

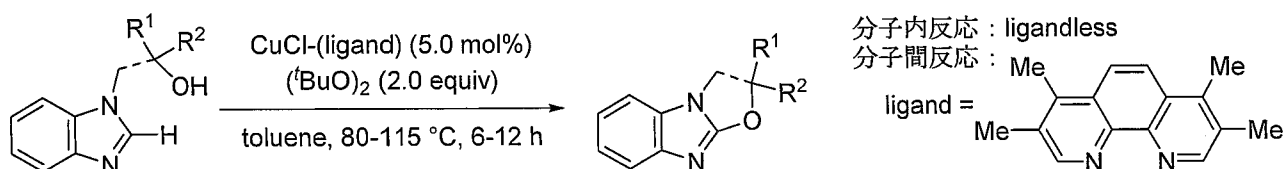
審査の結果の要旨

氏名 武村 憲昭

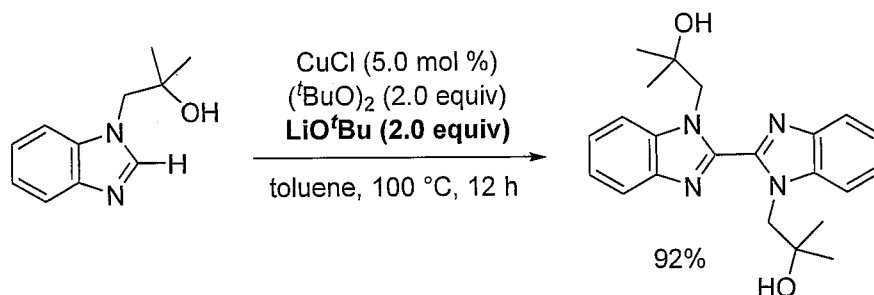
武村は、「銅触媒を用いたアゾール類の C(sp²)-H アルコキシ化反応およびヘテロ環化合物のベンジル位 C(sp³)-H アルコキシ化反応の開発」というタイトルで、新しいエーテル合成法に関する以下の2項目の研究を行った。

(1) アゾール類の C(sp²)-H アルコキシ化反応

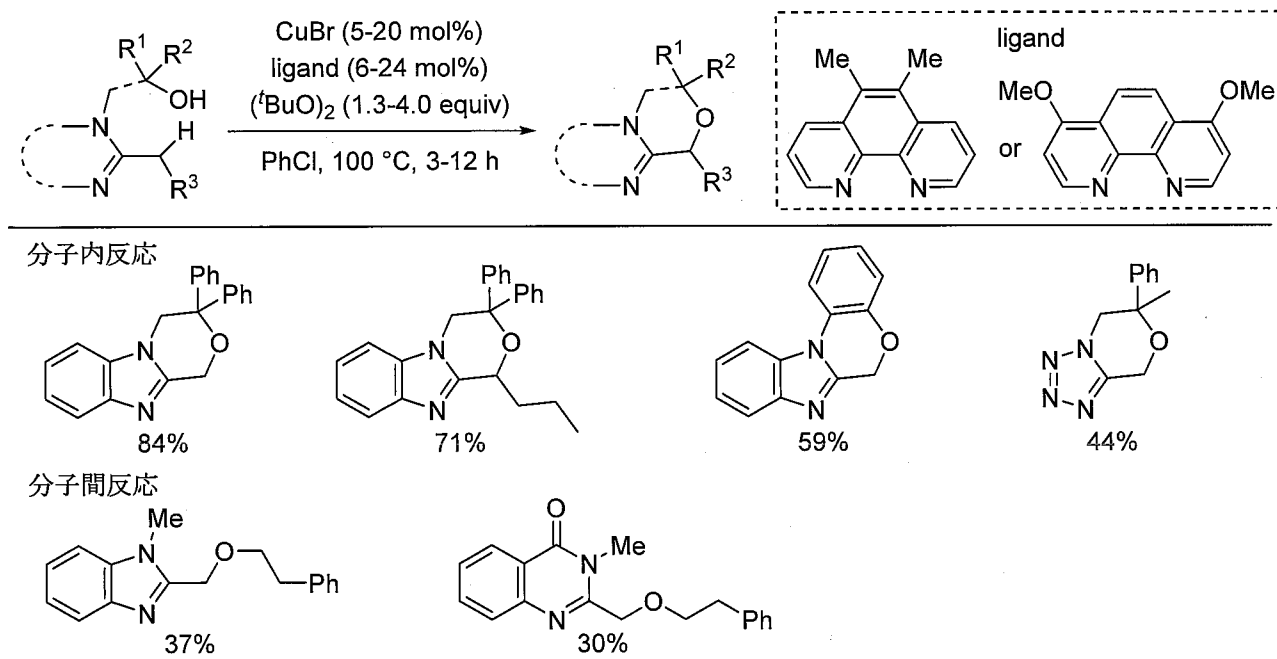
エーテル類の合成法は古典的にも比較的確立されているものの、医薬骨格にはエーテル構造を有するものが数多く存在するため、新たな方法の開拓により多様な合成ルート選択を可能とすることは意味のある研究課題である。特に安定で有機分子中に普遍的に存在する炭素-水素結合を炭素-酸素結合に触媒的に変換して行く方法、さらには地球上にコピキタスに存在する元素戦略的に有利な第一周期金属触媒を用いる方法は、新たな安定分子の活性化法を見出していく目的においても興味深い。武村は、新規医薬合成ルートの創出を念頭に、ヒドロキシ基を有するベンズイミダゾールの分子内アルコキシ化反応について種々条件検討を行った。その結果、ベンズイミダゾール類を触媒量の塩化銅(I)と2当量の過酸化ジ-*tert*-ブチルとともに作用させたとき、分子内水酸基による酸化的エーテル化が進行することを見出した。この反応はグラムスケールで実施することも可能であった。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。先行例であるパラジウム触媒を用いる C-H アルコキシ化においては溶媒量のアルコールを反応剤として必要とするのに対して、優位性がある。



なお、本反応は反応条件に敏感で、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、かわりに酸化的な二量化反応が進行し、二量化体が77%の高収率で得られた。

(2) ヘテロ環化合物のベンジル位 C(sp³)-H アルコキシ化反応

塩基を加えない上記の反応条件を 2-アルキルベンズイミダゾールに適用したところ、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*-ブチルを作用させると、分子内 C(sp³)-H アルコキシ化反応が進行することが分かった。この反応もグラムスケールでの実施が可能であった。また、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。



反応機構に関しては、種々検討を行ったもののクリアな結果は得られず、過去の論文からの推測にとどまっている。(1) CuBr または CuBr₂ と過酸化ジ-*tert*-ブチルが Kharasch-Sosnovsky タイプの反応を起して 2 価の銅塩と *tert*-ブトキシラジカルを生じる (Fenton 型反応) ; (2) *tert*-ブトキシラジカルがベンジル位 C-H をホモリティックに開裂させ、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生成物を生じ、銅触媒が再生する、という触媒サイクルである。

以上の業績は、数多くの低分子医薬品の母核となる含窒素複素環の直接的触媒的 C-H アルコキシ化法を確立した点で医薬合成の基盤方法論になりうるものと評価され、博士（薬学）の授与に値するものと判断した。