



アルキル源としてカルボン酸を用いる新規 *N*-アルキル化法の適用性

Application of novel *N*-alkylational method by use of carboxylic acids as alkyl resource

佐藤 圭悟、田村 理、菅原 葵、佐藤 絵理花、佐藤 風薫、高橋 俊介、河野 富一（岩手医大薬）

N-アルキル化法は、含窒素化合物を合成する方法の一つであり、これまで数多くの *N*-アルキル化法が開発されてきた。しかしながら、基質によって反応性が異なることが多く、全ての基質に適応可能な方法は今もって存在しないため、新しい *N*-アルキル化法の開発は継続していくべきテーマといえる。我々は、カルボン酸をアルキル源とする新しい *N*-アルキル化法を既に見出しており (Chart 1)、本法は、塩基性窒素原子へ選択的にアルキル基を導入することが可能で、カルボニル基を還元させずに反応が進行する非常に有用な特徴を有している¹⁾。今回、我々は、本反応のさらなる適用性を明らかにするため、様々な反応溶媒を用いた検討や種々のカルボン酸を用いた検討、ならびに分子内にアミノ基とカルボキシル基が共存する基質に対する検討を行った。

反応溶媒を検討した際に、酸化防止剤非存在下で保存した THF を溶媒として用いたところ、THF-peroxide に由来すると考えられる 4-hydroxybutyl 基がアミノ基に導入される特異な反応が認められた。この反応を様々な基質に適用した結果、導入される置換数に違いはあるものの、ある程度の基質一般性があることが明らかとなった。また、種々のカルボン酸と水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₄) から系内で試薬を調製する方法では、飽和カルボン酸や芳香族カルボン酸を用いることで反応は問題なく進行し、高い収率で *N*-アルキル化体を得ることに成功した (Table 1)。一方、不飽和カルボン酸を用いると二重/三重結合の違いや、不飽和結合の位置によって異なるタイプの生成物が得られることが判明した。さらに、アミノ基とカルボキシル基を分子内に有する基質を用いた反応では、分子内での脱水縮合によるラクタム化、あるいは芳香環化、生じた芳香環へのアルキル化の進行などが確認された。

<参考文献>

1) Tamura, S.; Sato, K.; Kawano, T., *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 101-103.

発表者紹介

氏名 佐藤 圭悟 (さとう けいご)
 所属 岩手医科大学大学院 薬学研究科
 学年 博士課程 2年
 研究室 薬科学講座 創薬有機化学分野

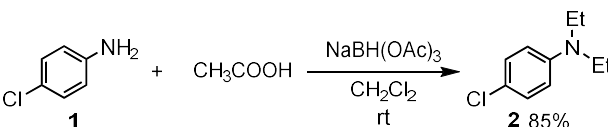


Chart 1. Our novel *N*-alkylational method

Table 1. *N*-alkylation with various carboxylic acid

entry	carboxylic acid	product
1	CH ₃ COOH	 2 : 74.8%
2		 3 : quant.
3		 4 : quant.
4		 5 : 92.4%
5		 6 : 91.8%

