolin-6(1*H*)-one (2s).

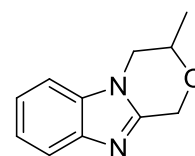
Reaction conditions: CuBr_2 (5.0 mol%), 4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline (6.0 mol%), $(t\text{BuO})_2$ (1.3 equiv), 100 °C, 12 h.



50%, white solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/2), TLC (hexane/ethyl acetate = 1/2): $R_f = 0.53$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (s, 6H), 3.94 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.47 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 24.7 (2C), 49.3, 62.9, 71.3, 120.5, 126.5, 126.7, 126.8, 134.6, 147.2, 151.0, 161.5; IR (neat, ν / cm^{-1}) 3420, 1671, 1596, 1475, 1381, 1323, 1215, 1163, 1102, 770, 697; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 253.0953, Found 253.0956.

3-Methyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazine (2t).

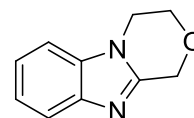
Reaction conditions: CuBr_2 (10 mol%), 4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline (12 mol%), $(t\text{BuO})_2$ (2.6 equiv), 100 °C, 4 h.



40%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/2), TLC (hexane/ethyl acetate = 1/2): $R_f = 0.18$, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 3.81 (dd, $J = 10.4, 10.4$ Hz, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.96 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.71 (dd, $J = 6.3, 2.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 18.7, 47.9, 64.9, 70.1, 108.7, 119.4, 122.3, 122.6, 133.8, 142.7, 147.8; IR (neat, ν / cm^{-1}) 2872, 1480, 1424, 1329, 1280, 1097, 862, 744; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 189.1028, Found 189.1021.

3,4-Dihydro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazine (2u).

Reaction conditions: CuBr (10 mol%), 5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline (12 mol%), (*t*BuO)₂ (2.6 equiv), 100 °C, 4 h.



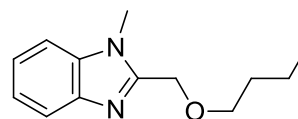
24%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/3), TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): *R*_f = 0.10, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.15-4.23 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.70-7.75 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 42.0, 64.0, 65.5, 108.7, 119.5, 122.3, 122.6, 134.0, 142.7, 147.8; IR (neat, ν / cm⁻¹) 2923, 1523, 1451, 1373, 1321, 1096, 984, 920, 878, 745; HRMS (ESI⁺) Calcd for C₁₀H₁₁N₂O (M+H⁺) 175.0871, Found 175.0865.

Gram-scale procedure for copper-catalyzed C(sp³)-H alkoxylation. A mixture of 2-(2-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-1,1-diphenylethanol (**1a**, 1.64 g, 5.00 mmol), CuBr (35.9 mg, 0.25 mmol), 5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline (62.5 mg, 0.300 mmol), (*t*BuO)₂ (0.950 g, 6.50 mmol), and chlorobenzene (50 mL) was stirred at 100 °C for 6 h. Then, the solvent was removed in vacuo and the product was isolated by column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate = 1/1) to give 3,3-diphenyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazine **2a** (1.37 g, 84% yield).

Typical procedure for intermolecular alkoxylation. A mixture of 1,2-dimethyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole²¹ (**4**, 18.3 mg, 0.125 mmol), 2-phenylethyl alcohol (**5b**, 30.5 mg, 0.250 mmol), CuBr (3.6 mg, 25.0 μmol), 5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline (6.2 mg, 30.0 μmol), (*t*BuO)₂ (73.3 mg, 0.501 mmol), and chlorobenzene (2.50 mL) was stirred at 100 °C for 3 h in a sealed tube. Then, the solvent was removed in vacuo and the product was isolated by column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate = 1/2) to give **6b** (12.2 mg, 37% yield).

2-(Butoxymethyl)-1-methyl-1H-benzo[d]imidazole (6a).

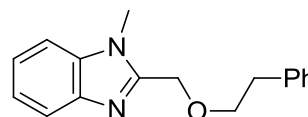
33%, yellow oil, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/2), TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.30, ^1H NMR (500 MHz,



CDCl_3) δ 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.35 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.54–1.61 (m, 2H), 3.50 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 7.26–7.33 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 19.2, 27.4, 31.6, 65.7, 70.5, 109.2, 119.9, 122.1, 122.9, 136.3, 142.2, 191.0; IR (KBr, ν / cm^{-1}) 2957, 2870, 1617, 1477, 1398, 1333, 1238, 1096, 1005, 741; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 219.1497, Found 219.1501.

1-Methyl-2-(phenoxymethyl)-1H-benzo[d]imidazole (6b).

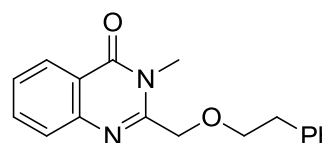
37%, yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1), TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.13, ^1H NMR (400 MHz,



CDCl_3) δ 2.85 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.71 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.08–7.31 (m, 8H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 29.8, 36.1, 65.7, 71.1, 109.3, 119.9, 122.1, 122.9, 126.2, 128.3 (2C), 128.8 (2C), 136.2, 138.8, 142.1, 150.6; IR (neat, ν / cm^{-1}) 2936, 1705, 1477, 1397, 1333, 1097, 743, 700; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 267.1497, Found 267.1496.

3-Methyl-2-(phenoxymethyl)quinazolin-4(3H)-one (8).

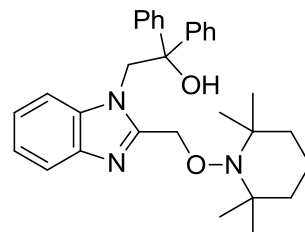
30%, yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1), TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.45, ^1H NMR (500



MHz, CDCl_3) δ 2.92 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.82 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.15–7.29 (m, 5H), 7.49 (dt, J = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 1.7, 10.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 10.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 30.4, 36.2, 71.7, 72.7, 120.9, 126.4, 126.7, 127.2, 127.3, 128.4 (2C), 128.8 (2C), 134.1, 138.4, 146.8, 152.7, 162.4; IR (neat, ν / cm^{-1}) 2924, 1679, 1603, 1474, 1367, 1107, 776, 698, 611; HRMS (ESI⁺) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 295.1447, Found 295.1433.

1,1-Diphenyl-2-(2-(((2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyl)oxy)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethanol (3).

45%, pale yellow solid, purification: silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1), TLC (hexane/ethyl acetate = 1/1): R_f = 0.45, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.92 (s, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.20-1.55 (m, 6H), 3.88 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H),

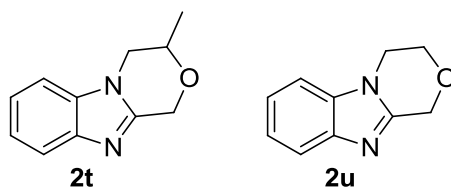


6.89 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.20-7.39 (m, 10H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 16.9, 20.2 (4C), 33.1 (2C), 39.8 (2C), 54.9, 60.1, 72.6, 111.2, 119.6, 121.7, 122.4, 126.4 (4C), 127.6 (2C), 128.4 (4C), 136.1, 142.0, 145.4 (2C), 151.2; IR (neat, ν / cm^{-1}) 3191, 2932, 1463, 1415, 1361, 1242, 1132, 1030, 752, 700; HRMS (ESI $^+$) Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 484.2964, Found 484.2986.

Asymmetric alkoxylation reaction A mixture of 2-(2-ethyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,1-bis(4-fluorophenyl)ethanol (**11**, 23.7 mg, 62.6 μmol), CuBr_2 (1.4 mg, 6.3 μmol), (-)-spartaine (1.8 mg, 7.7 μmol), $(t\text{BuO})_2$ (23.8 mg, 0.163 mmol), and chlorobenzene (1.25 mL) was stirred at 100 $^\circ\text{C}$ for 12 h in a sealed tube. Then, the solvent was removed in vacuo and the product was isolated by column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate = 1/1) to give **21*** (3.4 mg, 14% yield). The enantiomeric excesses (11% *ee*) were determined by HPLC analysis on a CHIRAPAK AD-H column (hexane/ethanol = 12/1) with retention time; 6.92 min (minor), 34.4 min (major).

文 献

- (1) Fujita, T.; Wada, K.; Oguchi, M.; Yanagisawa, H.; Fujimoto, K.; Fujiwara, T.; Horikoshi, H.; Yoshioka, T. EP Patent 745600, 1996.
- (2) Lohray, V. B.; Lohray, B. B.; Paraselli, R. B.; Gurram, R. M.; Ramanujam, R.; Chakrabarti, R.; Pakala, S. K. S. WO 9741097, 1997.
- (3) Verhoest, P. R.; Chapin, D. S.; Corman, M.; Fonseca, K.; Harms, J. F.; Hou, X.; Marr, E. S. Menniti, F. S.; Nelson, F.; O'Connor, R.; Pandit, J.; Proulx-LaFrance, C.; Schmidt, A. W.; Schmidt, C. J.; Suiciak, J. A.; Liras, S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5188.
- (4) Albrecht, B. K.; Harmange, J.-C.; Bauer, D.; Berry, L.; Bode, C.; Boezio, A. A.; Chen, A.; Choquette, D.; Dussault, I.; Fridrich, C.; Hirai, S.; Hoffman, D.; Larrow, J. F.; Kaplan-Lefko, P.; Lin, J.; Lohman, J.; Long, A. M.; Moriguchi, J.; O'Connor, A.; Potashman, M. H.; Reese, M.; Rex, K.; Siegmund, A.; Shah, K.; Shimanovich, R.; Springer, S. K.; Teffera, Y.; Yang, Y.; Zhang, Y.; Bellon, S. F. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2879.
- (5) (a) Dermer, O. C. *Chem. Rev.* **1934**, *14*, 385. (b) Koert, U. *Synthesis* **1995**, 115.
- (6) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
- (7) (a) Dick, A. R.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300. (b) Giri, R.; Liang, J.; Lei, J.-G.; Li, J.-J.; Wang, D.-H.; Chen, X.; Naggar, I. C.; Guo, C.; Foxman, B. M.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7420. (c) Zhang, S.-Y.; He, G.; Zhao, Y.; Wright, K.; Nack, W. A.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7313. (d) Bhadra, S.; Matheis, C.; Katayev, D.; Gooßen, L. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9279.
- (8) 次に示す遷移金属の塩や錯体を触媒として用いた場合、分子内アルコキシ化反応は進行しなかった。: MnCl_2 , $\text{MnBr}(\text{CO})_5$, FeCl_2 , CoCl_2 , $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, NiCl_2 , NiBr_2 , NiI_2 , $\text{Ni}(\text{OAc})_2$, $\text{Ni}(\text{OTf})_2$, $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$, PdCl_2 , PdBr_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{Opiv})_2$, $\text{Pd}(\text{acac})_2$.
- (9) 一級アルコールである 1 - (2 - メチル - 1*H* - ベンゾ[*d*]イミダゾ - 1 - イル) - 2 - プロパノール(**1t**, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$) や 二級アルコールである 2 - (2 - メチル - 1*H* - ベンゾ[*d*]イミダゾール - 1 - イル) エタノール(**1u**, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$) も分子内アルコキシ化反応が進行し、**2t**、**2u** をそれぞれ 40%、24% の収率で与えた。



(10) Shuai, Q.; Deng, G.; Chua, Z.; Bohle, D. S.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 632.

(11) Takemura, N.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 844.

(12) (a) Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 756. (b) S., M.; Sosnovsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5819.

(13) Gephart, R. T.; McMullin, C. L.; Sapiezynski, N. G.; Jang, E. S.; Aguila, M. J. B.; Cundari, T. R.; Warren, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17350.

(14) 反応の律速段階を調べるため、2位メチルを重水素化した **1a** を用いた重水素ラベル実験を実施した。しかしながら反応系中で2位 d3-メチルの重水素と水酸基の水素原子の間で交換が認められたため、kinetic isotope effect (KIE)の値を算出することはできなかった。

(15) 酸化的 C(sp³)-H 変換反応による不斉反応の例をいくつか挙げる。: (a) Andrus, M. B.; Zhou, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8806. (b) Covell, D. J.; White, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6448. (c) Zhang, G.; Ma, Y.; Wang, S.; Zhang, Y.; Wang, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12334. (d) Sonobe, T.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3249. (e) Zhang, B.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 2665.

(16) Takemura, N.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2528.

(17) Yamashita, T.; Yamada, S.; Yamazaki, Y.; Tanaka, H. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2982.

(18) Ciaccio, J. A.; Drahus, A. L.; Meis, R. M.; Tingle, C. T.; Smrtka, M.; Geneste, R. *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 2135.

(19) Pike, S. J.; Poli, M. D.; Zawodny, W.; Raftery, J.; Webb, S. J.; Clayden, J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3168.

(20) Zheng, N.; Anderson, K. W.; Huang, X.; Nguyen, H. N.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7509.

(21) Benli, Z.; Qiliang, Y.; Dawei, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2598.

(22) Alonso, J.; Halland, N.; Nazaré, M.; R'Kyek, O.; Urmann, M.; Lindenschmidt, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 234.

(23) Akazome, M.; Kondo, T.; Watanabe, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 310.

第四章 総括

アルコールを基質として用いる直截的 C-H アルコキシ化反応の研究に取り組み、銅触媒を用いるアゾール類の C(sp²)-H アルコキシ化反応およびヘテロ環化合物のベンジル位 C(sp³)-H アルコキシ化反応の開発に成功した。

第二章では銅触媒によるアゾール類の分子内および分子間 C(sp²)-H アルコキシ化反応について述べた。本反応は遷移金属触媒によるヘテロ芳香環化合物の直截的な C(sp²)-H アルコキシ化の初めての例である。特長としては、反応に用いる基質のアルコールが化学量論量（1当量）でよいこと、配向基を必要としないことである。従来、アゾールの C-H 官能基化反応では塩基を用いるものが知られていたが、本 C-H アルコキシ化においては塩基を使わない反応条件を見出したことが成功への鍵となった。なお、反応系中に塩基を加えた場合には、酸化的な二量化反応に反応形式が完全に切り替わるという興味深い知見も得ている。

第三章では銅触媒存在下、アルコールを基質として用いるヘテロ環化合物のベンジル位 C(sp³)-H アルコキシ化反応について述べた。特長としては、ヘテロ芳香環のベンジル位選択的に進行し、ベンゼン環のベンジル位では反応しないこと、配向基や過剰のアルコールを用いる必要がないこと、アルキル鎖の末端および内部で反応が進行することが挙げられる。また本反応の応用として、グラムスケールでの合成が可能であること、分子間反応にも適用できることを実証した。

本成果はエーテル構造を有する化合物の合成に新たな方法論を提案するものであり、今後は医薬品、天然物、機能性材料等の合成に応用されることを期待している。

謝 辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました、東京大学大学院薬学系研究科教授 金井求先生に心から感謝するとともに、厚く御礼申し上げます。

また本研究を行うにあたり、直接御指導、御協力を賜りました、東京大学大学院薬学系研究科 ERATO プロジェクト触媒グループリーダー（准教授相当） 國信洋一郎先生に心より感謝いたします。

本研究の機会を与えて戴きました、大塚製薬株式会社 医薬品事業部フェロー 藪内洋一博士、医薬品事業部フェロー 石川廣博士、探索第一研究所所長 長野圭介博士、探索第一研究所副所長 後藤文孝博士に心より感謝いたします。

実験に際し有益なご助言を戴きました、東京大学大学院薬学系研究科准教授 松永茂樹先生、東京大学大学院薬学系研究科助教 生長幸之助博士、東京大学大学院薬学系研究科助教 清水洋平博士、東京大学大学院薬学系研究科 CREST 特任研究員 末木俊輔博士に心より感謝いたします。

本研究に御支援、御協力戴きました、東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学教室の皆様、JST-ERATO 金井触媒分子生命プロジェクトの皆様にご感謝いたします。

最後に、本研究を行うにあたり、終始理解と協力をしてくれた著者の家族に心から感謝いたします。

2014年6月

武村 憲昭