

パラジウム触媒を用いたアリアルアミン類と 2-ブロモ-3,3,3-トリフルオロプロペンとのカップリング反応

木野 達人^{*1}・長瀬 裕^{*2}・堀野 良和^{*3}・山川 哲^{*3}

Pd-catalyzed Coupling with Arylamines and 2-bromo-3,3,3-trifluoropropene

by

Tatsuhito KINO^{*1}, Yu NAGASE^{*2}, Yoshikazu HORINO^{*3}, Tetsu YAMAKAWA^{*3}

(Received on September 28, 2007, and accepted on December 25, 2007)

Abstract

The palladium-catalyzed coupling of arylamines and 2-bromo-3,3,3-trifluoropropene (BTP) was investigated. When a toluene solution of aniline and BTP was heated to 110 °C in the presence of Pd₂(dba)₃·CHCl₃, 1,1'-diphenylphosphinoferrocene and Cs₂CO₃ in an argon atmosphere, *N*-(1,1,1-trifluoro-2-propylidene)aniline was obtained with an excellent ¹⁹F-NMR yields (99 %) and isolated yield (92 %). Cs₂CO₃ was exclusively effective in the coupling. The coupling using 2-aminobenzonitriles as substrates provided not only 2-*N*-(1,1,1-trifluoro-2-propylidene)aminobenzonitriles but also 4-amino-2-trifluoromethylquinolines and 2-trifluoromethyl-4-*N*-(1,1,1-trifluoro-2-propylidene)aminoquinolines. The strong electron withdrawing character of CF₃ will enhance the acidity of the methyl proton in the *N*-(1,1,1-trifluoromethyl-2-propylidene)amino group, resulting in the addition of the methyl proton to the carbon in the cyano group and cyclization to 4-amino-2-trifluoromethylquinolines. Moreover, the one-pot synthesis of 2-trifluoromethylindoles with 2-bromoanilines and BTP was achieved using Pd(OAc)₂, 2-dicyclohexyl-2',4',6'-triisopropylbiphenyl and Cs₂CO₃. The Pd-catalyzed intramolecular Heck coupling of the vinyl group in 2-bromo-*N*-(1,1,1-trifluoromethyl)vinylanilines, which is the tautomeric isomer of 2-bromo-*N*-(1,1,1-trifluoro-2-propylidene)anilines, and the C-Br bond presumably furnished indole rings. C-N double bond of the *N*-(1,1,1-trifluoro-2-propylidene)amino group obtained here was smoothly hydrogenated to the *N*-(1-methyl-2,2,2-trifluoro)ethylamino group using LiAlH₄ or H₂ with Pd/C.

Keywords: Palladium, 2-Bromo-3,3,3-trifluoropropene, Amination, 4-Amino-2-trifluoromethylquinoline, 2-Trifluoromethylindole

1. 緒言

イミンやエナミンは反応性に富む有用な窒素原子導入試剤であり¹⁾, 様々な医農薬の中間体となることから, それらの簡便で経済的な合成法が切望されている. 通常, イミンはアミンとカルボニル化合物との縮合反応により合成されるが²⁾, 反応条件が厳しいものや置換基の耐久性が低いなどの問題点が指摘されている. 一方, パラジウム触媒によるアリアルハライドとアミンのクロスカッ

プリング反応, いわゆる Buchwald-Hartwig amination³⁾ は C-N 結合生成反応として非常に有用な反応である. 最近では, Buchwald-Hartwig amination によりアルキルブロマイドもしくはアルキルトリフレートとアミンから, イミン・エナミンが合成できることが報告されている⁴⁾. 一方, 含フッ素アルキル基は高い生理活性を有機化合物に付与することが知られており, 医農薬中にしばしばみられる置換基である⁵⁾. 従って, N 位に含フッ素アルキル基をもつイミン・エナミンは有用な医農薬原料となり得ると考えられる.

通常, 含フッ素アルキル基をもつイミンは, 低求核性のアリアルアミンと低沸点の含フッ素カルボニル化合物から合成される. 例えば, *N*-(1,1,1-トリフルオロ-2-ブ

* 1 理工学研究科総合理工学専攻
* 2 工学部応用化学科教授
* 3 財団法人 相模中央化学研究所

ロピリデン)アニリンは、アニリンと1,1,1-トリフルオロアセトン(b. p. 22°C)から合成される⁵⁾が、この方法は、長時間反応(25°C, 48h)かつ低収率(25%)であり、実用的ではない。最近ではイミノホスホランと1,1,1-トリフルオロアセトンとのaza-Wittig反応を応用したトリフェニルホスフィン-4-メトキシフェニルイミンと1,1,1-トリフルオロアセトンによる4-メトキシ-N-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アニリンの合成⁷⁾も報告されているが、原料合成が煩雑などの問題点がある。

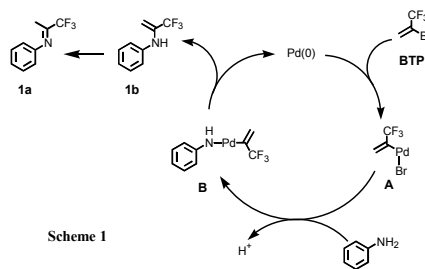
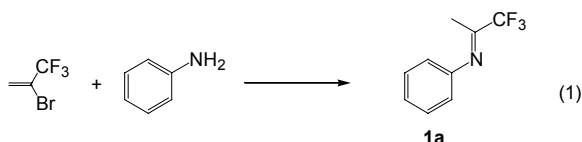
1,2-ジブromo-3,3,3-トリフルオロプロパン(DBTFP)や2-ブromo-3,3,3-トリフルオロプロペン(BTP)は、有用なトリフルオロメチル基導入試薬として知られており、これらの試薬を用い、有機分子にC-O結合やC-C結合の生成を伴いながらトリフルオロメチル基を導入する方法が数多く報告されている⁸⁻¹³⁾。BTPは沸点が低いもの(b. p. 34°C)、DBTFP(b. p. 116°C)を塩基で処理することで容易に得られる化合物である¹⁴⁾。

パラジウム触媒を用いたBTPとアルコールのカルボアルコキシレーションによるトリフルオロアクリル酸エステル¹⁵⁾の合成では、BTPへのパラジウムの酸化的付加反応により反応が進行すると考えられている。Buchwald-Hartwig aminationもパラジウムの炭素-ハロゲン結合への酸化的付加を引き金として進行する。そこで本研究では、Buchwald-Hartwig aminationのBTPへの適用を検討した。その結果、アリールN-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アミンおよびアリールN-(1-メチル-2,2,2-トリフルオロ)エチルアミンを収率良く得られることが明らかとなった。さらに、医薬品中間体として非常に有用な¹⁶⁻¹⁹⁾2-アミノベンズニトリルから4-アミノ-2-トリフルオロメチルキノリンを、2-ハロアニリンから2-トリフルオロメチルインドールを一段で合成できることを見出した。

2. 結果および考察

2.1. アリールアミン類とBTPのカップリング反応

スクリーニング付き試験管中で、アニリン(1.0 mmol)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃(0.05 mmol、dba = dibenzylideneacetone)、1,1'-ジフェニルホスフィノフェロセン(dppf, 0.15 mmol)、炭酸セシウム(1.2 mmol)および2-ブromo-3,3,3-トリフルオロプロペン(BTP)を、トルエン溶媒(2.0 mL)中、アルゴン雰囲気下で110°C、15時間加熱攪拌することにより、N-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アニリンを、GCおよび¹⁹F-NMR収率99%、単離収率92%で得られた(式1)。



本カップリング反応はScheme 1に示す機構により進行すると考えられる。まずBTPへのパラジウムの酸化的付加反応により、ビニルパラジウム中間体(A)が生成する。塩基存在下でのアニリンの脱プロトン化により生じたアニリドイオンとAの反応から、アニリド-ビニル中間体(B)が生じ、ビニル配位子のα-炭素へのアニリド配位子の求核攻撃を伴って、パラジウムの還元的脱離が起こり、N-(1-トリフルオロメチル)ビニルアニリン(1b)が生成する。通常、イミンは、エナミンよりも熱力学的に安定なため、1bはN-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アニリン(1a)へと異性化する。1bは反応溶液を直接測定しても、¹⁹F-NMRで確認することはできなかったため、この過程は速やかに進行すると考えられる。

Table 1に種々のホスフィン配位子を用いた結果を示す。dppf、1,4-ジフェニルホスフィノブタン(dppb)、BINAPで収率良く1aを得ることができ(run 5, 8, 9)、特にdppfを用いた系ではほぼ完全にアニリンを1aに転化することができた(run 5)。ligand Aや1,2-ジフェニルホスフィノエタン(dppe)を用いた場合、アニリンの転化率に比べ、1aはほとんど生成しなかった(run 3, 6)。これは1aの分解が起こったためと考えられる。

Table 2にdppfを用いた系での、[P]/[Pd]比の活性への影響を示す。[P]/[Pd] = 2-4の範囲で1a収率を比較したところ、[P]/[Pd] = 3で最も高い収率が得られた(run 12)。

Table 1 Pd-catalyzed coupling of aniline and BTP to 1a with various phosphine ligands^a

run	ligand	aniline conversion (%) ^b	NMR yield (%)
1	PPh ₃	2	2
2	PCy ₃	1	trace
3	ligand A	85	9
4	JohnPhos	38	32
5	dppf	99	99
6	dppe	39	3
7	dppp	51	22
8	dppb	83	80
9	BINAP	79	78
10	Xantphos	48	48

a) aniline 1.0 mmol, BTP 1.2 mmol, Pd₂(dba)₃ 0.05 mmol, ligand (P atom) 0.15 mmol, Cs₂CO₃ 1.2 mmol, toluene 2 mL, 110 °C, 15 h.

b) determined by GC.

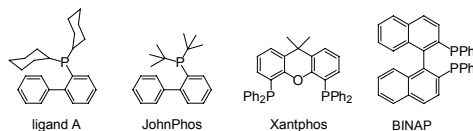


Table 2 Pd-catalyzed coupling of aniline and BTP to **1a** with various [P] / [Pd]^a

run	[P] / [Pd]	aniline conversion (%) ^b	NMR yield (%)
11	2	93	92
12	3	99	99
13	4	91	89

a) aniline 1.0 mmol, BTP 1.2 mmol, Pd₂(dba)₃ 0.05 mmol, dppf 0.10 - 0.20 mmol, Cs₂CO₃ 1.2 mmol, toluene 2 mL, 110 °C, 15 h.

b) determined by GC.

Table 3 Pd-catalyzed coupling of aniline and BTP to **1a** with various bases^a

run	base	aniline conversion (%)	NMR yield (%)
14	Cs ₂ CO ₃	99	99
15	K ₂ CO ₃	99	30
16	Na ₂ CO ₃	1	0
17	Li ₂ CO ₃	14	0
18	CsOH	11	11
19	K ₃ PO ₄	28	26
20	NaO ^t Bu	2	trace
21	Et ₃ N	1	0

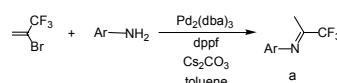
a) aniline 1.0 mmol, BTP 1.2 mmol, Pd₂(dba)₃ 0.05 mmol, dppf 0.15 mmol, base 1.2 mmol, toluene 2 mL, 110 °C, 15 h.

Pd₂(dba)₃-dppf の触媒系で、種々の塩基を用いた検討を行った。Table 3 から明らかなように、特異的に炭酸セシウムを用いた系が高い収率を与えた (run 14)。

通常、炭酸セシウムは有機溶媒に対する溶解性が高く、また高い塩基性を示すことから、カップリング反応で汎用的に用いられる。最近では、パラジウム触媒を用いた反応で、中間体が炭酸セシウムにより安定化されることが報告されている^{3f, 20}。また、BTP を用いたカルボアルコキシレーションでも、炭酸リチウムによる同様の促進効果が報告されている¹⁵。これらのことから、本反応でも、BTP 中のフッ素原子と炭酸イオンとの間で相互作用があり、反応を促進している可能性があると考えられる。

Pd₂(dba)₃-dppf-Cs₂CO₃ の触媒系を用い、種々のアリールアミン類と BTP のカップリング反応を検討した結果 (Table 4)、いずれの基質からも対応するイミン **a** が得られた。なお エチル 2-アミノベンゾエートでは、イミンとエナミンが得られた (run 30)。

一般にイミンやエナミンは酸により分解するため、生成物の単離は中性シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより行ったが、一部単離過程でイミンの分解が起こり、単離収率は ¹⁹F-NMR よりも低いか、または単離できないものもあった。

Table 4 Pd-catalyzed coupling of various anilines and BTP^a

run	Ar-	product	NMR yield (%)	isolated yield (%)	run	Ar-	product	NMR yield (%)	isolated yield (%)
22		2a	61	44	34		14a	63	52
23		3a	99	59	35		15a	90	-
24		4a	99	89	36		16a	99	55
25		5a	99	57	37		17a	95	77
26		6a	77	42	38		18a	94	80
27		7a	63	-	39		19a	83	59
28		8a	40	40	40		20a	58	43
29		9a	99	-	41		21a	99	59
30		10a	32	-	42		22a	99	63
31		11a	23	-	43		23a	99	69
32		12a	84	-	44		24a	98	92
33		13a	43	33	45		25a	59	27

a) Ar-NH₂ 1.0 mmol, BTP 1.2 mmol, Pd₂(dba)₃ 0.05 mmol, dppf 0.15 mmol, Cs₂CO₃ 1.2 mmol, toluene 2 mL, 110 °C, 15 h.

b) an enamine form, **10b**, was also obtained with 24% NMR yield.

c) BTP 2.4 mmol. See Table 10.

既知の **1a** 合成手法⁶⁾ との比較を Table 5 に示す。既知手法ではいずれのアリールアミンに対しても収率は低かった (run 46)。また、反応温度を上げて、本研究のカップリング反応より収率は低く、特に CF₃ のような電子吸引性の強い置換基をもつアリールアミンには適用できなかった (run 47)。一方、本カップリング反応はいずれのアリールアミンに対しても適用できた (run 48)。これらの結果から、本カップリング反応はアリールアミンからのイミン合成法として有用であると考えられる。

Table 5 Synthesis of *N*-(1,1,1-trifluoro-2-propylidene)anilines

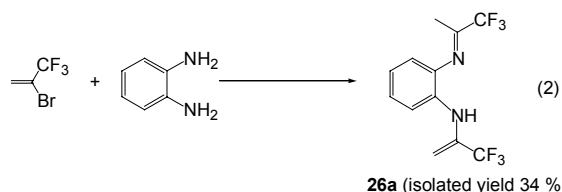
run	NMR yield (%)						
	1a	3a	4a	8a	9a	16a	20a
46 ^a	22	47	28	2	2	3	5
47 ^b	55	77	85	trace	9	12	41
48 ^c	99	99	99	40	99	99	58

a) Ar-NH₂ 1.07 mmol, 1,1,1-trifluoroacetone 1.16 mmol, benzene 0.3 mL, r.t., 48 h (ref.6)

b) Ar-NH₂ 1.07 mmol, 1,1,1-trifluoroacetone 1.16 mmol, benzene 0.3 mL, 110 °C, 15 h

c) Ar-NH₂ 1.0 mmol, BTP 1.2 mmol, Pd₂(dba)₃ 0.05 mmol, dppf 0.15 mmol, Cs₂CO₃ 1.2 mmol, toluene 2 mL, 110 °C, 15 h

o-フェニレンジアミンを用いたカップリング反応では、一方のアミノ基がイミン、他方がエナミンとなった生成物 **26a** が得られた(式 2)。イミノ基またはエナミノ基を二つつビルディングブロックは知られているが²¹、非対称のものが得られた例は報告されていない。



本触媒系はヘテロアリールアミンに対しても有効であった。Table 6 に結果を示す。3-アミノピリジンとの反応では、酢酸パラジウムを用いることで対応するイミン **27a** が得られ(run 49), Pd₂(dba)₃ では活性は低かった。これは、ピリジン中の窒素原子が dba と交換され、パラジウムと配位することでカップリング反応を阻害しているものと考えられる。また、メチル 2-アミノ-3-チオフェンカーボキシレートでは、イミン (**30a**) とエナミン (**30b**) の両方が得られた(run 52)。

本反応では、**10b**, **26a**, **30b** のみがエナミンを形成した。通常、エナミンは電子供与性基により安定化するが、メチル基(Table 4, run 22-24), *tert*-ブチル基(run 25), メトキシ基(run 41)などの電子供与性基をもつアミンからは、エナミンは生成しなかった。従って、*N*-(1-トリフルオロメチル)ビニルアミノ基のもつ N-H 結合のプロトンと、アルコキシカルボニル基、またはイミノ基との間で水素結合が形成されることで、エナミンを安定化していると考えられる(Scheme 2^{22, 23})。また、電子吸引性のトリフルオロメチル基により、アミノプロトンのカチオン性が高められていることも、水素結合による安定化の一因であると考えられる。

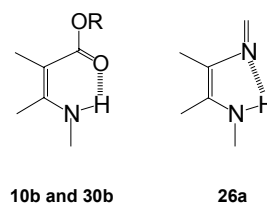
Table 6 Pd-catalyzed coupling of various heteroarylamines and BTP^a

run	hetAr-	product	NMR yield (%)	isolated yield (%)	run	hetAr-	product	NMR yield (%)	isolated yield (%)
49		27a	58	39	51		29a	42	30
50		28a	21	19	52		30a	15	4

a) hetAr-NH₂ 1.0 mmol, BTP 1.2 mmol, Pd₂(dba)₃ 0.05 mmol, dppf 0.15 mmol, Cs₂CO₃ 1.2 mmol, toluene 2 mL, 110 °C, 15 h.

b) Pd(OAc)₂ was used.

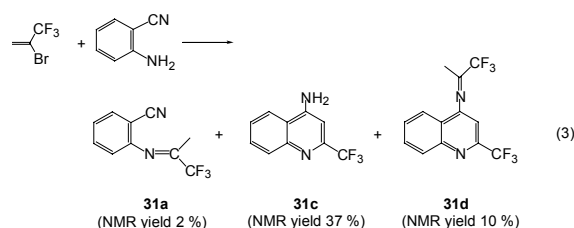
c) an enamine form, **31 b**, was obtained with 14% NMR and 6% isolated yield.



Scheme 2

2.2. パラジウム触媒による 2-アミノベンズニトリル類と BTP のカップリング反応 4-アミノ-2-トリフルオロメチルキノリンおよび 2-トリフルオロメチル-4-*N*-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アミノキノリンの合成

2-アミノベンズニトリルを基質としたカップリング反応を行うと、2-*N*-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アミノベンズニトリル **31a** 以外に、4-アミノ-2-トリフルオロメチルキノリン **31c** および 2-トリフルオロメチル-4-*N*-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アミノキノリン **31d** も生成した。**31c**, **31d** はともにシリカゲルカラムにより容易に単離が可能であった(**31c**: 35%, **31d**: 11%)。また、2-アミノベンズニトリルに対して BTP を 2.4 当量用いることで、収率が向上した(**31c**: 37% → 41%, **31d**: 10% → 17%)。



本反応は式 4 に示す機構で進行すると考えられる。すなわち、(i) Scheme 1 と同様の機構で **31a** が生成する。(ii) **31a** のもつ *N*-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アミノ基のメチルプロトンの酸性が、トリフルオロメチル基の強電子吸引性により高められ、H⁺として解離する。(iii) 生じたメチルカルボアニオンがシアノ基の炭素を攻撃することで環化反応が起こり、4-アミノ-2-トリフルオロメチルキノリン **31c** が生成する。(iv) **31c** のアミノ基に BTP が反応することにより、2-トリフルオロメチル-4-*N*-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アミノキノリンが生成する。

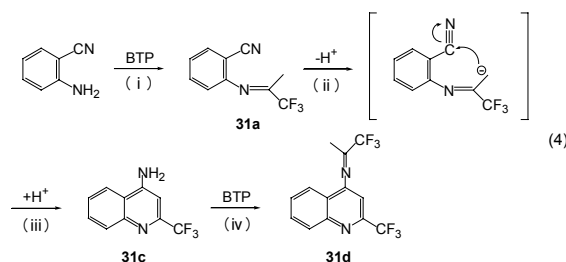
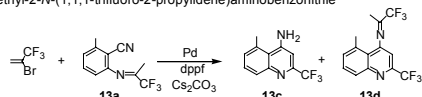


Table 7 Dependence of loaded amount of Cs₂CO₃ on yield of **31a**, **31c** and **31d** in Pd-catalyzed coupling of BTP and 2-aminobenzonitrile^a

run	[Cs ₂ CO ₃] / [substrate]	NMR yield (%)				
		31a	31c	31d	31a + 31c + 31d	31c + 31d
53	1.2	2	37	10	49	47
54	2.4	3	33	27	63	60

a) 2-aminobenzonitrile 0.5 mmol, BTP 1.2 mmol, Pd(dba)₂ 0.05 mmol, dppf 0.075 mmol, toluene 2 mL, 110 °C, 15 h.

Table 8 Pd-catalyzed coupling of BTP and 5-methyl-2-*N*-(1,1,1-trifluoro-2-propylidene)aminobenzonitrile^a

run	[BTP] / [13a]	[Cs ₂ CO ₃] / [13a]	NMR yield of 13c (%)	NMR yield of 13d (%)
55	1.2	1.2	7	48
56	1.2	2.4	0	67
57	0	0	0	0

a) **13a** 0.5 mmol, Pd(dba)₂ 0.05 mmol, dppf 0.075 mmol, toluene 2 mL, 110 °C, 15 h.

塩基の使用量の反応への影響を検討した結果を Table 7 に示す。[Cs₂CO₃]/[substrate]=1.2 と 2.4 で検討した結果、合計収率(**31a**+**31c**+**31d**)、**31c** と **31d** の生成比率(**31d**/**31c** = 0.3 → 0.8)、および **31c** と **31d** の合計収率が向上した。このことから、炭酸セシウムはカップリング反応のみでなく、環化反応の過程も促進していると考えられる。

別途合成単離した 6-メチル-*N*-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アミノベンゾニトリル (**13a**, Table 4, run 33) を出発原料として環化反応を行ったところ、Table 8 に示すように炭酸セシウムを過剰に用いることで、**13a** から **13c** への環化反応過程のみでなく、**13c** から **13d** のカップリング反応過程に対しても有利に働くことが分かった。また、**13c**、**13d** はともに塩基、BTP の存在なしでは形成されなかった(run 57)。この結果から、本環化反応には炭酸セシウムの存在が必要であることが分かった。

環化反応はメチルプロトンの解離と生じたカルボアニオンの求核攻撃により起こるため、塩基のみで進行するものと考えられるが、炭酸セシウムのみで環化反応を試みたところ **13c** は生成せず、Na⁺tBu⁻ や NaOH のような強塩基を用いた場合でも同様に **13c** の生成はみられなかった。このことから本環化反応にはパラジウムの存在が必要であることが分かった。これまでも、パラジウムなどの金属種がシアノ基の窒素原子に配位してシアノ基炭素の求電子性を高めることや、電子吸引性基が環化反応を促進することが報告されている²⁴⁻²⁶。本反応でもパラジウムがシアノ基を活性化することで、環化を促進していると考えられる。

別途合成単離した 4-アミノ-2-トリフルオロメチルキノリン類 **c** と BTP とのカップリング反応による、2-トリフルオロメチル-4-*N*-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アミノキノリン **d** の合成を検討した。結果を Table 9 に示す。まず Table 1 と同様のカップリング条件で

Table 9 Pd-catalyzed coupling of 4-amino-2-trifluoromethylquinolines and BTP^a

run	c	[BTP] / [c]	product	NMR yield (%)
58	31c	1.5	31d	19
59	33c	1.2	33d	4
60	35c	10	35d	90
61 ^b	31c	1.2	31d	6

a) 4-amino-2-trifluoromethylquinolines 0.2 mmol, Pd(dba)₂ 0.05 mmol, dppf 0.075 mmol, Cs₂CO₃ 0.24 mmol, toluene 0.5 - 2 mL, 110 °C, 15 h.

b) Pd(OAc)₂ was used.

Table 10 Pd-catalyzed coupling of 2-aminobenzonitriles and BTP^a

run	a	c	yield (%) NMR isolated	yield (%) NMR isolated	yield (%) NMR isolated	yield (%) NMR isolated		
62	13a	13c	43	33	7	—	13d 13	8
63	32a	32c	4	—	26	17	32d 44	—
64	—	33c	—	—	66	39	33d 5	—
65	—	34c	—	—	35	10	—	—
66	—	35c	—	—	50	48	35d 20	—
67	36a	36c	19	—	23	20	36d 33	23

a) 2-aminobenzonitriles 1.0 mmol, BTP 2.4 mmol, Pd₂(dba)₃ 0.05 mmol, dppf 0.15 mmol, Cs₂CO₃ 1.2 mmol, toluene 2 mL, 110 °C, 15 h.

検討したところ、低収率であった(run 58, 59)。過剰量の BTP を導入した **35c** のカップリング反応では、高収率で **35d** が得られたが、**31c** で同条件において検討したところ、**31d** は得られなかった。このことから **35d** が高収率で得られた理由は、過剰量の BTP ではなく **35c** のアミノ基近傍のフッ素原子の存在が影響しているためであると考えられる。

種々の 2-アミノベンゾニトリル類と BTP のカップリング反応を行ったところ、対応する 4-アミノ-2-トリフルオロメチルキノリン **c** と 2-トリフルオロメチル-4-*N*-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アミノキノリン **d** が得られた(Table 10)。特に、無置換またはハロゲンをもつ基質では、**c** が生成しやすい傾向がみられた(run 64-66)。

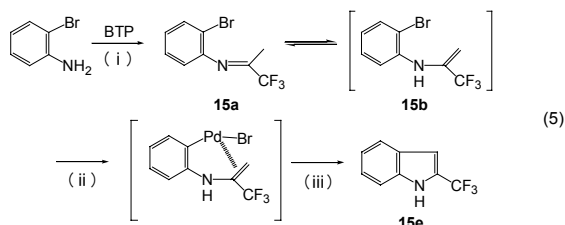
4-アミノ-2-トリフルオロメチルキノリン類は広く医薬に利用されている化合物である^{16,17}。4-アミノ-2-トリフルオロメチルキノリン類の合成法^{17,18}としては、アニリンとエチル 2-(トリフルオロアセチル)アセテートからの環化反応により 4-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチルキノリンを合成し、これに POCl₃ を反応させ 4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリンとして、アンモニアまたはアミンとのカップリング反応で合成する方法や、ア

ニリンと 2-フェニルイミノ-1,1,1,4,4,4-ヘキサフルオロブタンを KOH 存在下で反応させる方法がある。これらの方法と比べ、入手が容易な化合物を原料に一段で目的物を合成できることが本反応の特長である。

2.3. パラジウム触媒による 2-ブロモアニリン類と BTP のカップリング反応 (2-トリフルオロメチルインドールの合成)

2-ブロモアニリンと BTP を、パラジウム種を酢酸パラジウムに変えた触媒系でカップリング反応を行うことにより、一段で 2-トリフルオロメチルインドール (**15e**) が合成できることがわかった (^{19}F -NMR : 11% at 110°C, 21% at 125°C)。同様に酢酸パラジウムと、dppf よりも嵩高い 1,1'-ジ-*tert*-ブチルホスフィノフェロセン (dtbpf, Scheme 3) を用いることで収率良く **15e** が得られた (**15e** : 70%, **15a** : 10%)。

2-トリフルオロメチルインドールは式 5^{4e, 19)} に示す反応で生成するものと考えられる。(i) 2-ブロモアニリンと BTP とのカップリング反応により **15a** が生成する。(ii) **15a** の異性体である 2-ブロモ-*N*-(1-トリフルオロメチル)ビニルアニリン (**15b**) の Ph-Br 結合にパラジウムが酸化的付加する。(iii) Ph-Pd-Br とビニル基の C-C 二重結合の間で、Heck 型のカップリング反応により環化し、**15e** が生成する。



15a を原料として種々のパラジウム種、ホスフィン配位子を用いて環化反応を試みたところ、酢酸パラジウム、X-Phos の組み合わせで、ほぼ定量的に 2-トリフルオロメチルインドールが生成した (Table 11)。また、2-ヨードアニリンと BTP のカップリング反応でも、2-ヨード-*N*-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アニリン (**37a**, 7%) とともに **15e** (^{19}F -NMR 47%) の生成を確認した。

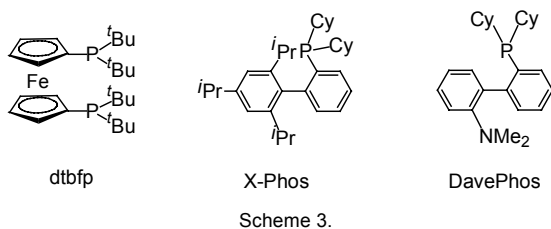


Table 11 Pd-catalyzed cyclization of 2-bromo-*N*-(1,1,1-trifluoro-2-propylidene)aniline^a

run	Pd species	phosphine ^b	NMR yield of 15e (%)
68	Pd(dba) ₂	dppf	44
69	Pd(dba) ₂	dtbfp	43
70	Pd(OAc) ₂	dtbfp	56
71	Pd(dba) ₂	X-Phos	85
72	Pd(OAc) ₂	X-Phos	97

a) **15a** 0.5 mmol, Pd 0.05 mmol, phosphine 0.075 mmol, Cs₂CO₃ 0.6 mmol, toluene 2 mL, 125 °C, 15 h.

b) The structures of dtbfp and X-Phos are depicted in Scheme 2.

Table 12 Pd-catalyzed cyclization of 2-bromo-*N*-(1,1,1-trifluoro-2-propylidene)aniline with various bases^a

run	base	NMR yield of 15e (%)
73	Cs ₂ CO ₃	97
74	Na ₂ CO ₃	4
75	Li ₂ CO ₃	1
76	K ₃ PO ₄	31
77	NaO ^{<i>t</i>} Bu	13
78	NEt ₃	5

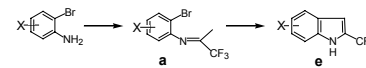
a) **15a** 0.5 mmol, Pd(OAc)₂ 0.05 mmol, X-Phos 0.075 mmol, base 0.6 mmol, toluene 2 mL, 125 °C, 15 h.

さらに種々の塩基を用いた反応を検討した結果、炭酸セシウムを用いた系でのみ特異的に高収率で **15e** へと転化できた (Table 12, run 73)。

最近報告された、パラジウム触媒による 2-ブロモアニリンとアルケニルブロマイドのカップリング反応^{4d)}と 2-ブロモ-*N*-(α -メチルベンジリデン)アニリンの環化反応³⁰⁾からの 2 位置換インドールの合成法は、炭酸セシウムを用いた系ではインドールは生成しない。また、この方法の最適条件 (Pd₂(dba)₃, JohnPhos or DavePhos, NaO^{*t*}Bu, トルエン) で **15a** の環化反応を行ったところ、**15e** は生成しないか、低収率であった (JohnPhos: 0%, DavePhos: 8%)。これらのことから、炭酸セシウムは含フッ素基質との反応に対して特異的な効果を与えていると考えられる。

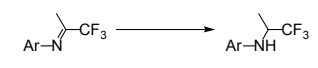
酢酸パラジウム、X-Phos、炭酸セシウムの触媒系で種々の 2-ブロモアニリン類と BTP のカップリング反応を検討したところ、目的とする 2-トリフルオロメチルインドール類と少量のイミンの生成を確認した (Table 13)。CF₃, Cl, F のような電子吸引性基をもつ 2-ブロモアニリン類ではどれも比較的高収率で 2-トリフルオロメチルインドールが得られた (run 81-84)。また、嵩高いメチル基をもつ 2-ブロモ-3,5-ジメチルアニリンは低収率であった。なお、本反応は 2-ブロモアニリン同士のホモカップリングは起こらず、イミン **a** および 2-トリフルオロメチルインドール **e** のみが生成物として得られた。

Table 13 Pd-catalyzed 2-trifluoromethylindole synthesis



run	X-Br	NMR yield (%)	yield (%)		
			NMR	isolated	
79		38a	16	38e 64	48
80		39a	17	39e 17	—
81		40a	17	40e 81	40
82		41a	16	41e 84	46
83		42a	11	42e 46	—
84		43a	10	43e 44	—
85		44a	—	44e 66	39

a) 2-bromoanilines 1.0 mmol, BTP 1.2 mmol, Pd(OAc)₂ 0.10 mmol, X-Phos 0.15 mmol, Cs₂CO₃ 1.2 mmol, toluene 2 mL, 125 °C, 15 h.

Table 14 Hydrogenation of *N*-(1,1,1-trifluoro-2-propylidene)amino group


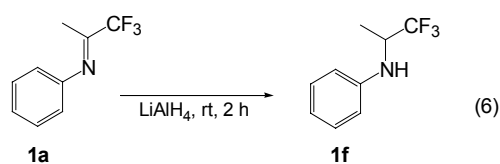
run	Ar-	product	NMR yield (%)		isolated yield (%)				
			yield (%)	isolated yield (%)	run	Ar-	product	NMR yield (%)	isolated yield (%)
86		2f	67	56	96		20f	78	25
87		3f	62	38	97		21f	80	51
88		4f	99	72	98		22f	75	-
89		5f	75	59	99		23f	41	40
90		6f	66	24	100		24f	95	84
91		14f	61	50	101		25f	99	76
92		15f	75	23	102		27f	58	39
93		17f	71	58	103		31f	92	83
94		18f	69	62					
95		19f	55	55					

a) Ar-N=C(CH₃)(CF₃) 0.33 M, solvent THF (0.5 - 3.0 mL), [substrate] / [LiAlH₄] = 1, rt, 2 h.
b) solvent diethylether, 24 h.

2-トリフルオロメチルインドール類は医薬中間体として非常に重要な化合物であり^{17,18}, これまでもパラジウム触媒による 2-ヨードアニリンとトリフルオロメチルアセチレンのカップリング合成³⁵, 光化学反応による CF₃I または CF₂I₂ のインドールへの付加^{32,33}, ビス(トリフルオロメチル)ペルオキシドのインドールへのラジカル付加³⁴など, 様々な合成法が報告されている. しかし, これらの方法では 2-トリフルオロメチル体を選択的に合成することはできない. また, メチル 3-*N*-アリーール-4,4,4-トリフルオロプロペノエート³⁵, *N*-トリメチルシリル-*o*-トルイジン³⁶, 2-(*N*-トリフルオロアセチルアミノ)ベンジルメチルエーテル³⁷, 3-トリフルオロメチルキノリン³⁸を用いた 2-トリフルオロメチルインドールの合成法も報告されているが, これらの方法では原料の入手が困難である. これらに対し本研究の手法は, 比較的入手が容易な化合物を用いて, 2-トリフルオロメチルインドールを選択的かつ一段で合成できることが特長である.

2.4. *N*-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アミノ基の水素化

N-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アニリンは, THF またはジエチルエーテル中で水素化リチウムアルミニウムを用いることにより^{6,7}, 緩やかな条件で容易に *N*-(1-メチル-2,2,2-トリフルオロ)エチルアニリンへと還元することができた (¹⁹F-NMR yield: 89%, isolated yield: 68%, 式 6). そのほかのアリーールイミン, ヘテロアリーールイミンの水素化の結果を Table 14 に示す.



Pd/C 触媒による水素化³⁸では, 式 6 の反応に比べ反応条件は厳しく, かつ収率は低かった (110°C, 12h, 単離収率 49%). また最近では, 還元剤のソディウムシアノボロヒドリド中でのアニリンと 1,1,1-トリフルオロアセトンの反応から直接 **1f** を合成する方法が報告されたが, 還元剤が非常に有毒な化合物であり, 汎用性に乏しい.

N-(1-メチル-2,2,2-トリフルオロ)エチルアミンは, ヒドロキシル基のアミノ化試薬として用いることができる⁴⁰. また, アリーールハライドとの Buchwald-Hartwig amination によりアリーール(1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチル)アミンへと変換できることから, 本反応で得られた種々のアミンは有用な化合物となり得ると考えられる.

3. 結 論

本研究により, パラジウム触媒を用いたアリーールアミン類と 2-ブromo-3,3,3-トリフルオロプロペン (BTP) のカップリング反応による, *N*-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アミンの有用な合成法を見出した. 特に, 2-アミノベンゾニトリル類からの 4-アミノ-2-トリフルオロメチルキノリン類の一段合成法, 2-ハロアニリン類からの 2-トリフルオロメチルインドール類の一段合成法は, 医薬分野で非常に重要なものとなり得ると考えられる. また, *N*-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アミンの C-N 二重結合は, 容易に *N*-(1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチル)アミンへと水素還元が可能とも見出した. 本研究で得られた化合物は, いずれも有用な生理活性物質となり得ると考えられる.

4. 実験

4.1. 測定機器・試薬

^1H , ^{19}F , ^{13}C -NMR スペクトルは CDCl_3 を測定溶媒として, Bruker DRX-250 (^1H 250 MHz, ^{19}F 235 MHz), DRX-500 (^{13}C 125MHz) を用いて測定した. GC 測定には Shimadzu GC-14A, カラムは ULBON HR-1 (*id* 0.25 mm x 50 m, Shinwa Chemical Industries, LTD) を用いた. カラムクロマトグラフィーにはシリカゲル (MERCK C60) を用いた. 脱水トルエン, THF は関東化学のものを使用した. そのほかの市販試薬は精製することなく使用した.

4.2. アリールアミンと BTP のカップリング反応の実験方法

本研究の各種カップリング反応の代表的な実験例を以下に示す.

マグネット攪拌子を備えた Pyrex スクリューキャップ付ガラステストチューブに $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (0.05 mmol), dppf (0.15 mmol), 炭酸セシウム (1.2 mmol) を加え, アルゴン置換した. トルエン (2 ml) を加え攪拌し, アニリン (1.0 mmol) と BTP (1.2 mmol) を加え, 110°C で 15 時間過熱攪拌した. 反応終了後, 反応液に内部標準物質 (GC: *n*-ヘキサデカン, ^{19}F -NMR: 2,2,2-トリフルオロエタノール) を加え, 少量を GC および ^{19}F -NMR 測定に用いた. 反応液をジエチルエーテル (20 ml) でセライトろ過し, ろ液を濃縮後, シリカゲルカラム (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1-4:1) で精製し, 目的物である *N*-(1,1,1-トリフルオロ-2-プロピリデン)アニリン **1a** (92%, yellow oil) を得た.

4.3. アリールイミンの水素化の実験方法

本研究の各種イミンの水素化は次に示す代表例と同様の手順で行った.

4.3.1. 水素化リチウムアルミニウムによる水素化

マグネット攪拌子を備えたガラスフラスコに水素化リチウムアルミニウム (0.97 mmol) を加えアルゴン置換し, THF (1.0 ml) を加えて攪拌した. これに **1a** (1.0 mmol) を溶かした THF (2.0 ml) を加え, 室温で 2 時間攪拌した. 反応終了後, 反応液に酢酸エチルを加え余剰の水素化リチウムアルミニウムを処理し, 内部標準 (^{19}F -NMR: 2,2,2-トリフルオロエタノール) を加えた後, ^{19}F -NMR にて対応するアミン **1f** の生成を収率 89% で確認した. 反応液を酢酸エチル (20 ml) でセライトろ過し, ろ液を濃縮後, シリカゲルカラム (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1-4:1) にて精製, **1f** を収率 68% で得た.

4.3.2. パラジウム触媒による水素還元

マグネット攪拌子を備えたステンレス製オートクレーブに **1a** (10.7 mmol) と Pd/C (50 mg), トルエン (10 ml) を加え, 水素充填 (5 atm, 室温) した後 100°C で 12 時間加熱した. 反応終了後, 反応液を濃縮し, シリカゲルカラムにて精製, **1f** を収率 49% で得た.

参考文献

- (a) Z. Rappoport (Ed.), *The Chemistry of Enamines*, Wiley, New York, 1994;
(b) A. G. Cook (Ed.), *Enamines: Synthesis, Structure and Reactions*, 2nd edition, Marcel Dekker, New York, 1998.
- P. W. Hickmott, *Tetrahedron* 38 (1982) 1975.
- (a) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J. F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* 31 (1998) 805;
(b) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* 31 (1998) 852;
(c) J. F. Hartwig in: *Modern Amination Methods* (ed.: A. Ricci), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2000;
(d) A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* 219 (2002) 133;
(e) J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* 37 (1998) 2046;
(f) J. Tsuji in: *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons, Ltd., West Sussex, 2004.
- (a) J. Barluenga, M. A. Fernández, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* 10 (2004) 494;
(b) J. Barluenga, C. Valdés, *Chem. Commun.* 4891 (2005);
(c) M. C. Wills, J. Chauhan, W. G. Whittingham, *Org. Biomol. Chem.* 3 (2005) 3094;
(d) C. R. V. Reddy, S. Uргаonkar, J. G. Verkade, *Org. Lett.* 7 (2005) 4427.
(e) S. Dalili, A. K. Yudin, *Org. Lett.* 7 (2005) 1161.
(f) A. Y. Lebedev, V. V. Izmer, D. N. Kazyl'kin, I. P. Beletskaya, A. Z. Voskoboynikov, *Org. Lett.* 4 (2003) 623.
(g) M. C. Wills, G. N. Brace, *Tetrahedron Lett.* 43 (2002) 9085.
- (a) M. Mor, G. Spaoni, B. D. Giacomo, G. Diamantini, A. Bedimi, G. Tarzia, P. V. Plazzi, S. Rivara, R. Nonno, V. Lucini, M. Pannacci, F. Frascini, B. M. Stankov, *Bioorg. Med. Chem.* 9 (2001) 1045;
(b) Y. Fukuda, S. Seto, H. Furuta, H. Ebisu, Y. Oomori, S. Terashima, *J. Med. Chem.* 44 (2001) 1396.
- Yu. V. Zeifman, N. P. Gambaryan, I. L. Knunyants, *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.* 450 (1965).
- (a) S. R. Stauffer, J. Sun, B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen, *Bioorg. Med. Chem.* 8 (2000) 1293;
(b) R. W. Hartmann, H. D. vom Orde, A. Heindl, H. Schönenberger, *Arch. Pharm.* 321 (1988) 497.
- (a) I. Ojima, *Chem. Rev.* 88 (1988) 1011;
(b) U. Matteoli, C. Botteghi, F. Sbrogio, V. Beghetto, S. Paganelli, A. Scrivanti, *J. Mol. Catal. A: Chemical* 143 (1999) 287;
(c) B. Jiang, Y. Xu, *J. Org. Chem.* 56 (1991) 7336;
(d) B. Jiang, Q.-F. Wang, C.-G. Yang, M. Xu,

- Tetrahedron Lett. 42 (2001) 4083;
(e) C.-M. Hu, F. Hong, Y.-Y. Xu, J. Fluorine Chem. 64 (1993) 1.
- 9) (a) F.-L. Qing, W.-Z. Gao, J. Ying, J. Org. Chem. 65 (2000) 2003;
(b) Japan Patent Kokai Tokkyo Koho H7-215899 (1995);
(c) T. Yamazaki, T. Icige, T. Kitazume, Org. Lett. 6 (2004) 4073;
(d) F. Hong, X. Tang, C. Hu, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 289 (1994);
(e) T. Yamazaki, K. Mizukami, T. Kitazume, J. Org. Chem. 60 (1995) 6046.
- 10) (a) S. Peng, F. L. Qing, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 3345 (1999);
(b) R. Filler, S. Lin, Z. Zhang, J. Fluorine Chem. 74 (1995) 69;
(c) B. Jiang, Y. Xu, Tetrahedron Lett. 33 (1992) 511.
- 11) (a) R. Nadano, J. Ichikawa, Synthesis 128 (2006);
(b) A. R. Katritzky, M. Qi, A. P. Wells, J. Fluorine Chem. 80 (1996) 145.
- 12) T. Hamamoto, Y. Hakoshima, M. Egashira, Tetrahedron Lett. 45 (2004) 7503.
- 13) (a) B. Jiang, Y.-Y. Xu, J. Yang, J. Fluorine Chem. 67 (1994) 83;
(b) B. Jiang, F. Zhang, W. Xiong, Chem. Commun. 536 (2003);
(c) B. Jiang, F. Zhang, W. Xiong, Tetrahedron 58 (2002) 25;
(d) X.-C. Zhang, W.-Y. Huang, Synthesis 51 (1999);
(e) Yu. L. Ignatova, N. M. Karimova, O. V. Kil'disheva, I. L. Knunyants, Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim. 732 (1986).
- 14) Japan Patent Kokai Tokkyo Koho 2001-322955.
- 15) Y. Horino, N. Wakasa, T. Fuchikami, T. Yamakawa, J. Mol. Catal. A: General 258 (2006) 152.
- 16) (a) G. B. Barlin, T. M. T. Ngyuyen, B. Kotecka, K. H. Rieckmann, Aust. J. Chem. 46 (1993) 21;
(b) G. B. Barlin, W.-L. Tan, Aust. J. Chem., 38 (1985) 1827.
- 17) US patent 2005/0070573 A1.
- 18) (a) US patent 2005/043347 A1;
(b) US patent 2005/026944;
(c) WO 2000/047212 A1;
(d) EP 95-305767.
- 19) (a) M. M. Spadoni, G. D. Giacomo, B. Diamantini, G. Bedini, A. Tarzia, G. Plazzi, P. V. Rivara, S. Nonno, R. Lucini, V. Pannacci, M. Frascini, F. Stankov, B. M. Dipatimento, Bioorg. Med. Chem. 9 (2001) 1045;
(b) J. A. Joule, Sci. Synth. 10 (2001) 361.
(c) T. Nishikawa, Y. Koide, S. Kaiji, K. Wada, M. Ishikawa, M. Isobe, Org. Biomol. Chem. 3 (2005) 687.
- 20) Y. Torisawa, T. Nishi, J. Minamikawa, Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 2493.
- 21) (a) J. Lesel, Pharmazie 49 (1994) 649.
(b) E. M. Opazda, W. Lasocha, B. Wlodarczk-Gajda, J. Mol. Struct. 784 (2006) 149.
- 22) (a) M. Nomura, S. Nakata, F. Hamada, Nippon Kagaku Kaishi 141 (2002);
(b) T. Seki, Y. Iwanami, Y. Kuwatani, M. Iyoda, J. Heterocyclic Chem. 34 (1997) 773.
- 23) (a) A. V. Mirniy, I. M. Gella, V. D. Orinov, Zr. Org. Farm. Khim. 2 (2004) 62.
(b) J. Wagner, H. Görls, H. Keutel, Inorg. Chem. Commun. 5 (2002) 78.
- 24) N. V. Kaminskaia, N. M. Kostić, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 3677 (1966).
- 25) T. Charvát, M. Potáček, J. Marek, Monat. Chem. 126 (1995) 333.
- 26) (a) W. Zimmermann, K. Eger, H. J. Roth, Arch. Pharm. 309 (1976) 597;
(b) I. Lalezari, J. Heterocyclic Chem. 16 (1978) 603.
- 27) (a) A. S. Dey, M. M. Joullié, J. Heterocyclic Chem. 2 (1965) 113;
(b) P. B. Madrid, N. T. Wilson, J. D. DeRisi, R. K. Guy, J. Comb. Chem. 6 (2004) 437.
- 28) R. D. Chambers, A. R. Edwards, Tetrahedron 54 (1998) 4949.
- 29) J. Barluenga, M. A. Fernández, F. Aznar, C. Valdés, Chem. Eur. J. 11 (2005) 2276.
- 30) M. Nazaré, C. Schneider, A. Lindenschmidt, D. W. Will, Angew. Chem. Int. Ed. 43 (2004) 4526.
- 31) T. Konno, J. Chae, T. Ishihara, H. Yamanaka, J. Org. Chem. 69 (2004) 8258.
- 32) Y. Girard, J. G. Atkinson, P. C. Belanger, J. J. Fuentes, J. Rokach, C. S. Rooney, J. Org. Chem. 48 (1983) 3220.
- 33) Q.-Y. Che, Z.-T. Li, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 645 (1993).
- 34) M. Yoshida, T. Yoshida, M. Kobayashi, N. Kamigata, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 909 (1989).
- 35) M. Kobayashi, K. Sadamune, H. Mizukami, K. Uneyama, J. Org. Chem. 59 (1994) 1909.
- 36) K. E. Heneger, D. A. Hunt, Heterocycles 43 (1996) 1471.
- 37) K. Miyashita, K. Kondoh, K. Tsuchiya, H. Miyabe, T. Imanishi, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1261 (1996).
- 38) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, Y. Hirose, Y. Hanazawa, J. Org. Chem. 39 (1974) 1836.
- 39) (a) WO 03/038109 A2;
(b) WO 2005/085185 A1.
- 40) (a) US 2539406 (1951);

(b) US 2624746 (1953).

41) Japan Patent Kokai Tokkyo Koho 2000-309565.

42) Japan Patent Kokai Tokkyo Koho 2000-302736.