

マイクロ波を用いた効率的な *N*-メチル化反応の構築と重水素化体への応用

(上智大学¹・積智研究院合同会社²) ○滝沢幹¹・松本彬伸²・宮澤貴士²・堀越智¹
 Development of an Efficient *N*-Methylation using Microwaves and Its Application to Deuterated Compound (¹*Sophia University*, ²*Wisdom Pool Research Institute G.K.*) ○Miki Takizawa¹, Akinobu Matsumoto², Takashi Miyazawa², Satoshi Horikoshi¹

N-methyamine functionalities are important functionalities in pharmaceuticals and other fine chemicals. Various synthetic methods have been reported. Recently, *N*-methylation reaction using methanol and metal catalysts has been reported. However, this reaction requires high temperature and long time. Therefore, in this study, we have developed a mild environment and highly efficient *N*-methylation process by combining this reaction with microwave irradiation. Furthermore, the deuterated imipramine hydrochloride-*d*₃ was synthesized using this process.

N-methylation of various amine compounds was performed using microwave and ruthenium or cobalt catalysts, and the superiority of microwave reaction was demonstrated. The process was also used to synthesize butenafine hydrochloride and imipramine hydrochloride, which are actual pharmaceuticals, and the reaction efficiency was improved by microwave irradiation.

In addition, heavy pharmaceutical oriented studies were conducted. We succeeded in synthesizing imipramine hydrochloride-*d*₃ using methanol-*d*₄, showing the possibility of highly efficient deuteration by microwave irradiation, which is generally inefficient due to the high dissociation energy of the C-D and O-D bonds in the deuteride reaction.

Keywords : Microwave, Amine derivatives, *N*-methylation, Deuterated drug

N-メチルアミン骨格は医薬品をはじめとするファインケミカルにおける重要な骨格の一つである。近年ではメタノールと金属触媒を用いた *N*-メチル化反応が報告されているが、高温(140℃程度)かつ長時間(24 時間以上)を有する。当研究室ではマイクロ波を用いた触媒活性の向上を報告してきた。そこで本研究では、先の反応にマイクロ波を組み合わせることで、低温(110℃程度)・短時間(6 時間程度)での *N*-メチル化反応プロセスの構築を行った。さらに本プロセスを活用した重水素化体イミプラミン塩酸塩-*d*₃の合成も行った。

マイクロ波とルテニウムないしはコバルト触媒を用いて、様々なアミン化合物に対して *N*-メチル化を行ったところ、マイクロ波反応の優位性を示すことに成功した。また、本プロセスを用いて実医薬品であるブテナフィン塩酸塩とイミプラミン塩酸塩の合成を行い、マイクロ波による反応効率の向上を明らかにした。

また、メタノール-*d*₄を用いたイミプラミン塩酸塩-*d*₃の合成に成功した。一般的には反応効率が悪い重水素化体反応であるが、マイクロ波を用いることで高効率な重水素化を行うことができる可能性を示すことに成功した。

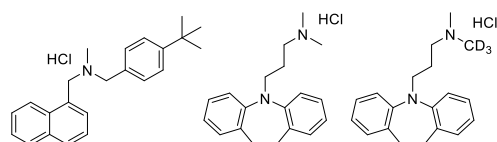


図1 合成した医薬品分子