

論文の内容の要旨

論文題目 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

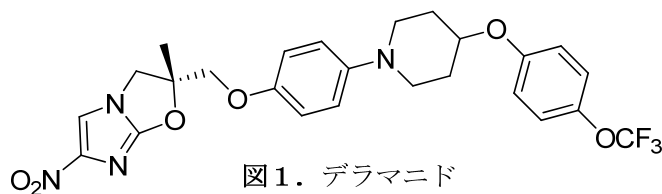
氏 名 武 村 憲 昭

【背景・目的】

エーテル構造は天然物、医薬品、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。一般的な合成法としては Williamson 法、Ullmann 法、Buchwald-Hartwig 反応などが知られている。これらはエーテル結合を構築する確実な方法ではあるが、反応に用いる基質にはハロゲンやスルホン酸エステルといった官能基をあらかじめ導入する必要があり、その調製が困難となる場合も多い。私は新しいエーテルの合成法として、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。近年触媒的な C-H 結合変換反応が盛んに研究される中、アルコールを基質として用いる直截的な C-H アルコキシ化反応は数例の報告があるのみであり¹⁾、いまだに達成困難な課題である。

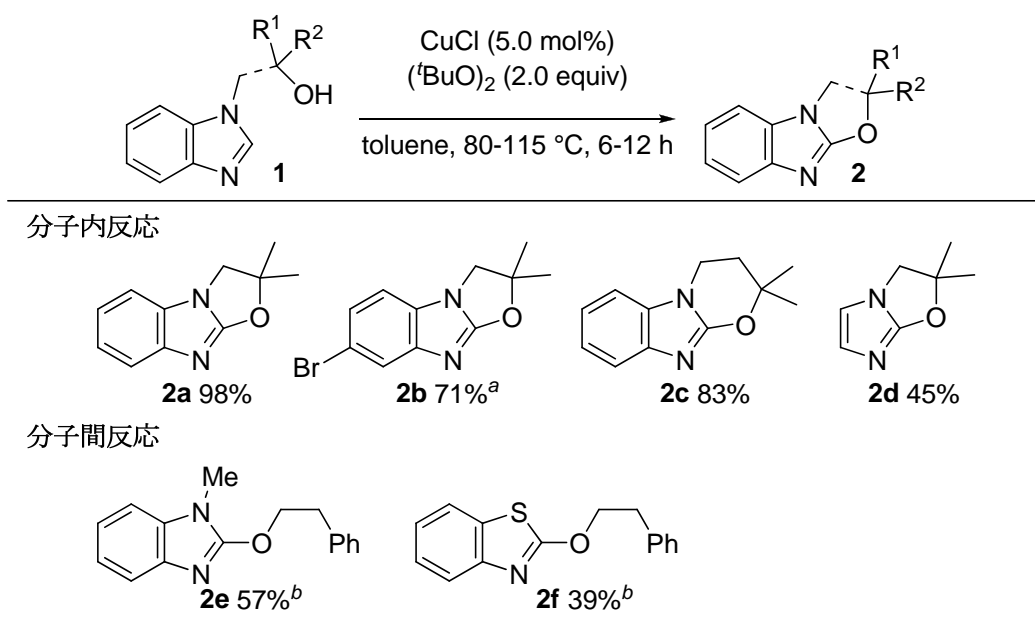
【アゾール類の C(sp²)-H アルコキシ化反応²⁾】

抗結核薬デラマニドのように 2-アルコキシアゾール構造を有する医薬品が複数存在することに着目した (図 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環への直接 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。



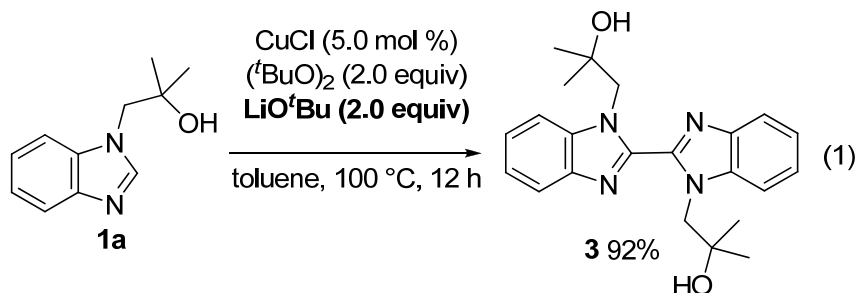
ヒドロキシ基を有するベンズイミダゾールの分子内アルコキシ化反応について種々条件検討を行った (Table 1)。ベンズイミダゾール **1a** を触媒量の塩化銅(I)、2 当量の過酸化ジ-*tert*-ブチルとともに作用させたとき、目的生成物 **2a** が 98% の収率で得られることを見出した。この反応はグラムスケールで実施することも可能であり、92% の収率で 1.09 g の **2a** を得ることに成功した。基質の適用範囲を調査した結果、本反応はハロゲンを有する基質や 6 員環の形成などにも適用できることがわかった。さらに 3,4,7,8-テトラメチルフェナンスロリンを配位子として加えることで、分子間 C(sp²)-H アルコキシ化反応も進行することが分かった。なおこの反応に用いる基質のアルコールは 1 当量でよい。

Table 1. 分子内および分子間での C(sp²)-H アルコキシ化反応



^a 1,2-Dichloroethane was used as a solvent. ^b 3,4,7,8-Tetramethyl-1,10-phenanthroline (5 mol%) was added as a ligand.

アゾール類の C-H 官能基化反応 (炭素-炭素結合生成反応やアミノ化反応) は従来、塩基の存在下で実施されてきた。興味深いことに本反応条件に 2 当量のリチウム-*tert*-ブトキシドを加えると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、二量化体 **3** が 92% の収率で得られた (式 1)。



【ヘテロ環化合物のベンジル位 C(sp³)-H アルコキシ化反応³⁾】

リボグリタゾン塩酸塩のように、ヘテロ芳香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複数存在する(図2)。C(sp³)-H アルコキシ化反応と同様、アルコールを基質として用いる直截的 C(sp³)-H アルコキシ化反応の開発に着手した。

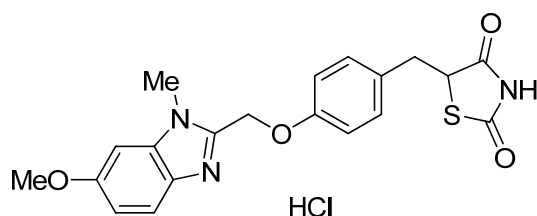
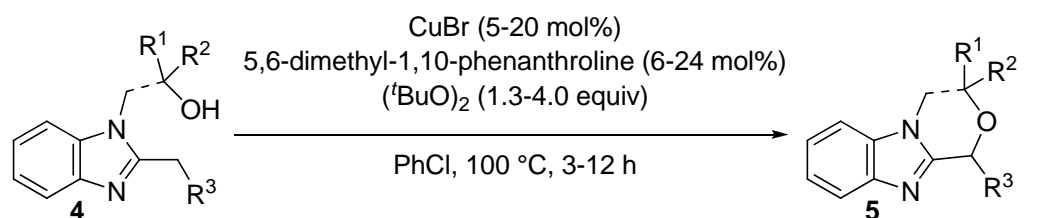


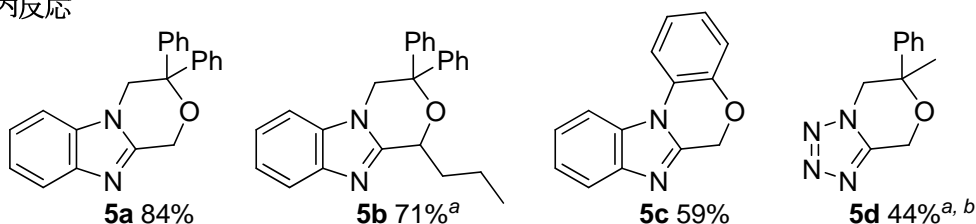
図2. リボグリタゾン塩酸塩 (PPAR γ 作動薬)

2-メチルベンズイミダゾール **4a** に対し、触媒量の臭化銅(I) / 5,6-ジメチルフェナンスロリンと過酸化ジ-*tert*-ブチルを作用させたところ、分子内 C(sp³)-H アルコキシ化反応が進行し、目的生成物 **5a** が75%の収率で得られることを見出した (Table 2)。この反応はグラムスケールでも収率が低下することなく、**5a** が得られた (収率 84%、1.37 g)。ヘテロ芳香環としてはベンズイミダゾール、テトラゾール、4-キナゾリノンが適用可能であり、分子内および分子間で C(sp³)-H アルコキシ化反応が進行した。また、メチル基(末端)のみならずアルキル鎖内部でもベンジル位選択的に反応が進行した。

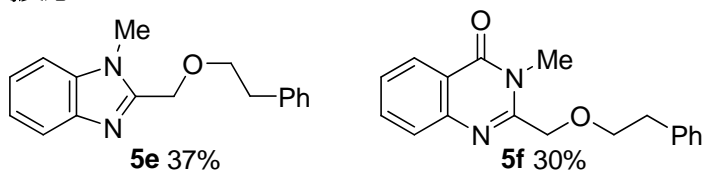
Table 2. 分子内および分子間でのC(sp³)-Hアルコキシ化反応



分子内反応



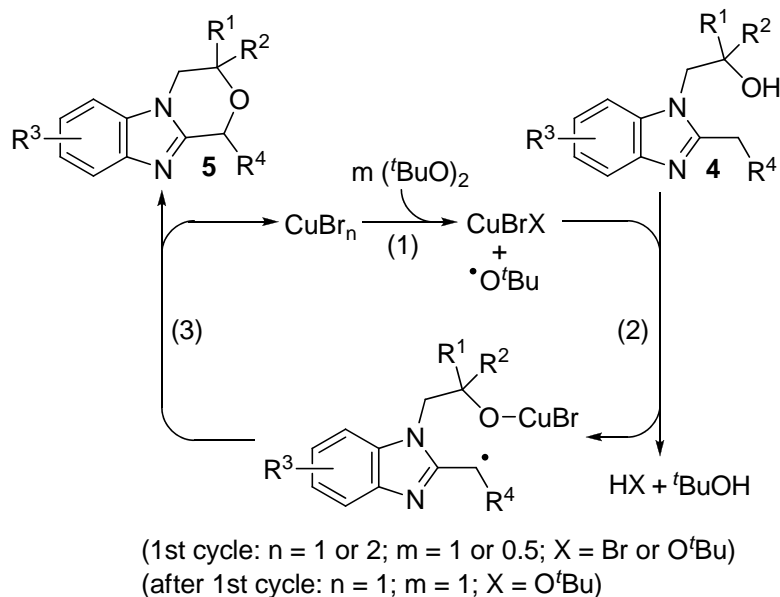
分子間反応



^a 4,7-Dimethoxy-1,10-phenanthroline was used instead of 5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline. ^b CuBr₂ was used instead of CuBr.

本反応の反応機構は以下のように推定した (Scheme 1)。(1) CuBr または CuBr₂ と過酸化ジ-tert-ブチルが Kharasch-Sosnovsky タイプの反応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 t-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；および(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 **5** が生成し、銅触媒が再生する、という触媒サイクルである。

Scheme 1. ベンジル位C(sp³)-Hアルコキシ化の推定反応機構



【総括】

従来ほとんど報告例のなかった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開発研究に取り組み、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。前者の特長は、反応に用いる基質のアルコールが 1 当量でよいことや、C-H 結合の直截的な変換反応でしばしば用いられる配向基を必要としないことである。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。後者の特長としては、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、および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。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、天然物の合成に応用されることを期待する。

【文献】

(1) Dick, A. R.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300. (2) Takemura, N.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 844. (3) Takemura, N.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2528.