

## 含窒素ヘテロ芳香環の位置選択的フッ素官能基化

牟田, 龍平

<https://hdl.handle.net/2324/6787648>

---

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (理学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :



博士論文

含窒素ヘテロ芳香環の位置選択的フッ素官能基化

牟田 龍平



# 目次

略語表.....	1
<b>第1章. 序論.....</b>	<b>3</b>
1-1. フッ素について.....	3
1-2. 生物活性分子におけるフッ素原子.....	4
1-3. フッ素官能基化.....	5
1-4. ピリジン環の位置選択的反応.....	15
1-5. 所属研究室の研究成果.....	19
References.....	25
<b>第2章. ピリジン環の求電子的活性化に基づく2位選択的トリフルオロメチル化.....</b>	<b>27</b>
2-1. 研究背景.....	27
2-2. 反応設計.....	30
2-3. 反応条件の最適化.....	31
2-4. 基質適用範囲の検討.....	38
2-5. 反応機構に関する検討.....	41
2-6. 実用性を志向した検討.....	46
2-7. 小括.....	51
2-8. Supporting Information.....	52
References.....	67
<b>第3章. ピリジン環の求核的活性化に基づく3位選択的トリフルオロメチル化.....</b>	<b>68</b>
3-1. 研究背景.....	68
3-2. 反応設計.....	74
3-3. 反応条件の最適化.....	75
3-4. 基質適用範囲の検討.....	90
3-5. 反応機構に関する検討.....	93
3-6. 実用性を志向した検討.....	99
3-7. 小括.....	100
3-8. Supporting Information.....	101
References.....	128
総括.....	129
謝辞.....	131



## 略語表

<b>1,2-DCE</b>	1,2-dichloroethane
<b>2,4-DNs</b>	2,4-dinitrobenzenesulfonyl
<b>Ac</b>	acetyl
<b>Ar</b>	aryl
<b>Bn</b>	benzyl
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
<b>Bpy</b>	2,2'-bipyridyl
<b>Bz</b>	benzoyl
<b>cod</b>	1,5-cyclooctadiene
<b>Cy</b>	cyclohexyl
<b>DABCO</b>	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
<b>DBU</b>	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
<b>DCM</b>	dichloromethane
<b>DDQ</b>	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
<b>DMAP</b>	4-dimethylaminopyridine
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -dimethylformamide
<b>DMPU</b>	<i>N,N'</i> -dimethylpropyleneurea
<b>DMSO</b>	dimethyl sulfoxide
<b>Et</b>	ethyl
<b>EDG</b>	electron donating group
<b><i>i</i>Pr</b>	isopropyl
<b>IPr</b>	1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene
<b>LA</b>	Lewis acid
<b>LB</b>	Lewis base
<b><i>m</i>-CPBA</b>	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
<b>MAD</b>	methylaluminum bis(2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenoxide)
<b>Me</b>	methyl
<b>MeCN</b>	acetonitrile
<b>Ms</b>	methanesulfonyl
<b>MS4A</b>	molecular sieve 4 A
<b><i>n</i>-Bu</b>	butyl
<b>NFSI</b>	<i>N</i> -fluorobenzenesulfonimide
<b>NMP</b>	<i>N</i> -methylpyrrolidone
<b><i>o</i>-Ns</b>	<i>ortho</i> -nitrobenzenesulfonyl

<b><i>p</i>-Ns</b>	<i>para</i> -nitrobenzenesulfonyl
<b><i>p</i>-tol</b>	<i>para</i> -tolyl
<b>Ph</b>	phenyl
<b>Phen</b>	phenanthroline
<b>pin</b>	pinacolato
<b>py</b>	pyridyl
<b><i>t</i>-Bu</b>	<i>tert</i> -butyl
<b>TBAB</b>	tetrabutylammonium bromide
<b>TBAI</b>	tetrabutylammonium iodide
<b>TBAT</b>	tetrabutylammonium triphenyldifluorosilicate
<b>TBHP</b>	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
<b>TBS</b>	tributylsilyl
<b>TDAE</b>	tetrakis(dimethylamino)ethylene
<b>TEMPO</b>	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
<b>TES</b>	triethylsilyl
<b>Tf</b>	trifluoromethanesulfonyl
<b>TFA</b>	trifluoroacetic acid
<b>TFAA</b>	trifluoroacetic anhydride
<b>THF</b>	tetrahydrofuran
<b>TIPS</b>	triisopropylsilyl
<b>TMP</b>	2,2,6,6-tetramethylpiperidine
<b>TMS</b>	trimethylsilyl
<b>Ts</b>	<i>para</i> -toluenesulfonyl
<b>w/</b>	with
<b>w/o</b>	without

# 第一章

## 序論

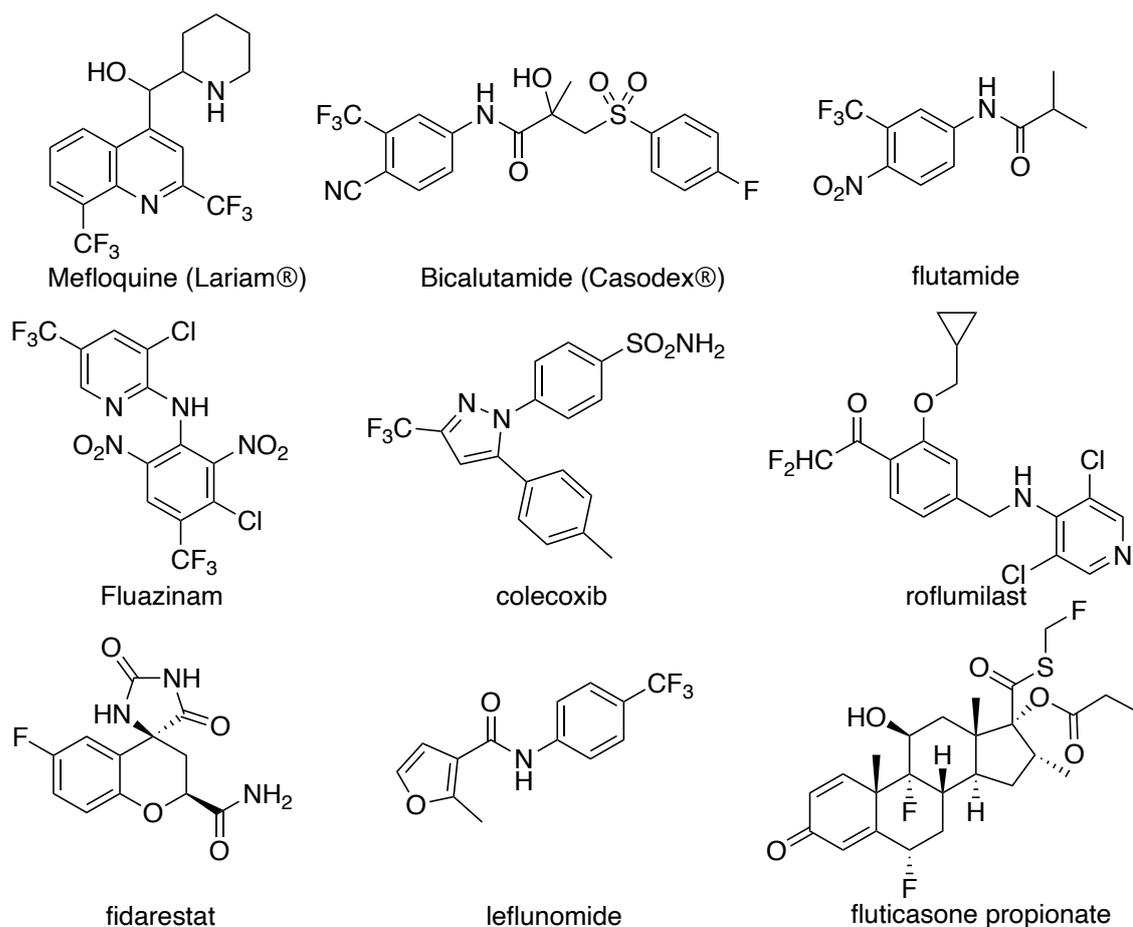
### 1-1. フッ素について

フッ素原子は小さな原子半径や高い電気陰性度を有し、炭素原子と強固な結合を形成することから、トリフルオロメチル基に代表される含フッ素官能基を有機化合物中に導入することで化学的、物理的性質が大きく変化することが知られている。たとえば代謝安定性や疎水性、熱安定性等の特異的な性質をもたらすことから医薬、農薬、機能材料等さまざまな分野での利用が期待されている。しかしながら、含フッ素有機化合物は天然にはほとんど存在していないため、その効率的合成法の開発は重要な課題となっている。

現在では含フッ素化合物は我々の生活から切り離せないものとなっている。その中で最も我々の生活に密接に関与している化合物として、テフロン™と呼ばれるポリテトラフルオロエチレン (PTFE) が挙げられる<sup>1</sup>。テフロン™はDuPont社のPlunkettによって、高圧下に保存されたテトラフルオロエチレンが自発的に重合していることから偶発的に発見された。PTFEはフッ素原子の高い電気陰性度や炭素-フッ素結合の高い結合エネルギー等のフッ素原子の特異的な性質に起因した、疎水性、耐薬品性、耐熱性、耐腐食性などの物理性質を有しており、機能材料の分野で重宝されている。

## 1-2. 生物活性分子におけるフッ素原子<sup>2</sup>

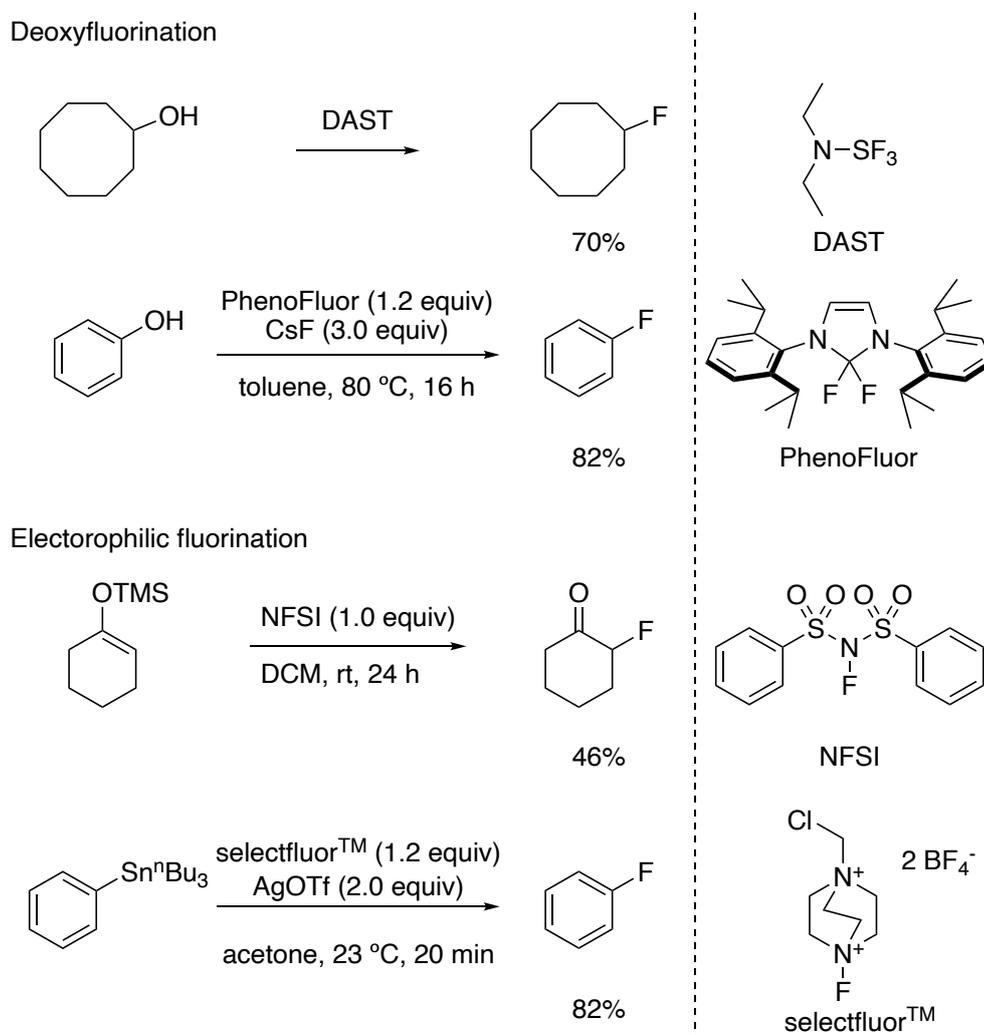
生物活性分子に着目すると、市販されている医薬品の中でフッ素原子を有するものは1970年の段階では2%程度であった。そこから医薬品の中での含フッ素化合物の存在感は増していき、2006年には18%を超え、現在も増加の一途を辿っている。農薬では含フッ素化合物の占める割合はさらに高く、28%以上と言われており、天然にはほとんど含フッ素有機化合物が存在していないことを考えると、医薬品や農薬における含フッ素化合物の占める割合は非常に高いといえる。以下に実際の含フッ素生物活性分子の例を挙げた (Figure 1-2)。これらの有用な分子の創出は、有機合成化学者により様々なフッ素官能基化が開発され、それにより新たな生物活性分子の合成が可能となったことによるものと言っても過言ではない。



**Figure 1-2.** Several examples of bioactive molecules with fluorine-containing functional groups

### 1-3. フッ素官能基化

有機分子の古典的なフッ素化反応では、爆発性を伴うフッ素ガス ( $F_2$ ) や高い毒性を有するフッ化水素酸 (HF) をといた取り扱いが困難な反応剤を用いることから、特殊な器具の使用等の問題点があった<sup>3</sup>。近年では、脱酸素的フッ素化剤として DAST<sup>4</sup> や PhenoFluoro<sup>5</sup>、求電子的フッ素化剤として NFSI<sup>3</sup> や selectfluor<sup>TM</sup><sup>6</sup>などが開発された (Scheme 1-1)。これらのフッ素化剤を用いた新たな反応が多数開発されたことで、有機分子へのフッ素原子の導入が比較的容易にできるようになり、創薬や有機合成化学分野の発展に大きく貢献した。



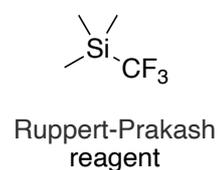
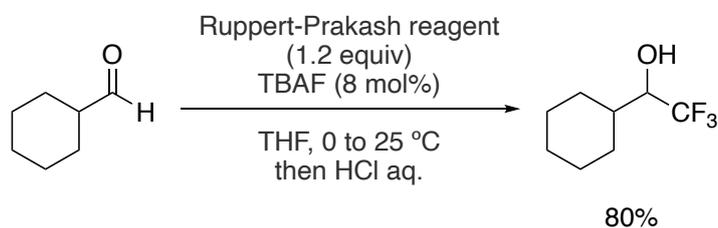
Scheme 1-1. Fluorination using deoxyfluorination or electrophilic fluorination reagents

また、単純なフッ素化にとどまらず、さまざまなフッ素官能基化も注目を集め、多くのフッ素官能基化剤が開発された。フッ素官能基化の中でもトリフルオロメチル化について最も広く研究が行われ、様々な変換手法が確立された。近年になるとジフルオロメチル基やモノフルオロメチル基等のフルオロアルキル化、およびトリフルオロメトキシ基やトリフルオロメチルチオ基などヘテロ原子を含むさまざまなフッ素官能基が創薬等の分野で注目されはじめたことから、その効率的導入法の開発が試みられている。本博士論文ではトリフルオロメチルチオ化および、トリフルオロメチル化について述べる。まずはフッ素官能基化の一例としてそれらの反応の概要を紹介する。

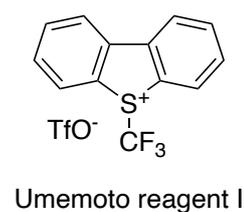
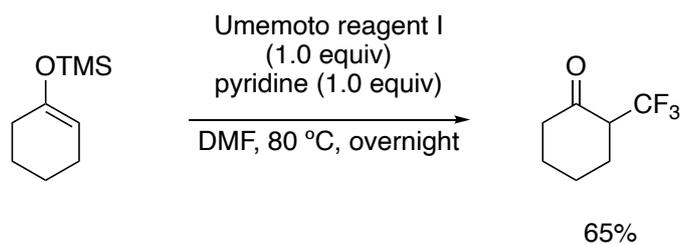
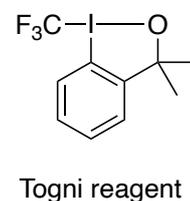
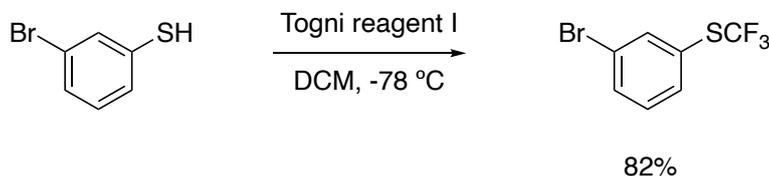
### 1-3-1. トリフルオロメチル化

前項に示したように、トリフルオロメチル化について世界中で広く研究が行われ、様々なトリフルオロメチル化剤が開発された。求核的トリフルオロメチル化剤として Ruppert-Prakash 試薬<sup>7</sup>、求電子的トリフルオロメチル化剤として Togni 試薬<sup>8</sup>や Umemoto 試薬<sup>9</sup>などの数々の反応剤が開発され、これらの反応剤を用いたトリフルオロメチル化が世界的に盛んに研究された (Scheme 1-2)。

#### Nucleophilic trifluoromethylation

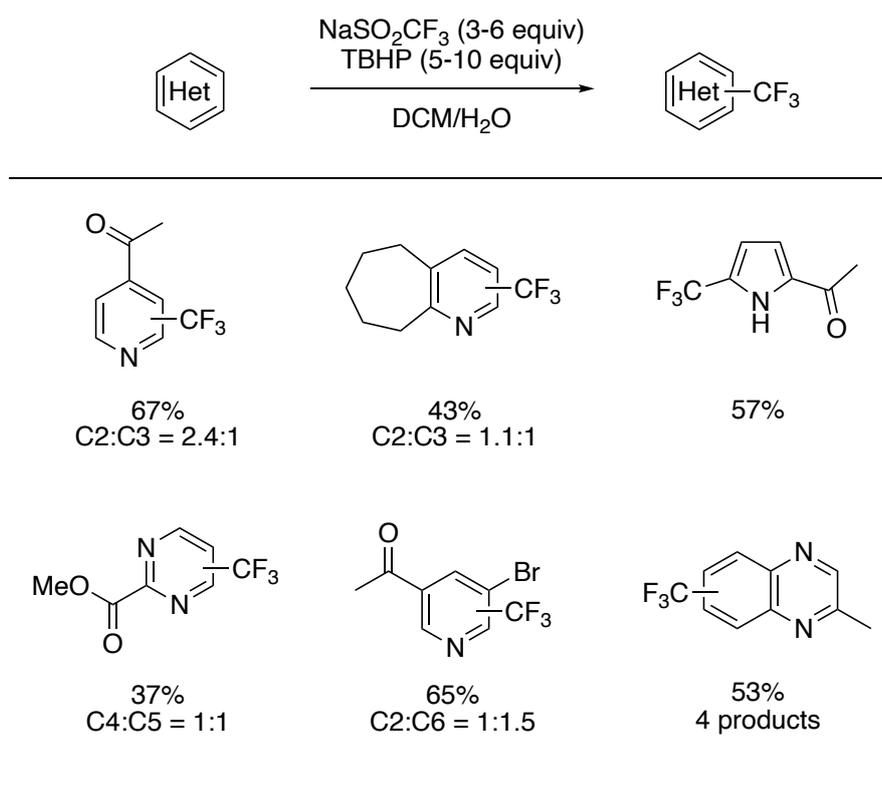


#### Electrophilic trifluoromethylation



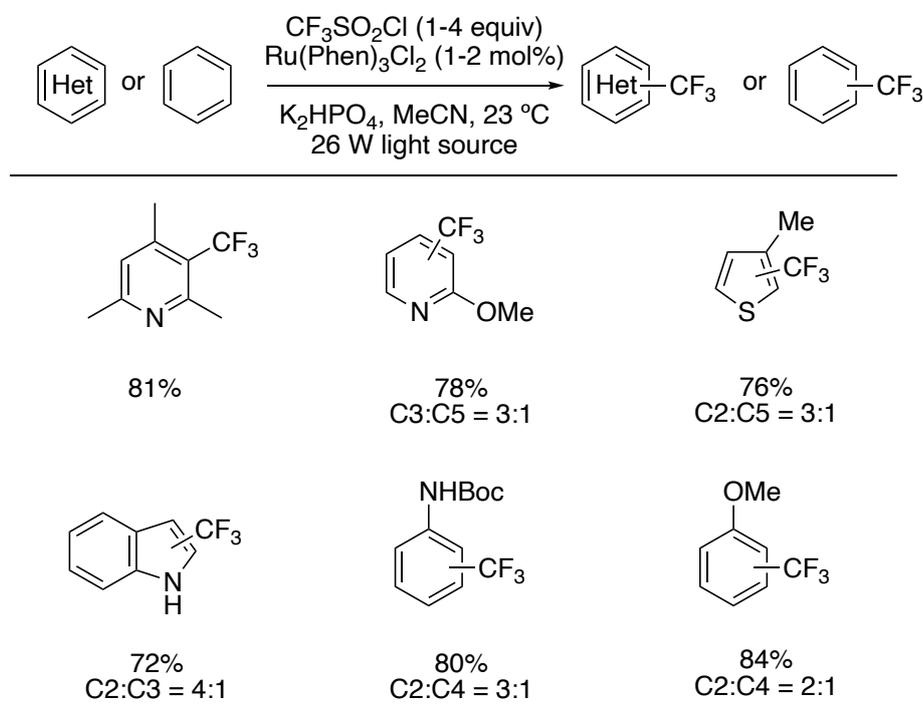
**Scheme 1-2.** Trifluoromethylation using nucleophilic or electrophilic trifluoromethylation reagents

ヘテロ芳香環の C(sp<sup>2</sup>)-H 結合の変換に着目すると、2011 年に Baran らによって報告された NaSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (Langlois 試薬) を用いた、芳香族化合物のトリフルオロメチル化が挙げられる (Scheme 1-3)<sup>10</sup>。この報告により、トリフルオロメチルラジカルを用いた手法は芳香族化合物のトリフルオロメチル化において強力な手法であることが示され、以降、芳香族化合物の C(sp<sup>2</sup>)-H トリフルオロメチル化の研究が広く行われることになった。さらに翌年には、NaSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> より安定性および反応性に優れた Zn(SO<sub>2</sub>C<sub>m</sub>F<sub>n</sub>)<sub>2</sub> を開発し、パーフルオロアルキルラジカル源として用いることで C(sp<sup>2</sup>)-H 結合のパーフルオロアルキル化が可能であることが示された<sup>11</sup>。



**Scheme 1-3.** Trifluoromethylation of heteroaromatic compounds using NaSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

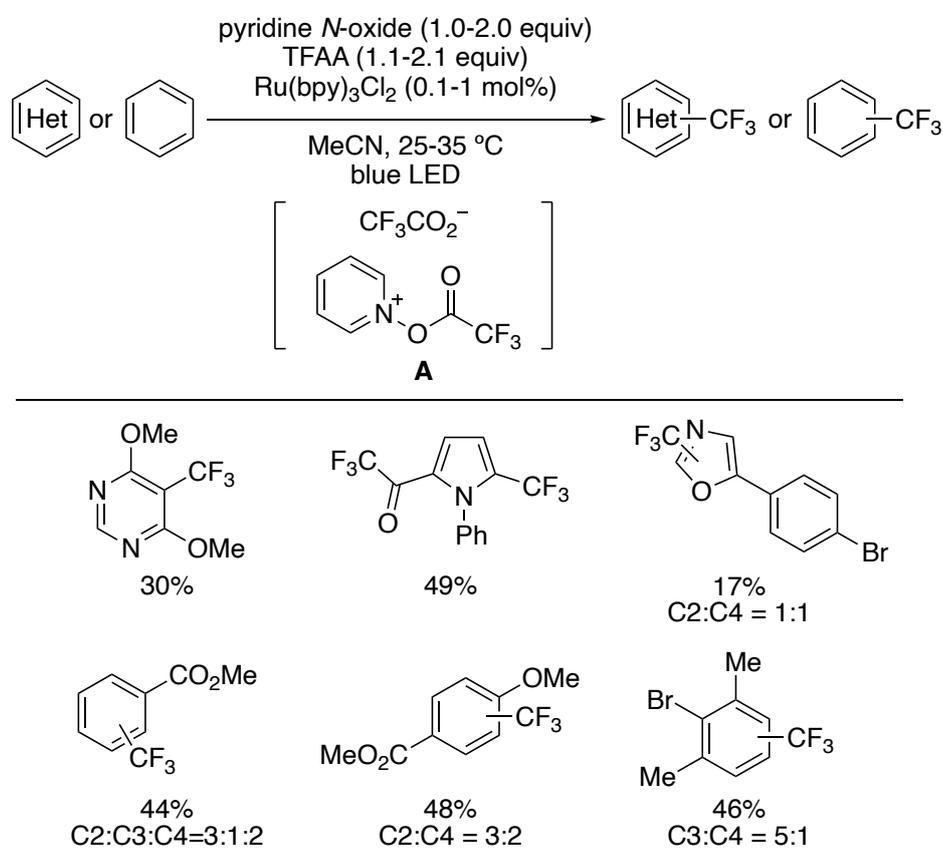
同時期に MacMillan らは、フォトレドックス触媒から  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  への電子移動により生じるトリフルオロメチルラジカルによる、ヘテロ芳香環の  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  トリフルオロメチル化反応を開発した (Scheme 1-4)<sup>12</sup>。MacMillan らは比較的安価な  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  に対し 1 電子還元を行うことで、温和な条件下での脱二酸化硫黄を経る効率的なトリフルオロメチルラジカル発生法を開発した。この報告以降、様々な光触媒を用いた電子移動によるトリフルオロメチルラジカル発生法の開発が活発に行われることとなった。



**Scheme 1-4.** Trifluoromethylation of heteroaromatic compounds using photoredox catalyst

Stephenson らは、TFAA とピリジン *N*-オキシドから発生する中間体 **A** とフォトレドックス触媒を用いることで、安価な TFAA をトリフルオロメチルラジカル源として利用できることを明らかにし、様々な  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  結合のトリフルオロメチル化を報告した (Scheme 1-5)<sup>13</sup>。一般的にトリフルオロメチルカルボキシ

ルラジカル ( $\text{CF}_3\text{CO}_2^\cdot$ ) はトリフルオロメチルカルボキシラート ( $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ ) と異なり、容易に脱炭酸を起こし、トリフルオロメチルラジカルが発生すること知られている。しかしながら、 $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$  の 1 電子酸化は非常に起こりづらく ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Na } E_{1/2}^{\text{ox}} = >2.4 \text{ V}$ )、強力な酸化条件が必要であった。Stephenson らは TFAA とピリジン *N*-オキシドから生成する中間体 **A** に対する 1 電子還元が比較的起こりやすいこと ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{-py}^+ E_{1/2}^{\text{red}} = -1.1 \text{ V}$ ) に着目し、トリフルオロメチルラジカルの新たな発生方法として報告した。



**Scheme 1-5.** Trifluoromethylation of heteroaromatic compounds by TFAA activated by pyridine *N*-oxide

これらの報告のように、様々なトリフルオロメチルラジカルの発生方法が開発されたことから、世界中の様々な研究者によりトリフルオロメチルラジカル

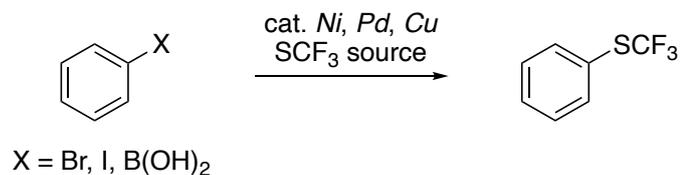
用いることにより様々なヘテロ芳香族化合物のトリフルオロメチル化が可能であることが示され、世界的に  $C(sp^2)-H$  トリフルオロメチル化は広く研究が行われることになった。しかしながら、反応性の高いトリフルオロメチルラジカルを用いることから、位置選択性の制御は困難であり、その反応位置は基質の骨格および置換基によって多大な影響を受ける。

### 1-3-2. トリフルオロメチルチオ基

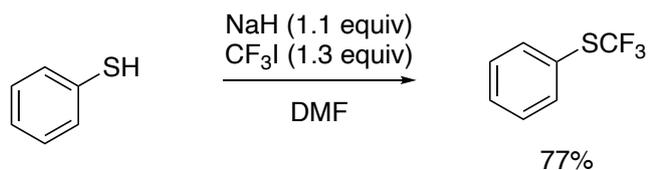
前述したように、トリフルオロメチル基は医薬品や農薬の部分構造として広く利用が期待できることから、 $C(sp^2)-H$  結合のトリフルオロメチル化は広く研究がなされ、大きく発展した。ジフルオロメチル基やトリフルオロメチルチオ基などのトリフルオロメチル基以外のフッ素官能基も強力な電子求引性や疎水性などの観点から近年注目を集めている<sup>14</sup>。また、トリフルオロメチルチオ基は硫黄原子の酸化によりスルホンやスルホキシドに容易に誘導可能であることから、多数の応用が期待できる。これらの性質により、医薬品や農薬の部分構造として導入された化合物も少なくない (**Figure 1-6**)。しかしながらトリフルオロメチル化と比較して以外のフッ素官能基化は報告例が少なく、効率的導入法の開発は重要な課題となっている。



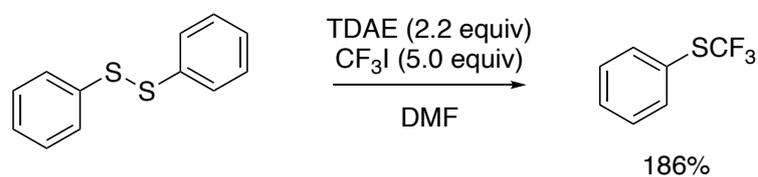
a) Transition metal-catalyzed trifluoromethylthiolation



b) S-trifluoromethylation of aryl thiols

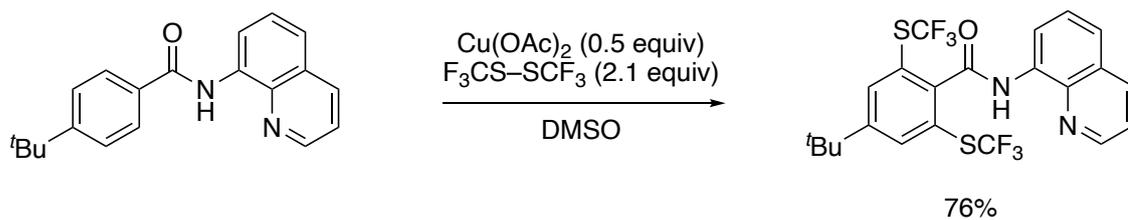


c) S-trifluoromethylation of diaryl disulfides



**Scheme 1-6.** Introduction of trifluoromethylthio group into aromatic compounds via the conversion of functional groups

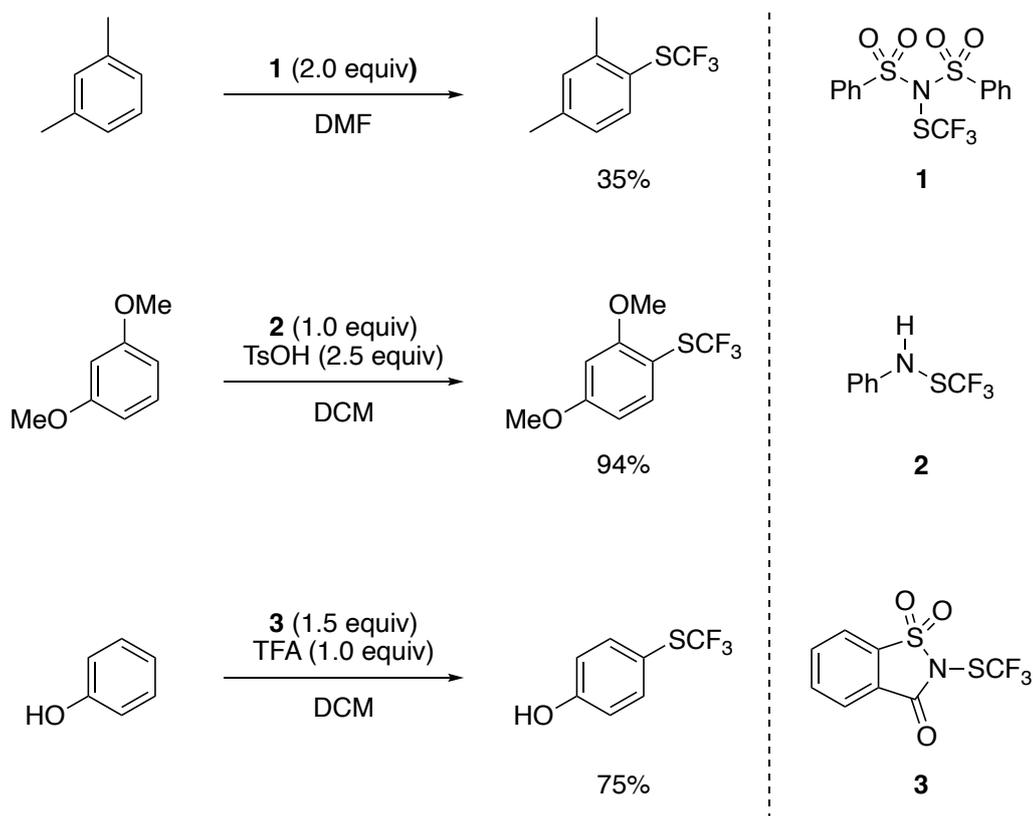
より直接的な導入法として、近年、遷移金属触媒を用いた配向基を利用するC–Hトリフルオロメチルチオ化も報告されているが、配向基を用いることから基質構造が限定的であることが課題として残されていた<sup>19</sup>。



**Scheme 1-7.** C–H Trifluoromethylthiolation of aromatic compounds using directing group

また、トリフルオロメチルチオ基が創薬分野で注目を集めたことから、いくつかの求電子的なトリフルオロメチルチオ化剤の開発が進んだ。それらの反応剤

による電子豊富な芳香環の芳香族求電子置換型のトリフルオロメチルチオ化反応も報告されているが<sup>20</sup>、基質は電子豊富な芳香族化合物に限定されている (Scheme 1-8)。

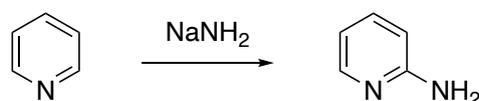


**Scheme 1-8.** C–H Trifluoromethylthiolation of electron-rich aromatic compounds using electrophilic trifluoromethylthiolation reagents

これらの報告のように、トリフルオロメチルチオ基の導入は求電子的トリフルオロメチル化剤を利用した *S*-トリフルオロメチル化や、高活性な求電子的トリフルオロメチルチオ化剤を利用する手法が広く研究されている。これは求核的フッ素官能基化剤の反応性の低さから、求核的トリフルオロメチルチオ化剤の利用による変換が困難であるためである。

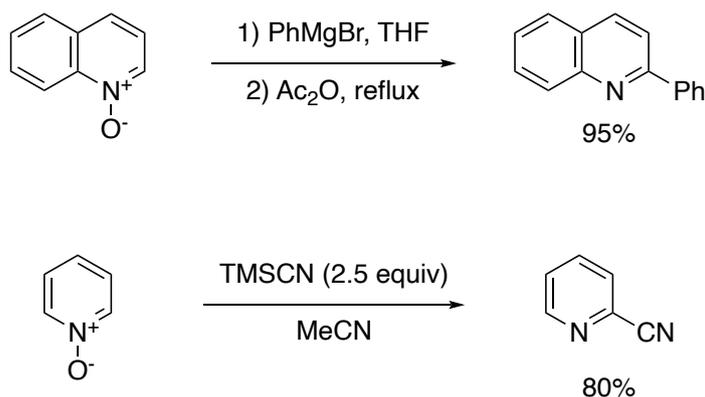
#### 1-4. ピリジン環への位置選択的な官能基導入

ピリジン環は医薬品や農薬等の生物活性分子に広く見られ、その官能基化は新たな生物活性分子の創出が期待できるため、これまで長い年月にわたって発展し続けてきた。時代を遡ると 1900 年代の初頭、Chichibabin らによって、ピリジン類の電子不足性に着目することで金属アミドとの芳香族求核置換反応が進行することが報告された (Scheme 1-9)<sup>21</sup>。



Scheme 1-9. Classical amination of pyridine (Chichibabin reaction)

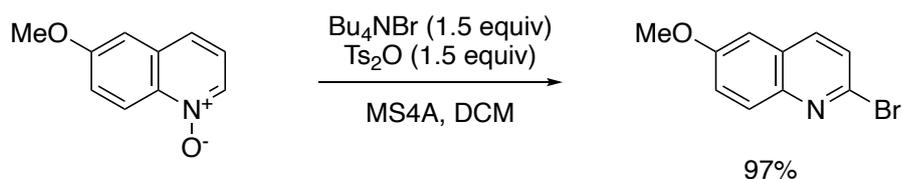
この反応では、求核剤として利用可能な反応剤が、求核力の高い金属アミドや液体アンモニアに制限されている。反応性の低い求核剤との反応を実現するため、ピリジン-*N*-オキシドの芳香族求核置換反応が盛んに研究された (Scheme 1-10)<sup>22</sup>。



Scheme 1-10. C2-selective functionalization through pyridine or quinoline *N*-oxide

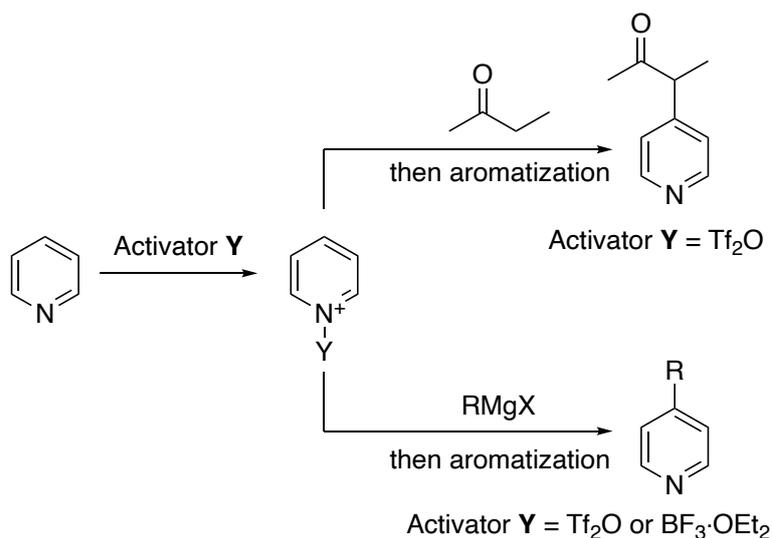
更なるピリジン-*N*-オキシドの活性化法として、酸無水物との反応により *N*-オキシドの酸素上へのアシル基やスルホニル基の導入によるピリジン環の求電子的な活性化がしばしば行われてきた。たとえば、2013 年に Baran らによって、

ピリジン-*N*-オキシドに対し活性化剤として Ts<sub>2</sub>O を作用させることで、求核性が低い臭化物イオンによる 2 位選択的な臭素化が進行することが報告された (Scheme 1-11)<sup>23</sup>。このようにピリジン環の求電子的な活性化を利用した求核剤との反応は、2 位選択的な官能基導入の一般的な手法として広く開発が進んだ。しかしながらこの手法では反応性の低いピリジン類の変換は困難であった。



**Scheme 1-11.** C2-selective bromination of quinolines through *N*-oxides activated by Ts<sub>2</sub>O

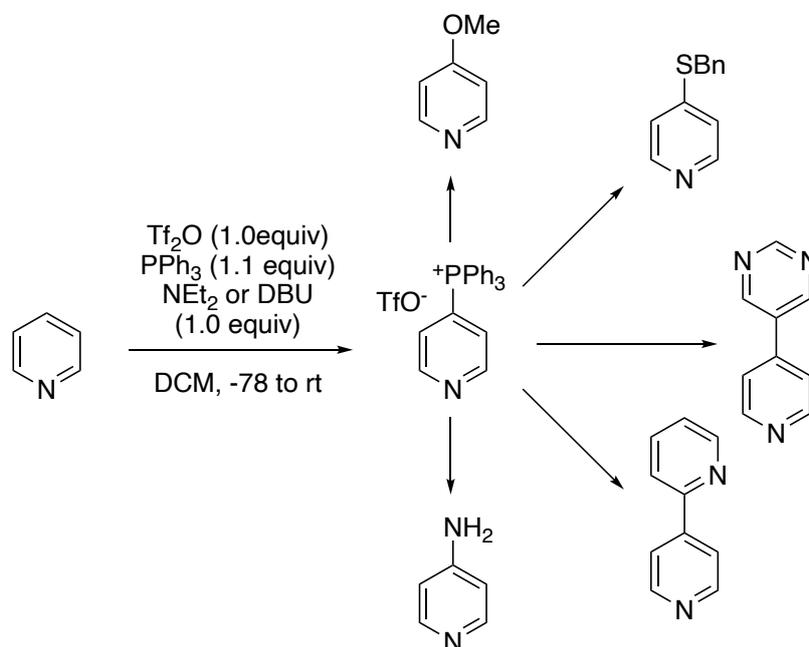
ピリジン環の酸化による *N*-オキシドへの誘導を経ない手法として、ピリジン誘導体に対し Tf<sub>2</sub>O や BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> などによる活性化を施すことで、求核剤との反応が進行することが知られている (Scheme 1-12)<sup>24</sup>。



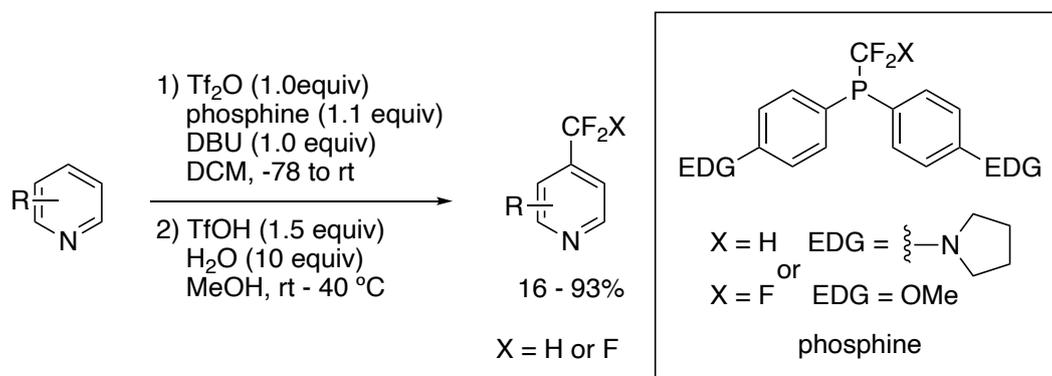
**Scheme 1-12.** C4 functionalization of pyridine activated by Tf<sub>2</sub>O or BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>

中でも特筆すべき研究として、McNally らによって報告された、ピリジン環の

4位でのホスフィンとの反応によるホスホニウム塩の合成法が挙げられる (Scheme 1-13)<sup>25</sup>。活性化に  $\text{Tf}_2\text{O}$  を用いてピリジン環を活性化し、 $\text{PPh}_3$  を求核剤として作用させることで4位選択的に反応が進行することが見出された。得られるホスホニウム塩はさまざまな変換が可能であり、4位の官能基化に広く応用できることが示された。さらにフルオロアルキル基 ( $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ ) を有するホスフィンを用いて、4位選択的にホスホニウム化反応を進行させた後に、酸性条件下、水を作用させることでフルオロアルキル基の転位が起こり、4位でフルオロアルキル化が進行することも報告されている (Scheme 1-14)<sup>26</sup>。

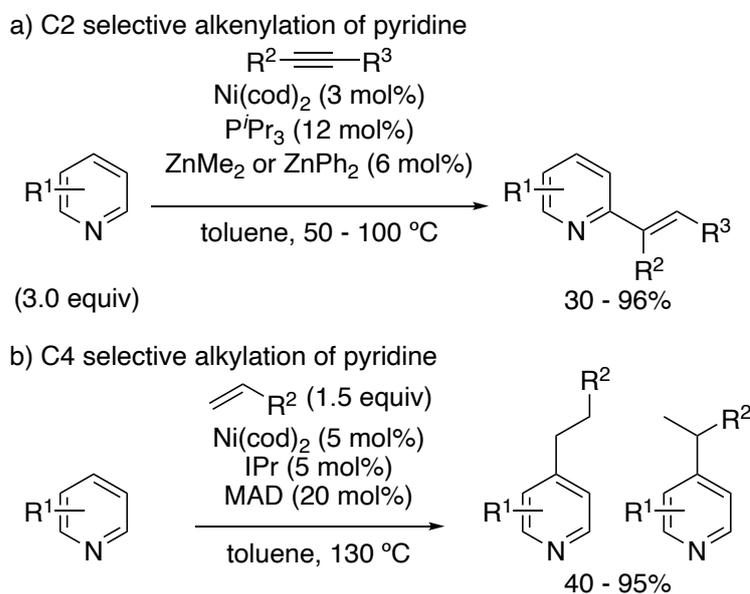


**Scheme 1-13.** Synthesis and successive transformations of 4-phosphonium pyridines



**Scheme 1-14.** C4 fluoroalkylation of pyridines through phosphonium salts

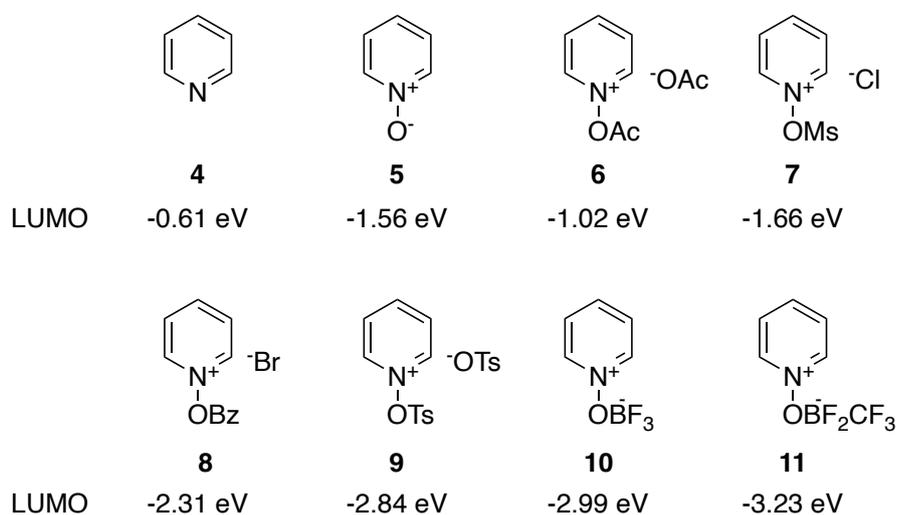
遷移金属による位置選択的なピリジン類の変換も報告されている。その先駆的研究として、中尾らのルイス酸によるピリジン環の活性化に続くニッケル触媒による選択的官能基化が挙げられる。ルイス酸として亜鉛を用いて様々なピリジン誘導体に対しアルキンを作用させることで、2位選択的にアルケニル化反応が進行することを報告している (**Scheme 1-15a**)<sup>27</sup>。また、ルイス酸として嵩高いメチルアルミニウムビス (2,6-*tert* ブチル-4-メチルフェノキシド) (MAD) を用い、アルケンと反応させることで4位選択的なアルキル化も達成している (**Scheme 1-15b**)<sup>28</sup>。



**Scheme 1-15.** Regioselective alkenylation and alkylation of pyridines using nickel/Lewis acid catalyst

## 1-5. 所属研究室の研究成果

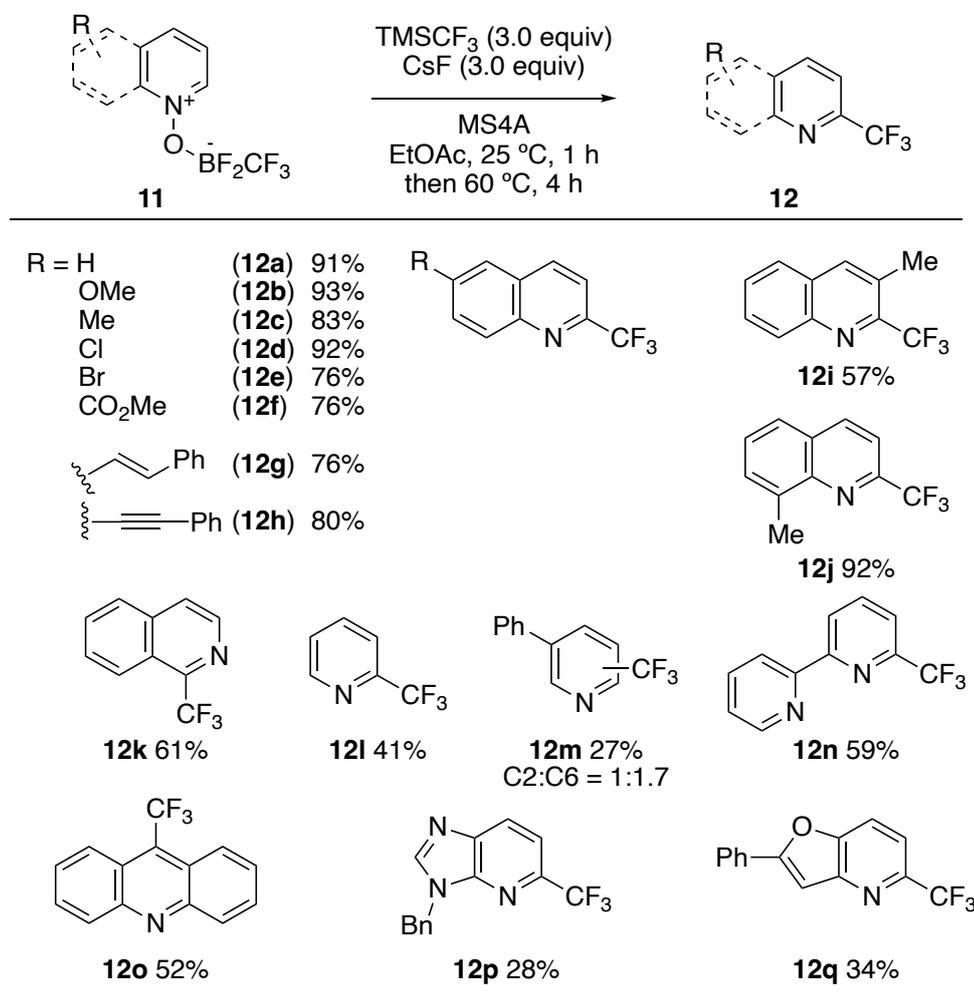
前述したように、ピリジン環の求電子的活性化手法として、窒素上にルイス酸をはじめとする様々な電子求引基を導入する方法が開発され、活性化された基質を用いることで様々な分子変換が実現されている。所属研究室では以前、弱い求核剤であるトリフルオロメチルアニオンとピリジン誘導体との反応を実現するため、DFT 計算を用いてピリジン-*N*-オキシドや Ts<sub>2</sub>O などによるピリジン-*N*-オキシドの求電子的な活性化体に比べてより求電子性の高いピリジン環を与える錯体を設計し、その錯体を用いた 2 位選択的なトリフルオロメチル化を達成している<sup>29</sup>。それぞれの錯体の LUMO エネルギー準位を算出し、比較することで、様々なピリジン誘導体の求電子性を評価している (Figure 1-7)。設計したピリジン-*N*-オキシド-BF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 錯体 **11** は、ピリジン-*N*-オキシドの活性化手法として広く用いられる Ac<sub>2</sub>O や Ts<sub>2</sub>O、および BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> を作用させて得られる錯体 **6**、**9**、**10** と比較しても更に低い LUMO エネルギー準位を持つ化合物である。



**Figure 1-7.** Comparison of LUMO levels of pyridine derivatives (B3LYP/6-31G\* for (**4**); B3LYP/6-31+G\* for (**5-7**, **9-11**); B3LYP/Lav3P+\* for (**8**))

実際に設計したピリジン-*N*-オキシド-BF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 錯体 **11** を反応基質として用い、

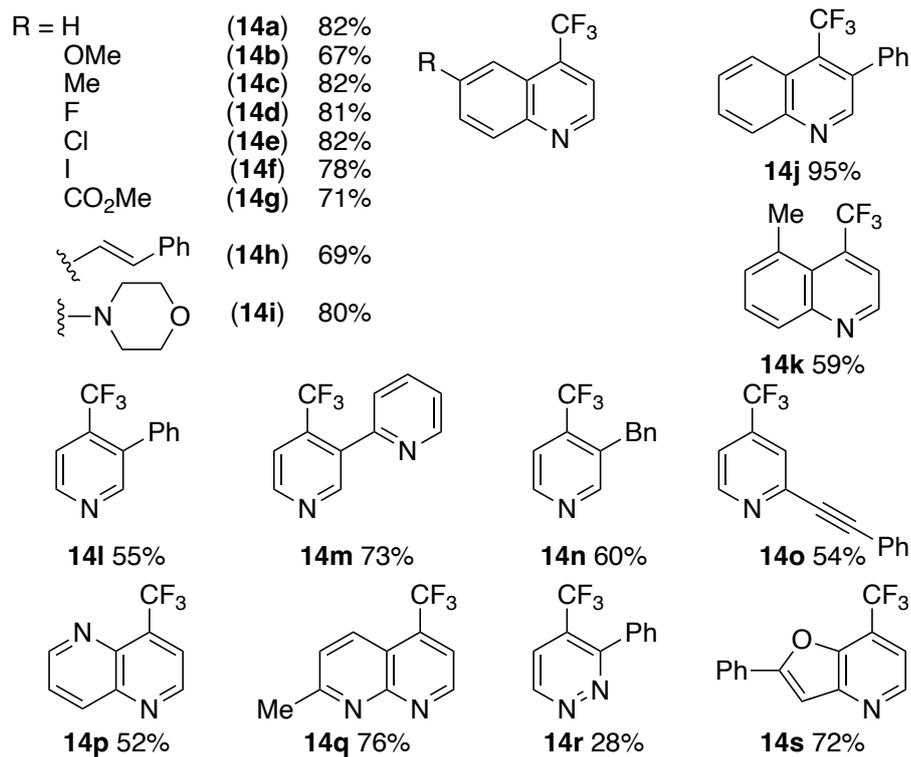
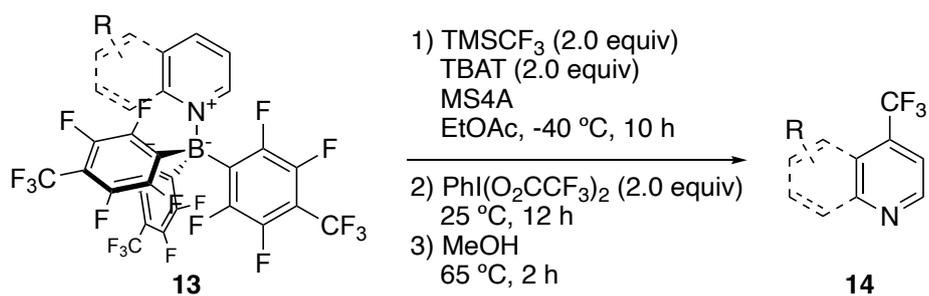
求核的トリフルオロメチル化剤を作用させることで2位選択的にトリフルオロメチル化が進行した (Scheme 1-16)。ピリジン環と求核的トリフルオロメチル化剤との反応は、トリフルオロメチルアニオン種の求核性の低さから、一般的な活性化として知られる Ts<sub>2</sub>O による活性化では反応が進行しない。さらに、求核性の低いトリフルオロメチルアニオンと反応性の低い無置換ピリジンとの反応も可能であり、*N*-オキシド-BF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 錯体 **11** の形成は、ピリジン環の強力な活性化手法であることが示された。



**Scheme 1-16.** C2-selective trifluoromethylation of pyridine derivatives

ピリジン環の求電子的活性化を立体障害の大きなトリアリールボランによっ

て行うことで、2位への求核攻撃を立体障害により抑制し、4位選択的なトリフルオロメチル化が進行することも同様に見出している (**Scheme 1-17**)<sup>30</sup>。一般的なパーフルオロアリールボランとして知られる  $B(C_6F_5)_3$  をピリジン環の活性化に用いた場合、ピリジン錯体が不安定であったため、より強力な Lewis 酸である  $B(C_6F_4-4-CF_3)_3$  を用いている。 $B(C_6F_4-4-CF_3)_3$  の利用によりピリジン類との錯体を安定な錯体として取り扱うことが可能になり、様々な置換基を有する基質の4位選択的なトリフルオロメチル化を実現した。窒素原子を2つ含むヘテロ芳香族化合物 **13m**, **13q**, **13r** の場合、嵩高いトリアリールボランが立体的に空いている窒素原子と選択的に錯形成することから、位置選択的な変換を実現している。また、同様の立体環境を有する 1,5-ナフチリジン (**13p**) でも、トリアリールボランが一方の窒素原子に配位することで、もう一方の窒素原子の電子密度が低下しボランとの錯形成をしないためか、引き続くトリフルオロメチル化反応は一方のピリジン環のみでしか進行しない。



**Scheme 1-17.** C4-selective trifluoromethylation of pyridine derivatives

以上のことを研究背景とし、筆者はピリジン環の活性化を経る位置選択的なフッ素官能基化の実現のため、研究に着手した。本博士論文では従来の求電子的活性化を応用した、ピリジン環 2 位のトリフルオロメチルチオ化、およびピリジン環の新たな活性化手法となる、求核的活性化を用いたピリジン環 3 位のトリフルオロメチル化について述べる。

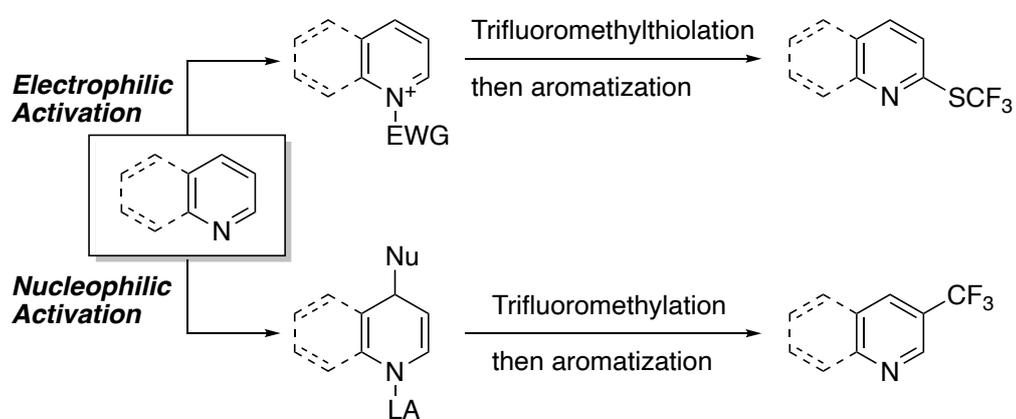
第二章ではピリジン環の求電子的な活性化を経る 2 位選択的なトリフルオロメチルチオ化について述べる (**Scheme 1-18a**)。筆者が所属する研究室で以前開発された、求電子的に活性化されたピリジン-*N*-オキシド- $\text{BF}_2\text{CF}_3$  錯体を用いれば、求核性の低い他のフッ素官能基化にも応用できると考えた。しかしながら、ピリジン-*N*-オキシド- $\text{BF}_2\text{CF}_3$  錯体を基質として用いた場合、求核的トリフルオロメチルチオ化剤との反応では、所望した芳香族求核置換反応はほとんど進行しなかった。一方で、ピリジン-*N*-オキシド- $\text{BF}_2\text{CF}_3$  錯体より求電子性の劣るスルホニル基による活性化手法を用いると、望みの反応が進行し、2 位トリフルオロメチルチオ化体が高効率で生成することを見出した。 $^{19}\text{F}$  NMR 実験により、 $\text{AgSCF}_3$  とスルホニルクロリド間に相互作用が存在し、スルホニルクロリドがピリジン-*N*-オキシドだけでなく  $\text{AgSCF}_3$  の活性化にも寄与していることを明らかとした。

第三章ではピリジン環の求核的な活性化を経る 3 位選択的トリフルオロメチル化について述べる (**Scheme 1-18b**)。第二章で述べたピリジン環への求核剤の付加により形成される脱芳香環化された化合物に着目した。すなわち、着脱可能な求核剤でピリジン環の脱芳香環化を行い、形成されるエナミン型の化合物を基質として用いれば求電子剤との反応が可能になり、最後に酸化処理により再芳香族化することで 3 位選択的なトリフルオロメチル化が実現できると考えた。本反応では、様々な求核剤による脱芳香環化を検討した結果、ピリジン環のヒドロシリル化によって生成する *N*-シリルエナミンが求電子的トリフルオロメチル化剤と反応し、対応する 3 位トリフルオロメチル化生成物を与えることを明らかとした。また、TEMPO によるラジカル捕捉実験を行った際に、トリフルオロメチル化された TEMPO が観測されたことから、ピリジン環のヒドロシラ

ン還元により生成する電子豊富な *N*-シリルエナミンと電子不足な Togni 試薬 I との間での電子移動を介するトリフルオロメチルラジカルの発生を含む機構で反応が進行することが示唆された。

本論文はピリジン環の活性化を基軸とした、位置選択的なフッ素官能基化反応の開発について述べたものである。

a) C2-selective trifluoromethylthiolation of pyridine rings through electrophilic activation



b) C3-selective trifluoromethylation of pyridine rings through Nucleophilic activation

**Scheme 1-18.** Regioselective fluoroalkylation of pyridines (This works)

## References

- 1) Chandler-Temple, A.; Adrienne, R.; Grondahl, L.; Wentrup-Byrne, E. *Chem. Aust.* **2008**, *75*, 3–6.
- 2) (a) Isanbor, C.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303–319. (b) Tomashenko, O, A.; Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475–4521.
- 3) Umemoto, T.; Yang, Y.; Hammond G. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 1752–1813.
- 4) Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574–578.
- 5) Tang, P.; Wang, W.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11482–11484.
- 6) Nyffeler, P. T.; Durón, S. G.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P.; Wong C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192–212.
- 7) Prakash, G. K.; Krishnamurti, R.; Olah, S. G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393–395.
- 8) Kieltsch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754–757.
- 9) Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156–2164.
- 10) Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran P. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2011**, *108*, 14411–14415.
- 11) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; O'Hara, F.; Funder, E. D.; Dixon, D. D.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Herlé, B.; Sach, N.; Collins, M. R.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Nature*, **2012**, *492*, 95–99.
- 12) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2011**, *480*, 224–228.
- 13) Beatty, J. W.; Douglas, J. J.; Cole, K. P.; Stephenson, C. R. J. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7919.
- 14) (a) Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827–856. (b) Boiko, V. N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 880–921.
- 15) (a) Zhang, C.-P.; Vicic, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 183–185. (b) Yin, G.; Kalvet, I.; Schoenebeck, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6809–6813. (c) Yang, Y.; Xu, L.; Yu, S.; Liu, X.; Zhang, Y.; Vicic, D. A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *22*, 858–863.
- 16) (a) Shao, X.; Wang, X.; Yang, T.; Lu, L.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3457–3460. (b) Pluta, R.; Nikolaienko, P.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1650–1653.
- 17) Harsányi, A.; Dorkó, É.; Csapó, Á.; Bakó, T.; Peltz, C.; Rábai, J. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 1241–1246.

- 18) Pooput, C.; Medebielle, M.; Dolbier, W. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 301–303.
- 19) Tran, L. D.; Popov, I.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237–18240.
- 20) (a) Zhang, P.; Li, M.; Xue, X.-S.; Xu, C.; Zhao, Q.; Liu, Y.; Wang, H.; Guo, Y.; Lu, L.; Shen, Q. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7486–7509. (b) Ferry, A.; Billard, T.; Bacqué, E.; Langlois, B. R. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *134*, 160–163. (c) Xu, C.; Ma, B.; Shen, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9316–9320.
- 21) Lewis, D. E. Aleksei Yevgen'evich Chichibabin (1871–1945): A Century of Pyridine Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9660–9668.
- 22) (a) Kato T.; Yamanaka, H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 910–913. (b) Vorbrüggen, H.; Krolkiewicz, K. *Synthesis* **1983**, *1983*, 316–319.
- 23) Wengryniuk, S. E.; Weickgenannt, A.; Reiher, C.; Strotman, N. A.; Chen, K.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 792–795.
- 24) (a) Katritzky, A. R.; Zhang, S.; Kurz, T.; Wang, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2807–2809. (b) Comins, D. L.; King, L. S.; Smith, E. D.; Février, F. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5059–5062. (c) Chen, Q.; du Jourdin, X. M.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4958–4961.
- 25) Hilton, M. C.; Dolewski, R. D.; McNally, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13806–13809.
- 26) Zhang, X.; Nottingham, K. G.; Patel, C.; Alegre-Requena, J. V.; Levy, J. N.; Paton, R. S.; McNally, A. *Nature* **2021**, *594*, 217–222.
- 27) (a) Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2448–2448. (b) Hara, N.; Uemura, N.; Nakao, Y. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 5957–5960.
- 28) Nakao, Y.; Yamada, Y.; Kashihara, N.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13666–13668.
- 29) Nishida, T.; Ida, H.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3387.
- 30) Nagase, M.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6103–6106.

## 第二章

### ピリジン環の求電子的活性化に基づく

### 2位選択的トリフルオロメチルチオ化

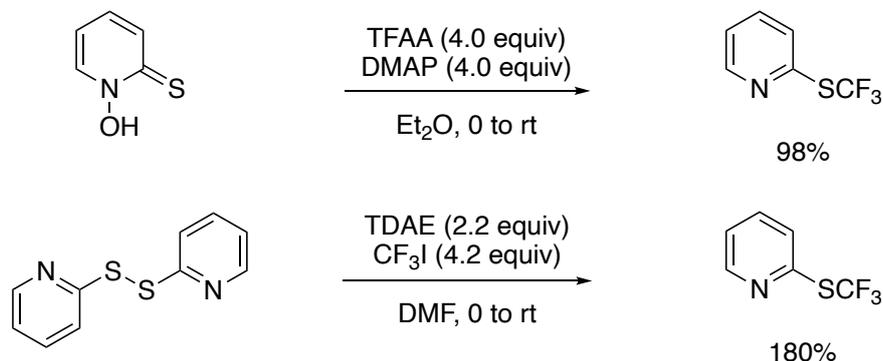
#### 2-1. 研究背景

第一章で述べたように、ピリジン環2位のC-H変換反応は求核剤との反応により発展を遂げた。しかしながら、求核的フッ素官能基化剤を用いた2位へのフッ素官能基化への応用は大きく立ち遅れた。これは求核的フッ素官能基化剤の求核性の低さにより、古典的な活性化手法では芳香族求核置換反応が進行しないためである。

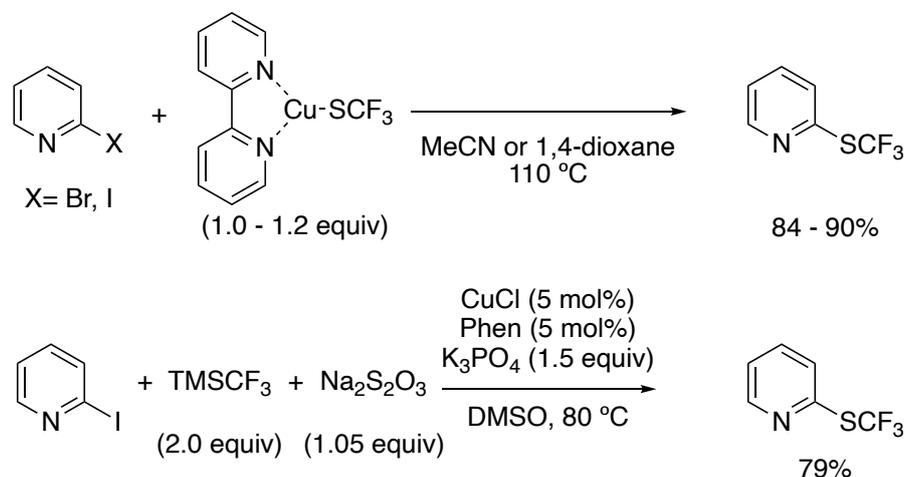
研究開始当初、ピリジン環2位の求核剤による選択的フッ素官能基化は、以前に所属研究室で報告したトリフルオロメチル化<sup>1</sup>やHartwigらによるフッ素化<sup>2</sup>が達成されていた。しかしながら、求核剤の利用によるピリジン環2位の炭素-水素結合を直接的に他のフッ素官能基に変換する手法は、その求核性の低さから、依然として困難な課題となっていた。

ピリジン環2位のトリフルオロメチルチオ化反応に着目した場合にも同様に、求核剤の利用による変換は報告されておらず、多くの場合、1-ヒドロキシ-2-ピリジンチオン類やジチオピリジン類を原料として用いた*S*-トリフルオロメチル化により合成されている (Scheme 2-1a)<sup>3</sup>。また、遷移金属を用いたハロゲン化アリール類のトリフルオロメチルチオ化も報告されている (Scheme 2-1b)<sup>4</sup>。いずれの反応においても、あらかじめ官能基化されたピリジン誘導体を基質として用いる必要がある。

a) S-trifluoromethylation



b) Trifluoromethylthiolation of pyridine at C(sp<sup>2</sup>)-X bond

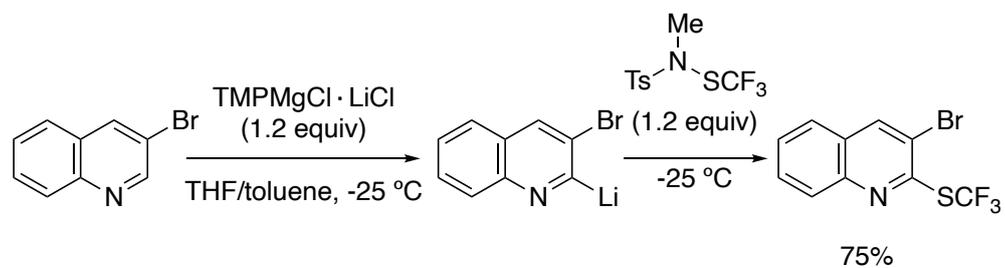


**Scheme 2-1.** Synthesis of C2-trifluoromethylated pyridines

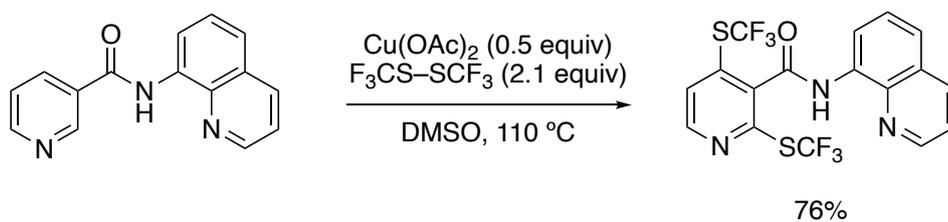
筆者が研究を開始した段階では、ピリジン環2位の炭素-水素結合をトリフルオロメチルチオ基に変換する手法は2例しか報告されていなかった。1つ目は、Billardらによる強塩基を利用したキノリン誘導体の2位の脱プロトン化に続く、求電子剤との反応である (Scheme 2-2a)<sup>5</sup>。しかしながら、最初の脱プロトン段階における酸性度により反応位置が制御されていることから、位置選択性が基質構造に大きく依存していた。2つ目は、Daugulisらによる配向基を利用するオルト位選択的なトリフルオロメチルチオ基の導入反応をピリジン環に適用した手法である (Scheme 2-2b)<sup>6</sup>。しかしながら、配向基を用いることから、基質構造が大きく制限されることや、反応の前後で配向基の着脱が必要なこと、トリフ

ルオロメチルチオ基の導入が一つでは止まらず二つ導入された生成物が得られるなど、解決すべき課題が多く残されていた。

a) Electrophilic trifluoromethylthiolation through lithium salt using base



b) Trifluoromethylthiolation using directing group

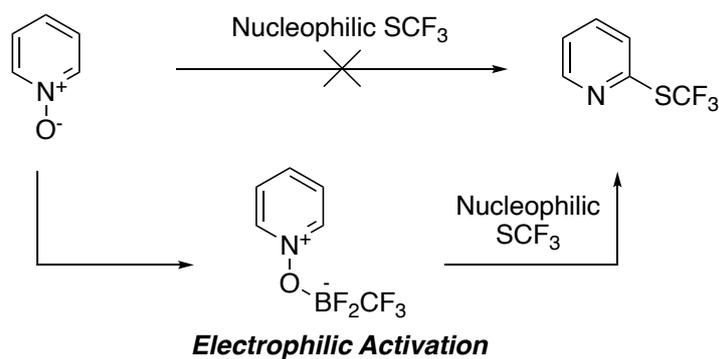


**Scheme 2-2.** Introduction of trifluoromethylthio group at C2 position of pyridines

## 2-2. 反応設計

ピリジン環の2位選択的なトリフルオロメチルチオ化反応を開発する上で、ピリジン-*N*-オキシド類と様々な求核剤との反応に着目した。しかし、フッ素官能基の求核性の低さから更なる活性化が必要になることが予想された。前述したように、所属研究室ではこれまでに、ピリジン環の窒素上に強力な電子求引基を導入した *N*-オキシド- $\text{BF}_2\text{CF}_3$  錯体を設計し、反応に用いることで、温和な求核的トリフルオロメチル化剤との反応を実現し、2位選択的にトリフルオロメチル化反応が進行することを報告している<sup>1</sup>。

*N*-オキシド- $\text{BF}_2\text{CF}_3$  錯体を基質として用い、求核的トリフルオロメチルチオ化剤を作用させることで、高い位置選択性を実現できるものと考え、研究に着手した (Scheme 2-3)。



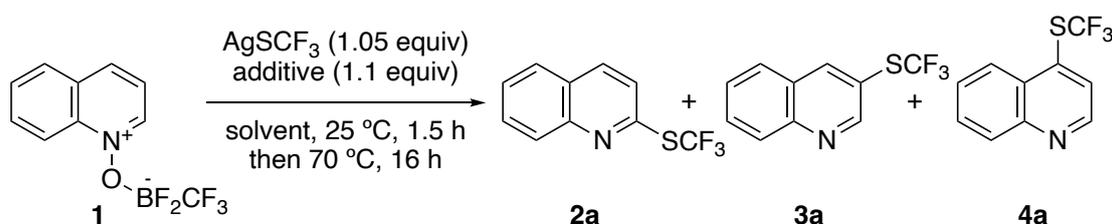
Scheme 2-3. Working hypothesis

## 2-3. 反応条件の最適化

### 初期検討

初期検討として、以前に所属研究室で開発した *N*-オキシド- $\text{BF}_2\text{CF}_3$  錯体に着目し、トリフルオロメチルチオ化の検討を行なった (Table 2-1)。モデル基質としてキノリン-*N*-オキシド- $\text{BF}_2\text{CF}_3$  錯体 (**1**)、求核剤として  $\text{AgSCF}_3$  を用い、種々の溶媒中で反応をおこなったがトリフルオロメタンチオラート ( $\text{CF}_3\text{S}$  アニオン) の求核性が弱く、目的のトリフルオロメチルチオ化体 **2a**, **3a**, **4a** は得られずに原料回収となった (entries 1-4)。 $\text{CF}_3\text{S}$  アニオンの対カチオンの交換による求核性の向上を期待し、添加剤の検討を行なった (entries 5 and 6)。 $\text{AgSCF}_3$  に対し、 $\text{Bu}_4\text{NI}$  や  $\text{KI}$  を添加することで求核性が向上することが Clark らによって報告されている<sup>7</sup>。そこで  $\text{AgSCF}_3$  と種々の添加剤をあらかじめ混合した溶液にキノリン *N*-オキシド- $\text{BF}_2\text{CF}_3$  錯体 (**1**) を作用させた。 $\text{Bu}_4\text{NI}$  と  $\text{KI}$  を添加剤として用いた際に、目的生成物 **2a** の生成がわずかに確認できるものの、痕跡量にとどまった。

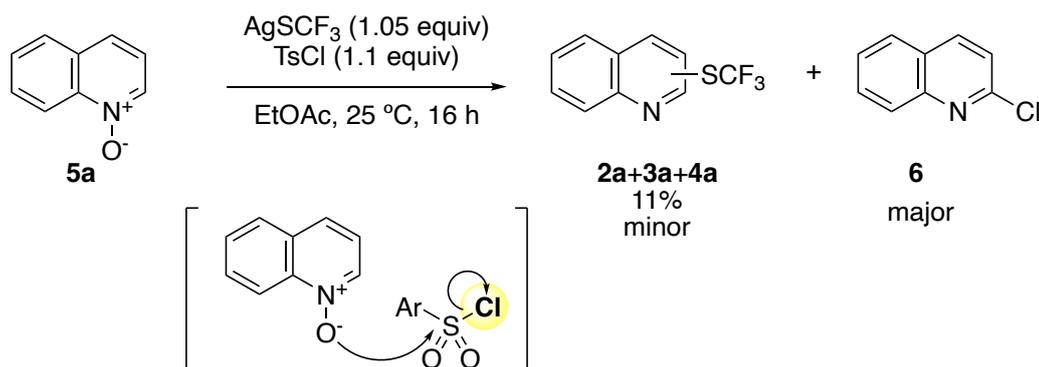
Table 2-1. Preliminary results



entry	solvent	additive	yield (%)		
			<b>2a</b>	<b>3a</b>	<b>4a</b>
1	THF	-	0	0	0
2	1,2-DCE	-	0	0	0
3	MeCN	-	0	0	0
4	EtOAc	-	0	0	0
5	EtOAc	$\text{Bu}_4\text{NI}$	<5	0	0
6	EtOAc	$\text{KI}$	<5	0	0

続いてピリジン環の活性化として、 $\text{BF}_2\text{CF}_3$  にかえて比較的容易に電子状態が調整可能なスルホニル基に着目した。第1章で述べたように、ピリジン-*N*-オキシドの酸素上にスルホニル基を導入した基質の芳香族求核置換反応は広く研究が行われている。

基質としてキノリン-*N*-オキシド (**5a**) を用い、EtOAc 中で TsCl と混合することで、ピリジン-*N*-オキシド (**5a**) を求電子的に活性化した後に、 $\text{AgSCF}_3$  を作用させたところ、低収率ながら目的のトリフルオロメチルチオキノリン **2a**, **3a**, **4a** が位置異性体の混合物として得られることを見出した (Scheme 2-4)。その際に、スルホニルクロリド由来の塩化物イオンがキノリンの2位に導入された 2-クロロキノリン (**6**) の生成が確認でき、目的とするトリフルオロメチルチオ化体 **2a**, **3a**, **4a** の収率の低下を招いていることが示唆された。

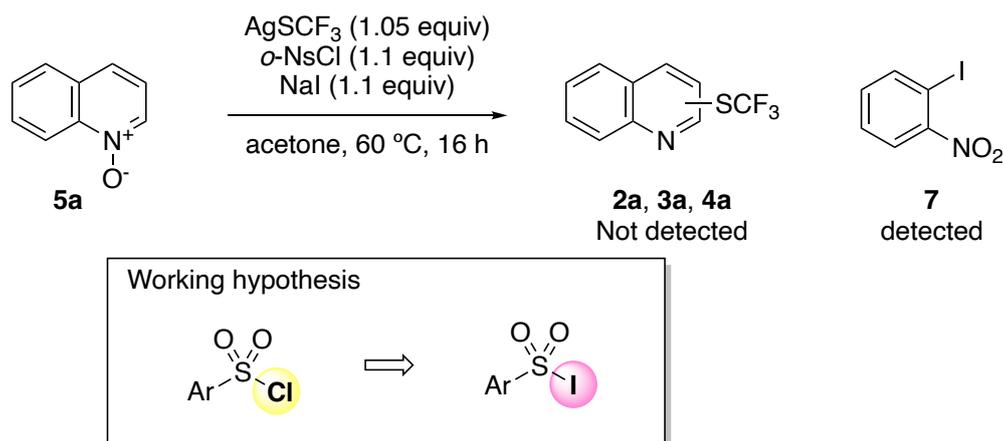


**Scheme 2-4.** Formation of trifluoromethylthiolated quinolines **2a-4a** and 2-chloroquinoline (**6**) using TsCl as activator

### 副反応の抑制

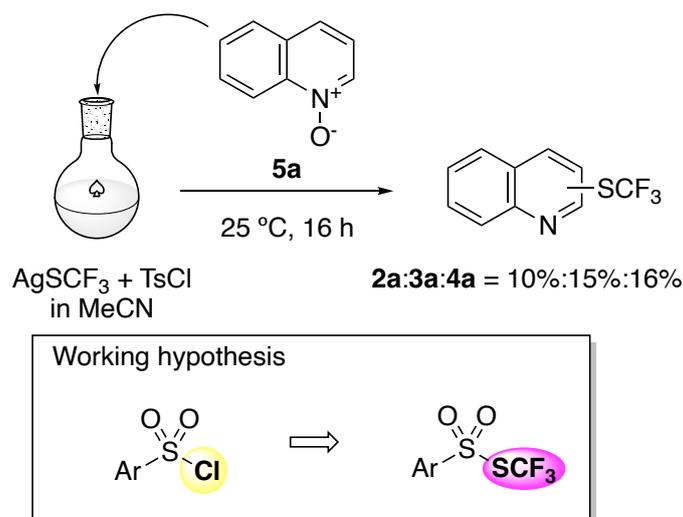
**Scheme 2-4** において、反応中に脱離して生じる塩化物イオンの求核性の高さにより、望みでない2位クロロ化体 **6** が生成してしまうという問題があったため、塩化物イオンより求核性の低いヨウ化物イオンが発生するスルホニルヨウジドを活性化剤として用いることができれば、2位への求核攻撃が進行せず、トリフルオロメチルチオ化が円滑に進行すると考えた (**Scheme 2-5**)。あらかじめスルホニルクロリドと NaI を acetone 中で混合することで、acetone に不溶な NaCl

が沈澱し、スルホニルヨードを系中で発生させることができると考えた。しかしながら添加剤として用いたスルホニルクロリドのスルホニル基のイプソ位で求核置換反応が起こった生成物 **7** の生成が観測され、目的の反応は進行しなかった。



**Scheme 2-5.** Use of sulfonyl iodide instead of sulfonyl chloride as an activator

キノリン-*N*-オキシド (**5a**) との反応において、塩化物イオンの代わりに  $\text{CF}_3\text{S}$  アニオンを発生させることができれば、ピリジン環のトリフルオロメチルチオ化反応のみが選択的に進行すると考え、系中で  $\text{ArSO}_2\text{SCF}_3$  を発生させ、キノリン-*N*-オキシドに作用させることを考えた (**Scheme 2-6**)。MeCN 中、 $\text{AgSCF}_3$  と  $\text{TsCl}$  とを混合したのちに、キノリン-*N*-オキシド (**5a**) を作用させたところ、想定通りクロロ化体 **6** の生成を完全に抑制することができ、収率 41%で目的のトリフルオロメチルチオキノリン **2a, 3a, 4a** を位置異性体の混合物として得ることに成功した。



**Scheme 2-6.** Use of *S*-trifluoromethylaryl sulfonotrifluoromethylthioate instead of sulfonyl chloride

所属研究室で以前開発されたピリジン-*N*-オキシド- $\text{BF}_2\text{CF}_3$  錯体 (**1**) では反応がほとんど進行せず、 $\text{TsCl}$  を活性化剤として用いた場合に特異的に反応が進行した。以前、所属研究室の行った計算化学的手法を用いて算出した LUMO エネルギー準位を比較すると、ピリジン-*N*-オキシド (**5a**) のトシル基による活性化 (LUMO = -2.84 eV) は、ピリジン-*N*-オキシド- $\text{BF}_2\text{CF}_3$  錯体 (**1**, LUMO = -3.23 eV) より求電子性が低いことが予想されるため、ピリジン環の求電子性だけでは説明できない。本反応系では、 $\text{AgSCF}_3$  と  $\text{TsCl}$  の反応により、ピリジニウム塩の対アニオンとして  $\text{CF}_3\text{S}$  アニオンがピリジン環の近傍に発生することでトリフルオロメチルチオ化反応が進行したと考えている。また、予想と反して反応混合物から 2 位および 4 位でのトリフルオロメチルチオ化体に加え、3 位で反応が進行した生成が観測された。その生成機構は後ほど考察する。

### 溶媒の検討

反応の収率および選択性の向上を目指し、溶媒の検討を行なった (**Table 2-2**)。モデル基質としてキノリン-*N*-オキシド (**5a**)、活性化剤として  $\text{TsCl}$  より電子求

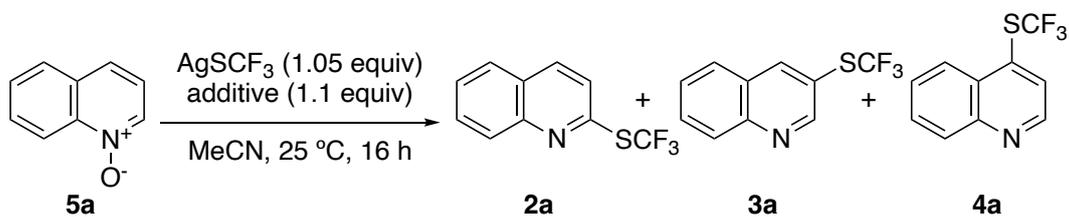
引性の高い *o*-NsCl、求核剤として AgSCF<sub>3</sub> を用い、25 °C、16 時間で反応を行なった。溶媒として EtOAc を用いて反応を行うと 63%の収率で位置異性体の混合物を与えることがわかった (**entry 1**)。toluene、DCM、THF 中で反応を行うと収率および選択性が大きく低下することがわかった (**entries 2-4**)。これは、溶媒に対する基質および AgSCF<sub>3</sub> の溶解性による影響と推察できる。また、THF を溶媒として用いると、水素供与体として機能し、キノリン-*N*-オキシドの還元が進行していると仮説を立てた。DMF を溶媒として用いた際、高い 2 位選択性で 2-トリフルオロメチルチオキノリン (**2a**) が生成したが、低収率にとどまった (**entry 5**)。一方、MeCN 中で反応を行うと位置選択性は発現しなかったものの、効率良く反応が進行し、82%の収率でトリフルオロメチルチオキノリン **2a**, **3a**, **4a** が位置異性体の混合物として得られた (**entry 6**)。この結果は、基質や反応剤の MeCN への高い溶解度に起因するだけでなく、MeCN と AgSCF<sub>3</sub> との混合により形成される錯体の高い求核性によるものと考えている。

**Table 2-2.** Screening of several solvents

entry	solvent	yield (%)			
		<b>2a</b>	<b>3a</b>	<b>4a</b>	<b>2a+3a+4a</b>
1	EtOAc	43	13	7	63
2	toluene	19	5	4	28
3	DCM	33	2	3	38
4	THF	20	7	<1	27
5	DMF	33	<1	<1	33
6	MeCN	54	19	9	82

## 添加剤の検討

反応の収率と選択性の向上を目指し、添加剤である種々の酸クロリドの検討を行った (**Table 2-3**)。TsCl を用いて反応を行うと 41%の収率でトリフルオロメチルチオ化体 **2a, 3a, 4a** の混合物を与え、位置選択性は発現しなかった (**entry 2**)。キノリンの 2 位での反応効率を向上させるためには、ピリジン環 2 位の LUMO を低下させることが効果的であると考えた。アリールスルホニルクロリドのベンゼン環上に強力な電子求引基であるニトロ基を有する *o*-NsCl、および *p*-NsCl を用いて反応を行なったところ、収率および位置選択性の向上が見られた (**entries 3 and 4**)。想定通り、添加剤のベンゼン環上に電子求引基を導入することで収率及び位置選択性の向上が見られたため、より強力な電子求引基である TfCl を用いて反応を行なったところ、目的生成物は得られず、複雑な混合物を与えた (**entry 5**)。2,4-DNsCl を用いて反応を行うと、高収率、高位置選択的に目的の 2-トリフルオロメチルチオキノリン (**2a**) を与えた (**entry 6**)。2 位のみならず、4 位選択的にトリフルオロメチルチオ化反応を進行させることができれば、本研究の価値をさらに引き上げることができると考え、嵩高いスルホニルクロリドを用いて検討を行った (**entry 7**)。その結果、期待通り 4 位選択性が向上したものの、3 位での反応を抑制することができなかった。また、カルボン酸クロリドやリン酸クロリドを添加剤として用いて反応をおこなったところ、いずれの場合も反応の転換率が低く、スルホニルクロリドと比較してトリフルオロメチルチオ化体の収率は低収率にとどまった (**entries 8 and 9**)。以上の結果から、2,4-DNsCl を最適な添加剤とした。

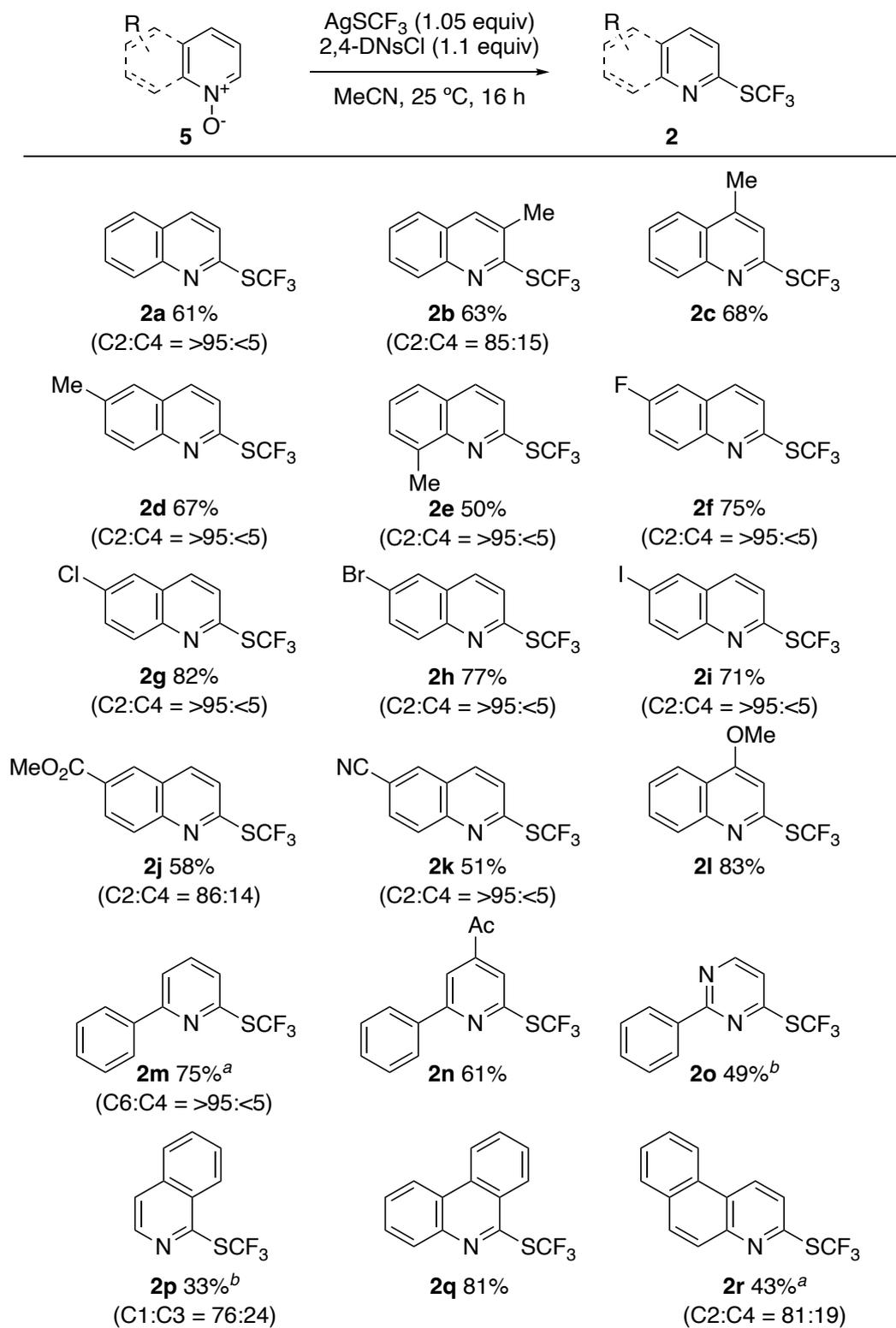
**Table 2-3.** Screening of several additives

entry	additive	yield (%)			
		2a	3a	4a	2a+3a+4a
1	none	-	-	-	0
2	TsCl	10	15	16	41
3	<i>o</i> -NsCl	54	9	19	82
4	<i>p</i> -NsCl	43	9	16	68
5	TfCl	-	-	-	0
6	2,4-DNsCl	90	<1	4	94
7	2,4,6- <i>i</i> -Pr <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Cl	23	12	29	64
8	BzCl	17	<1	<1	17
9	(EtO) <sub>2</sub> P(O)Cl	-	-	-	0

#### 2-4. 基質適用範囲の検討

最適化した反応条件下、基質適用範囲の検討をおこなった (Table 2-4)。Table 2-4 には、主生成物の構造式と単離収率、主生成物と副生成物の生成比を示している。3位にメチル基を有する基質 **5b** では、メチル基による立体障害によって2位への求核攻撃がやや困難になるためか、位置選択性の低下が見られた。同様に、立体障害の懸念される8位にメチル基を有する基質 **5e** や、4位のメチル基の酸性度が高いことで知られる4-メチルキノリン-*N*-オキシド (**5c**)、6位にメチル基を有する基質 **5d** に対しても問題なく適用可能であり、良好な収率および位置選択性で対応する生成物 **2c-2e** を与えた。ハロゲン原子を有する基質 **5f-5i** にも適用可能であり、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の各原子を損なうことなく反応が進行した。エステル基やニトリル基、メトキシ基などの官能基を有する基質 **5j-5l** も問題なく適用可能であり、対応する2-トリフルオロメチルチオキノリン誘導体 **2j-2l** を良好な収率で与えた。キノリン環のみならずいくつかの六員環ヘテロ芳香族化合物に対しても適用可能であった。AgSCF<sub>3</sub> および 2,4-DNsCl の増量、および反応温度の昇温が必要だったものの、2-フェニルピリジン-*N*-オキシド (**5m**) での反応にも適用可能であり、収率 75%で対応する2-トリフルオロメチルチオピリジン誘導体 **2m** を得た。アセチル基を有する2-フェニルピリジン-*N*-オキシド **5n** にも適用可能であり、アセチル基でのトリフルオロメチルチオ化反応は進行せずに、良好な収率で目的生成物 **2n** を与えた。ピリミジン骨格を有する基質 **5o** の変換も可能であり、中程度の収率で対応する生成物を与えた。イソキノリン-*N*-オキシド (**5p**) の反応にも適用可能であり、最も求電子性の高い1位で選択的にトリフルオロメチルチオ化が進行した。イソキノリン-*N*-オキシドの電子密度は<sup>1</sup>H NMRで推察しており、1位のプロトンのシグナルが最も低磁場に観測されたことから、1位の求電子性が最も高いことが示唆された。ベンゾキノリン骨格を有する基質 **5q, 5r** にも適用可能であり、目的生成物 **2p-2r** が中～高収率で生成した。

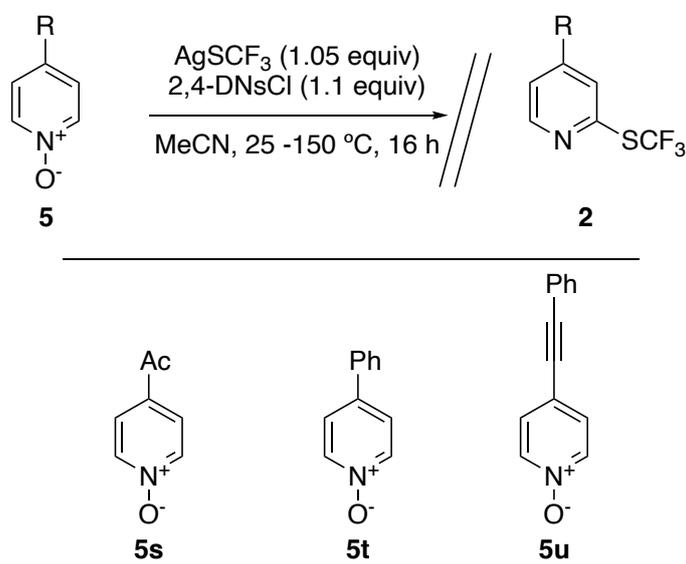
**Table 2-4. Substrate scope**



<sup>a</sup>AgSCF<sub>3</sub> (1.5 equiv), 2,4-DNsCl (1.6 equiv), 80 °C. <sup>b</sup>80 °C.

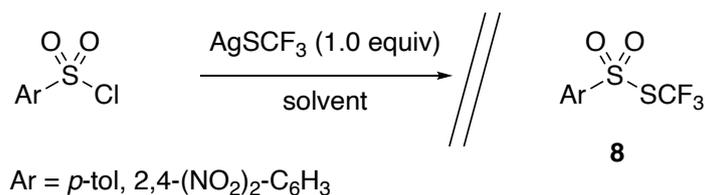
一方で、**5m**, **5n** とは対照的に、4位のみで置換基を有するピリジン誘導体 **5s-5u** を基質として用いたところ、反応温度を段階的に 150 °C まで昇温したものの目的生成物は得られず、ピリジン-*N*-オキソ誘導体 **5** の分解が見られた (Table 2-6)。これらの結果から、ピリジン類の反応では、2位の置換基の立体的な効果により、脱離する CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup> アニオンが6位に近づけられることが重要であり、2位に置換基をもたない基質 **5s-5u** では反応が進行しなかったと考えている。

Table 2-5. Limitation of substrate



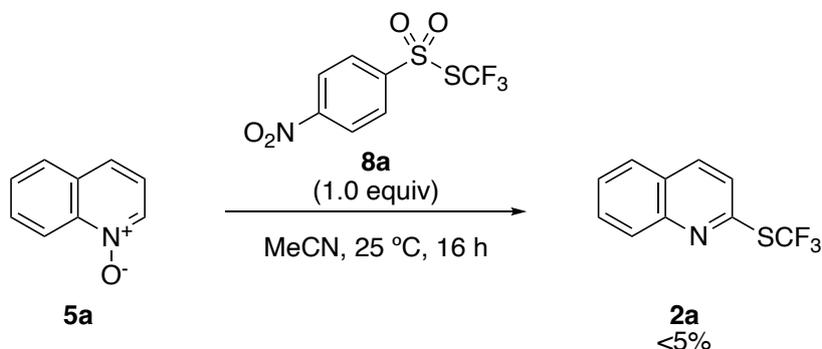
## 2-5. 反応機構に関する検討

当初、 $\text{AgSCF}_3$  とスルホニルクロリドを混合した際に、 $\text{ArSO}_2\text{SCF}_3$  (**8**) が生成し、その後にキノリン-*N*-オキシド (**5a**) が作用することで2位選択的なトリフルオロメチルチオ化反応が進行すると考えていた。そこで、 $\text{ArSO}_2\text{SCF}_3$  (**8**) の合成および単離を試みた (Scheme 2-7)。MeCN 中、 $\text{AgSCF}_3$  に 2,4-DNsCl を作用させたところ、期待した  $\text{ArSO}_2\text{SCF}_3$  (**8**) の生成は確認できなかった。スルホニルクロリドや溶媒の検討をおこなったが、どの条件下でも中間体 **8** の生成・単離には至らなかった。



Scheme 2-7. Synthesis of *S*-(trifluoromethyl)arylsulfonylthioate (**8**)

そこで、 $\text{ArSO}_2\text{SCF}_3$  (**8**) を別途合成し、キノリン-*N*-オキシド (**5a**) に作用させることとした。(4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ) $\text{SO}_2\text{SCF}_3$  (**8a**) を別途合成し、MeCN 中、キノリン-*N*-オキシド (**5a**) に作用させた。しかしながら、予想と反しほとんど反応は進行しなかった。これらの結果から、当初想定した  $\text{AgSCF}_3$  と  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  との反応により、 $\text{ArSO}_2\text{SCF}_3$  (**8**) が生成し、その後キノリン-*N*-オキシド (**5a**) と反応するメカニズムとは異なる反応機構で反応が進行したことが示唆された。



Scheme 2-8. The reaction of quinoline *N*-oxide (**5a**) with *S*-(trifluoromethyl)(4-nitrophenyl)sulfonylthioate (**8a**)

MeCN 中、AgSCF<sub>3</sub> と 2,4-DNsCl の混合溶液の <sup>19</sup>F NMR を測定したところ、AgSCF<sub>3</sub> のシグナル(δ -20.9 ppm)から大きく高磁場シフトしたシグナル (δ -45.7 ppm) が観測された (**Figure 2-1**)。また、この混合溶液に対しキノリン-*N*-オキシド (**5a**) を作用させることで、効率良く反応が進行したことから、AgSCF<sub>3</sub> と 2,4-DNsCl との間に相互作用が存在し、活性化を受けることで反応が進行していることが示唆された。また、AgSCF<sub>3</sub> と 2,4-DNsCl の混合溶液にキノリン-*N*-オキシド (**5a**) を添加した途端に、塩化銀と思われる無機塩の析出が起こった。

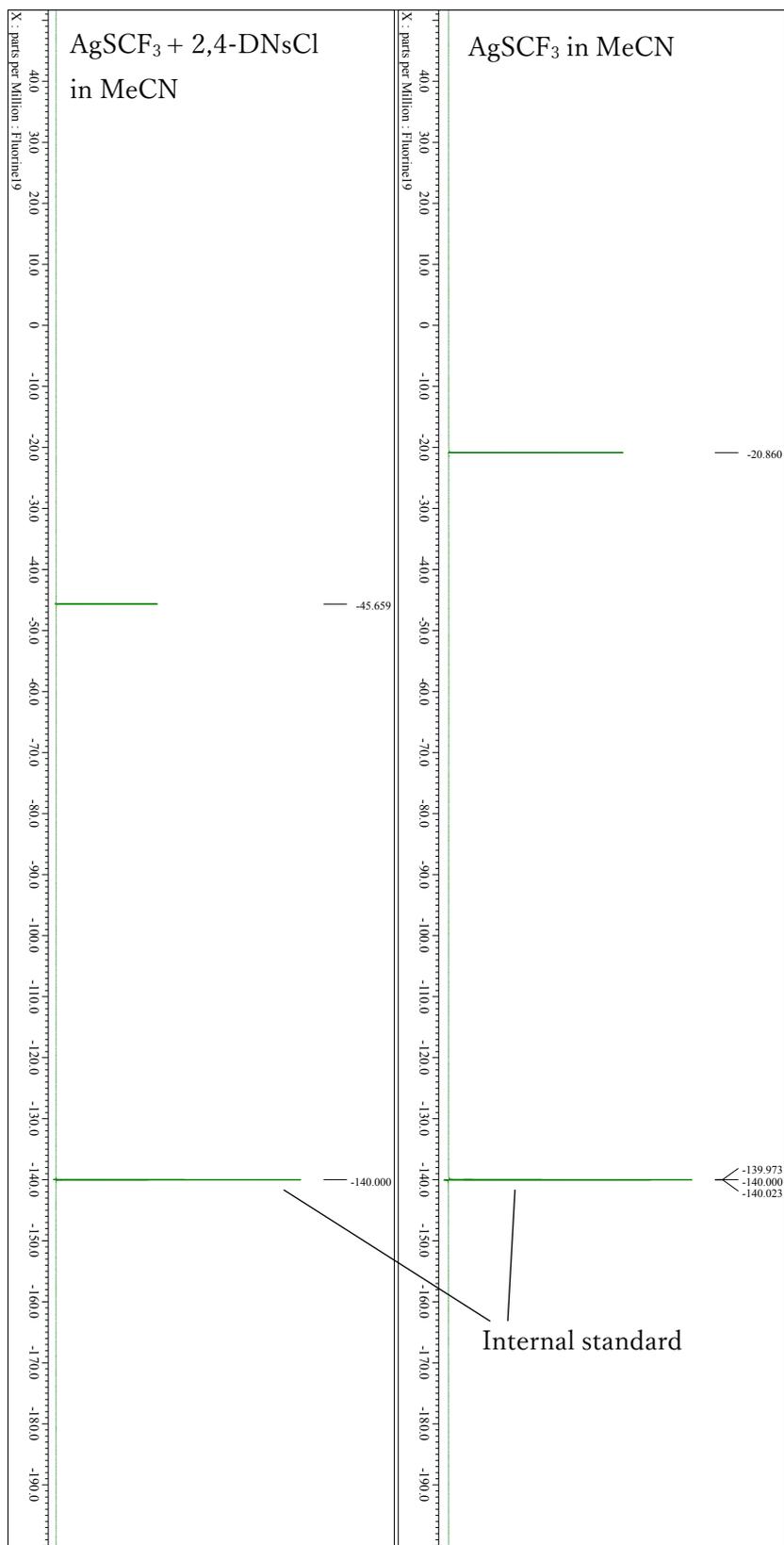
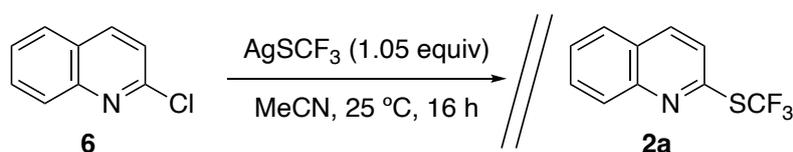


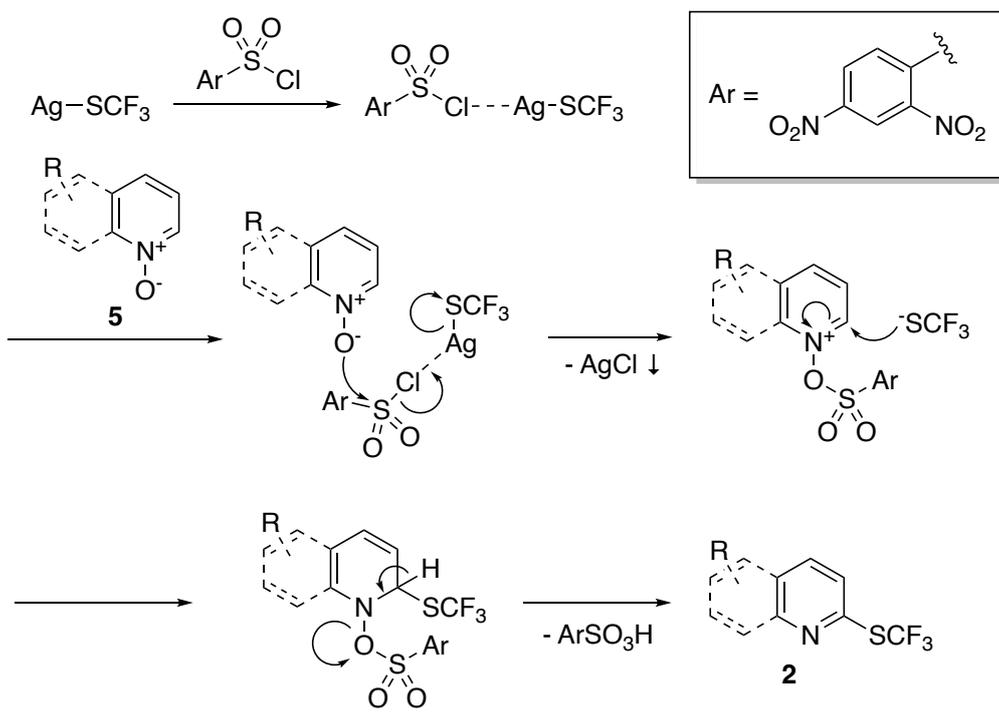
Figure 2-1.  $^{19}\text{F}$  NMR (MeCN) of AgSCF<sub>3</sub> and a mixture of AgSCF<sub>3</sub> and 2,4-DNsCl

続いて、2,4-DNsCl とキノリン-*N*-オキシド (**5a**) の反応によりキノリン 2 位でのクロロ化が進行し 2-クロロキノリン (**6**) の生成したのちに、2 位で CF<sub>3</sub>S アニオンによる芳香族求核置換型のトリフルオロメチルチオ化が進行している可能性を考えた。また、Hartwig らによって、ピリジン環の 2 位に対し、フッ素化をおこなった後に、求核剤を作用させることで、芳香族求核置換反応が進行し、2 位選択的に官能基を導入できることが報告されている<sup>8</sup>。そのような反応機構を経ている可能性を排除するために、基質として 2-クロロキノリン (**6**) を用い、MeCN 中、AgSCF<sub>3</sub> を作用させたところ、トリフルオロメチルチオ化体 **2a** の生成は確認できなかった (Scheme 2-9)。この結果から、2,4-DNsCl とキノリン-*N*-オキシド (**5a**) が反応することで 2-クロロキノリン (**6**) が生成し、その後、2-クロロキノリン (**6**) の 2 位で求核置換反応が進行する機構とは異なる反応機構で反応が進行したことが示唆された。



**Scheme 2-9.** The reaction of 2-chloroquinoline (**6**) with AgSCF<sub>3</sub>

これらの結果から以下に推定の反応機構を示す (Scheme 2-13)。まず、AgSCF<sub>3</sub> とスルホニルクロリドを混合することで、アート錯体が発生する。このアート錯体に対し、キノリン-*N*-オキシド誘導体 **5** が作用することで、AgCl の析出を伴いながら、キノリニウム塩中間体が生成する。その後 CF<sub>3</sub>S アニオンが、求電子性が高く、近傍であるキノリニウム塩 2 位に求核的に付加し、続くスルホン酸の脱離を伴う再芳香化によってトリフルオロメチルチオ化が進行しているものと考えている。

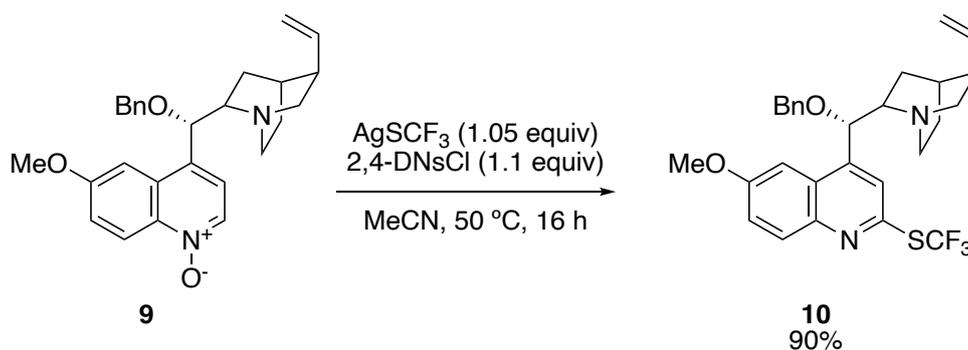


**Scheme 2-10.** Plausible reaction mechanism

## 2-6. 実用性を志向した検討

### 天然物の2位選択的なトリフルオロメチルチオ化反応

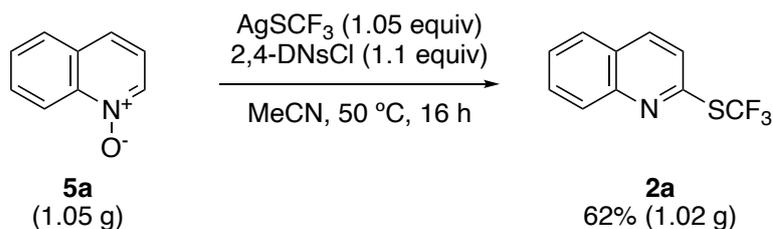
多官能性の天然物の2位選択的なトリフルオロメチルチオ化について検討した (Scheme 2-14)。抗不整脈薬として知られるキニジンに着目し、その誘導体 **9** のトリフルオロメチルチオ化の検討を行った。その結果、効率よく反応が進行し、2位選択的にトリフルオロメチルチオ化が進行した生成物 **10** が収率 90% で得られた。



Scheme 2-11. 2-Position-selective trifluoromethylthiolation of quinidine derivative **9**

### グラムスケールでの検討

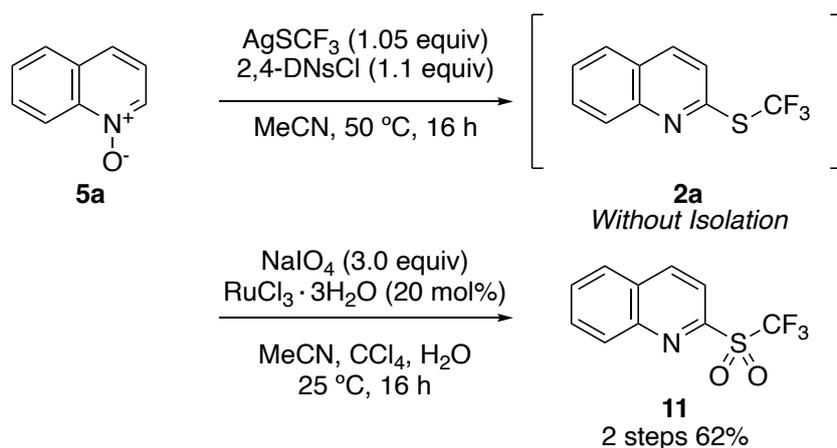
本反応の実用性を評価するため、グラムスケールによる検討を行った (Scheme 2-15)。キノリン-*N*-オキシド (**5a**, 1.05 g, 7.23 mmol) を本反応条件に付したところ、50 °C に加熱が必要であったものの単離収率 62% (**2a**, 1.02 g, 4.45 mmol) で目的の 2-トリフルオロメチルチオキノリン (**2a**) を得ることができた。この結果は 0.20 mmol スケールで反応を行った際と同程度の収率であり、反応スケールを大きくしても収率を損なうことなく目的生成物が得られることが分かった。



Scheme 2-12. Gram-scale trifluoromethylthiolation

## トリフルオロメチルスルホニル化への応用

本反応により得られる2位のトリフルオロメチルチオ基の酸化反応の検討を行った (Scheme 2-16)。トリフルオロメチルチオ化を行った後に、単離・精製を行わずに、ルテニウム触媒存在下で  $\text{NaIO}_4$  を作用させると、トリフルオロメチルチオ基の選択的な酸化反応が進行し、2-トリフルオロメチルスルホニルキノリン (11) が収率 62% で得られた。ピリジン環2位への C-H トリフルオロメチルスルホニル化は達成されていない。これは、トリフルオロメタンスルホニルアニオンの求核性が低く、求核剤として付加させることが困難であるためである。本手法を用いることで、形式的ではあるものの、ピリジン環2位の C-H トリフルオロメチルスルホニル化を達成できた。



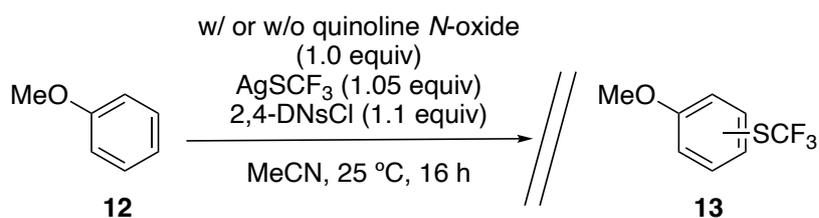
**Scheme 2-13.** Introduction of trifluoromethylsulfonyl group at C2-position of quinoline

### 2-7. 3位トリフルオロメチルチオ化体の生成機構に関する考察

本反応系では、副生成物として3-トリフルオロメチルチオキノリン (3a) が生成する。2位や4位での反応ではそれぞれの反応点での炭素原子の電子密度を考慮すると求核的なトリフルオロメチル化剤との反応が考えられるが、同様の反応機構では3位でのトリフルオロメチルチオ化反応は困難であることが考えられる。3位トリフルオロメチルチオ化の生成機構を解明できれば、これまで困

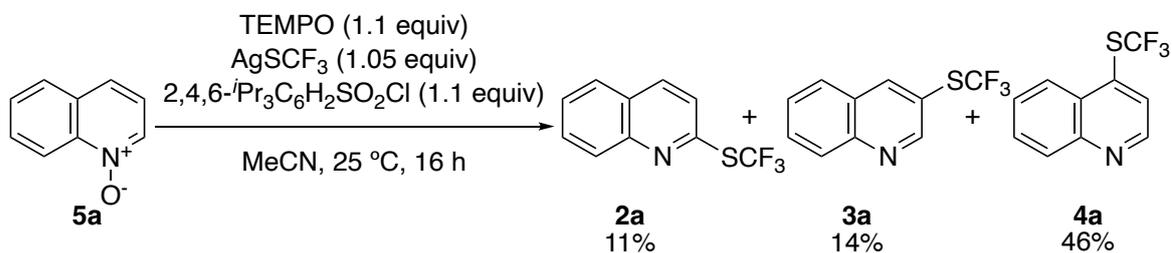
難とされていたピリジン環の3位への反応に展開できると考えた。そこで、本反応系において3-トリフルオロメチルチオキノリン (**3a**) の生成機構を解明するため検討を行った。

本反応系においてピリジン環3位での反応はトリフルオロメチルチオカチオン等価体の生成後、芳香族求電子置換反応によるもの、または1電子移動を介した、ラジカル反応によって進行していることが推察された。しかしながら、キノリンは電子不足芳香族化合物であることから芳香族求電子置換反応は困難であることが予想された。実際に反応系に対し、キノリンより求核性に富むアニソール (**12**) を添加し反応を行っても、キノリン-*N*-オキシドの存在下、非存在下にかかわらず、**13** の生成は全く確認できなかった (**Scheme 2-14**)。



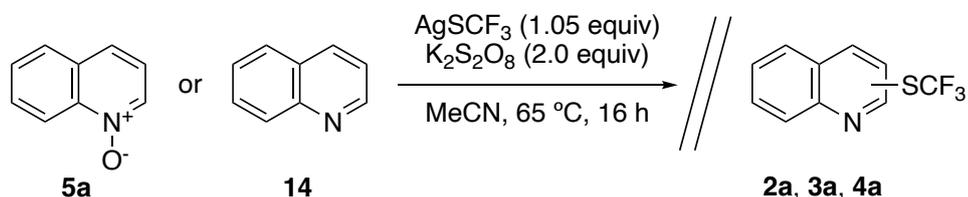
**Scheme 2-14.** Attempt to trifluoromethylthiolation of anisole (**12**) in the presence or absence of quinoline-*N*-oxide

そのため、1電子移動を介した、ラジカル機構を経た反応で3位でのトリフルオロメチルチオ化が進行していると推察された。反応系においてトリフルオロメチルチオラジカルの発生とそのピリジン環への付加による反応経路を想定し、ラジカル捕捉剤である TEMPO を添加し、反応を行った (**Scheme 2-10**)。その結果、TEMPO によってトリフルオロメチルチオラジカルが捕捉された生成物は確認されず、トリフルオロメチルチオ化体 **2a**, **3a**, **4a** を位置異性体の混合物として与えることがわかった。



**Scheme 2-15.** Radical trapping experiment using TEMPO

続いて、トリフルオロメチルチオラジカルによるキノリン環のトリフルオロメチルチオ化の検討を行った (**Scheme 2-11**)。トリフルオロメチルチオラジカル源として AgSCF<sub>3</sub> と K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> を用いて反応を行ったが、キノリン-*N*-オキシド (**5a**) またはキノリン (**14**) に対し、を作用させても反応は全く進行せず、原料回収となった。



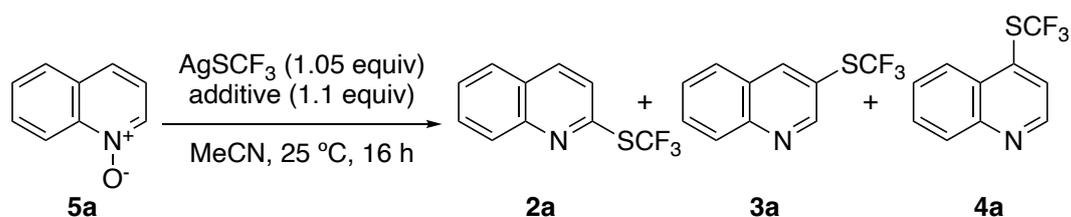
**Scheme 2-16.** Reaction of quinoline *N*-oxide (**5a**) or quinoline (**14**) with a mixture of AgSCF<sub>3</sub> and K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

以上のいくつかの実験からでは、キノリン環 3 位でのトリフルオロメチルチオ化反応の反応機構の解明には至らなかった。しかしながら、ブロモ化をはじめとするピリジン-*N*-オキシドのスルホニル基による活性化を経る 2 位選択的な官能基化では、3 位で反応した生成物は観測されなかったことから<sup>9</sup>、トリフルオロメチルチオ化の場合にのみ 3 位での反応が観測されたのは、トリフルオロメチルチオ化剤にラジカルが比較的発生しやすい硫黄原子が含まれることに起因していると考えている。また、脱離する CF<sub>3</sub>S<sup>-</sup> アニオンがキノリニウム塩の近傍

に発生することで1電子移動が起こり反応が進行するため、TEMPOには捕捉されず、キノリン環の反応が進行したものと考えている。

また、スルホニルクロリドとして、比較的電子豊富である TsCl を用いると3位で15%の収率で反応が進行する (Table 2-6, entry 1)。一方で電子求引基であるニトロ基を有するスルホニルクロリドを用いることで3位での収率が下がり、2位での反応が優先して進行する (entries 2-4)。これは電子求引基の導入によりピリジン環が強力に求電子的に活性化されることで、近傍に発生する CF<sub>3</sub>S アニオンによる求核攻撃が早く、電子移動が起こる前に求核攻撃が進行するためと推察できる。

**Table 2-6.** Effect of sulfonylchloride



entry	additive	yield (%)			
		2a	3a	4a	2a+3a+4a
1	TsCl	10	15	16	41
2	<i>o</i> -NsCl	54	9	19	82
3	<i>p</i> -NsCl	43	9	16	68
4	2,4-DNsCl	90	<1	4	94

## 2-7. 小括

2,4-DNsCl の存在下、AgSCF<sub>3</sub> をトリフルオロメチルチオ化剤として用いることで、ピリジンやキノリンをはじめとするさまざまな六員ヘテロ芳香族-N-オキシドの2位選択的 C-H トリフルオロメチルチオ化反応を開発した。本反応は、良好な官能基許容性を示し、またグラムスケールの反応でも対応する生成物を収率よく与えた。キノジン誘導体の2位選択的 C-H トリフルオロメチルチオ化も可能であり、本反応は多官能性の天然物の合成終盤での変換にも適用できるものと期待できる。トリフルオロメチルチオ基を酸化することにより対応するトリフルオロメタンスルホニル(トリフリル)基に容易に変換可能であった。また、NMR 実験により AgSCF<sub>3</sub> と ArSO<sub>2</sub>Cl との間に相互作用が存在することが示唆された。以前所属研究室で開発されたピリジン-N-オキシド-BF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 錯体と比較して求電子性では劣るスルホニルクロリドによる活性化が効果的に機能することがわかった。これはピリジン-N-オキシド-BF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 錯体と AgSCF<sub>3</sub> との反応とは異なり、スルホニルクロリドによってピリジン-N-オキシドおよび AgSCF<sub>3</sub> の双方が活性化を受けるためであると考えている。

## 2.8 Supporting Information

### 1. General

All reactions were carried out under an atmosphere of nitrogen unless otherwise noted. Toluene (anhydrous, Wako), dichloromethane (anhydrous, Wako), THF (anhydrous, Wako), EtOAc (anhydrous, Wako), and DMF (anhydrous, Wako) were used as received from commercial sources. MeCN was distilled over CaH<sub>2</sub> prior to use. All reagents were purchased from commercial sources and used without further purification.

<sup>1</sup>H (400 MHz) and <sup>13</sup>C (100 MHz) NMR spectra were recorded using a JEOL ECZ400 spectrometer. Proton chemical shifts are reported relative to residual solvent peak (CDCl<sub>3</sub> at δ 7.26 ppm). Carbon chemical shifts are reported relative to CDCl<sub>3</sub> at δ 77.00 ppm. Fluorine chemical shifts are reported relative to 1,2,4,5-tetrafluorobenzene (δ -140.00 ppm). High resolution mass spectra were recorded on JEOL JMS-700 (EI) spectrometer.

**Preparation of heteroarene *N*-oxides **5**:**<sup>1</sup> To a solution of a heteroaromatic compound (1.0 equiv) in dichloromethane (0.5 M) was added *m*-CPBA (77%, 1.0 equiv) at 0 °C, and the mixture was stirred at 25 °C for 1-24 h. After the reaction mixture was diluted with dichloromethane, powdered potassium carbonate (1.5 equiv) was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred for 1 h. The resulting mixture was filtered through a pad of Celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel to give heteroaromatic *N*-oxide **5**.

#### **Preparation of quinoline *N*-oxide-BF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (**1**):**<sup>1</sup>

To a solution of potassium trifluoro(trifluoromethyl)borate (1.1 equiv) in dichloromethane (0.34 M) was added BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (1.1 equiv.), and the mixture was stirred at 25 °C for 20 min. Then, the quinoline *N*-oxide (**5a**) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 1 h. After the reaction mixture was diluted with dichloromethane/acetone (1/1). The resulting mixture was filtered through a pad of Celite.

After removal of the volatiles under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel to give [(pyridine-3-yl)oxy]difluoro(trifluoromethyl)borate (**1**)

## **2. Initial Attempts for 2-Position-Selective Trifluoromethylthiolation (Table 2-1 and Scheme 2-4)**

### **General Procedure using quinoline *N*-oxide-BF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> complex (**1**) as Substrate**

To a test tube, quinoline *N*-oxide-BF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> complex (**1**, 0.200 mmol, 52.6 mg, 1.0 equiv), AgSCF<sub>3</sub> (0.210 mmol, 43.9 mg, 1.05 equiv) and solvent (1.00 mL) were added. The resulting solution was sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 25 °C for 1.5 h. The mixture was heated at 70 °C for 16 h and filtered through a pad of Celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, 1,2,4,5-tetrafluorobenzene (0.20 mmol, internal standard) was added, and the resulting mixture was analyzed by <sup>19</sup>F NMR to determine the yield of **2a**, **3a**, and **4a**.

### **Quinoline *N*-oxide reacted with AgSCF<sub>3</sub> through activation with TsCl**

To a test tube, quinoline *N*-oxide (**5a**, 0.200 mmol, 29.0 mg, 1.0 equiv), TsCl (0.220 mmol, 41.9 mg, 1.1 equiv) and ethyl acetate (1.00 mL) were added. The resulting solution was added AgSCF<sub>3</sub> (0.210 mmol, 43.9 mg, 1.05 equiv), and the tube sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 25 °C for 16 h. The mixture was filtered through a pad of Celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, 1,2,4,5-tetrafluorobenzene (0.20 mmol, internal standard) was added, and the resulting mixture was analyzed by <sup>19</sup>F NMR to determine the yield of **2a**, **3a**, and **4a**.

### 3. Investigation of inhibition of by-products 6

#### Sulfonyl iodide instead of sulfonyl chloride

To a test tube, NaI (0.220 mmol, 33.0 mg, 1.1 equiv), *o*-nitrobenzenesulfonyl chloride (0.22 mmol, 58.2 mg, 1.1 equiv) and acetone (1.00 mL) were added. The resulting solution was added quinoline *N*-oxide (**1a**, 0.200 mmol, 29.0 mg, 1.0 equiv). The mixture was reacted with AgSCF<sub>3</sub> (0.210 mmol, 43.9 mg, 1.05 equiv) and the tube was sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 25 °C for 16 h. The resulting mixture was filtered through a pad of Celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, 1,2,4,5-tetrafluorobenzene (0.20 mmol, internal standard) was added, and the resulting mixture was analyzed by <sup>19</sup>F NMR to determine the yield of **2a**, **3a**, and **4a**.

### 4. Investigation of several solvents and additives (Table 2-2 and Table 2-3)

#### General Procedure

To a test tube, AgSCF<sub>3</sub> (0.210 mmol, 43.9 mg, 1.05 equiv), an additive (0.22 mmol, 1.1 equiv) and solvent (1.00 mL) were added. The resulting solution was transferred to a test tube containing quinoline *N*-oxide (**1a**, 0.200 mmol, 29.0 mg, 1.0 equiv) and the tube was sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 25 °C for 16 h. Diisopropylethylamine (50 μL) was added and filtered through a pad of Celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, 1,2,4,5-tetrafluorobenzene (0.20 mmol, internal standard) was added, and the resulting mixture was analyzed by <sup>19</sup>F NMR to determine the yield of **2a**, **3a**, and **4a**.

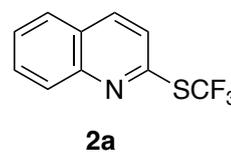
## 5. Substrate scope of 2-position-selective C–H trifluoromethylthiolation (Scheme 2)

### General Procedure

To a test tube, AgSCF<sub>3</sub> (0.210 mmol, 43.9 mg, 1.05 equiv), 2,4-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl (0.22 mmol, 58.7 mg, 1.1 equiv), and MeCN (1.00 mL) were added. The resulting solution was transferred to a test tube containing heteroarene *N*-oxide (**1**, 0.200 mmol, 1.0 equiv) and the tube was sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 25 °C for 16 h. Diisopropylethylamine (50 μL) was added and filtered through a pad of Celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel.

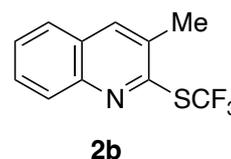
### 2-Trifluoromethylthio quinoline (2a)

According to the general procedure, the product **2a** (28.0 mg, 61%) was obtained as yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1/2). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59-7.63 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.18(d, *J* = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 123.6, 127.3, 129.8, 127.9, 129.5, 129.6 (q, *J* = 307 Hz), 130.8, 137.8, 148.6, 150.1; <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -40.6 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NS<sup>+</sup> [M<sup>+</sup>] 229.0168, Found 229.0173.



### 3-Methyl-2-(trifluoromethylthio)quinoline (2b)

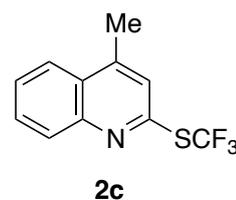
According to the general procedure, the product **2b** (30.3 mg, 63%) was obtained as yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1/2). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.50 (s, 3H), 7.53 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (td, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz,



CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  19.3, 126.8, 127.3, 127.5, 128.7 (q,  $J = 308$  Hz), 129.1, 129.4, 130.6, 131.1; <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -39.2 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NS<sup>+</sup> [M<sup>+</sup>] 243.0330, Found 243.0331.

#### 4-Methyl-2-(trifluoromethylthio)quinoline (2c)

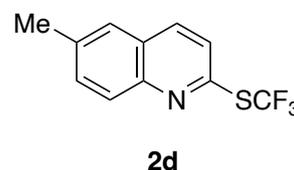
According to the general procedure, the product **2c** (33.1 mg, 68%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1/2). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.71 (s, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.60 (tt,  $J = 8.4, 1.6$  Hz,



1H), 7.74 (tt,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.97 (d, 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  18.9, 123.9, 124.1, 127.4, 127.6, 129.7 (q,  $J = 308$  Hz), 130.0, 130.4, 146.6, 148.3, 149.7; <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -39.1 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NS<sup>+</sup> [M<sup>+</sup>] 243.0330, Found 243.0331.

#### 6-Methyl-2-(trifluoromethylthio)quinoline (2d)

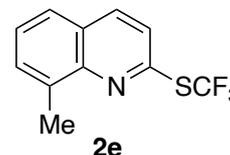
According to the general procedure, the product **2d** (35.5 mg, 73%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1/2). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.53 (s, 3H), 7.56 (t,  $J = 11.6, 3H$ ), 7.98



(d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.7, 123.9, 126.5, 127.4, 129.1, 129.7 (q,  $J = 307$  Hz), 133.0, 137.1, 138.1, 147.2, 148.6; <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -39.4 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NS<sup>+</sup> [M<sup>+</sup>] 243.0330, Found 243.0333.

### 8-Methyl-2-(trifluoromethylthio)quinoline (2e)

According to the general procedure, the product **2e** (24.3 mg, 50%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1/2). <sup>1</sup>H NMR

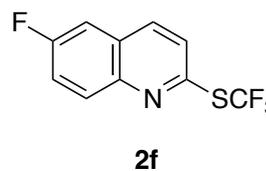


(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.78 (s, 3H), 7.46 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60

(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, 8.8, 1.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.6, 122.0, 125.4, 127.2, 128.8 129.4(q, *J* = 308 Hz), 130.5, 137.3, 137.7, 147.5, 149.2; <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -39.4 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NS<sup>+</sup> [M<sup>+</sup>] 243.0330, Found 243.0328.

### 6-Fluoro-2-(trifluoromethylthio)quinoline (2f)

According to the general procedure, the product **2f** (37.1 mg, 75%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1/2).



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H),

7.53 (td, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08-8.13 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 117(d, 111 Hz), 120.9(d, 258 Hz), 124.3, 127.8, 129.4 (q, *J* = 296 Hz), 131.9(d, 86 Hz), 145.5, 149.2, 159.8, 162.3; <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -110.8 (q, *J* = 8.5, 1F), -39.3(s, 3H); HRMS (EI) Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>F<sub>4</sub>NS<sup>+</sup> [M<sup>+</sup>] 247.0079, Found 247.0081.

### 6-Chloro-2-(trifluoromethylthio)quinoline (2g)

According to the general procedure, the product **2g** (43.1 mg, 82%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1/2). <sup>1</sup>H NMR



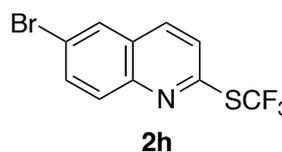
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* =

8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08-8.13 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 123.9, 126.3, 127.5, 129.2(q, *J* = 313 Hz), 130.8, 131.5, 133.5, 136.6, 146.7,

150.5;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -39.2(s, 3H); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClF}_3\text{NS}^+$  [ $\text{M}^+$ ] 262.9783, Found 262.9785.

### 6-Bromo-2-(trifluoromethylthio)quinoline (2h)

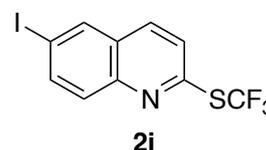
According to the general procedure, the product **2h** (43.1 mg, 82%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  =



1:2).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J$  = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 2H), 8.09 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  121.6, 123.8, 128.0, 129.2 (q,  $J$  = 309 Hz), 129.6, 130.9, 134.1, 136.5, 146.9, 150.8;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -39.2(s, 3H); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClF}_3\text{NS}^+$  [ $\text{M}^+$ ] 262.9783, found 262.9785.

### 6-Iodo-2-(trifluoromethylthio)quinoline (2i)

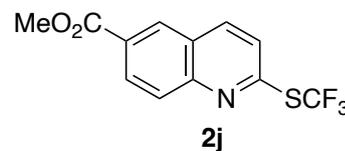
According to the general procedure, the product **2i** (51.4 mg, 71%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 1/2).



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.3, 126.8, 127.3, 127.5, 128.7 (q,  $J$  = 308 Hz), 129.1, 129.4, 130.6, 131.1;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -39.2(s, 3H); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{NSI}^+$  [ $\text{M}^+$ ] 354.9139, Found 354.9138.

### Methyl 2-[(trifluoromethyl)thio]quinoline-6-carboxylate (2j)

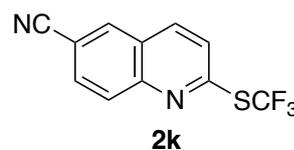
According to the general procedure, the product **2j** (33.3 mg, 58%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 1/2).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.99 (s, 3H), 7.57



(d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.32 (dd,  $J = 8.4$ , 1.6 Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  52.5, 122.9, 126.0, 127.5, 128.7 (q,  $J = 308$  Hz), 129.1, 129.4, 130.6, 131.1;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -39.2 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}^+$  [ $\text{M}^+$ ] 287.0228, Found 287.0226.

#### 2-[(Trifluoromethyl)thio]quinoline-6-carbonitrile (**2k**)

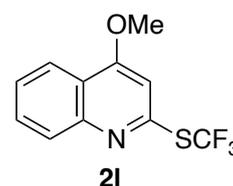
According to the general procedure, the product **2k** (25.9 mg, 51%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 =$



1/2).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.4$ , 1.2 Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.20-8.23 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.6, 111.0, 118.1, 123.3, 126.0, 128.8 (q,  $J = 307$  Hz), 130.5, 131.3, 133.8, 137.6, 148.9, 154.9;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -39.0 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{S}^+$  [ $\text{M}^+$ ] 254.0126, Found 254.0126.

#### 4-Methoxy-2-(trifluoromethylthio)quinoline (**2l**)

According to the general procedure, the product **2l** (43.0 mg, 83%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/2$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.94 (s, 3H), 7.07 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.41



(dd,  $J = 8.8$ , 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55.6, 104.8, 123.5, 125.0, 128.6, 129.6 (q,  $J = 308$  Hz), 130.9, 136.3, 144.7, 146.1, 158.8;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -39.6 (s, 3F); HRMS (EI $^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{NOS}^+$  [ $\text{M}^+$ ] 259.0279, Found 259.0279.

### 2-Phenyl-6-trifluoromethylthiopyridine (2m)

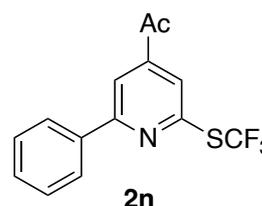
According to the general procedure, the product **2m** (38.3 mg, 75%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1/2).



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.51 (m, 4H), 7.71-7.79 (m, 2H), 8.03 (td, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 122.1, 122.5, 123.8, 126.3, 126.4, 128.0, 128.0, 129.1 (q, *J* = 308 Hz), 129.3, 130.3, 130.6, 131.5, 133.3, 143.9, 151.0; <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -39.7 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NS<sup>+</sup> [M<sup>+</sup>] 255.0330, Found 255.0330.

### 1-(2-phenyl-6-((trifluoromethylthio)pyridine-4-yl)ethan-1-one (2n)

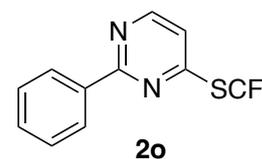
According to the general procedure, the product **2n** (36.2 mg, 61%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1/2). <sup>1</sup>H NMR



(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.68 (s, 3H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 8.06-8.09(m, 2H), 8.13(s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26.8, 117.2, 122.3, 127.0, 129.0, 129.1 (q, *J* = 307 Hz), 130.3, 137.0, 145.1, 151.4, 159.5, 196.1; <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -39.5 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NOS<sup>+</sup> [M<sup>+</sup>] 297.0435, Found 297.0434.

### 2-Phenyl-4-[(trifluoromethylthio)pyrimidine (2o)

According to the general procedure, the product **2o** (21.5 mg, 42%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,



CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.47-7.54 (td, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (m, 3H), 7.43-7.45 (m, 2H), 8.68 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 122.1, 122.5, 123.8, 126.3, 126.4, 128.0, 128.0, 129.1 (q, *J* = 308 Hz), 129.3, 130.3, 130.6, 131.5, 133.3, 143.9, 151.0;

$^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -38.9 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{S}^+$  [ $\text{M}^+$ ] 256.0282, Found 256.0282.

### 6-Trifluoromethylthiophenanthridine (2p)

According to the general procedure, the product **2p** (45.2 mg, 81%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 1/2).  $^1\text{H}$  NMR

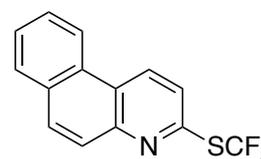


**2p**

(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (m, 3H), 7.89 (td,  $J$  = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.18 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.63 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  122.1, 122.5, 123.8, 126.3, 126.4, 128.0, 128.0, 129.1 (q,  $J$  = 308 Hz), 129.3, 130.3, 130.6, 131.5, 133.3, 143.9, 151.0;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -38.5 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{NS}^+$  [ $\text{M}^+$ ] 279.0330, Found 279.0330.

### 3-Trifluoromethylthio-benzo[*f*]quinoline (2q)

According to the general procedure, the product **2q** (24.0 mg, 43%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 1/2).



**2q**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (m, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.05 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 8.62 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.97 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  122.8, 124.3, 124.8, 127.6, 128.0, 128.9, 132.0, 132.2, 132.4, 148.7, 149.0;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -39.5 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{NS}^+$  [ $\text{M}^+$ ] 279.0330, Found 279.0327.

## 6. Mechanistic Study

### Preparation of ArSO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub> **8** (Scheme 2-7)

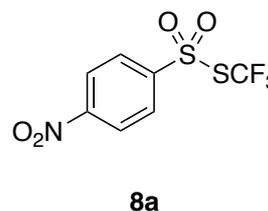
To a test tube, AgSCF<sub>3</sub> (41.8 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv), ArSO<sub>2</sub>Cl (0.200 mmol, 1.0 equiv) and solvent (1.0 mL) were added, and the tube was sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 25 °C. The mixture was filtered through a pad of Celite, and the resulting mixture was analyzed by <sup>19</sup>F NMR.

### Reaction of **5a** with ArSO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub> **8** (Scheme 2-8)

ArSO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub> **8a** was prepared according to the reported procedure.<sup>10</sup>

#### *S*-(trifluoromethyl) 4-nitrobenzenesulfonylthioate (**8a**)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 124.9, 126.8 (q, *J* = 312 Hz), 129.1, 149.2, 151.2; <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -39.7 (s, 3F).



To a test tube, ArSO<sub>2</sub>SCF<sub>3</sub> **8a** (63.2 mg, 0.220 mmol, 1.1 equiv) and MeCN (1.0 mL) were added. The resulting solution was transferred to a test tube containing quinoline *N*-oxide (**5a**, 29.0 mg, 0.200 mmol) and the tube was sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 25 °C for 16 h. Diisopropylethylamine (50 mL) was added and filtered through a pad of Celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, 1,2,4,5-tetrafluorobenzene (0.20 mmol, internal standard) was added, and the resulting mixture was analyzed by <sup>19</sup>F NMR. <sup>19</sup>F NMR analysis indicated the yield of trifluoromethylthioquinoline were less than 5%.

### Experimental of $^{19}\text{F}$ NMR analysis (Figure 2-1)

$\text{AgSCF}_3$  (20.9 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in MeCN (0.50 mL), and the resulting mixture was analyzed by  $^{19}\text{F}$  NMR.

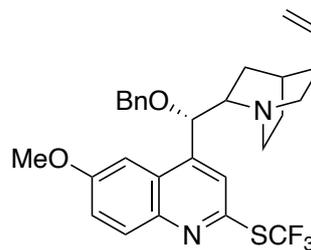
$\text{AgSCF}_3$  (20.9 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) and  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  (26.7 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) were dissolved in MeCN (0.50 mL), and the resulting mixture was analyzed by  $^{19}\text{F}$  NMR. Upfield shift was observed compared to the solution of  $\text{AgSCF}_3$ .

### 2-Chloroquinoline (6) reacted with $\text{AgSCF}_3$ (Scheme 2-9)

To a test tube, 2-chloroquinoline (**6**, 0.200 mmol, 32.7 mg, 1.0 equiv) and MeCN (1.00 mL) were added. The resulting solution was added  $\text{AgSCF}_3$  (0.210 mmol, 43.9 mg, 1.05 equiv), and the tube sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 25 °C for 16 h. The mixture was filtered through a pad of Celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, 1,2,4,5-tetrafluorobenzene (0.20 mmol, internal standard) was added, and the resulting mixture was analyzed by  $^{19}\text{F}$  NMR to determine the yield of **2a**.

## 7. Trifluoromethylthiolation of quinidine derivative (Scheme 2-11)

According to the *General Procedure* described in section 5, the reaction was carried out at 50 °C to give the product **10** (43.6 mg, 90%) as a brown oil after purification by column chromatography on silica gel (ethyl acetate).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15-1.22 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.88-2.02 (m, 2H), 2.38-2.43 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 3.32-



**10**

3.56 (m, 5H), 3.98 (s, 3H), 4.13-4.24 (m, 1H), 4.49 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.94 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1 H), 5.03 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 5.70-5.79 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 7.80 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 8.43-8.45 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  18.7, 23.4, 27.2, 37.0, 49.0, 50.2, 56.8, 59.9, 72.2, 75.6, 100.1, 117.4, 118.7, 122.2, 124.4, 126.2, 128.6, 128.7, 129.6 (q,  $J$  = 307 Hz), 132.0, 136.3, 143.0, 145.1, 148.0, 148.2, 160.0; <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -39.6 (s, 3F); HRMS (EI<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup> [M<sup>+</sup>] 514.1902, Found 514.1902.

## 8. Gram-scale reaction (Scheme 2-12)

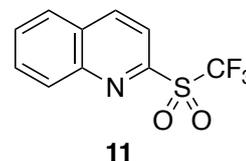
To a 200 mL two-necked flask containing quinoline *N*-oxide (**5a**, 7.23 mmol, 1.05 g), a MeCN (36.0 mL) solution of AgSCF<sub>3</sub> (7.59 mmol, 1.59 g, 1.05 equiv) and 2,4-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl (7.95 mmol, 2.12 g, 1.1 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at 50 °C for 16 h. Diisopropylethylamine (1.9 mL) was added and filtered through a pad of Celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1/2) to give **2a** (1.02 g, 62%) as a yellow oil.

## 9. Introduction of trifluoromethanesulfonyl group (Scheme 2-13)

According to the *General Procedure* described in *section 5*, the crude mixture of **2a** was prepared after treatment with diisopropylethylamine, filtration, and removal of volatiles. To a test tube containing the crude mixture of **2a**, RuCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O (2.5 mol%, 1.0 mg), NaIO<sub>4</sub> (0.600 mmol, 128 mg, 3.0 equiv), CCl<sub>4</sub> (0.170 mL), H<sub>2</sub>O (0.330 mL) and MeCN (0.170 mL) were added, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 16 h. The organic materials were extracted with EtOAc, and the combined organic layer was washed with brine, and dried over MgSO<sub>4</sub>. The resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give the desired product **11** (32.2 mg, 62%) as a yellow oil.

## 2-[(Trifluoromethyl)sulfonyl]quinoline (**11**)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 0.8$  Hz, 1H), 7.94 (ddd,  $J = 8.4, 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.54 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  119.9, 120.0 (q,  $J = 327$  Hz), 127.9, 129.9, 130.8, 130.9, 132.0, 139.4, 147.9, 150.4;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -75.1 (s, 3F); HRMS ( $\text{EI}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}^+$  [ $\text{M}^+$ ] 261.0071, Found 261.0068.



## 10. Study on 3-position trifluoromethylthiolation of quinoline ring

### Trifluoromethylation with anisole (**12**) (Scheme 2-14)

To a test tube,  $\text{AgSCF}_3$  (0.210 mmol, 43.9 mg, 1.05 equiv), 2,4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  (0.220 mmol, 58.7 mg, 1.1 equiv) and MeCN (1.00 mL) were added. The resulting solution was transferred to a test tube containing anisole (**12**, 0.200 mmol, 21.6 mg, 1.0 equiv) and with or without quinoline *N*-oxide (**1a**, 0.200 mmol, 29.0 mg, 1.0 equiv), and the tube was sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 25 °C for 16 h. Diisopropylethylamine (50  $\mu\text{L}$ ) was added and filtered through a pad of Celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, 1,2,4,5-tetrafluorobenzene (0.20 mmol, internal standard) was added, and the resulting mixture was analyzed by  $^{19}\text{F}$  NMR to determine the yield of **13**.

### Radical trapping experimental (Scheme 2-15)

To a test tube,  $\text{AgSCF}_3$  (0.210 mmol, 43.9 mg, 1.05 equiv), 2,4,6- $\text{Pr}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{SO}_2\text{Cl}$  (0.22 mmol, 66.6 mg, 1.1 equiv) and MeCN (1.00 mL) were added. The resulting solution was transferred to a test tube containing quinoline *N*-oxide (**1a**, 0.200 mmol, 29.0 mg, 1.0 equiv) and TEMPO (0.22 mmol, 34.4 mg, 1.1 equiv), and the tube was sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 25 °C for 16 h. Diisopropylethylamine (50  $\mu\text{L}$ ) was added and filtered through a pad of Celite. After

removal of the volatiles under reduced pressure, 1,2,4,5-tetrafluorobenzene (0.20 mmol, internal standard) was added, and the resulting mixture was analyzed by  $^{19}\text{F}$  NMR to determine the yield of **2a**, **3a**, and **4a**.

**Quinoline (9) or quinoline *N*-oxide (1a) reacted with  $\text{AgSCF}_3$  and  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (Scheme 2-16)**

To a test tube,  $\text{AgSCF}_3$  (0.210 mmol, 43.9 mg, 1.05 equiv),  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  (0.400 mmol, 108 mg, 2.0 equiv) and MeCN (1.00 mL) were added. The resulting solution was added quinoline (**9**, 0.200 mmol, 25.8 mg, 1.0 equiv) or quinoline *N*-oxide (**1a**, 0.200 mmol, 29.0 mg, 1.0 equiv), and the tube was sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 65 °C for 16 h. The mixture was filtered through a pad of Celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, 1,2,4,5-tetrafluorobenzene (0.20 mmol, internal standard) was added, and the resulting mixture was analyzed by  $^{19}\text{F}$  NMR to determine the yield of **2a**, **3a**, and **4a**.

## References

- 1) Nishida, T.; Ida, H.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3387.
- 2) Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *Science* **2013**, *342*, 956–960.
- 3) (a) Barton, D. H. R.; Lacher, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2325–2328. (b) Pooput, C.; Medebielle, M.; Dolbier, W. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 301–303. (c) Pooput, C.; Dolbier, W. R., Jr.; Medebielle, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3564–3568.
- 4) (a) Weng, Z.; He, W.; Chen, C.; Lee, R.; Tan, D.; Lai, Z.; Kong, D.; Yuan, Y.; Huang, K.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1548–1552. (b) Zhong, W.; Liu, X. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4909–4911.
- 5) Alazet, S.; Zimmer, L.; Billard, T. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *171*, 78–81.
- 6) Tran, L. D.; Popov, I.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237–18240.
- 7) Adams, D. J.; Clark, J. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1456–1460.
- 8) Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10139–10147.
- 9) (a) Yin, J.; Xiang, B.; Huffman, M. A.; Raab, C. E.; Davies, I. W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4554–4557. (b) Keith, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 327–330. (c) Wengryniuk, S. E.; Weickgenannt, A.; Reiher, C.; Strotman, N. A.; Chen, K.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 792–795.
- 10) Li, Y.; Qiu, G.; Wang, H.; Sheng, J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 690–693.

## 第三章

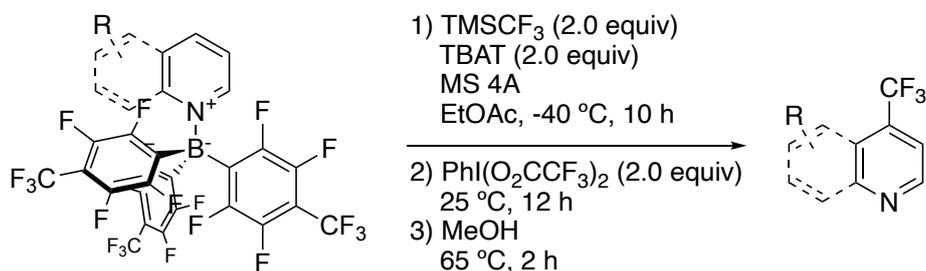
### ピリジン環の求核的活性化に基づく

### 3位選択的トリフルオロメチル化

#### 3-1. 研究背景

第一章および第二章で述べたように、ピリジン環の位置選択的な反応はほとんどの場合が2位での反応である。これは多くの場合、4位よりも2位への求核置換反応が優先して起こることに加え、電子不足なピリジン環では3位での求電子置換反応が困難であるためであり、2位以外での変換反応の例は限られている。中でもピリジン環3位での選択的官能基化は、有機合成の長い歴史の中でも挑戦的な反応であり、依然としてその達成例は多くない。

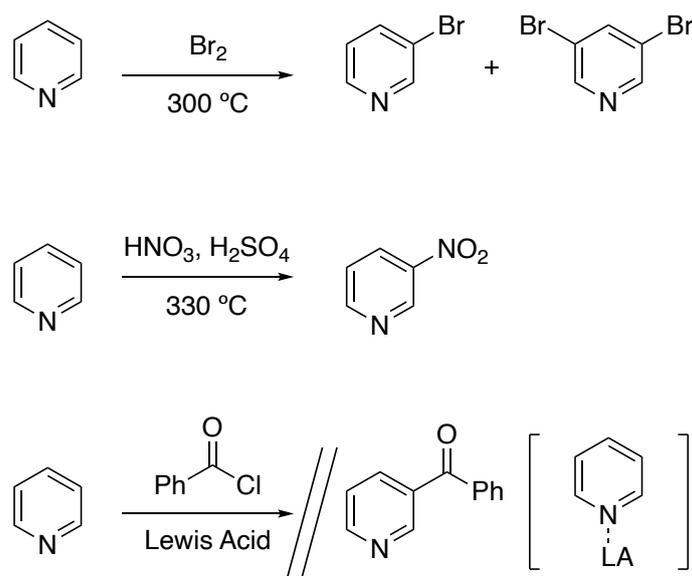
所属研究室ではピリジン環の窒素上に強力な電子求引基を導入し、求電子的に活性化することで、2位選択的なトリフルオロメチル化を実現するだけでなく、ピリジン環の活性化に用いるルイス酸を嵩高くすることにより、2位への求核置換を抑制し、4位選択的なトリフルオロメチル化反応を可能とした (Scheme 3-1)<sup>1</sup>。



Scheme 3-1. C4-selective trifluoromethylation of pyridine rings

これらの反応では、ピリジン環の電子不足性に着目した手法を用いており、ピリジン環が潜在的に有する電子不足性を増幅させることにより位置選択的なト

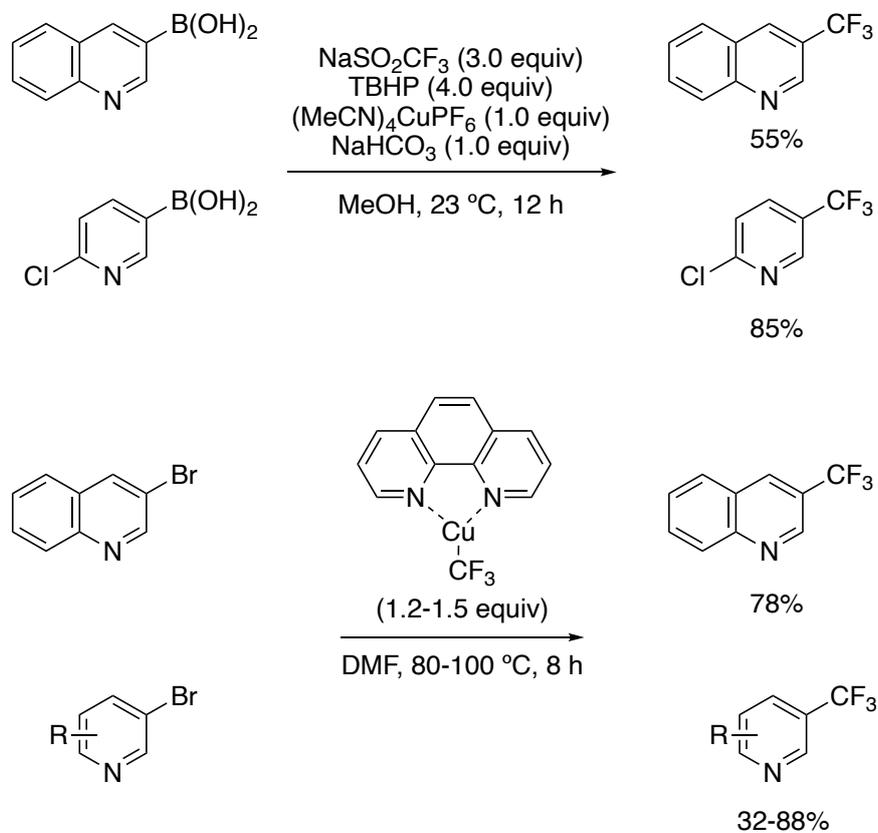
リフルオロメチル化反応を達成したものであり、古典的なピリジン類と求核剤との反応の応用と言える。一方でピリジン環の3位はその炭素上の電子密度を考慮すると、求電子的トリフルオロメチル化剤との反応が期待できるが、電子不足芳香環であることからその実現は困難である。ピリジン環3位での反応は古典的な変換まで遡ると、臭素化やニトロ化など、Lewis酸を用いない芳香族求電子置換反応であり、300 °C以上の加熱を必要とする (Scheme 3-2)<sup>2</sup>。一方で、AlCl<sub>3</sub>などのLewis酸を用いたFriedel-Craftsアシル化反応などはピリジン環がLewis酸に配位し、ピリジン環の電子密度が減少することから困難であることが知られている。



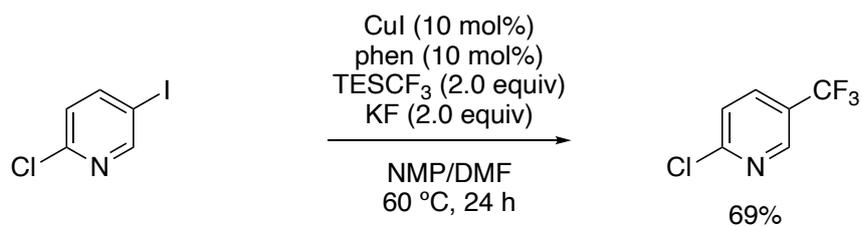
**Scheme 3-2.** Electrophilic aromatic substitution reactions at C3-position of pyridine

ピリジン環3位へのトリフルオロメチル基の導入は報告例が少ない。化学量論量または触媒量の銅塩を用いたハロゲン化アリールやアリールボロン酸のクロスカップリング型のトリフルオロメチル化反応が報告されている (Scheme 3-3a,b)<sup>3</sup>。また、ジアゾニウム塩を経る、アニリン誘導体のSandmeyer型トリフルオロメチル化反応も達成されている (Scheme 3-3c)<sup>4</sup>。

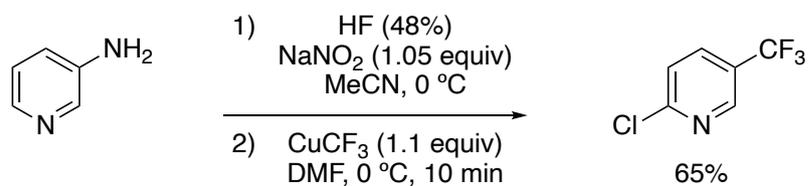
a) Stoichiometric copper salts



b) Copper catalyzed reaction

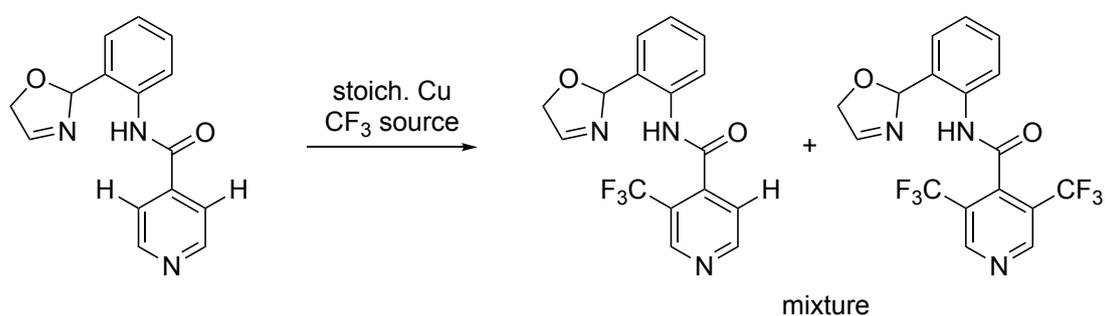


c) Sandmeyer reaction



**Scheme 3-3.** Synthesis of 3-trifluoromethyl pyridines and quinolines

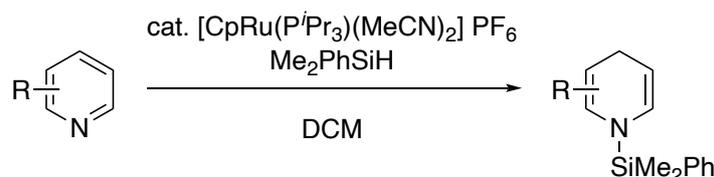
炭素-水素結合 (C-H 結合) の直接的な変換手法としては、Yu らによって報告された 1 例に限られる (Scheme 3-4)<sup>5</sup>。これは 4 位に導入された配向基を利用した、配向基から見てオルト位 (形式的にピリジン環の 3 位) の C-H 結合トリフルオロメチル化であり、基質構造が大きく限定されることや、化学量論量の銅塩が必要であること、トリフルオロメチル基の導入が一つでは止まらず二つ導入された生成物が副生することなど、多くの課題を残していた。



**Scheme 3-4.** C-H trifluoromethylation of pyridine derivative using directing group

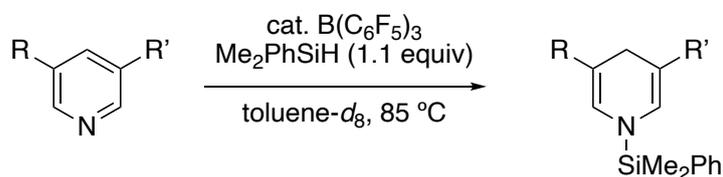
### <付記>

ピリジン環のヒドロシリル化は近年、さまざまな形で達成されている。Nikonov らは、ルテニウム触媒存在下、ピリジン類とヒドロシランとの反応により、*N*-シリルエナミンを効率よく与えることを報告している (Scheme 3-5)<sup>6</sup>。



**Scheme 3-5.** Ruthenium-catalyzed hydrosilylation of pyridine rings

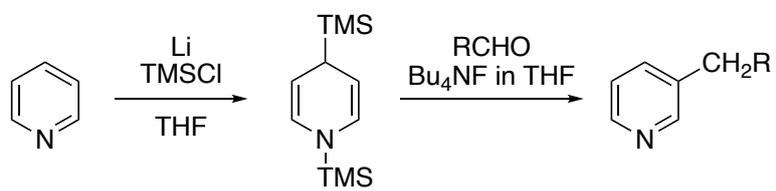
Chang らは、トリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン触媒存在下、過剰量のヒドロシランとの反応により、テトラヒドロピリジン誘導体が効率よく得られることを報告している<sup>7</sup>。さらに、用いるヒドロシランの量を1当量とすることで、ヒドロシリル化が1度で止まり、*N*-シリルエナミンが効率よく生成することを見出している (Scheme 3-6)。



**Scheme 3-6.** Tris(pentafluorophenyl)borane-catalyzed hydrosilylation of pyridine rings

しかしながら研究開始当初、これらのヒドロシリル化をはじめとする、ピリジンの1,4-還元体の反応性に着目し、ピリジン類の3位選択的な官能基化に応用した例は1例のみであった。拓殖らは基質としてピリジンを用い、トリメチルシリルクロリド存在下、金属リチウムによって1,4-ビス(トリメチルシリル)-1,4-ジヒドロピリジンを系中で発生させたのちに、求電子剤としてアルデヒドを作用させることで、ピリジン環3位でのアルキル化が進行することを報告している (Scheme 3-7)<sup>8</sup>。しかしながら、この反応では、還元条件が過酷なため、無置換のピリジンでの反応しか報告されていない。さらに、4位のシリル基を脱離させるために、求電子剤に酸素原子を含んでいる必要があり、他の官能基化には適用で

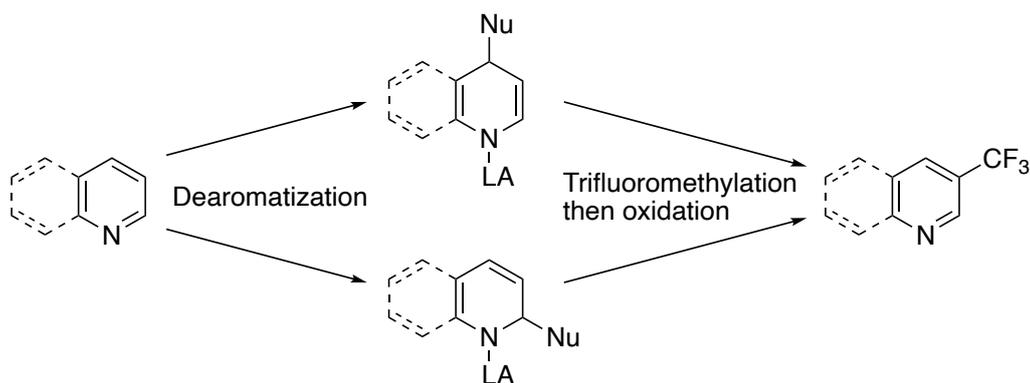
きないという問題があった。



**Scheme 3-7.** C3-Selective alkylation of pyridine via the formation of *N*-silylenamine

### 3-2. 反応設計

第二章で述べたピリジン環2位のトリフルオロメチルチオ化反応の開発をおこなっている際、脱芳香環化された反応中間体に着目した。すなわち、求核剤によって脱芳香化された中間体に対し、求電子剤を作用させれば3位での官能基変換に応用できると考えた (Scheme 3-8)。求核剤との反応による基質の反応性の変化を利用する反応として、森田-Baylis-Hillman 型の反応に着目した。 $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニルの代わりにピリジン類を基質として用いると、求核剤との反応によりエナミンまたはスチレン型中間体が生成し、その後求電子剤との反応により所望する3位選択的なトリフルオロメチル化が実現できると期待した。なお、ピリジン環の求電子性を考慮すると、脱芳香環化において Lewis 酸の添加が必要になることが予想された。

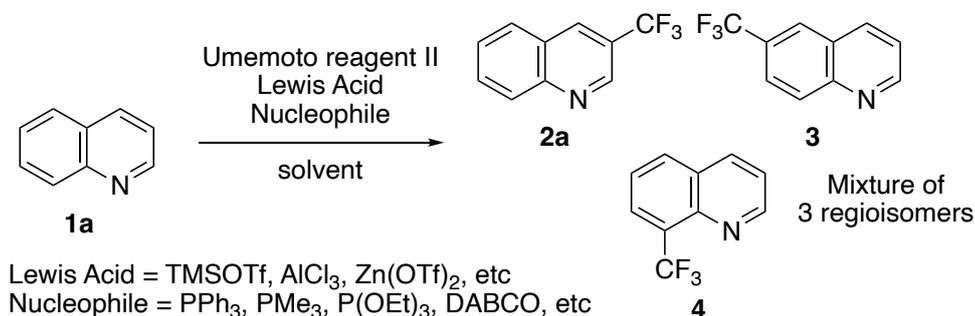


Scheme 3-8. Working hypothesis

### 3-3. 反応条件の最適化

#### 求核剤による脱芳香環化を経るトリフルオロメチル化

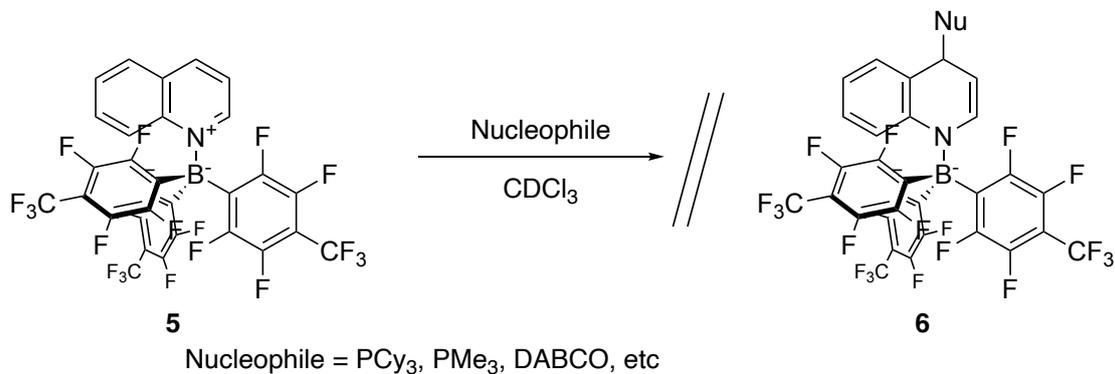
モデル基質としてキノリン (**1a**) を用い、種々の Lewis 酸、求核剤、溶媒、および求電子剤の検討を行った (Scheme 3-9)。Umemoto 試薬 II を求電子的トリフルオロメチル化剤として用いた場合、キノリン (**1a**) に対しトリフルオロメチル化が進行した生成物 **2a**, **3**, **4** の生成が確認できた。しかしながら、選択性が発現しなかったことから、脱芳香環化は進行せず、Umemoto 試薬 II との芳香族求電子置換反応が進行したことが示唆された。ピリジン誘導体は  $\text{Tf}_2\text{O}$  で求電子的に活性化するとホスフィン等の求核剤と反応することが知られているが<sup>9</sup>、 $\text{TMSOTf}$  や  $\text{AlCl}_3$  などのいくつかの Lewis 酸では求核剤と反応しなかったことから、強力な酸でピリジン環を活性化しないと求核剤と反応しないことが示唆された。



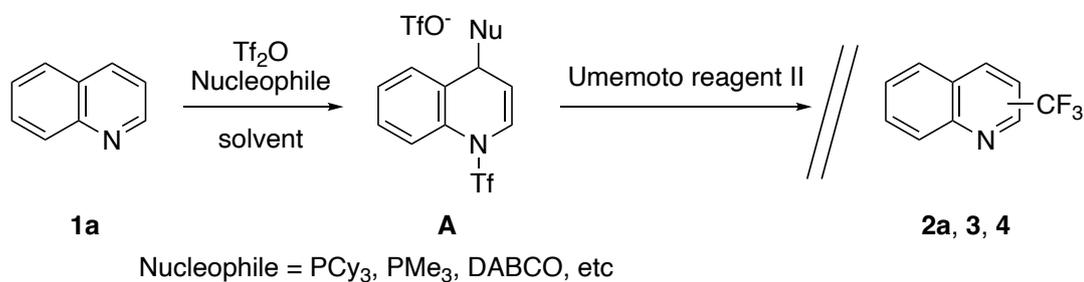
Scheme 3-9. Preliminary results

続いて、化学量論量の活性化剤を用いた脱芳香環化の進行を確認した後に、種々の求電子剤を作用させる検討を行った。所属研究室で開発したキノリン- $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_4\text{-4-CF}_3)_3$  錯体 (**5**) を基質として用い、求核剤として  $\text{PCy}_3$  や  $\text{PMe}_3$ 、DABCO をはじめとする種々のホスフィンやアミンの検討を行ったが、2位、4位ともに求核剤の付加は確認できなかった (Scheme 3-10a)。また、活性化剤として  $\text{Tf}_2\text{O}$  を用いた場合、脱芳香環化は進行するものの、中間体として生成するエナミン **A** の求核性が低いためか、目的の反応は進行しなかった (Scheme 3-10b)。

a) Activation by  $\text{BAr}_3$

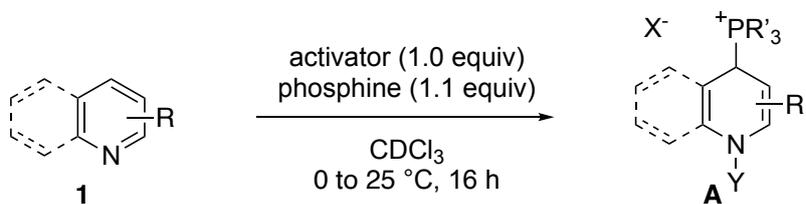


b) Activation by  $\text{Tf}_2\text{O}$



**Scheme 3-10.** Electrophilic activation of quinoline (**1a**) using  $\text{BAr}_3$  or  $\text{Tf}_2\text{O}$

続いてクロロギ酸エステルを活性化剤として用い、種々の求核剤との反応による脱芳香環化の検討を行った (**Table 3-1**)。基質としてピリジン (**1b**) や 3-フェニルピリジン (**1c**) を用いると、良好な収率でアルキルホスフィンによる脱芳香環化が進行した (**entries 1 and 2**)。一方で、2-フェニルピリジン (**1d**) やキノリン (**1a**) を用いた場合、 $\text{PMe}_3$  や  $\text{P}^n\text{Bu}_3$  を求核剤として用いても、脱芳香環化された生成物の生成は確認できなかった (**entries 3-6**)。これらの結果から、ピリジン環の脱芳香環化は窒素周りの立体環境に大きく左右されることが示唆された。また、活性化剤としてより求電子性の高い  $\text{ClCO}_2\text{Ph}$ 、求核剤として比較的立体的に小さな  $\text{P}(\text{OEt})_3$  を用いることで、キノリン (**1a**) でも反応が進行し、脱芳香環化した生成物を与えた (**entry 7**)。

**Table 3-1.** Dearomatization using chloroformate

entry	substrate	phosphine	activator	yield (%)
1	pyridine ( <b>1b</b> )	$\text{P}^n\text{Bu}_3$	$\text{ClCO}_2\text{Et}$	79
2	3-phenylpyridine ( <b>1c</b> )	$\text{PMe}_3$	$\text{ClCO}_2\text{Et}$	75
3	2-phenylpyridine ( <b>1d</b> )	$\text{P}^n\text{Bu}_3$	$\text{ClCO}_2\text{Et}$	-
4	2-phenylpyridine ( <b>1d</b> )	$\text{PMe}_3$	$\text{ClCO}_2\text{Et}$	-
5	quinoline ( <b>1a</b> )	$\text{PMe}_3$	$\text{ClCO}_2\text{Et}$	-
6	quinoline ( <b>1a</b> )	$\text{PMe}_3$	$\text{ClCO}_2\text{Ph}$	-
7	quinoline ( <b>1a</b> )	$\text{P(OEt)}_3$	$\text{ClCO}_2\text{Ph}$	93

## フッ素官能基化の検討

3-フェニルピリジン (**1c**) をモデル基質として用い、DCM 中、ClCO<sub>2</sub>Et と PMe<sub>3</sub> で脱芳香環化を行った後に種々の求電子剤との反応を行った (Table 3-2)。トリフルオロメチル化のみならず、フッ素化も検討したが、所望する生成物の生成は痕跡量にとどまった。これは生成するエナミド中間体の求核性が低く、フッ素官能基化剤が酸化剤としても機能しうることから、フッ素官能基化剤から中間体 **A** への電子移動を介して分解が起こっていることが原因と考えられる。

**Table 3-2.** The reaction of 3-phenyl pyridine (**1c**) with several electrophiles

The reaction scheme shows 3-phenylpyridine (**1c**) reacting with ClCO<sub>2</sub>Et (1.0 equiv) and PMe<sub>3</sub> (1.1 equiv) in DCM at 0 to 25 °C for 16 h to form intermediate **A**, which is an enamide with a trimethylphosphonium counterion (Cl<sup>-</sup> +PMe<sub>3</sub><sup>+</sup>). Intermediate **A** then reacts with an electrophile (1.0 equiv) at 25 °C for 16 h, followed by treatment with *t*-BuOK, to yield product **2**.

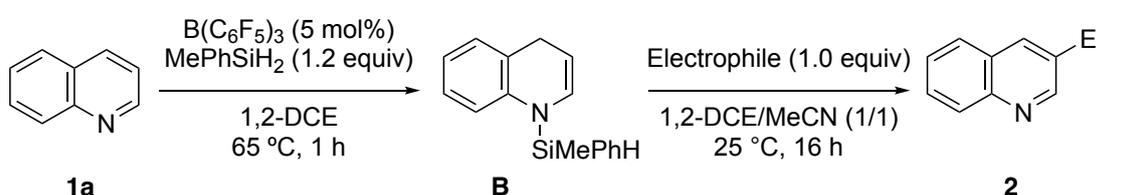
entry	electrophile	yield (%)
1	Togni reagent I	trace
2	Togni reagent II	trace
3	Umemoto reagent II	trace
4	NFSI	-
5	selectfluor <sup>TM</sup>	-

## ヒドロシラン還元による脱芳香環化を経るトリフルオロメチル化

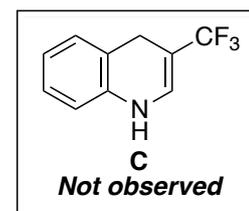
ヒドロシリル化によって生成する *N*-シリルエナミンの電子豊富さに注目し、いくつかの求電子剤との反応について検討した (Table 3-3)。B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> 触媒存在下、キノリン (**1a**) に対し MePhSiH<sub>2</sub> を作用させることにより脱芳香環化を行い、引き続き種々の求電子剤との反応をおこなった。求電子剤として Togni 試薬 I を用いた際に、収率 30% で目的の 3-トリフルオロメチルキノリン (**2a**) が単一の生成物として得られることを見出した (entry 1)。その際に 3 位にトリフルオロメチル基の導入されたエナミン中間体 **C** は観測されず 3-トリフルオロメチルキノリンの生成のみが観測されたことから、Togni 試薬 I が酸化剤としても機能し

ていることが示唆された。またトリフルオロメチル化剤として Togni 試薬 II や Umemoto 試薬 II、フッ素化剤として NFSI や selectfluor™ を求電子剤として用いると、目的生成物の生成はほとんど観測されなかった (**entries 2-5**)。これらの反応性の違いは後ほど、考察する。

**Table 3-3.** Activation of pyridine ring by hydrosilylation and successive treatment with electrophile

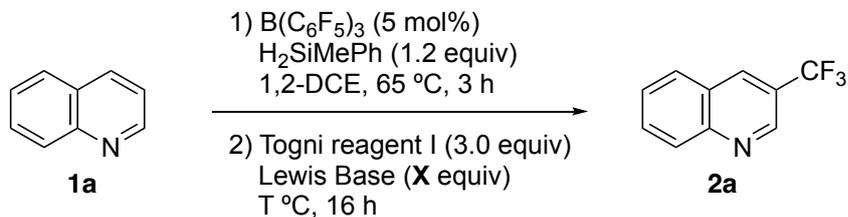


entry	Electrophile	yield (%)
1	Togni reagent I	30
2	Togni reagent II	trace
3	Umemoto reagent II	-
4	NFSI	-
5	selectfluor™	-



### Lewis 塩基および反応温度の検討

*N*-シリルエナミンの求核性の向上を期待し、種々の Lewis 塩基および反応温度の検討を行った (**Table 3-4**)。種々の Lewis 塩基を検討した結果、DMPU が最適であることがわかった (**entry 7**)。フッ素アニオンのようにシリル基と強く相互作用する塩基を用いると収率の低下が見られた (**entries 2 and 3**)。これは、目的とするトリフルオロメチル化反応が進行する前に *N*-シリルエナミン中間体が分解したためだと考えている。また、反応温度を  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  に下げると収率の向上が見られ、DMPU を 1.2 当量用いた際に最も良い収率でトリフルオロメチル化生成物 **2a** が得られた (**entry 8**)。Lewis 塩基により活性化を受けた *N*-シリルエナミンが  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  では徐々に分解しており、反応温度を下げることで *N*-シリルエナミンの分解を抑制できたためと考えている。

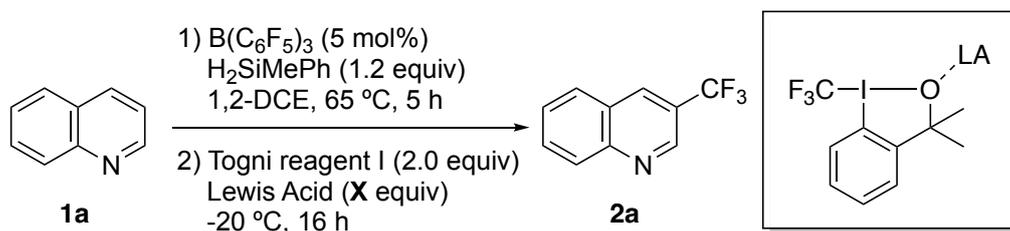
**Table 3-4.** Screening of several Lewis base and temperature

entry	Lewis Base		T (°C)	yield (%)
	Lewis base	<b>X</b> (equiv)		
1	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	1.0	25	27
2	CsF	1.0	25	17
3	TBAT	1.0	25	trace
4	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$	1.0	25	29
5	$\text{PPh}_3$	1.0	25	33
6	$\text{PCy}_3$	1.0	25	3
7	DMPU	1.0	25	44
8	DMPU	1.2	-20	54
9	DMPU	0.5	-20	48
10	DMPU	2.0	-20	45

### Lewis 酸の検討

続いて Togni 試薬 I の反応性の向上を期待し、種々の Lewis 酸の検討を行った (Table 3-5)。一般的に Togni 試薬 I の活性化にはさまざまな Lewis 酸が用いられるが、中でも銅塩による活性化の報告例が多い<sup>10</sup>。本反応系でも同様の効果が見られ、一価および二価の銅塩が比較的良い収率で生成物 **2a** を与えることがわかり、中でも  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  が最も良い結果を与えた (entries 6-11)。しかしながら、DMPU を用いた際と比較すると僅かながらではあるが収率が低下した。また、 $\text{CuCl}$  と DMPU を同時に添加しても収率の向上は見られなかった (entry 7)。

**Table 3-5.** Screening of several Lewis acids



entry	Lewis Acid	X equiv	yield (%)
1	none		45
2	TMSOTf	0.2	35
3	$\text{FeCl}_2$	0.2	42
4	$\text{ZnCl}_2$	0.2	44
5	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	0.2	37
6	$\text{CuCl}$	0.2	46
7*	$\text{CuCl}$	0.2	53
8	$\text{CuBr}$	0.2	45
9	$\text{CuI}$	0.2	45
10	$\text{CuCl}_2$	0.2	40
11	$\text{Cu}(\text{OH})_2$	0.2	50
12	$\text{Cu}(\text{OH})_2$	1.0	30

\* With 1.2 equivalent of DMPU

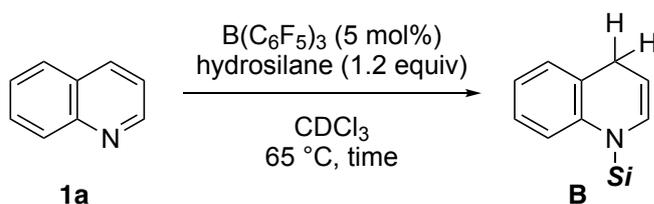
### ヒドロシランの検討

様々なヒドロシランの検討を行った (Table 3-6a)。MePhSiH<sub>2</sub>を用いると5時間でヒドロシリル化反応が完了するのに対し (entry 1)、Me<sub>2</sub>PhSiHでは反応が完結するのに16時間必要であった (entries 2 and 3)。シリル基上が立体的に混み合っているPh<sub>2</sub>SiH<sub>2</sub>やEt<sub>3</sub>SiHの反応ではヒドロシリル化反応はほとんど進行しなかったことから、ピリジン環の窒素原子のヒドロシランに対する求核攻撃における立体障害の影響が大きいことが示唆された (entries 6 and 9)。一方で立体的に比較的空いているEt<sub>2</sub>SiH<sub>2</sub>を用いてヒドロシリル化を行った場合、ヒドロシリル化反応が2度進行した中間体との混合物を与えた (entry 8)。効率よく1,4-還元が進行したMePhSiH<sub>2</sub>とMe<sub>2</sub>PhSiHに対し、Togni試薬Iを作用させたところ、どちらの反応においても目的とする3位がトリフルオロメチル化された

生成物 **2a** が収率 53% で得られたことから、少なくともこれら 2 つのシリル基のケイ素上の置換基はトリフルオロメチル化にほとんど影響を及ぼさないことが分かった (**entry 3-6b**)。

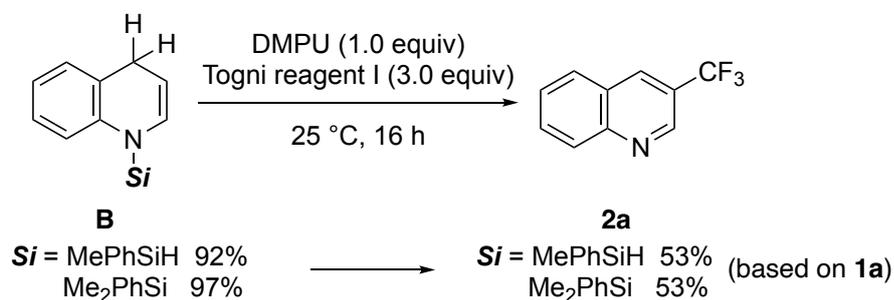
**Table 3-6.** Screening of hydrosilanes in hydrosilylation and successive trifluoromethylation

a) Hydrosilylation step



entry	hydrosilane	time (h)	yield (%)
1	MePhSiH <sub>2</sub>	5	92
2	Me <sub>2</sub> PhSiH	5	66
3	Me <sub>2</sub> PhSiH	16	97
4	PhSiH <sub>3</sub>	5	47
5	PhSiH <sub>3</sub>	16	29
6	Ph <sub>2</sub> SiH <sub>2</sub>	16	29
7	Ph <sub>3</sub> SiH	16	trace
8	Et <sub>2</sub> SiH <sub>2</sub>	16	cm
9	Et <sub>3</sub> SiH	16	NR

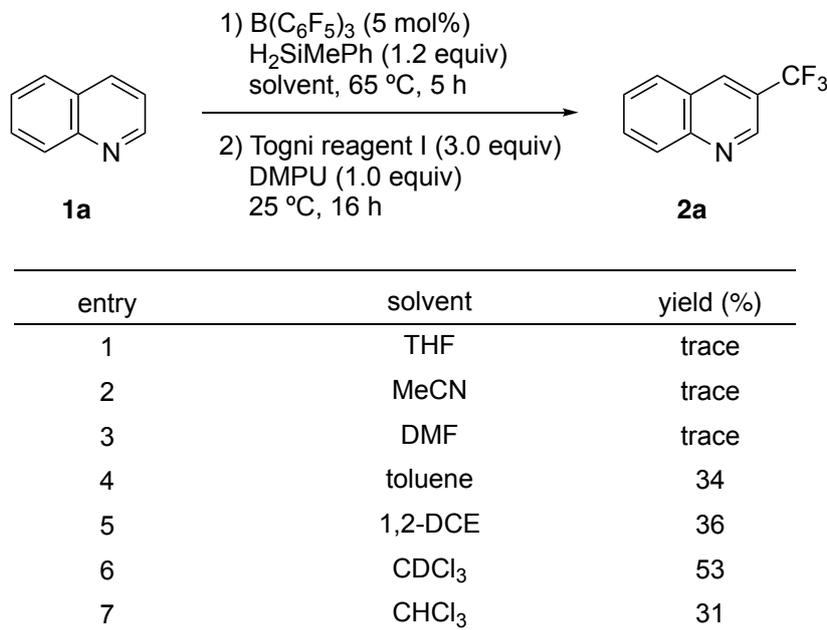
b) Trifluoromethylation step



## 溶媒の検討

収率の向上を目的とし、溶媒の検討を行った (Table 3-7)。THF や MeCN、DMF のような配位性溶媒中で反応を行うと反応が全く進行しなかった(entries 1-3)。これらの結果は、溶媒の配位により  $B(C_6F_5)_3$  の反応性が大きく低下しているためだと考えた。そこで、非配位性の溶媒について検討することにした(entries 4-7)。非配位性溶媒の中でもハロゲン系の溶媒で反応が良好に進行した (entries 5-7)。これは、Togni 試薬 I のハロゲン系溶媒に対する溶解性の高さによるものと考えられる。興味深いことに、 $CDCl_3$  中で反応を行うと収率 53%で目的生成物を与えたのに対し、 $CHCl_3$  中で反応を行うと大幅な収率の低下が見られた (entries 6 and 7)。この結果は、 $CDCl_3$  に比べて  $CHCl_3$  は僅かに酸性度が高いため、Togni 試薬の分解が促進されたことに起因するものと考えている。以上の結果から、1,2-DCE を最適溶媒とした。

Table 3-7. Screening of several solvents



### Togni 試薬 I を限定反応物質とする条件検討

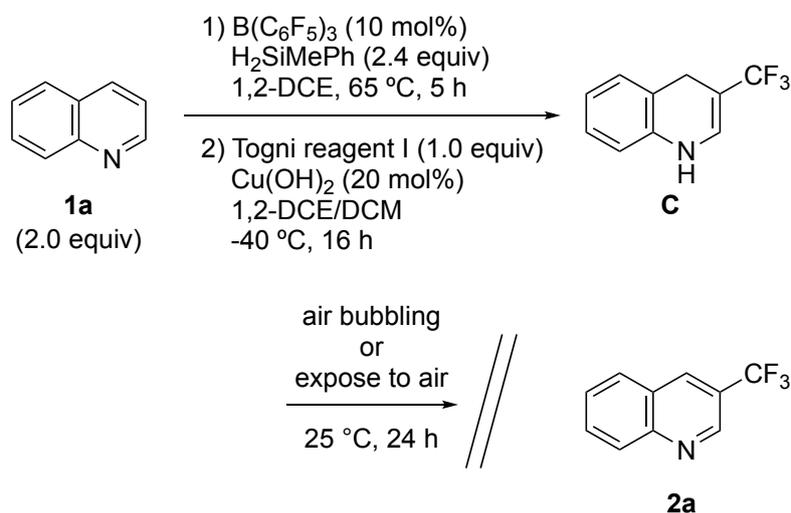
反応系中で *N*-シリルエナミンが分解すること、もしくは Togni 試薬 I が酸化剤として機能していることが収率の低下につながっていると考えた。そこで Togni 試薬 I を限定反応物質とし、キノリン (**1a**) を過剰量用いて検討を行った (Table 3-8)。その結果、**1a** が過剰量になるにつれてトリフルオロメチル化されたのちに再芳香化された **2a** の生成が減少し、トリフルオロメチル化されたエナミン中間体 **C** の収率が増加していく傾向が見られた。**1a** が 2 当量の時に **2a** と中間体 **C** の合計収率が最も高くなった (entries 1-3)。さらにキノリン、ヒドロシランの当量を増やしても収率の向上は見られなかった (entries 4-6)。残存するヒドロシランが Togni 試薬 I と反応する可能性を考慮し、ヒドロシランに対してキノリンを過剰量用いる条件で行ったところ、更なる収率の向上が見られた (entry 7)。

Table 3-8. Screening of reaction conditions using Togni reagent I as limiting reagent

entry	<b>1a</b> X equiv	B(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> Y mol%	MePhSiH <sub>2</sub> Z equiv	yield (%)	
				<b>2a</b>	<b>C</b>
1	1.0	5	1.2	51	10
2	1.5	7.5	1.8	24	29
3	2.0	10	2.4	15	51
4	3.0	15	3.6	2	64
5	4.0	20	4.8	6	61
6	5.0	25	6.0	6	53
7	2.5	10	2.0	28	43

## 再芳香環化の検討

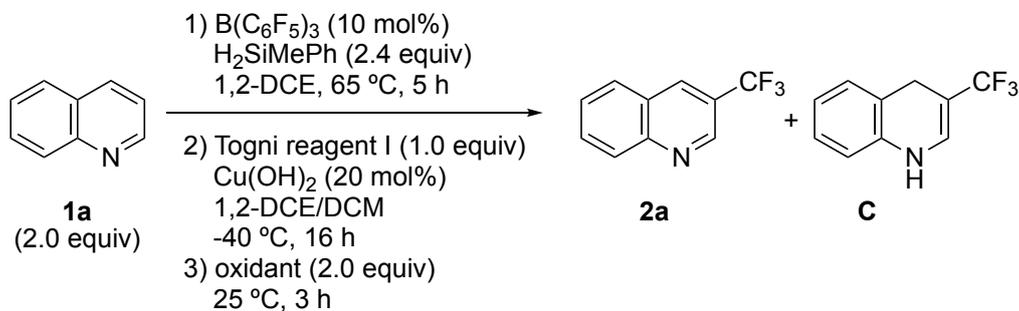
中間体 **C** から芳香族性を回復させて目的生成物 **2a** を収率よく得るため、酸化剤の検討を行った。ジヒドロキノリンは空気中で酸化を受けキノリンとなることが知られているため<sup>11</sup>、まずは空気酸化の検討を行った (Scheme 3-11)。空気のバブリングによる空気酸化を図ったが、目的生成物 **2a** が揮発したためか、**2a** は得られなかった。次に溶媒を留去したのちに、空気に晒すことで酸化を図ったが、中間体 **C** の再芳香環化はほとんど観測されなかった。これらの実験結果より、空気による酸化は困難であると判断した。



Scheme 3-11. Rearomatization of intermediate **C** by air

そこで、酸化剤について検討した (Table 3-9)。酸化剤として  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  を用いたところ、酸化力が弱いためか中間体 **C** が残存した (entry 2)。そこで、より酸化力の強い  $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$  を酸化剤として用いると、中間体 **C** の酸化が完全に進行し、**1a** が良好な収率で得られた (entry 3)。さらに、酸化剤を DDQ とすることで、わずかではあるが収率の向上が見られた (entry 4)。

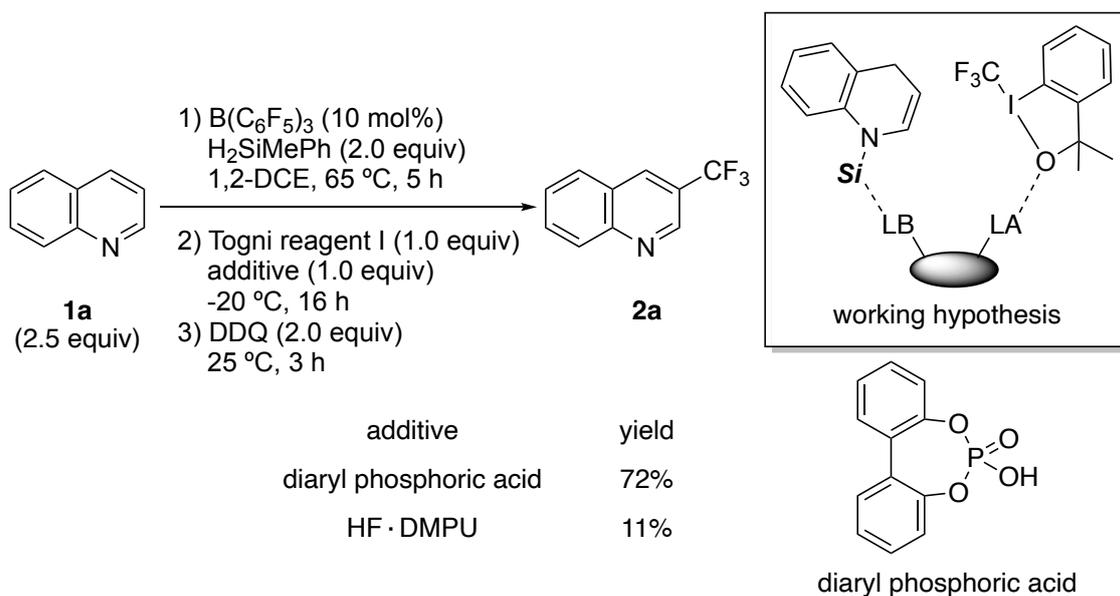
**Table 3-9.** Rearomatization of intermediate **C** by oxidant



entry	oxidant	yield (%)	
		<b>2a</b>	<b>C</b>
1	none	15	51
2	PhI(OAc) <sub>2</sub>	48	7
3	PhI(O <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	61	0
4	DDQ	63	0

### 添加剤の再検討

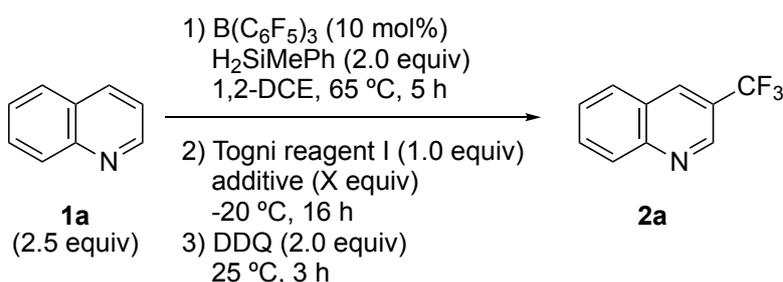
本反応系において、Lewis 酸および Lewis 塩基による Togni 試薬 I と中間体 **C** のそれぞれの活性化が期待でき、実際にさまざまな Lewis 酸、塩基が反応効率に影響を与えていることから (Tables 3-4 and 3-5)、リン酸のように Brønsted 酸と Lewis 塩基として機能し得る二官能性の添加剤が本反応に対して効率的に機能すると考えた (Scheme 3-12)。ジアリールリン酸を添加した際、収率 72% で目的物を与えた。同様に HF も Togni 試薬 I と中間体 **C** のシリル基の双方を活性化しうると考え添加したが、*N*-シリルエナミンの分解が観測され、**2a** の生成は低収率にとどまった。



**Scheme 3-12.** The effect of bifunctional additive

Togni 試薬 I を限定反応物質として用いた際に、添加剤を改めて検討した (Table 3-10)。DMPU やジアリールリン酸、 $\text{Cu}(\text{OH})_2$  を添加しても収率の向上にはつながらず (entries 2-4)、添加剤を用いない条件下で最も高い収率で **2a** が得られた (entry 1)。

**Table 3-10.** The effect of several additives to reactions using Togni reagent I as limiting reagent

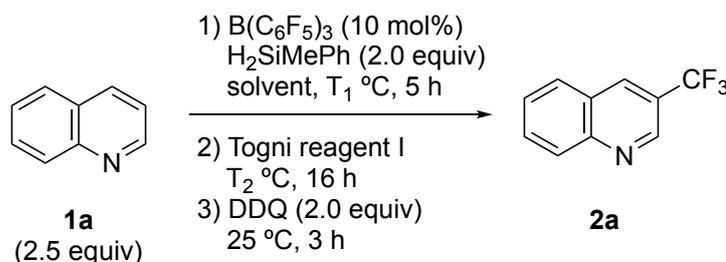


entry	additive	X equiv	yield (%)
1	none		73
2	DMPU	1.0	66
3	biaryl phosphoric acid	1.0	72
4	$\text{Cu}(\text{OH})_2$	0.20	70

### 溶媒と反応温度の検討

溶媒と反応温度の検討を行った (Table 3-11)。溶媒の違いによる収率の傾向はキノリンを限定反応物質として用いた際とほとんど変わらず、1,2-DCE を用いた際に最も良い収率を与えた (entry 3)。一方で、Togni 試薬を作用させる際の反応温度は 0 °C 以下に冷却することが重要であり、室温下作用させると収率の低下が見られた (entries 3-5)。この収率の低下は、発熱による Togni 試薬 I の分解によるものと推察される。実際に、室温下で Togni 試薬 I と *N*-シリルエナミンを混合した際、発熱が観測されている。

Table 3-11. Screening of several solvents and temperature



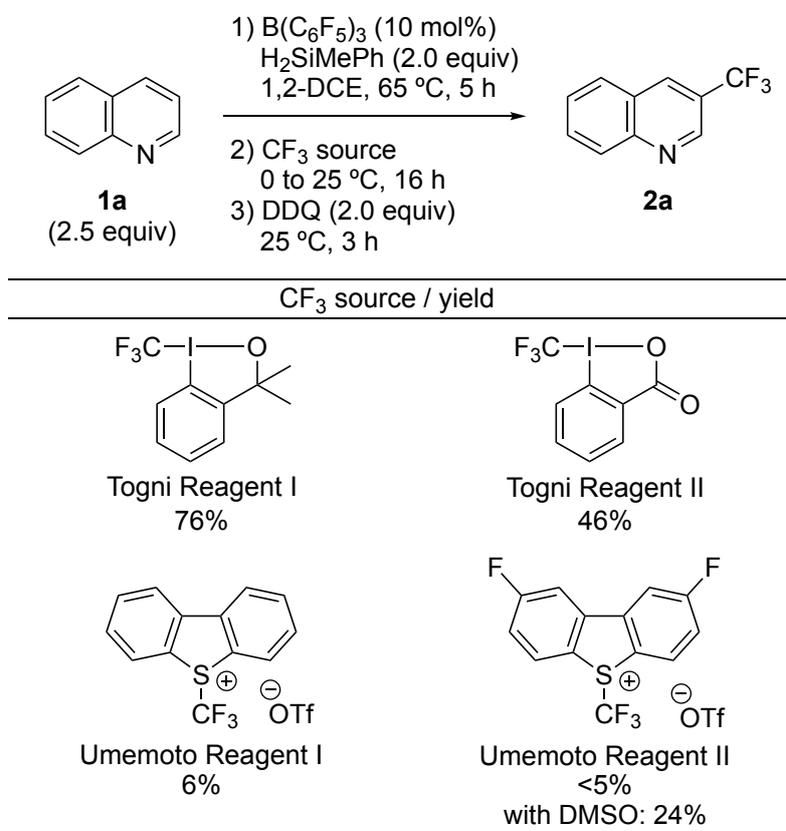
entry	solvent	$T_1$ (°C)	$T_2$ (°C)	yield (%)
1	$CHCl_3$	65	0 to 25	59
2	toluene	110	0 to 25	40
3	1,2-DCE	65	0 to 25	76
4	1,2-DCE	65	25	67
5	1,2-DCE	65	-20	73

### トリフルオロメチル化剤の検討

収率の向上を目指し、トリフルオロメチル化剤の検討を行った (Table 3-12)。より求電子性が高い Togni 試薬 II を用いて反応を行うと収率の低下が見られた。また、Umemoto 試薬 I および II を用いた際に大幅な収率の低下が見られた。Umemoto 試薬の 1,2-DCE に対する溶解性の低さを鑑みて、溶解度の向上のために DMSO を添加し反応を行ったところ収率の向上が見られたが、Togni 試薬と

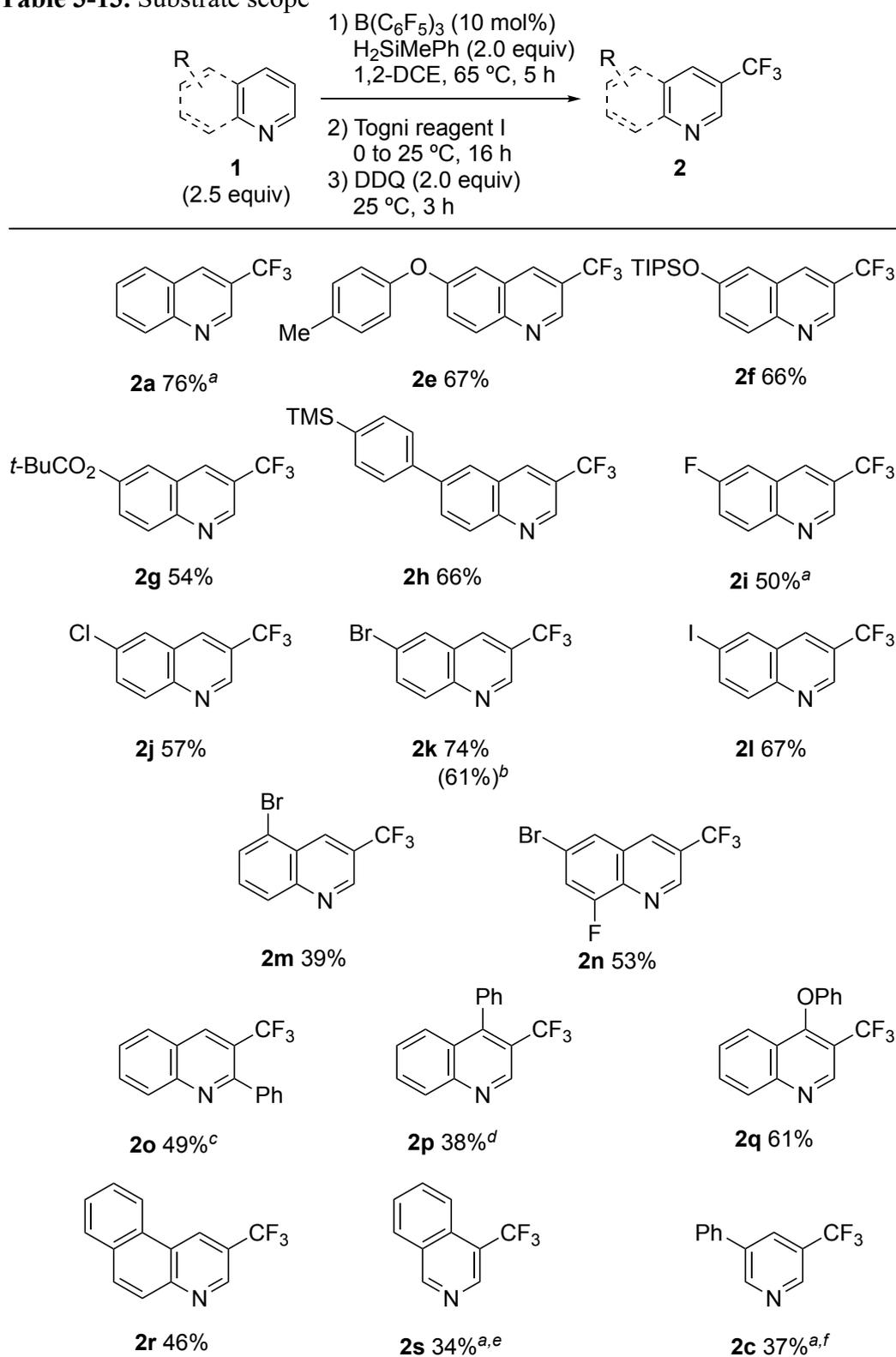
比較し低収率にとどまった。これらの結果は Togni 試薬 I が他のトリフルオロメチル化剤と比較して 1,2-DCE に対する溶解性に優れているという点に加え、副生する Togni 試薬 I 由来のアルコキシド酸素の方が Togni 試薬 II から生じるカルボキシレート酸素よりも高い求核性を有することから、速度論的な安定性の違いにより、Togni 試薬 I が最も収率よく機能したと推察している。

**Table 3-12.** Screening of trifluoromethyl sources



### 3-4. 基質適用範囲の検討

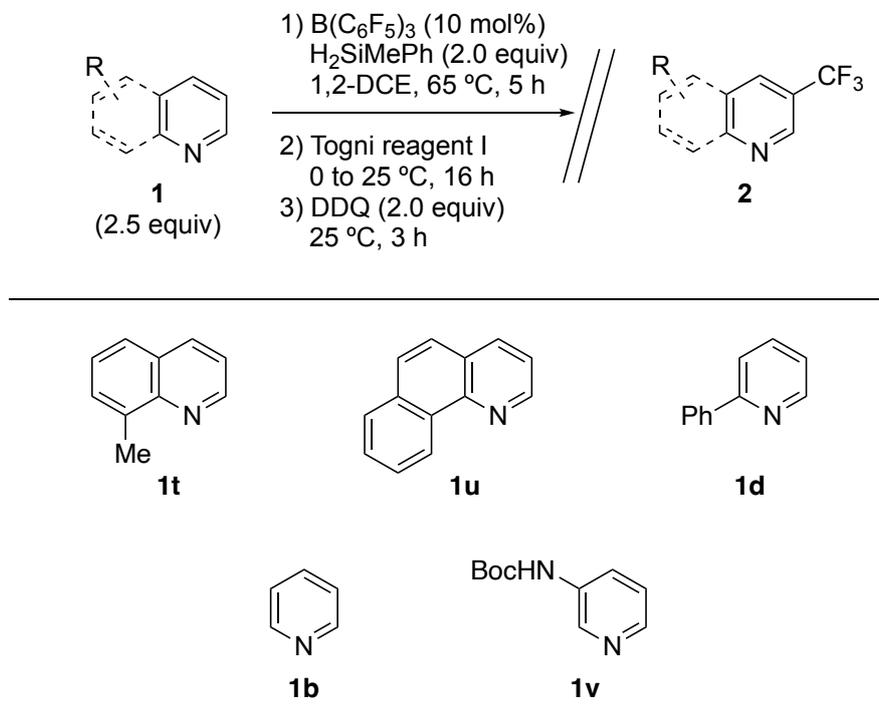
最適化した反応条件を用い、基質適用範囲の検討を行った (Table 3-13)。アリアルエーテルやシリルエーテル、エステルやシリル基などを有する基質 **1e-1h** では、それらの官能基を損なうことなくキノリンの3位がトリフルオロメチル化された生成物が得られた。ハロゲンやヨウ素などを有する基質 **1i-1l** も変換可能であり、ヨウ素など損なわれやすい原子を保持したまま反応が進行した。ヒドロシリル化やトリフルオロメチル化の際に立体障害による反応の阻害が懸念される5位に臭素原子や8位にフッ素原子、2位にフェニル基を有する基質 **1m-1o** にも適用可能であった。また、4位に置換基を有する基質 **1p, 1q** にも適用可能であり、中程度から良好な収率で対応する生成物 **2p, 2q** を与えた。キノリン骨格のみならずベンゾキノリン (**1r**) やイソキノリン (**1s**) への位置選択的なトリフルオロメチル基の導入も可能であった。3-フェニルピリジン (**1c**) の反応ではトリフルオロメチル化を0から25℃で行うと生成物を与えなかったが、-20℃まで冷却して Togni 試薬 I を作用させると対応する生成物 **2c** が収率 37% で得られた。これはキノリン環を有する基質より脱芳香環化した後の *N*-シリルエナミンが不安定であり、0℃では Togni 試薬 I との反応により分解してしまったためと推察される。

**Table 3-13. Substrate scope**

<sup>a</sup><sup>19</sup>F NMR yield. <sup>b</sup>A 1 mmol scale. <sup>c</sup>Hydrosilylation at 25 °C for 24 h. <sup>d</sup>Hydrosilylation at 50 °C for 7 h. <sup>e</sup> $\text{CHCl}_3$  instead of 1,2-DCE, with hydrosilylation at 110 °C for 24 h. <sup>f</sup> $\text{H}_2\text{SiMePh}$  (2.5 equiv), compound **1b** (2.0 equiv), 85 °C, and 40 h; Togni reagent I (1.0 equiv), -20 °C, and 16 h.

一方で、8-メチルキノリン (**1t**) やその位置でベンゼン環が縮環したベンゾキノリン (**1u**) および 2-フェニルピリジン (**1d**)の反応では目的生成物 **2t**, **2u** および **2d** が生成しなかった (Table 3-14)。これらの反応を CDCl<sub>3</sub> 中、<sup>1</sup>H NMR で追跡したところ、ピリジン環のヒドロシリル化が進行していないことが分かった。これは、立体障害によりピリジン環の窒素原子が、Lewis 酸によって活性化されたヒドロシランに対する求核攻撃が不利になったためと推察された。一方で、無置換のピリジン **1b** や 3 位に Boc で保護されたアミノ基を有した基質 **1v** に対して反応を行うと、ヒドロシリル化は進行するものの、トリフルオロメチル化反応の段階で複雑な混合物を与えた。その原因として、中間体として生成する *N*-シリルエナミンの安定性がキノリン誘導体と比較して悪く、Togni 試薬 I を作用させた際にトリフルオロメチル化より酸化が優先して進行してしまったことが原因と考えられる。

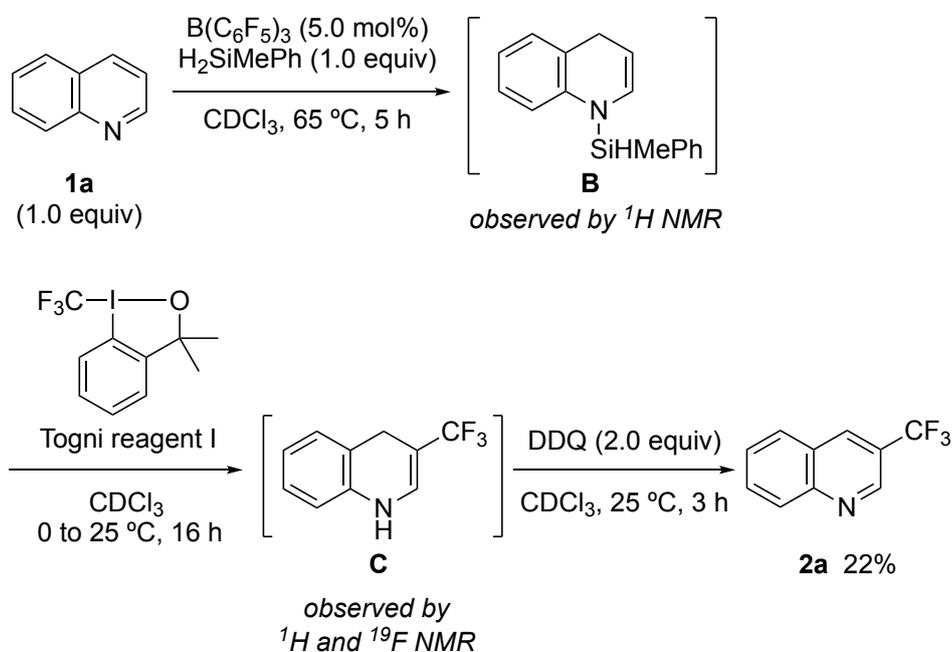
**Table 3-14.** Unsuitable substrates under the optimized reaction conditions



### 3-5. 反応機構に関する検討

#### NMR 実験

反応機構を解明するために  $\text{CDCl}_3$  中反応の追跡を行った(Scheme 3-13)。その結果、ヒドロシリル化された *N*-シリルエナミン **B** およびトリフルオロメチル化されたエナミン **C** が  $^1\text{H}$  NMR および  $^{19}\text{F}$  NMR にて観測された (Figures 3-1 and 3-2)。さらに得られた中間体 **C** に対し DDQ により酸化を行うことで、所望する 3-トリフルオロメチルキノリン (**2a**) が単一の生成物として生成することを確認した。



**Scheme 3-13.** Tracing of hydrosilylation and successive trifluoromethylation by  $^1\text{H}$  and  $^{19}\text{F}$  NMR

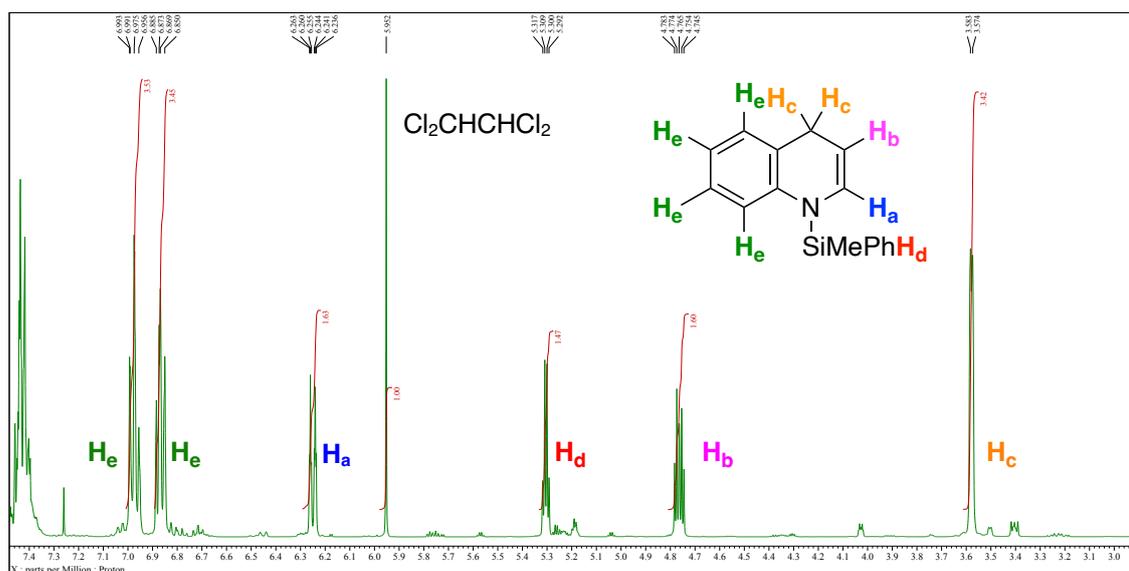


Figure 3-1. Hydrosilylation of quinoline(1a) was monitored by  $^1\text{H}$  NMR spectra ( $\text{CHCl}_3$ )

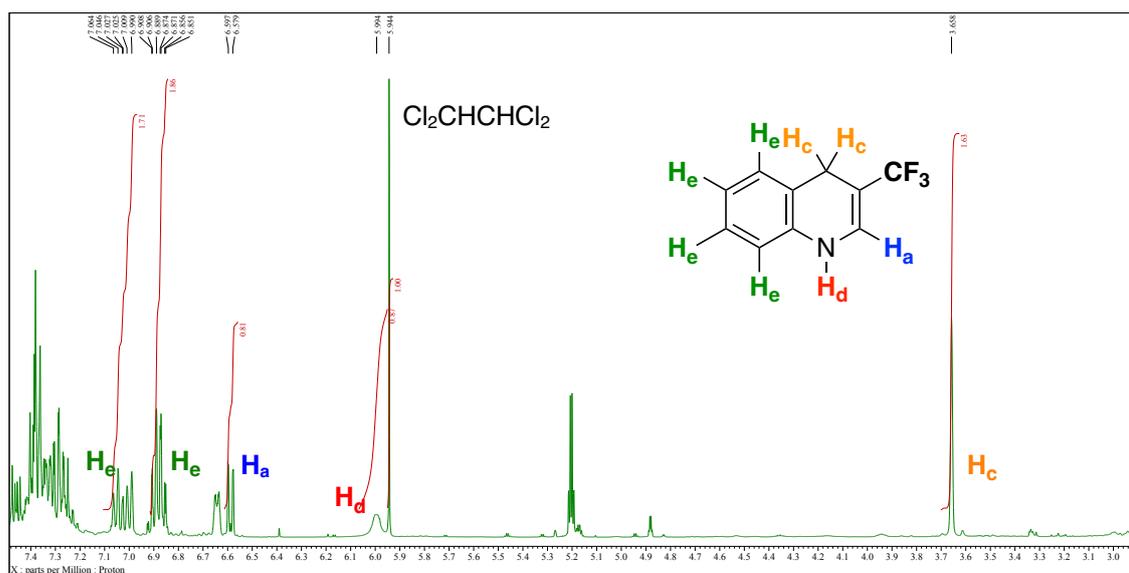
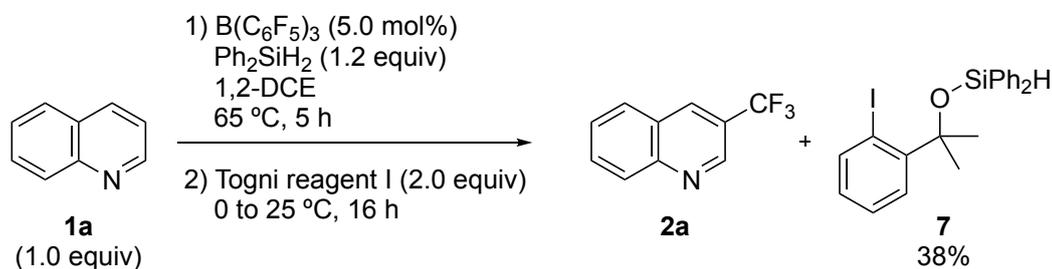


Figure 3-2. Trifluoromethylation of *N*-silyl enamine (**B**) was monitored by  $^1\text{H}$  NMR spectra ( $\text{CHCl}_3$ )

### 副生成物の単離

副生が予想されるシリルエーテルの単離を試みた (Scheme 3-14)。ヒドロシランとして  $\text{MePhSiH}_2$  を用いると生成するシリルエーテルが精製中に加水分解を受けることが予想されたため、より安定なシリルエーテルが生成することが

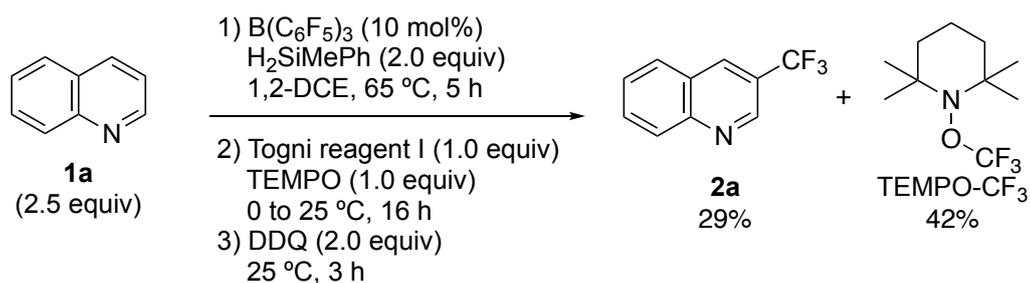
予想される  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$  を用いた。その結果、38%の単離収率で目的のシリルエーテル **7** を得た。



**Scheme 3-14.** Isolation of silyl ether **7**

### ラジカル捕捉実験

ラジカル捕捉剤による検討を行った (**Scheme 3-15**)。本反応系にラジカル捕捉剤として TEMPO を添加して反応を行った。その結果、3-トリフルオロメチルキノリン (**2a**) の収率が大幅に低下し、TEMPO の酸素上でトリフルオロメチルラジカルが捕捉された生成物 (TEMPO- $\text{CF}_3$ ) の生成が確認できた。また、Togni 試薬 I と TEMPO を溶媒中攪拌したところ、TEMPO- $\text{CF}_3$  の生成は確認できなかった。この結果から、本反応にトリフルオロメチルラジカルが関与している可能性が高いことが示唆された。

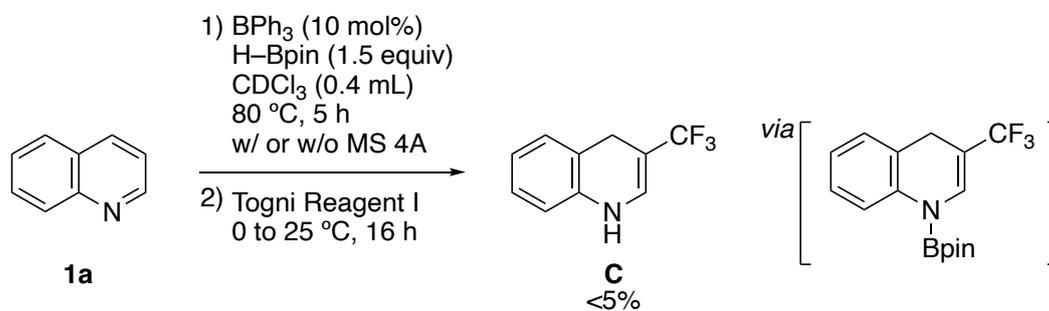


**Scheme 3-15.** Radical trapping experiment

### ヒドロホウ素化による活性化を経るトリフルオロメチル化

ヒドロシリル化によって生成する *N*-シリルエナミンの反応性を評価するため、ヒドロホウ素化によって生成する *N*-ボリルエナミンと Togni 試薬 I との反応をおこなった (**Scheme 3-16**)。キノリン (**1a**) の H-Bpin による 1,4-ヒドロホウ素

化は  $\text{BPh}_3$  によって触媒されることが知られている<sup>12</sup>。ヒドロホウ素化を行った後に Togni 試薬 I を作用させたところ、3 位でのトリフルオロメチル化反応はほとんど進行しなかったことから、ヒドロシリル化によって生成する *N*-シリルエナミンがトリフルオロメチル化に効率よく機能していることが示唆された。この反応性の違いは、*N*-ボリルエナミン中間体に比べ、*N*-シリルエナミン中間体の方が Togni 試薬 I との電子移動が進行しやすいことに起因するものと考えている。



**Scheme 3-16.** Reaction of **1a** via borylenamine

#### 4位置換キノリンの反応における反応中間体

ヒドロシリル化により 1,4-還元が進行しない、4位置換キノリン誘導体の反応中間体に興味をもち、反応の追跡を行った (Figure 3-3)。4-フェニルキノリン (1p) を基質として用い、CDCl<sub>3</sub> 中、<sup>1</sup>H NMR により反応を追跡した。1 時間でヒドロシラン還元を停止したところ、<sup>1</sup>H NMR にて原料の 4-フェニルキノリンと 1,2-還元により生じた中間体が観測された。

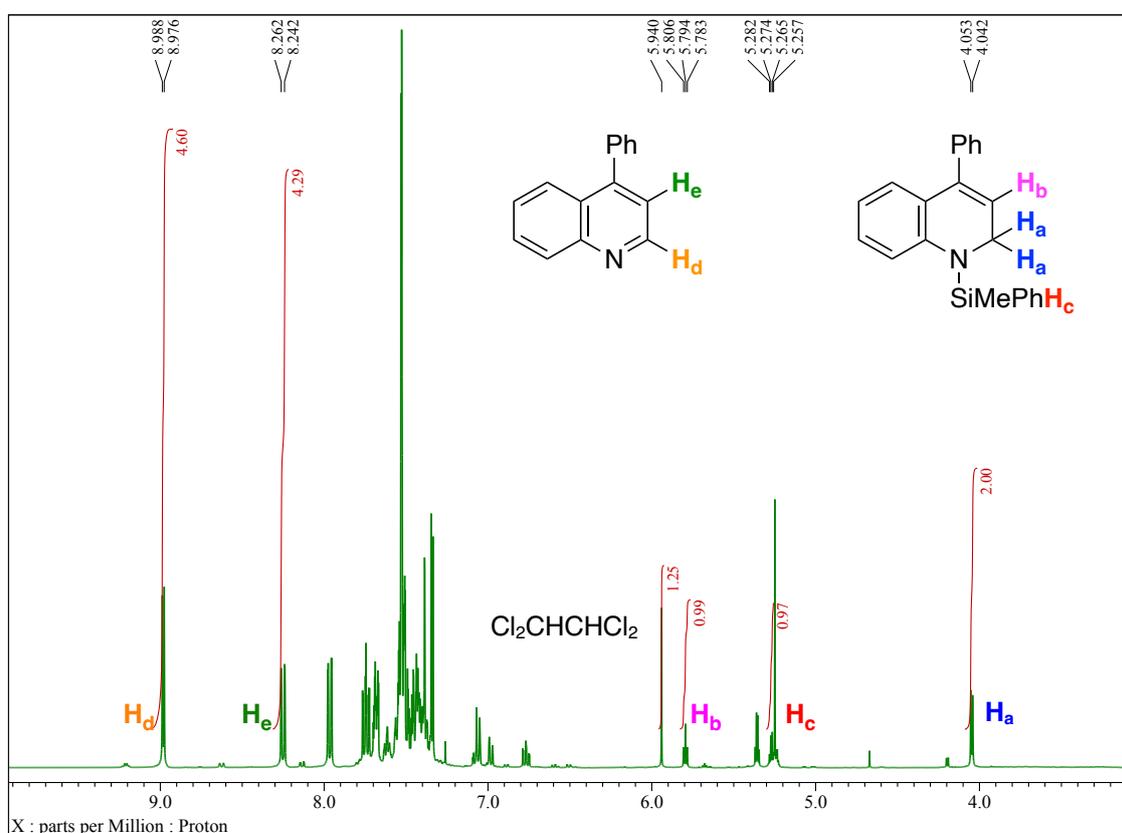
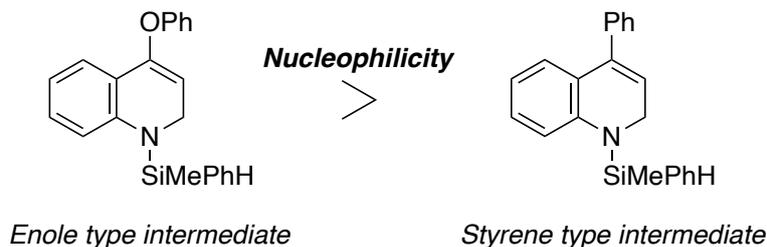


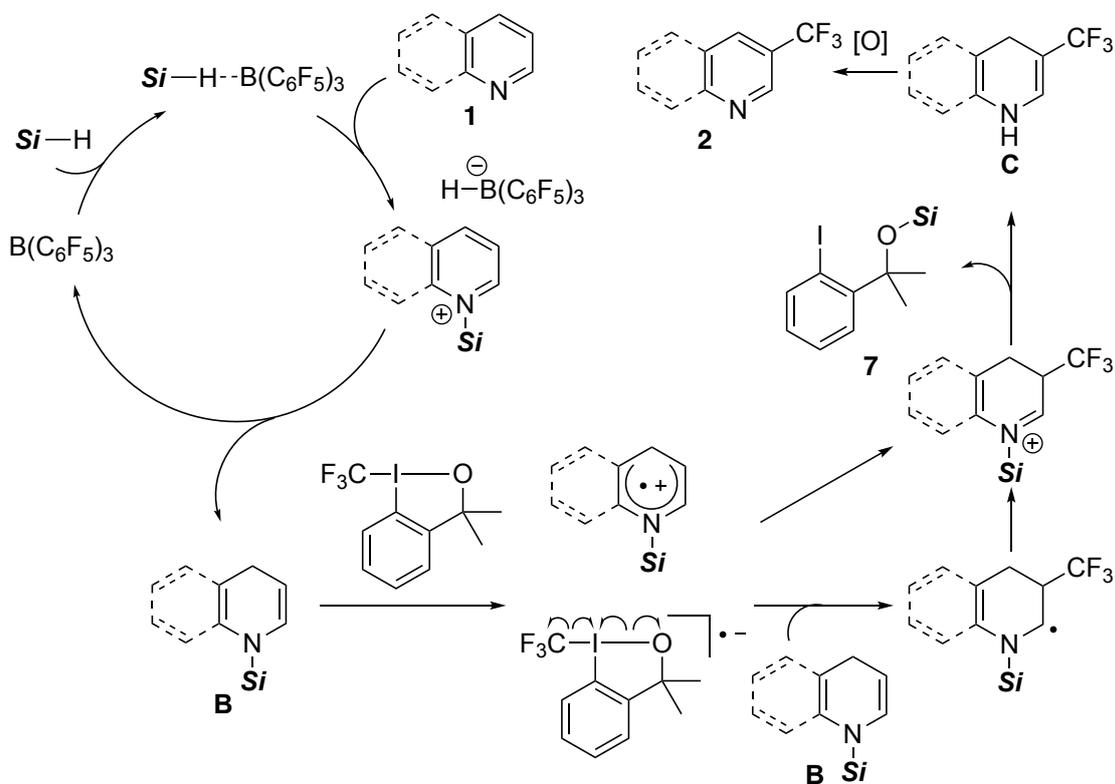
Figure 3-3. Tracing of hydrosilylation of 4-phenylquinoline (1p) by <sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>)

また、4-フェニルキノリン (1p) と 4-フェノキシキノリン (1q) での反応を比較した際、4-フェニルキノリン (スチレン型中間体) より電子豊富な 4-フェノキシキノリン (エノール型中間体) の方が効率よく反応したことから、1,4-還元体へは異性化せず、1,2-還元体から直接トリフルオロメチル化が進行したものと考えている (Figure 3-4)。



**Figure 3-4.** Comparison of nucleophilicity between enole and styrene type intermediate

以上の結果から推定反応機構を示す (Scheme 3-17)。 $B(C_6F_5)_3$ によりヒドロシランが活性化を受け、キノリン誘導体 **1** と反応し、*N*-シリルエナミン中間体 **B** が生成する。その後 Togni 試薬 I と 1 電子移動を介し 3 位にトリフルオロメチル化が進行し中間体 **C** が生成した後に、酸化剤により処理することによりピリジン環 3 位でトリフルオロメチル化が進行した生成物 **2** を与えるものと考えている。

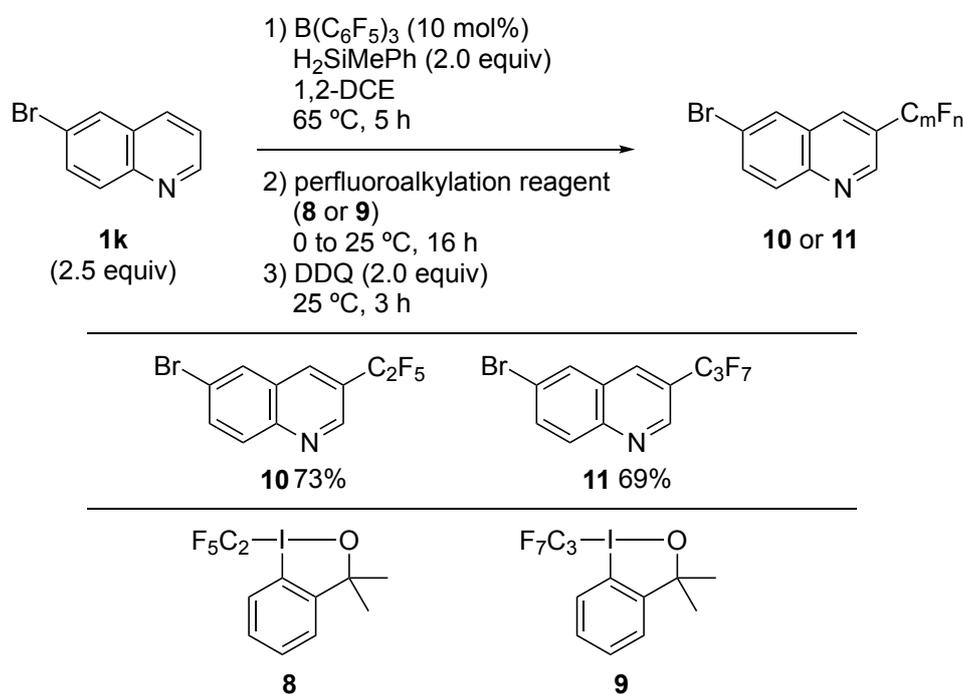


**Scheme 3-17.** Plausible reaction mechanism

### 3-6. 実用性を志向した検討

#### パーフルオロアルキル化への適用

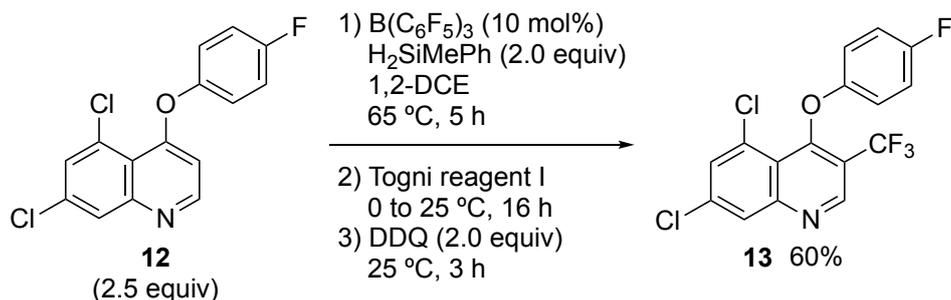
本反応に基づき、パーフルオロアルキル化反応について検討した (Scheme 3-18)。Togni 試薬 I と同様の骨格を有するペンタフルオロエチル化剤 **8** およびヘプタフルオロプロピル化剤 **9** を合成し、反応を行ったところ、良好な収率で対応するパーフルオロアルキル化生成物 **10** および **11** を与えた。



Scheme 3-18. Perfluoroalkylation of 6-bromoquinoline (**1k**)

#### 農薬分子の3位選択的トリフルオロメチル化

多官能性である農薬の変換を検討した (Scheme 3-19)。うどん粉病に対する殺虫剤として知られるキノキシフェン (**12**) に対し本手法を適用したところ、所望する3位にトリフルオロメチル化が進行した生成物 **13** を収率 60% で得ることに成功した。



**Scheme 3-19.** Trifluoromethylation of quinoxifen (**12**)

### 3-7. 小括

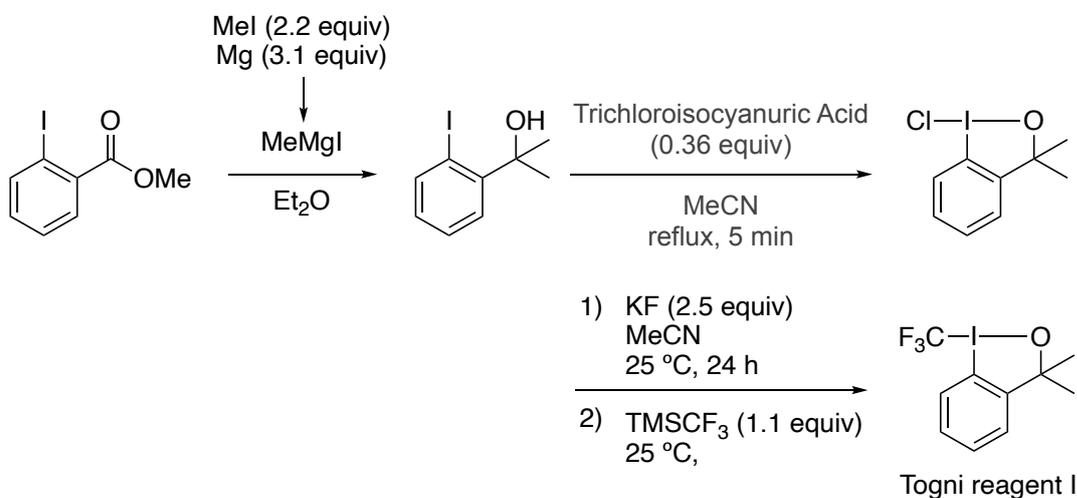
$B(C_6F_5)_3$  触媒によるピリジン環のヒドロシリル化による求核活性化に基づく、ピリジン環の3位選択的トリフルオロメチル化反応を開発した。求核剤による脱芳香環化を経由する方法ではトリフルオロメチル化反応は進行せず、ヒドロシリル化によりエナミン型中間体を生じることで目的とする3位選択的なトリフルオロメチル化反応が進行した。本反応は、6員環ヘテロ芳香族化合物の3位選択的なC-Hトリフルオロメチル化反応の初めての例である。キノリン、ベンゾキノリン、イソキノリン、ピリジンなどのさまざまな6員環ヘテロ芳香族化合物が、対応する3位トリフルオロメチル化生成物に変換可能であった。本反応は高い位置選択性で進行し、単一の位置異性体として3位がトリフルオロメチル化された生成物が得られた。炭素-ハロゲン結合、エステル、アリアルエーテル、およびシリルエーテルを有する基質も問題なく適用可能であった。反応機構研究により、反応がN-シリルエナミンと1,4-ジヒドロキノリン中間体の形成を介して進行することを明らかにした。また、ラジカル捕捉実験により、中間体として生成するN-シリルエナミンとTogni試薬Iとの間での電子移動を介した、ラジカル機構で本反応が進行していることが示唆された。本手法により、トリフルオロメチル化のみならず、ピリジン環の3位でのパーフルオロアルキル化も達成した。また、生物活性分子であるキノキシフェンのトリフルオロメチル化にも適用できた。

### 3-8. Supporting Information

#### 1. General

All reactions were carried out under nitrogen atmosphere unless otherwise noted.  $^1\text{H}$  (400 MHz),  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) and  $^{19}\text{F}$  (368 MHz) NMR spectra were recorded using a JEOL ECZ400 spectrometer.  $^1\text{H}$  (600 MHz) and  $^{13}\text{C}$  (150 MHz) NMR spectra were recorded using a JEOL JNM-ECA600 spectrometer. Proton chemical shifts are reported relative to residual solvent peak ( $\text{CDCl}_3$  at  $\delta$  7.26 ppm). Carbon chemical shifts are reported relative to  $\text{CDCl}_3$  at  $\delta$  77.0 ppm. Fluorine chemical shifts are reported relative to 1,2,4,5-tetrafluorobenzene ( $\delta$  -140.00 ppm). High resolution mass spectra were recorded on JEOL JMS-700 (EI-double focusing) spectrometer. All reactions were carried out under an atmosphere of nitrogen unless otherwise noted. Toluene (anhydrous, Wako), dichloromethane (anhydrous, Wako), THF (anhydrous, Wako), EtOAc (anhydrous, Wako), and DMF (anhydrous, Wako) were used as received from commercial sources. MeCN,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CDCl}_3$  and 1,2-dichloroethane were distilled over  $\text{CaH}_2$  prior to use. All reagents were purchased from commercial sources and used without further purification.

## 2. Materials



### Preparation of 2-(2-iodophenyl)propan-2-ol<sup>13</sup>

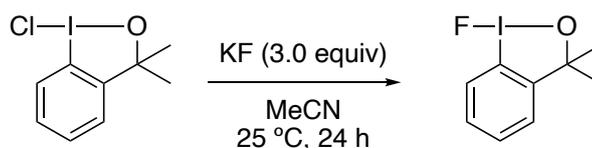
To a 300 mL three-necked flask, Mg (9.43 g, 3.1 equiv) and Et<sub>2</sub>O (25 mL) was added. A solution of MeI (17.3 mL, 2.2 equiv) in Et<sub>2</sub>O (25 mL) was prepared in a dropping funnel. After 4.0 mL of the solution was added dropwise to the three-necked flask, the mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (35 mL), and the remaining solution was added completely. The prepared Grignard reagent (MeMgI in Et<sub>2</sub>O) was transferred to a 500 mL three-necked flask via PTFE tube. The remaining Mg was washed with Et<sub>2</sub>O (25 mL), and the Et<sub>2</sub>O solution was transferred to the flask via PTFE tube, and the solution was cooled to 0 °C. The solution of methyl 2-iodobenzoate (19.1 mL, 1.0 equiv) in Et<sub>2</sub>O (20 mL) was added dropwise to the Grignard reagent. The resulting mixture was allowed to warm to 25 °C and stirred for 16 h. Then, the reaction mixture was heated to reflux for 2 h using oil bath. The sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (150 mL) was added to the reaction mixture at 0 °C, and water (150 mL) was added. The resulting mixture was filtered through a pad of celite, and the solid residue was washed with water (150 mL). The organic materials were extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and the volatiles were removed under vacuum to afford the crude 2-(2-iodophenyl)propan-2-ol (20.9 g, 61%) as a brownish oil.

### Preparation of 1-chloro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole<sup>14</sup>

To a 500 mL three-necked flask, the crude 2-(2-iodophenyl)propan-2-ol (13.2 g, 1.0 equiv) and MeCN (80 mL) was added. The resulting mixture was heated at 75 °C using oil bath. The solution of trichloroisocyanuric acid (4.00 g, 0.34 equiv) in MeCN (13 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred for 5 min. The resulting mixture was filtered through a pad of celite, and the filter cake was washed with hot MeCN. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by recrystallisation from MeCN to give 1-chloro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole (8.21 g, 55%).

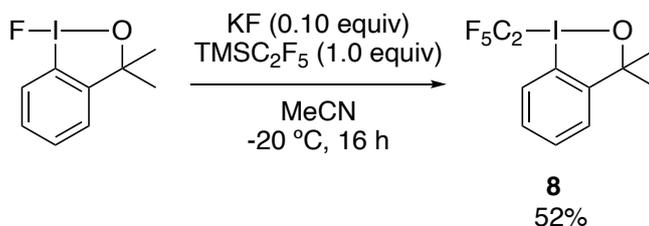
### Preparation of 1-trifluoromethyl-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole (Togni reagent I)<sup>14</sup>

To a 200 mL two-necked flask, KF (4.52 g, 3.0 equiv) was charged and flame-dried under vacuum. 1-Chloro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole (8.21 g, 1.0 equiv) and MeCN (83 mL) were added to the dried mixture, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The resulting suspension was cooled to -10 °C, and TMSCF<sub>3</sub> (4.5 mL, 1.1 equiv) was added in one portion. The resulting mixture was stirred for 1 h and was allowed to warm to 25 °C and stirred for 1 h. The resulting mixture was filtered through a pad of celite, and the filter cake was washed with MeCN. The volatiles were removed under reduced pressure. The solid materials were dissolved in hexane, filtered through short column chromatography on alumina, and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by recrystallisation from hexane to give 1-trifluoromethyl-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole (**2a**, 5.21 g, 57%).



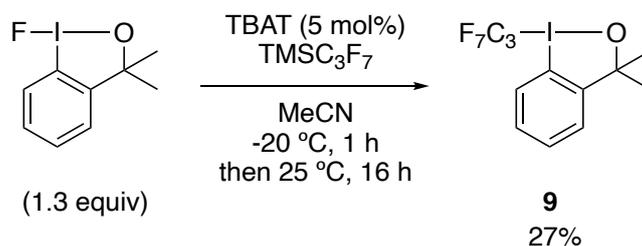
### Preparation of 1-fluoro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole<sup>15</sup>

To a 200 mL two-necked flask, KF (1.19 g, 3.0 equiv) was charged and flame-dried under vacuum. 1-Chloro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole (2.41 g, 1.0 equiv) and MeCN (24 mL) were added to the dried mixture, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The resulting mixture was filtered through a pad of celite, and the filter cake was washed with MeCN. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by recrystallisation from diisopropyl ether to give 1-fluoro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole (0.718 g, 32%).



### Preparation of 1-pentafluoroethyl-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole (**8**)<sup>16</sup>

To a 50 mL two-necked flask, KF (12.5 mg, 0.10 equiv) was charged and flame-dried under vacuum. 1-Fluoro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole (600 mg, 1.0 equiv) and MeCN (4.0 mL) was added to the dried mixture, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The resulting suspension was cooled to -20 °C, and TMSC<sub>2</sub>F<sub>5</sub> (4.5 mL, 1.1 equiv) was added in one portion. The resulting mixture was stirred at -20 °C for 16 h. The resulting mixture was filtered through a pad of celite, and the filter cake was washed with MeCN. The volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to give 1-pentafluoroethyl-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole (**2e**, 429 mg, 52%).



### Preparation of 1-heptafluoropropyl-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole (**9**)<sup>17</sup>

To a 50 mL two-necked flask, tetrabutylammonium difluorotriphenylsilicate (4.50 g, 5.0 mol%), 1-fluoro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole (475 mg, 1.3 equiv) and MeCN (5.0 mL) was added to the dried mixture, and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 24 h. The resulting suspension was cooled to -20 °C, and  $\text{TMSC}_3\text{F}_7$  (4.5 mL, 1.0 equiv) was added in one portion. The resulting mixture was stirred at -20 °C for 16 h. The reaction mixture was filtered through a pad of celite, and the filter cake was washed with MeCN. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography on silica gel. The volatiles were removed under reduced pressure and the residue was cooled at -20 °C to give 1-heptafluoropropyl-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole (**2f**, 429 mg, 27%).

### 3. Initial Attempts for 3-Position-Selective Trifluoromethylation

#### Preliminary investigation (Scheme 3-9)

To a PTFE cock glass tube, quinoline (**1a**, 0.0500 mmol, 6.46 mg, 1.0 equiv), Lewis acid (0.0100-0.0500 mmol, 0.20-1.0 equiv), Nucleophile (0.0500 mmol, 1.0 equiv), Umemoto reagent II (0.0500 mmol, 21.9 mg, 1.0 equiv) and solvent (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was reacted at 25-65 °C for 16 h using aluminum heating block. The resulting solution was filtered through a pad of celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, 1,2,4,5-tetrafluorobenzene (0.200 mmol, internal standard) was added, and the resulting mixture was analyzed by <sup>19</sup>F NMR to determine the yield of **2a**, **3**, and **4**.

#### Activation by B(C<sub>6</sub>F<sub>4</sub>-4CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (Scheme 3-10a)

To a J-young NMR tube, quinoline-B(C<sub>6</sub>F<sub>4</sub>-4CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub> complex (0.0500 mmol, 39.6 mg, 1.0 equiv), Nucleophile (0.0500 mmol, 1.0 equiv) and chloroform-d<sub>3</sub> (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was analyzed by <sup>1</sup>H NMR to determine.

#### Activation by Tf<sub>2</sub>O (Scheme 3-10b)

To a J-young NMR tube, quinoline (**1a**, 0.0500 mmol, 6.46 mg, 1.0 equiv), Tf<sub>2</sub>O (0.0500 mmol, 14.1 mg, 1.0 equiv) and solvent (0.400 mL) were added, and the resulting mixture was added Nucleophile (0.0500 mmol, 1.0 equiv). The mixture was reacted at 25 °C for 16 h, and the reaction mixture was added Umemoto reagent II (0.0500 mmol, 21.9 mg, 1.0 equiv). To the resulting mixture was analyzed by <sup>19</sup>F NMR to determine.

#### Activation by Chloroformate or TFAA (Table 3-1)

To a J-young NMR tube, *N*-heteroaromatic compounds (**1**, 0.0500 mmol, 1.0 equiv) and CDCl<sub>3</sub> (0.400 mL) were added, and the resulting mixture was added chloroformate or TFAA (0.0500 mmol, 1.0 equiv). The mixture was reacted with phosphine (0.0500 mmol,

1.0 equiv) at 0 °C, and the reaction mixture stirred at 25 °C for 16 h. To the resulting mixture was analyzed by <sup>1</sup>H NMR to determine.

**General procedure fluorine-containing functionalization of 3-phenyl pyridine (1d) (Table 3-2)**

To a PTFE cock glass tube, 3-phenyl pyridine (**1d**, 0.0500 mmol, 7.76 mg, 1.0 equiv) and CDCl<sub>3</sub> (0.400 mL) were added, and the resulting mixture was added ethyl chloroformate (0.0500 mmol, 5.43 mg, 1.0 equiv). The mixture was reacted with phosphine (0.0500 mmol, 1.0 equiv) at 0 °C, and the reaction mixture stirred at 25 °C for 16 h. The reaction mixture was added Electrophile (0.0500 mmol, 1.0 equiv). The resulting solution was added *t*-BuOK (0.0500 mmol, 5.61 mg, 1.0 equiv) and filtered through a pad of celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, 1,2,4,5-tetrafluorobenzene (0.20 mmol, internal standard) was added, and the resulting mixture was analyzed by <sup>19</sup>F NMR to determine the yield of **2**.

#### **4. Investigation of several conditions through hydrosilylation**

**General procedure: Activation of pyridine ring through hydrosilylation (Table 3-3 – 3-5, 3-6b, 3-7, 3-8)**

To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (5 mol%, 1.28 mg) and solvent (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added hydrosilane and *N*-heteroaromatic compound **1**. The tube was heated at 65 °C using aluminum heating block. To the reaction mixture was added additive and Electrophile reacted for 16 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The resulting mixture was analyzed by <sup>19</sup>F NMR to determine the yield of **2**.

**General procedure: Optimization of hydrosilanes (Table 3-6a)**

To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (5 mol%, 1.28 mg) and CDCl<sub>3</sub>

(0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added hydrosilane (0.0600 mmol, 1.2 equiv) and quinoline (**1a**, 0.500 mmol, 6.46 mg, 1.0 equiv). The tube was heated at 65 °C using aluminum heating block. The resulting mixture was analyzed by <sup>1</sup>H NMR to determine the yield of **B**.

**General procedure: The reaction performed with trifluoromethylation reagent as limiting reagent (Table 3-8 – 3-12 and Scheme 3-11, 3-12)**

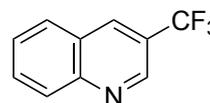
To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (5-10 mol%) and solvent (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane and **1a**. The tube was heated using aluminum heating block. To the reaction mixture was added additive and trifluoromethylation reagent and reacted for 16 h. oxidant was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The resulting mixture was analyzed by <sup>19</sup>F NMR to determine the yield of **2a**.

## 5. Substrate Scope of 3-Position-selective Trifluoromethylation of Pyridine Rings

### 3-(Trifluoromethyl)quinoline (**2a**).

To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added.

To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **1a** (0.500 mmol, 64.6 mg, 2.5



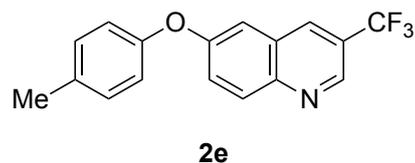
**2a**

equiv). The tube was heated at 65 °C for 5 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. <sup>19</sup>F NMR analysis of

the crude reaction mixture indicated that **2a** was formed in 76% yield. The isolated yield of **2a** became lower than  $^{19}\text{F}$  NMR yield because **2a** has low boiling point.  $R_f = 0.28$  (hexane/Et<sub>2</sub>O=10/1),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.11 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.48 (brs, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  149.2, 146.0 (q,  $J = 2.9$  Hz), 134.0 (q,  $J = 4.4$  Hz), 131.8, 129.5, 128.6, 128.0, 126.2, 123.6 (q,  $J = 270$  Hz), 123.5 (q,  $J = 31.5$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -61.7 (s, 3F); HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calcd for C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N: 197.0452, found: 197.0453.

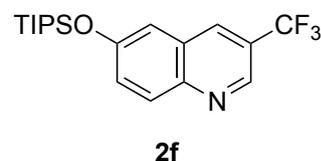
### 3-(Trifluoromethyl)-6-(*p*-tolylloxy)quinoline (**2e**).

To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **1e** (0.500 mmol, 118 mg, 2.5 equiv). The tube was heated at 65 °C for 5 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The product **2e** (40.6 mg, 67%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1).  $R_f = 0.42$  (hexane/EtOAc=10/1),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.97 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 8.15 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.18 (d, 2.4 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 2.39 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  157.7, 153.2, 145.8, 144.2 (q,  $J = 2.9$  Hz), 134.5, 132.9 (q,  $J = 4.8$  Hz), 131.3, 130.7, 127.3, 125.1, 123.9 (q,  $J = 32.6$  Hz), 123.6 (q,  $J = 271$  Hz), 120.2, 111.7, 20.8;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -61.7 (s, 3F); HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calcd for C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO: 303.0871, found: 303.0870.



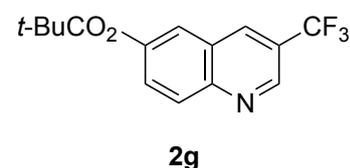
### 3-(Trifluoromethyl)-6-((triisopropylsilyloxy)quinoline (**2f**).

To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **1f** (0.500 mmol, 151 mg, 2.5 equiv). The tube was heated at 65 °C for 5 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The product **2f** (48.8 mg, 66%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1).  $R_f = 0.28$  (hexane/EtOAc=10/1),  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.94 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 9.2$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 1.40-1.25 (m, 3H), 1.14 (d,  $J = 7.6$  Hz, 18H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.5, 145.1, 143.5 (q,  $J = 3.9$  Hz), 132.7 (q,  $J = 3.9$  Hz), 130.8, 128.1, 127.6, 123.7 (q,  $J = 32.6$  Hz), 123.7 (q,  $J = 271.2$  Hz), 114.4, 17.9, 12.7;  $^{19}\text{F NMR}$  (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  61.7 (s, 3F); HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NOSi}$ : 369.1736, found: 369.1735.



### 3-(Trifluoromethyl)quinoline-6-yl pivalate (**2g**).

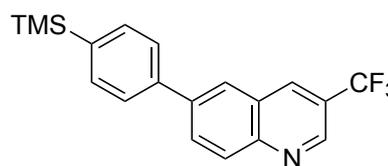
To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **1g** (0.500 mmol, 115 mg, 2.5 equiv). The tube was heated at 65 °C for 5 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ



(0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The product **2g** (32.1 mg, 54%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1).  $R_f = 0.35$  (hexane/EtOAc=10/1),  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.08 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.41 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 9.2$  Hz, 2.8 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.8, 150.1, 147.1, 145.6 (q,  $J = 3.8$  Hz), 133.6 (q,  $J = 3.9$  Hz), 131.0, 127.3, 126.7, 124.1 (q,  $J = 33.6$  Hz), 123.5 (q,  $J = 271.2$  Hz), 119.1, 39.3, 27.1;  $^{19}\text{F NMR}$  (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -61.7 (s, 3F); HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$ : 297.0977, found: 297.0976.

### 3-(Trifluoromethyl)-6-{4-(trimethylsilyl)phenyl}quinoline (**2h**).

To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane



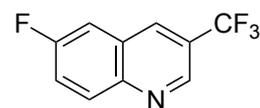
**2h**

(0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **1h** (0.500 mmol, 139 mg, 2.5 equiv). The tube was heated at 65 °C for 5 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The product **2h** (45.6 mg, 66%) was obtained as a pale yellow solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1).  $R_f = 0.47$  (hexane/EtOAc=10/1),  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.10 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 4H), 0.34 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.5, 145.7 (q,  $J = 3.9$  Hz), 140.8, 140.7, 139.7, 134.2 (q,  $J = 4.8$  Hz), 134.1, 131.6, 129.9, 126.7, 126.5, 126.0, 124.0 (q,  $J = 32.6$  Hz), 123.6 (q,  $J = 271$  Hz), -1.2;  $^{19}\text{F NMR}$  (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -61.6

(s, 3F); HRMS (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NSi: 345.1161, found: 345.1159.

### 6-Fluoro-3-(trifluoromethyl)quinoline (2i).

To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **1i** (0.500 mmol, 73.6 mg,

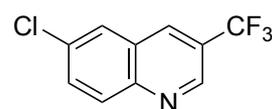


**2i**

2.5 equiv). The tube was heated at 65 °C for 5 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. <sup>19</sup>F NMR analysis of the crude reaction mixture indicated that **2i** was formed in 50% yield. The isolated yield of **2i** became lower than <sup>19</sup>F NMR yield because **2i** has low boiling point. R<sub>f</sub> = 0.26 (hexane/Et<sub>2</sub>O=10/1), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.1 (d, *J* = 250 Hz), 146.4, 145.3 (qd, *J* = 2.9 Hz, 2.9 Hz), 133.3 (qd, *J* = 4.2 Hz, 4.2 Hz), 132.2 (d, *J* = 8.9 Hz), 127.0 (d, *J* = 11.6 Hz), 124.4 (q, *J* = 33.0 Hz), 123.5 (q, *J* = 272 Hz), 122.2 (d, *J* = 26.0 Hz), 111.6 (d, *J* = 23.0 Hz); <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -61.9 (s, 3F), -110.4--110.5 (m, 1F); HRMS (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> calcd for C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>F<sub>4</sub>N: 215.0358, found: 215.0357.

### 6-Chloro-3-(trifluoromethyl)quinoline (2j).

To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **1j** (0.500 mmol,



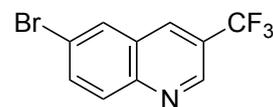
**2j**

81.8 mg, 2.5 equiv). The tube was heated at 65 °C for 5 h using aluminum heating block.

To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The product **2j** (26.4 mg, 57%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1).  $R_f = 0.42$  (hexane/EtOAc=10/1),  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.09 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.37 (t,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.4, 146.1 (q,  $J = 3.2$  Hz), 134.2, 133.2 (q,  $J = 3.3$  Hz), 132.9, 131.0, 127.2, 127.0, 124.5 (q,  $J = 33.6$  Hz), 123.3 (q,  $J = 271$  Hz);  $^{19}\text{F NMR}$  (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -61.9 (s, 3F); HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClF}_3\text{N}$ : 231.0063, found: 231.0059.

#### 6-Bromo-3-(trifluoromethyl)quinoline (**2k**).

To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9



**2k**

mg, 2.0 equiv) and **1k** (0.500 mmol, 104 mg, 2.5 equiv). The tube was heated at 65 °C for 5 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The product **2k** (40.9 mg, 74%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1).  $R_f = 0.42$  (hexane/EtOAc=10/1),  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.10 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.37-8.34 (m, 1H), 8.09 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.7, 146.2 (q,  $J = 3.9$  Hz), 135.4, 133.1 (q,  $J$

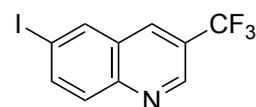
= 3.8 Hz), 131.1, 130.5, 127.4, 124.5 (q,  $J = 32.6$  Hz), 123.3 (q,  $J = 271$  Hz), 122.3;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -61.8 (s, 3F); HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{BrF}_3\text{N}$ : 274.9557, found: 274.9558.

### The reaction of **1k** using **2a** in 1 mmol scale

To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 51.2 mg) and 1,2-dichloroethane (2.00 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (2.00 mmol, 245 mg, 2.0 equiv) and **1k** (2.50 mmol, 520 mg, 2.5 equiv). The tube was heated at 65 °C for 5 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added Togni reagent I (1.00 mmol, 330 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (2.00 mmol, 454 mg, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The product **2k** (168 mg, 61%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1).

### 6-Iodo-3-(trifluoromethyl)quinoline (**2l**).

To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **1l** (0.500 mmol, 127.5



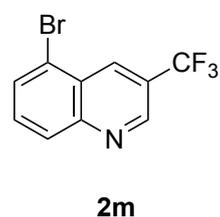
**2l**

mg, 2.5 equiv). The tube was heated at 65 °C for 5 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The product **2l** (43.3 mg, 67%) was obtained as a white solid after purification by column

chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1).  $R_f$  = 0.42 (hexane/EtOAc=10/1),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.09 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.34-8.31 (m, 2H), 8.08 (dd,  $J$  = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.1, 146.4 (q,  $J$  = 2.9 Hz), 140.6, 137.2, 132.8 (q,  $J$  = 3.8 Hz), 131.0, 127.4, 124.3 (q,  $J$  = 33.6 Hz), 123.3 (q,  $J$  = 271 Hz), 93.9;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -61.8 (s, 3F); HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{IN}$ : 322.9419, found: 322.9419.

### 5-Bromo-3-(trifluoromethyl)quinoline (2m).

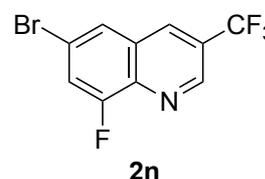
To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **1m** (0.500 mmol, 104 mg, 2.5



equiv). The tube was heated at 65 °C for 5 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The product **2m** (21.5 mg, 39%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1).  $R_f$  = 0.34 (hexane/EtOAc=10/1),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.91 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.83-8.81 (m, 1H), 8.16 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.9, 146.6 (q,  $J$  = 2.8 Hz), 133.9 (q,  $J$  = 4.8 Hz), 132.1, 131.8, 129.4, 126.1, 124.8 (q,  $J$  = 33.6 Hz), 123.4 (q,  $J$  = 272 Hz) 122.7;  $^{19}\text{F}$  NMR (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  61.7 (s, 3F); HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{BrF}_3\text{N}$ : 274.9557, found: 274.9558.

### 6-Bromo-8-fluoro-3-(trifluoromethyl)quinoline (**2n**).

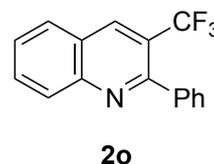
To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **1n** (0.500 mmol,



113 mg, 2.5 equiv). The tube was heated at 65 °C for 5 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The product **2n** (31.2 mg, 53%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1).  $R_f = 0.56$  (hexane/EtOAc=10/1),  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.14 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 7.92 (t,  $J = 2.0$  Hz 1H), 7.69 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.6 (d,  $J = 264$  Hz), 146.5 (qd,  $J = 2.9$  Hz, 2.9 Hz), 138.5 (d,  $J = 12.4$  Hz), 132.7 (qd,  $J = 3.8$  Hz, 3.8 Hz), 128.5 (d,  $J = 1.9$  Hz), 126.4 (d,  $J = 4.7$  Hz), 125.6 (q,  $J = 34.5$  Hz), 123.1 (q,  $J = 271$  Hz), 121.1 (d,  $J = 9.6$  Hz), 120.1 (d,  $J = 22.1$  Hz);  $^{19}\text{F NMR}$  (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.1 (s, 3F), -120.6 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1F); HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{BrF}_4\text{N}$ : 292.9463, found: 292.9460.

### 2-Phenyl-3-(trifluoromethyl)quinoline (**2o**).

To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **1o** (0.500 mmol, 103 mg,

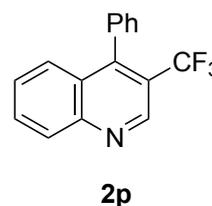


2.5 equiv). The tube was stirred at 25 °C for 24 h. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was

stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The product **2o** (26.8 mg, 49%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1).  $R_f = 0.41$  (hexane/EtOAc=10/1),  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (s, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.4$  Hz), 7.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.2, 148.3, 139.4, 136.0 (q,  $J = 5.7$  Hz), 132.1, 129.5, 128.8, 128.7, 128.3, 128.0, 127.8, 125.3, 123.6 (q,  $J = 271$  Hz), 122.8 (q,  $J = 30.6$  Hz);  $^{19}\text{F NMR}$  (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  57.1 (s, 3F); HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}$ : 273.0765, found: 273.0763.

#### 4-Phenyl-3-(trifluoromethyl)quinoline (2p).

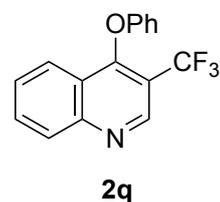
To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **1p** (0.500 mmol, 103 mg, 2.5



equiv). The tube was heated at 50 °C for 7 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The product **2p** (20.8 mg, 38%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1).  $R_f = 0.41$  (hexane/EtOAc=10/1),  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.22 (s, 1H), 8.24 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.61-7.46 (m, 5H), 7.37-7.29 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.3, 148.7 (q,  $J = 1.9$  Hz), 146.1 (q,  $J = 4.8$  Hz), 134.0, 131.4, 129.6, 129.12, 129.10, 128.7, 128.0, 127.7, 127.3, 123.7 (q,  $J = 273$  Hz), 121.4 (q,  $J = 29.7$  Hz);  $^{19}\text{F NMR}$  (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  56.2 (s, 3F); HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}$ : 273.0765, found: 273.0762.

#### 4-Phenoxy-3-(trifluoromethyl)quinoline (2q).

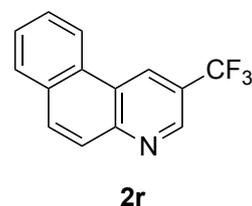
To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **1q** (0.500 mmol, 111 mg, 2.5



equiv). The tube was heated at 65 °C for 5 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The product **2q** (35.3 mg, 61%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/Et<sub>2</sub>O = 10/1). R<sub>f</sub> = 0.19 (hexane/Et<sub>2</sub>O=10/1), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.16 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.09 (tt, *J* = 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.86-6.82 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.9, 153.9, 152.1, 146.1, 130.4, 128.6 (q, *J* = 5.7 Hz), 127.4 (q, *J* = 30.2 Hz), 126.5, 126.0, 124.6, 124.1 (q, *J* = 271 Hz), 122.1, 121.1, 104.8; <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -59.9 (s, 3F); HRMS (EI) *m/z*: [M]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO: 289.0714, found: 289.0716.

#### 2-(Trifluoromethyl)benzo[*f*]quinoline (2r).

To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **1r** (0.500 mmol, 89.6 mg,

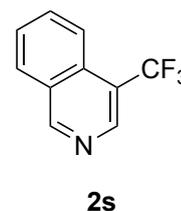


2.5 equiv). The tube was heated at 65 °C for 5 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a

pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The product **2r** (22.7 mg, 46%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1).  $R_f = 0.39$  (hexane/EtOAc=10/1),  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.17 (s, 2H), 8.63 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.07 (q,  $J = 14.4$  Hz, 2H), 7.97 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.7, 145.4 (q,  $J = 2.9$  Hz), 133.5, 131.9, 129.2, 129.0, 128.5 (q,  $J = 3.9$  Hz), 128.3, 127.9, 127.3, 124.2, 123.9 (q,  $J = 271$  Hz), 123.8 (q,  $J = 32.6$  Hz), 122.7;  $^{19}\text{F NMR}$  (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -61.2 (s, 3F); HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}$ : 247.0609, found: 247.0610.

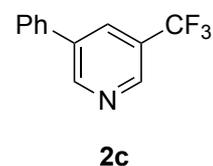
#### 4-(Trifluoromethyl)isoquinoline (**2s**).

To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and  $\text{CHCl}_3$  (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **1s** (0.500 mmol, 64.6 mg, 2.5 equiv). The tube was heated at 110 °C for 24 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure.  $^{19}\text{F NMR}$  analysis of the crude reaction mixture indicated that **2s** was formed in 34% yield. The isolated yield of **2s** became lower than  $^{19}\text{F NMR}$  yield because **2s** has low boiling point.  $R_f = 0.50$  (hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$ =4/1),  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.38 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.9, 141.0 (q,  $J = 5.7$  Hz), 132.2, 131.4, 128.4, 128.3, 128.2, 124.3 (q,  $J = 273$  Hz), 123.3, 120.2 (q,  $J = 30.2$  Hz);  $^{19}\text{F NMR}$  (368 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -60.2 (s, 3F); HRMS (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}$ : 197.0452, found: 197.0454.



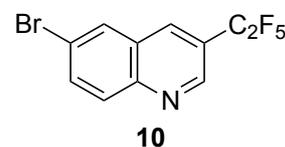
### 3-Phenyl-5-(trifluoromethyl)pyridine (**2c**).

To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.500 mmol, 61.1 mg, 2.5 equiv) and **1c** (0.400 mmol, 62.1 mg, 2.0 equiv). The tube was heated at 85 °C for 40 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at -20 °C and reacted for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. <sup>19</sup>F NMR analysis of the crude reaction mixture indicated that **2c** was formed in 37% yield. The isolated yield of **2d** became lower than <sup>19</sup>F NMR yield because **2c** has low boiling point. R<sub>f</sub> = 0.25 (hexane/Et<sub>2</sub>O=10/1), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.55-7.44 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.4 (d, *J* = 2.9 Hz), 145.1 (q, *J* = 5.9 Hz), 136.8, 136.2, 131.3 (q, *J* = 5.9 Hz), 129.3, 128.9, 127.2, 126.8 (q, *J* = 32.5 Hz), 123.5 (q, *J* = 271 Hz); <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -62.3 (s, 3F); HRMS (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N: 223.0609, found: 223.0608.



### 6-Bromo-3-(pentafluoroethyl)quinoline (**10**).

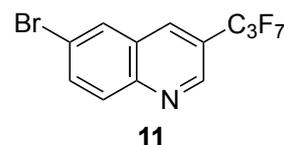
To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **1k** (0.500 mmol, 104 mg, 2.5 equiv). The tube was heated at 65 °C for 5 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added 1-pentafluoroethyl-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole (**8**, 0.200 mmol, 76.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed



under reduced pressure. The product **10** (47.6 mg, 73%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/Et<sub>2</sub>O = 10/1). R<sub>f</sub> = 0.39 (hexane/Et<sub>2</sub>O=10/1), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.83 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.71 (td, *J* = 8.4 Hz, 0.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.9, 146.7 (t, *J* = 5.7 Hz), 135.4, 134.5 (t, *J* = 5.9 Hz), 131.2, 130.5, 127.3, 122.6 (t, *J* = 24.5 Hz), 122.1, 118.8 (qt, *J* = 284 Hz, 37.4 Hz), 112.7 (tq, *J* = 254 Hz, 38.9 Hz); <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -84.5 (s, 2F), -114.8 (s, 3F); HRMS (EI) *m/z*: [M]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>BrF<sub>5</sub>N: 324.9526, found: 324.9526.

#### 6-Bromo-3-(heptafluoropropyl)quinoline (**11**).

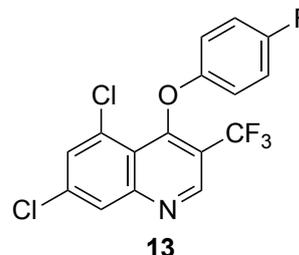
To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **1k** (0.500 mmol, 104 mg, 2.5 equiv). The tube was heated at 65 °C for 5 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added 1-heptafluoropropyl-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole (**11**, 86.0 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The product **11** (51.9 mg, 69%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/Et<sub>2</sub>O = 10/1). R<sub>f</sub> = 0.38 (hexane/Et<sub>2</sub>O=10/1), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.04 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.9, 146.9 (t, *J* = 5.7 Hz), 135.5, 134.9 (t, *J* = 7.1 Hz), 131.2, 130.6, 127.4, 122.8 (t, *J* = 24.5 Hz), 122.2, 117.8 (qt, *J* = 286 Hz, 33.2 Hz), 114.7 (tt, *J* = 254 Hz, 31.7 Hz), 108.6 (tq, *J* = 263 Hz, 38.9 Hz); <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -79.7 (t, *J* = 9.2 Hz, 3F), -111.7 (q, *J* = 9.2 Hz, 2F), -125.9 (s, 2F); HRMS (EI)



m/z: [M]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>5</sub>BrF<sub>7</sub>N: 374.9494, found: 374.9493.

### 5,7-Dichloro-4-(4-fluorophenoxy)-3-(trifluoromethyl)quinoline (13).

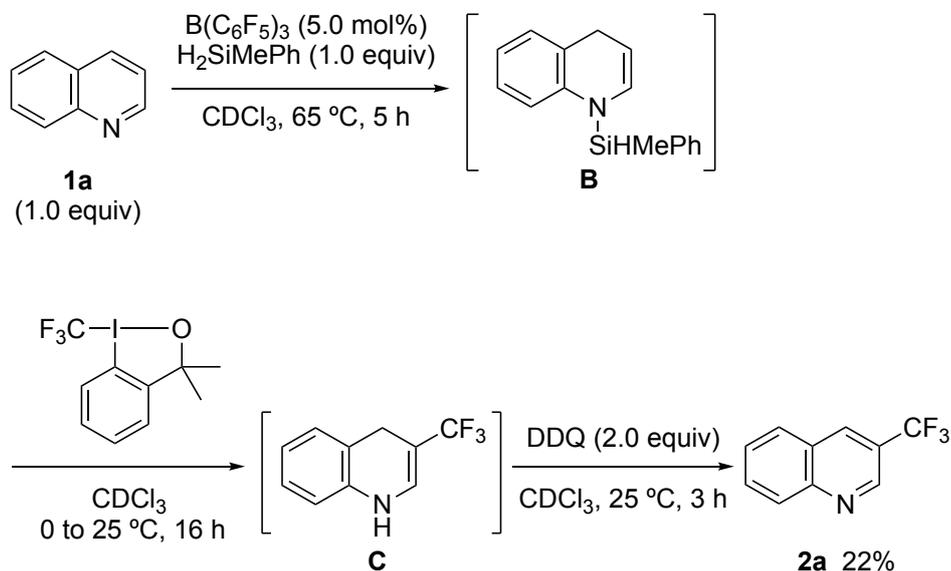
To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg) and 1,2-dichloroethane (0.400 mL) were added. To the resulting mixture was added methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) and **12** (0.500 mmol, 154 mg, 2.5 equiv). The



tube was heated at 65 °C for 5 h using aluminum heating block. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 2.0 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The product **13** (45.1 mg, 60%) was obtained as a white solid after purification by column chromatography on silica gel (hexane/Et<sub>2</sub>O = 10/1). R<sub>f</sub> = 0.34 (hexane/Et<sub>2</sub>O=10/1), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.17 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.64-6.56 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.2 (d, *J* = 241 Hz), 157.4 (q, *J* = 2.0 Hz), 155.1 (d, *J* = 2.9 Hz), 153.4, 149.5 (q, *J* = 5.7 Hz), 137.7, 131.7, 130.1, 128.6, 122.4 (q, *J* = 272 Hz), 119.8, 118.3 (q, *J* = 31.6 Hz), 116.3 (d, *J* = 23.0 Hz), 116.0 (d, *J* = 8.6 Hz); <sup>19</sup>F NMR (368 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -57.5 (s, 3F), -120.8 (tt, *J* = 7.7 Hz, 4.0 Hz, 1F); HRMS (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>4</sub>NO: 374.9841, Found: 374.9842.

## 6. Mechanistic Studies

### Experiment of NMR analysis



**Scheme 3-20.** Reaction monitored by  $^1\text{H}$  and  $^{19}\text{F}$  NMR

To a J young NMR tube, tris(pentafluorophenyl)borane (5.0 mol%, 5.12 mg), chloroform-*d* (0.400 mL), and methyl phenyl silane (0.200 mmol, 24.4 mg, 1.0 equiv) were added. Then the mixture was treated with quinoline (**1a**, 0.200 mmol, 25.8 mg, 1.0 equiv) and the tube was heated at  $65\text{ }^\circ\text{C}$  for 5 h. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) and 1,2,4,5-tetrafluorobenzene (0.20 mmol, internal standard) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the mixture was stirred at  $25\text{ }^\circ\text{C}$  for 16 h. DDQ (0.400 mmol, 90.8 mg, 2.0 equiv) was added to the solution and the mixture was stirred at  $25\text{ }^\circ\text{C}$  for 3 h. The reaction mixture was analyzed by  $^1\text{H}$  and  $^{19}\text{F}$  NMR.

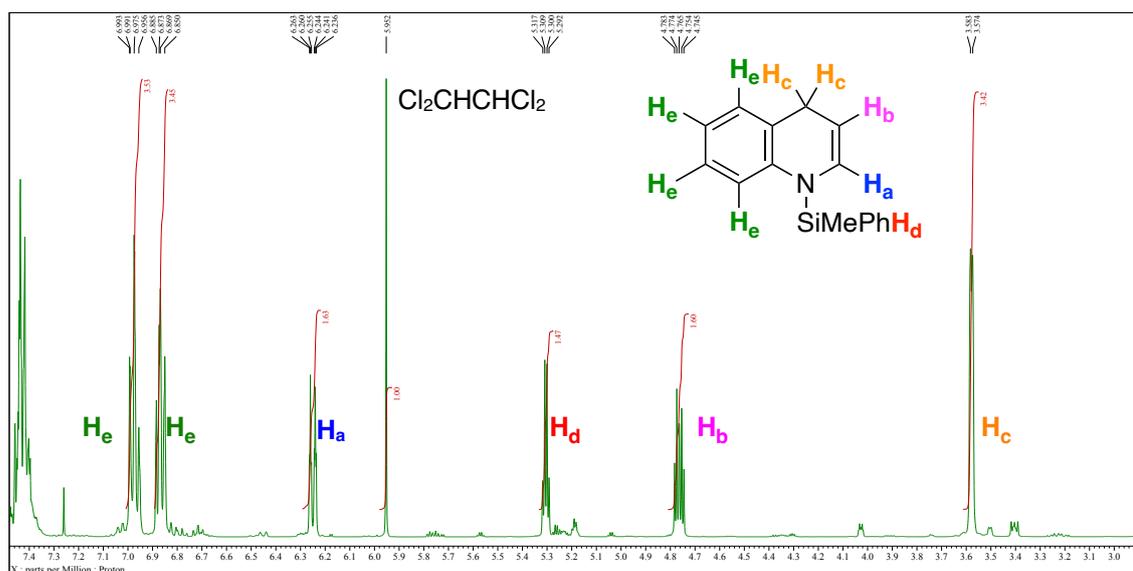


Figure 3-4. Hydrosilylation of quinoline(1a) was monitored by <sup>1</sup>H NMR spectra (CHCl<sub>3</sub>)

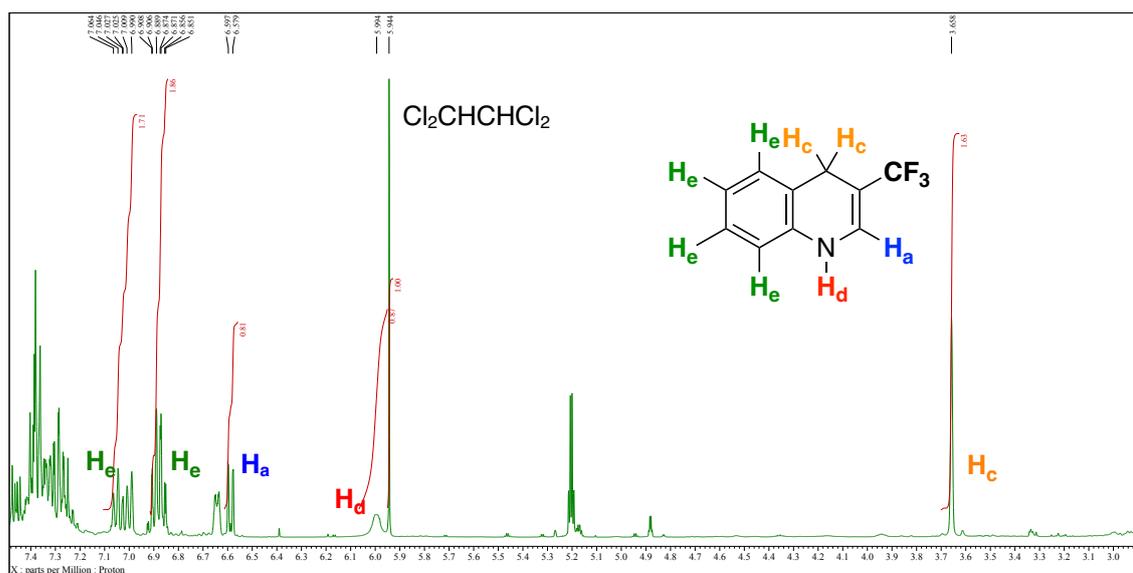


Figure 3-5. Trifluoromethylation of *N*-silyl enamine (B) was monitored by <sup>1</sup>H NMR spectra (CHCl<sub>3</sub>)

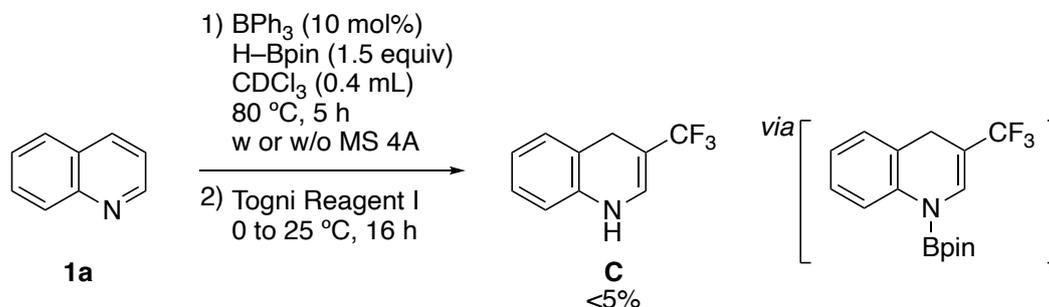
### Isolation of silyl ether **7**

To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (5 mol%, 5.12 mg), 1,2-dichloroethane (0.400 mL), and diphenyl silane (0.240 mmol, 44.2 mg, 1.2 equiv) were added. Then the mixture was treated with quinoline (**1a**, 0.200 mmol, 25.8 mg, 1.0 equiv) and the tube was heated at 65 °C for 5 h. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.400 mmol, 132 mg 2.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite, and the volatiles were removed under reduced pressure. The silyl ether **7** (33.8 mg, 38%) was obtained as a pale yellow solid after purification by column chromatography on silica gel.

### Radical trapping experiment

To a PTFE cock glass tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg), 1,2-dichloroethane (0.400 mL), and methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) were added. Then the mixture was treated with quinoline (**1a**, 0.500 mmol, 64.6 mg, 2.5 equiv) and the tube was heated at 65 °C for 5 h. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg 1.0 equiv) and TEMPO (0.200 mmol, 31.3 mg 1.0 equiv) at 0 °C and reacted at 25 °C for 16 h. The resulting solution was filtered through a pad of celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, 1,2,4,5-tetrafluorobenzene (0.20 mmol, internal standard) was added, and the resulting mixture was analyzed by <sup>19</sup>F NMR to determine the yield of **2a** and TEMPO-CF<sub>3</sub>.

## 7. Reaction of **1a** with Togni reagent I through *N*-borylenamine

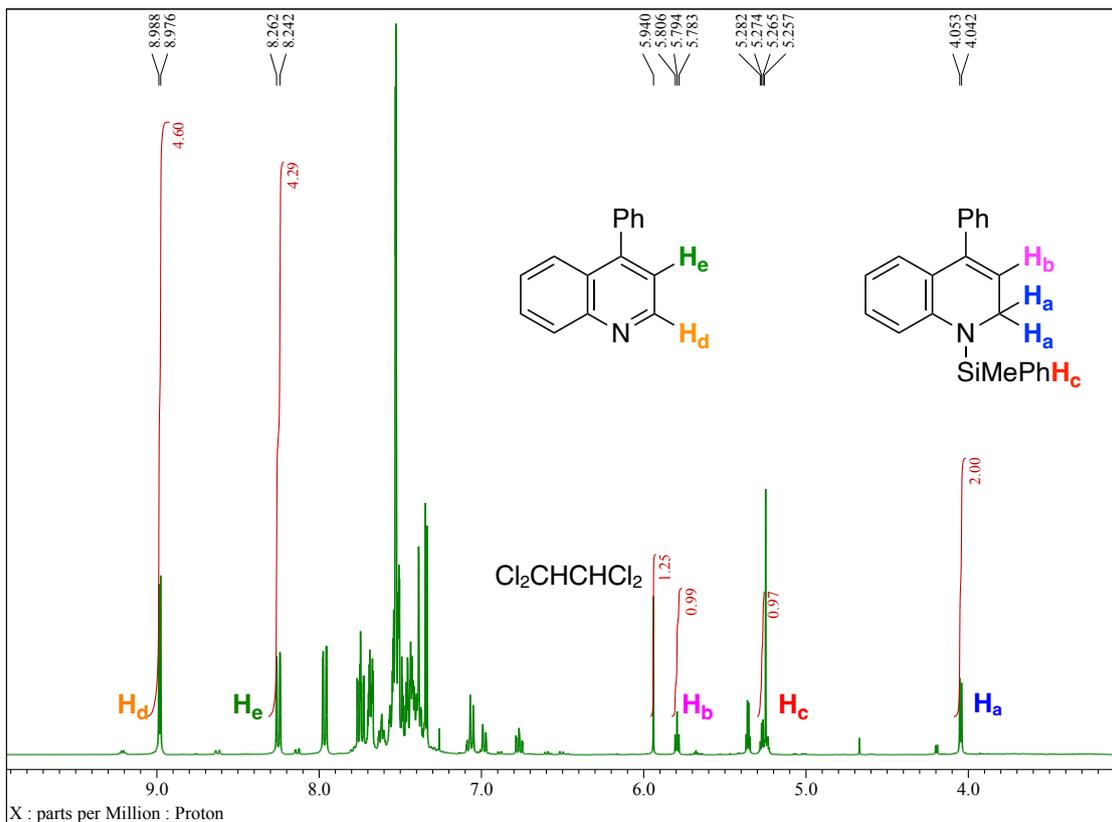


Scheme 3-21. Reaction of **1a** via borylenamine

According to the reported procedure by Wang:<sup>12</sup> To a J young NMR tube, quinoline (**1a**, 0.200 mmol, 25.8 mg, 1.0 equiv),  $\text{BPh}_3$  (10 mol%, 4.84 mg), H-Bpin (0.300 mmol, 38.4 mg, 1.5 equiv), MS4A and chloroform-*d* (0.400 mL) were added. The tube was heated at 80 °C for 5 h. To the reaction mixture was added Togni reagent I (0.200 mmol, 66.0 mg, 1.0 equiv) at 0 °C and the mixture was stirred at 25 °C for 16 h. The reaction mixture was analyzed by  $^{19}\text{F}$  NMR.

## 8. Hydrosilylation of 4-Phenyl Quinoline (**1p**)

To a J young NMR tube, tris(pentafluorophenyl)borane (10 mol%, 10.2 mg), 1,2-dichloroethane (0.400 mL), and methyl phenyl silane (0.400 mmol, 48.9 mg, 2.0 equiv) were added. Then the mixture was treated with 4-phenylquinoline (**1p**, 0.500 mmol, 102 mg, 2.5 equiv) and the tube was heated at 50 °C for 1 h. The reaction mixture was analyzed by  $^1\text{H}$  NMR.



**Figure 3-6.** Hydrosilylation of 4-phenylquinoline (**1p**) was monitored by  $^1\text{H}$  NMR spectra ( $\text{CHCl}_3$ ) for 1 h

## References

- 1) Nagase, M.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6103–6106.
- 2) Murakami, K.; Yamada, S.; Kaneda, T.; Itami, K. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9302–9332.
- 3) (a) Ye, Y.; Künzi, S. A.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4979–4981. (b) Mormino, M. G.; Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1744–1747. (c) Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. *Chem. Commun.* **2009**, *14*, 1909–1911.
- 4) Lishchynskyi, A.; Berthon, G.; Grushin, V. V. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10237–10240.
- 5) Shang, M.; Sun, S.-Z.; Wang, H.-L.; Laforteza, B. N.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10439–10442.
- 6) Gutsulyak, D. V.; van der Est, A.; Nikonov, G. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1384–1387.
- 7) Gandhamsetty, N.; Park, S.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15176–15184.
- 8) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Naritomi, K.; Tanaka, J. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 1255–1258.
- 9) (a) Hilton, M. C.; Dolewski, R. D.; McNally, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13806–13809. (b) Zhang, X.; Nottingham, K. G.; Patel, C.; Alegre-Requena, J. V.; Levy, J. N.; Paton, R. S.; McNally, A. *Nature*, **2021**, *594*, 217–222.
- 10) Mandal, D.; Maji, S.; Pal, T.; Sinha, S. K.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 10442–10468.
- 11) Yanai, H.; Mimura, H.; Kawada, K.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2153–2160.
- 12) Liu, Z.; He, J.-H.; Zhang, M.; Shi, Z.-J.; Tang, H.; Zhou, X.-Y.; Tian, J.-J.; Wang, X.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 4810–4818.
- 13) Eisenberger, P.; Kieltsch, I.; Koller, R.; Stanek, K.; Togni, A. *Org. Synth.* **2011**, *88*, 168–180.
- 14) Matoušek, V.; Pietrasiak, E.; Schwenk, R.; Togni, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763–6768.
- 15) Xing, B.; Ni, C.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9896–9900.
- 16) Granados, A.; Anna Ballesteros, A.; Vallribera, A. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10378–10387.
- 17) Liebing, P.; Pietrasiak, E.; Otth, E.; Kalim, J.; Bornemann, D.; Togni, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 3771–3781.

## 総括

筆者はピリジン環の一般的な活性化である酸化による *N*-オキシドへの誘導後、スルホニル基の導入による活性化を経る手法により、求核性の弱いトリフルオロメチルチオラート ( $\text{CF}_3\text{S}^-$  アニオン) との反応を可能にし、2位選択的なトリフルオロメチルチオ化を開発した。また、求核剤とピリジン環のヒドロシリル化により生じるエナミン型中間体に着目した6員環ヘテロ芳香環の新たな活性化手法を用いることで、3位選択的トリフルオロメチル化反応の開発に成功した。

第二章では、ピリジン環の求電子的活性化に基づく2位選択的トリフルオロメチルチオ化反応について言及した。本研究の過程において、6員環ヘテロ芳香族化合物の2位選択的なトリフルオロメチル化反応で用いられた6員環ヘテロ芳香族化合物-*N*-オキシド- $\text{BF}_2\text{CF}_3$  錯体と比較して求電子的に劣るスルホニル基による活性化が、2位選択的なトリフルオロメチルチオ化反応には効果的であることを見出した。これはスルホニルクロリドが6員環ヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシド誘導体だけでなく、求核剤である  $\text{AgSCF}_3$  の活性化にも寄与しているためと推察している。

第三章では、ピリジン環の求核的活性化に基づく3位選択的トリフルオロメチル化について言及した。本研究の過程において、ヒドロシリル化によるピリジン環の脱芳香環化がトリフルオロメチル化に有効であることを見出した。また、反応機構解明において、トリフルオロメチル化の段階はラジカル機構を経ていること、およびヒドロホウ素化による脱芳香化を経る手法ではほとんど反応が進行しないことを確かめた。これらの結果は、ヒドロシリル化により生じるエナミン型中間体から求電子的なトリフルオロメチル化剤への求核攻撃がフッ素原子の静電反発により不利であり、求電子的トリフルオロメチル化剤と効率的に電子移動を起こすことによるラジカル機構が本反応の進行には重要であるためと推察している。

本論文に記載した2つの研究成果は、高い位置選択性だけでなく、グラムスケールや生物活性分子の変換にも応用でき、従来困難であった分子変換を可能とするものである。さらに第二章ではスルホニルクロリドによる基質と求核剤の双方の活性化、第三章ではヒドロシリル化によるピリジン環の求核的活性化という、新たな活性化手法を提案するものであり、創薬のみならず有機合成の観点からも意義深い結果であると言える。

## References

- 1) Muta, R.; Torigoe T.; Kuninobu, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4289–4292 (DOI: 10.1021/acs.orglett.9b01474).
- 2) Muta, R.; Torigoe T.; Kuninobu, Y. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8218–8222 (DOI: 10.1021/acs.orglett.2c03327).

## 謝辞

本研究を行うにあたり、多大なるご指導、ご鞭撻を賜りました九州大学先導物質化学研究所 國信 洋一郎 教授に深く感謝いたします。

直接研究をご指導いただいた、京都工芸繊維大学分子化学系 鳥越 尊 助教(前九州大学先導物質化学研究所 助教)、九州大学先導物質化学研究所 関根 康平 助教、および東京理科大学理学部第一部化学科 吉越 裕介 助教(前九州大学先導物質化学研究所 博士研究員)に深く感謝申し上げます。

5年間という長い歳月を研究室で共に過ごした、曾 嘉林 修士には大変お世話になりました。感謝申し上げます。博士課程の研究の中で共に支えあった同期の塩塚 朗 修士、濱 孟徳 修士に深く感謝いたします。修士課程の時期を共に支えあった國信研究室、古田 翔平 修士、宮本 翔太 修士、前 永島研究室、立川 晴紀 修士、二宮 俊吾 修士、柳田研究室、松井 瑞樹 修士、佐賀大学大学院工学系研究科先端融合工学専攻 前 渡研究室、梅野 翔太 修士に感謝の意を表します。研究生活の中で共に苦楽を共にした後輩の、宋 濟舟 修士、櫛山 光司 修士、姜 慧 修士、河津 稜平 修士、峯 海吏 学士、真島 亜伊里 学士、白石 夏南太 学士に深く感謝します。

本日までの研究の礎となっている有機合成化学の基礎を学ばせていただいた、佐賀大学大学院工学系研究科 花本 猛士 教授に深く感謝申し上げます。

研究生活を送るうえで、様々な事務的作業の支援をしていただきました、國信研究室秘書 児島 実佐 氏に感謝の意を表します。

博士課程において、資金的な面で多大なるご援助を賜ったウシオ財団に深く感謝いたします。

最後に、本研究を行う機会をくださり、また研究生活を支えてくださいました、父 貞臣、母 美由貴、兄 健祐、良寛に深く感謝申し上げます。