

博士論文

論文題目 ホウ素ルイス酸を用いた6員環ヘテロ芳香族化合物
 の位置選択的なトリフルオロメチル化反応の開発

氏 名 永瀬 正弘

目次

略語表.....	1
序論.....	3
本論.....	13
第1章 6員環ヘテロ芳香族化合物のベンジル位選択的トリフルオロメチル化反応	13
1. 1 背景.....	13
1. 2 ベンジル位選択的トリフルオロメチル化反応条件検討および最適化検討	15
1. 3 基質一般性.....	19
1. 4 生物活性化合物への応用	21
1. 5 実用性を志向した合成検討.....	23
1. 6 推定反応機構.....	24
1. 7 小括.....	26
Experimental	27
References	40
第2章 6員環ヘテロ芳香族化合物の4位選択的トリフルオロメチル化反応	41
2. 1 背景.....	41
2. 2 4位選択的トリフルオロメチル化反応条件検討および最適化検討	42
2. 3 基質一般性.....	46
2. 4 生物活性化合物への応用	49
2. 5 実用性を志向した合成検討.....	49
2. 6 推定反応機構.....	51
2. 7 考察.....	51
2. 8 小括.....	52
Experimental	53
References	76
結論.....	77
謝辞.....	78

略語表

Ac	acetyl
aq.	aqueous
Ar	aryl
ASTM	American Society for Testing and Materials
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
br	broad
Bu	butyl
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
Bz	benzoyl
°C	degree centigrade
calcd	calculated
cat.	catalytic
cod	1,5-cyclooctadiene
conc.	concentrated
d	doublet
DCE	1,2-dichloroethane
dd	double doublet
ddd	double double doublet
dm	double multiplet
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>para</i> -benzoquinone
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DNA	deoxyribonucleic acid
Dtbpv	4,4'- <i>di-tert</i> -butyl-2,2'-bipyridine
equiv	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
FT	fourier transform
FU	fluorouracil
h	hour
Het	hetero
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HRMS	high-resolution mass spectrometry
Hz	hertz
IR	infrared
LED	light-emitting diode
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
M	mol/L
Me	methyl
MHz	megahertz
min	minute
Ms	methanesulfonyl
MS	mass spectrometry
MS4Å	molecular sieves 4Å
m	multiplet
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidone
NMR	nuclear magnetic resonance
<i>p</i>	para
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phenyl
phen	phenanthroline

pin	pinacolato
ppm	parts per million
ⁱ Pr	isopropyl
PTFE	polytetrafluoroethylene
Py	pyridyl
q	quartet
s	singlet
sep	septet
sol.	solution
t	triplet
TBAT	tetrabutylammoniumtriphenyldifluorosilicate
TBHP	<i>t</i> -butyl hydroperoxide
TC	thiophene-2-carboxylate
td	triplet doublet
temp	temperature
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
TFA	trifluoroacetic acid
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMAF	tetramethylammonium fluoride
TMS	trimethylsilyl
Tr	triphenylmethyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

序論

有機合成化学は、天然有機化合物の全合成等による構造決定や生合成経路の推定など、自然現象の理解を担う研究分野であるとともに、実用的な化学技術や製品開発に大きく貢献してきた。過去の研究により蓄積された知見がバイオミメティクス（生物模倣）¹あるいはケミカルバイオロジー²などの新たな研究に応用されることで、更なる知的発見とその実用化も期待される。

有機合成化学の発展に伴い実用化された無数の化学製品は、我々の日常生活に多大な恩恵をもたらし、その中でも低分子医薬品は有機合成化学の粋を集めた製品と言える。

低分子医薬品は、他の化学製品と比較して複雑な構造を持つことが一般的であり、通常、汎用原料から合成ターゲットである活性成分（原薬）に導く過程で、多段階にわたる化学反応が行われる。加えて、その原薬を医薬品として使用する上では、品質管理が重要である。すなわち、製造過程で生成する各不純物は、適切な反応条件と除去操作を組み合わせた製造方法によって、原薬までキャリアオーバーする量を一定以下に制御される。これは、不純物による有害作用（副作用）を防止する上で極めて重要である。さらに、医薬品を開発する上では、無数の化学物質から生物活性を持つ化合物を選定し、生物活性、毒性、薬物体内動態などの機能性を改善するために、化学修飾によって構造最適化が行われる。

上述のとおり、有効性・安全性の観点から医薬品候補化合物を探索し決定するための創薬研究と、臨床試験や市販化の段階において品質と製造原価の要求を満たし、大量の原薬を安定的に供給できる製法を確立するための工業化プロセス研究が行われる製薬産業においては、新規医薬品を医療従事者や患者に届けるために有機合成技術が駆使されており、有機合成化学の発展が製薬産業をけん引する原動力の1つとなっている。

一方、容易にアクセス可能な化合物群は過去の創薬研究でスクリーニングされ、近年の低分子医薬品開発では、候補化合物の複雑化および分子量の増加傾向が窺える³。また、従来型低分子化合物（分子量 500 以下）から中分子化合物（分子量 500～数千）への創薬ターゲットの転換が現在進行形で進んでいる。これらの変化は、化合物に医薬品となり得る高い機能性を持たせて価値を高める方法と考えられるが、候補化合物の結晶性、溶解性、吸収性、膜透過性および安定性など、物性制御や結晶化による精製の難易度が上がることが懸念される⁴。

このような背景から、私は化合物の機能性向上および物性制御においても有効な手段となり得る含フッ素化合物に着目し、研究対象としてフッ素官能基導入反応の開発に魅力を感じるに至った。その理由は、含フッ素化合物が通常の化合物に見られない特異な性質を示す場合があり、その性質が化合物の単純な構造変化、具体的には化合物中の水素原子をフッ素原子に置換することで得られるためである。含フッ素化合物の有用性は、実際に多くの含フッ素医薬品が存在することで示されており、今後、含フッ素化合物に対するアクセス拡大に伴い、含フッ素化合物の更なる活用が期待される。

含フッ素化合物の特徴

含フッ素化合物の特性を活かした製品は、身の周りに溢れており、日常生活に欠かすことができないものとなっている。その代表例はポリテトラフルオロエチレン（PTFE）であり、商品名であるテフロン[®]は一般に広く知られている。このテフロン[®]は、テトラフルオロエチレンが重合したポリマーであり、1937年にDuPont社の研究員によって発見されている（Figure 1）⁵。

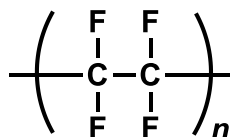


Figure 1 Polytetrafluoroethylene, PTFE

テフロン[®]の構造的特徴は、単純にポリエチレンの水素がすべてフッ素に置き換えられた点である。フッ素原子は、水素原子に近いサイズの非常にコンパクトな元素であり、それぞれのファンデルワールス半径は、1.35Å および 1.20Å である⁶。また、フッ素原子は最大の電気陰性度を持つ元素であり、水素の 2.20 に対してフッ素は 3.98 と報告されている⁷。そのためフッ素原子

は、狭い空間内に電子が強力に引き付けられているため分極が生じづらく、故にファンデルワールス力（分子間力）が極めて小さくなる。そのため、フッ素原子を多く含むテフロン®においては、低摩擦性ならびに耐薬品性、耐熱性をはじめとする際立った安定性などの特徴が現れる。

医薬品開発における含フッ素化合物の活用例

今日の医薬品開発において含フッ素化合物が利用されている背景として、①化合物の脂溶性の向上および細胞膜透過性の増大に伴う薬物の吸収・分布の改善、②炭素-フッ素結合の強さに起因した安定性向上による薬物の代謝耐性の獲得、③標的分子との結合能の改変など、フッ素導入効果が期待できるという理由がある⁸⁾。これらのフッ素官能基導入の効果は様々な研究から得られた知見であるが、含フッ素化合物が医薬品開発に活用されるきっかけを与えたと考えられる先駆的な2例を示す (Figure 2)。

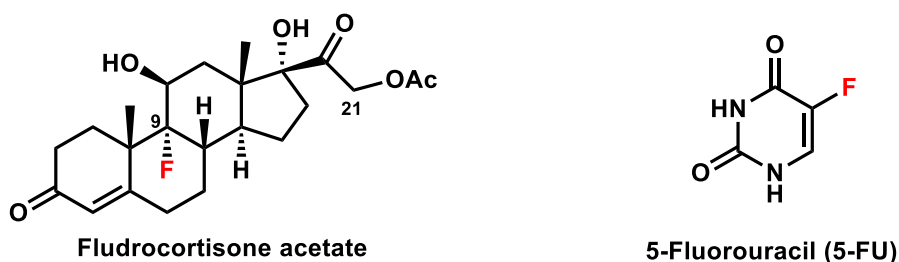


Figure 2 Pioneering fluorinated drugs

含フッ素化合物の生物活性に関する初めての研究結果が、1954年に報告されている⁹⁾。この研究で含フッ素化合物として使用された酢酸フルドロコルチゾンは、副腎皮質ホルモンの一つであるコルチゾールを親化合物とし、この9位水素がフッ素、21位水酸基が酢酸エステルに誘導された構造を持ち、現在では、塩喪失型慢性副腎皮質機能不全 (アジソン病) などに対する薬剤として使用される。この研究において、酢酸コルチゾールの9位水素を4種類のハロゲンで置換した誘導体の糖質コルチド活性を比較した結果、酢酸コルチゾールの活性を1 (水素) と仮定すると0.1 (ヨウ素)、0.28 (臭素)、4.0 (塩素)、10 (フッ素) のような違いが認められている¹⁰⁾。

酢酸フルドロコルチゾンの報告から3年後の1957年、5-フルオロウラシル (5-FU) の持つ抗腫瘍活性が報告されている¹¹⁾。核酸塩基の一つであるウラシルの5位水素をフッ素に置換した5-FUは、ウラシルの構造に酷似しているため細胞内においてウラシルと競合してDNA合成酵素と結合し、5-FUと結合した酵素を阻害する代謝拮抗剤として働く。細胞増殖が盛んな腫瘍部位においてDNA合成酵素を阻害し腫瘍細胞の増殖を抑制するため、抗悪性腫瘍治療薬として使用されている。また、5-FUを化学修飾したプロドラッグが複数開発され、持続性の改善や腫瘍組織に対する移行選択性が改良されている (Figure 3)

この2例のように、分子にたった一つ導入されたフッ素原子が分子の生物活性に与えた影響は特筆すべきである。これらの例は、フッ素官能基の導入によって分子の機能が大きく変化し、医薬品開発に有効となる生物活性を獲得する可能性を示した。

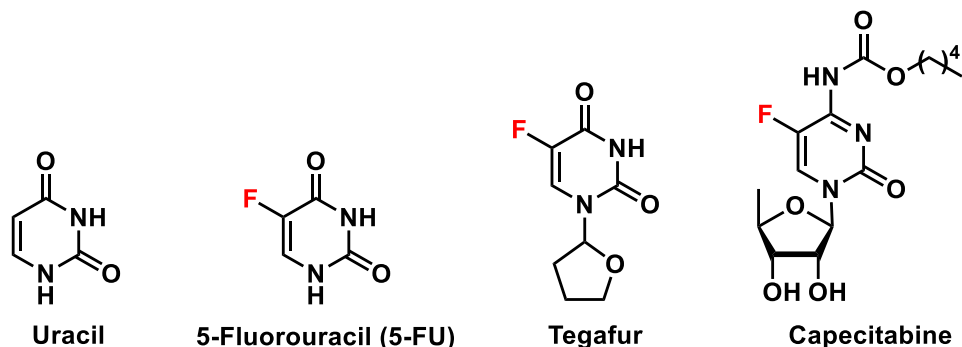


Figure 3 5-Fluorouracil and pro-drugs

今後の含フッ素化合物による医薬品開発の展望

医薬品開発において含フッ素化合物が活用されていることを先に述べたが^{6,8,12}、実際、新規医薬品に占める含フッ素化合物の割合が、1970年代では2%、近年では20–30%と試算されている^{6,8}。さらに、2011年の販売額上位5品目において3品目が含フッ素化合物であると報告されている⁸。これらのデータが示すように、今後も含フッ素化合物の活用頻度が増加し、医薬品市場における含フッ素化合物の存在感がさらに高まることが予想される。

医薬品開発における含フッ素化合物の魅力が高まり、近年、フッ素官能基導入反応の開発が盛んに行われている。しかし、医薬品の合成過程、特に合成終盤において適用可能なフッ素官能基導入法は限られている⁶。また、実験室において有用な反応であっても、pilot スケール以上の製造においてフッ素官能基を導入することは一般的でない。その理由は、フッ素官能基導入反応の基質がハロゲンなど反応性に富む官能基 (pre-functionalization) を持たねばならない制約に加え、現時点ではフッ素源の入手性の問題があげられる。一方、フッ素ガスやフッ化水素を用い過酷条件下で実施される従来のフッ素導入反応については、繊細な官能基や部分構造を有する医薬品合成中間体に対する適用が困難と考えられる。そのため、現在の含フッ素医薬品の開発は、市販されている含フッ素化合物の化学修飾または部分構造としての利用にとどまり、市販される含フッ素化合物の種類、供給量、価格に大きく依存する状況と予想される。

今後、広範な化合物に対して様々なフッ素官能基を、望む位置、低コストで導入可能となれば含フッ素化合物に対するアクセスが拡がり、そのことによって含フッ素化合物の潜在的な機能や価値が新たに見出され、革新的な医薬品の創出につながると考えられる。

ヘテロ芳香族化合物に対するトリフルオロメチル基導入反応開発の現状

人類は、文明が発達する以前よりアルカロイドなど天然有機化合物の有用性を認識し、それらの持つ薬理作用や毒性等を利用してきた。現代においても天然有機化合物は有用な資源であり、例えば医薬、農薬等の分野で創薬研究のリード化合物として活用されている。創薬研究では、リード化合物を多岐にわたって化学修飾し、それらの生物活性評価により開発候補化合物の探索が進められている¹³。その創薬研究においてヘテロ芳香族化合物は代表的なリード化合物であり、実際にヘテロ芳香環を構造の一部に含む医薬品が数多く存在する。

上述のようなヘテロ芳香族化合物に対し、近年、フッ素官能基導入反応の開発が盛んに行われている。特に、メチル基は最も一般的な置換基であるため、その水素原子を全てフッ素原子で置換したトリフルオロメチル基の導入反応が関心を集め、数多くの研究成果が報告されている¹⁴。そうした背景から、私はヘテロ芳香族化合物に対するトリフルオロメチル化反応の開発に着目した。以下に、代表的な反応例を挙げる。

ヘテロ芳香族化合物のトリフルオロメチル化は、大きく2つに分類される (Figure 4)。一つは、反応性に富む置換基によって pre-functionalization された基質をトリフルオロメチル基に置換する方法、もう一つは反応性の低い芳香環上の C(sp²)-H 結合を直接的にトリフルオロメチル化する方法である。前者は、一般的に選択性や収率は優れるが、pre-functionalization を行う操作が反応工程数を増やすため効率を低下させる。逆に、後者は pre-functionalization を必要としないため基質の制約が少なく理論上は理想的な方法論と考えられるが、後述のとおり選択性や収率が前者に劣る場合が多い。

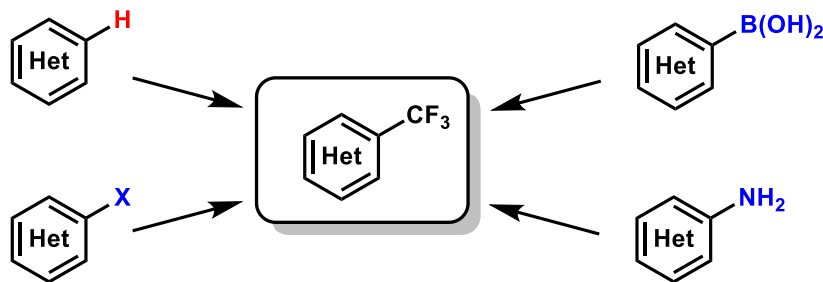
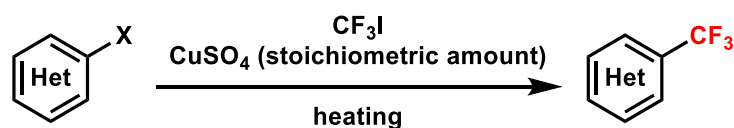


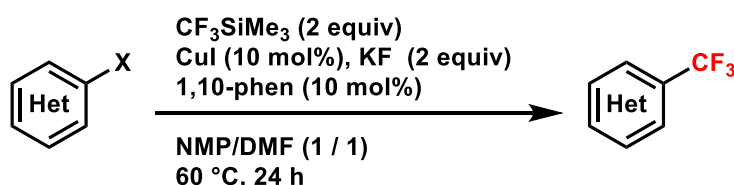
Figure 4 Methodologies of trifluoromethylation of heteroaryls

前者の一例として、ハロゲンによって pre-functionalization されたヘテロ芳香族化合物に対するトリフルオロメチル化があげられる。熊懷らは、ヨウ化トリフルオロメタンと化学量論量の硫酸銅から調製したトリフルオロメチル化銅を用いて、ヘテロ芳香族化合物に対するトリフルオロメチル基の導入に成功している (Scheme 1)¹⁵⁾。



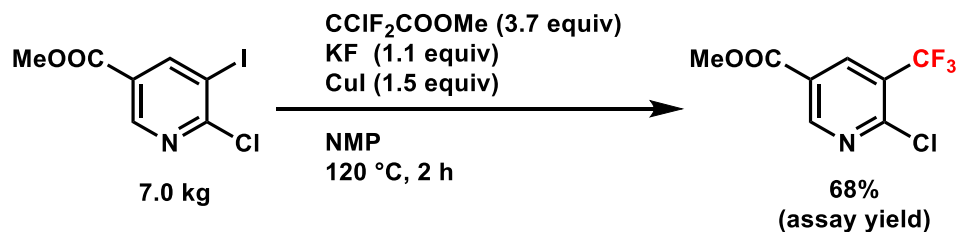
Scheme 1 Pioneering trifluoromethylation of heteroaryl halides using stoichiometric CuCF_3 complex

その後、網井らにより、1,10-フェナントロリン及びヨウ化銅を用いる条件によって銅の触媒化が達成された (Scheme 2)¹⁶⁾。



Scheme 2 Trifluoromethylation of heteroaryl halide using catalytic CuCF_3 complex

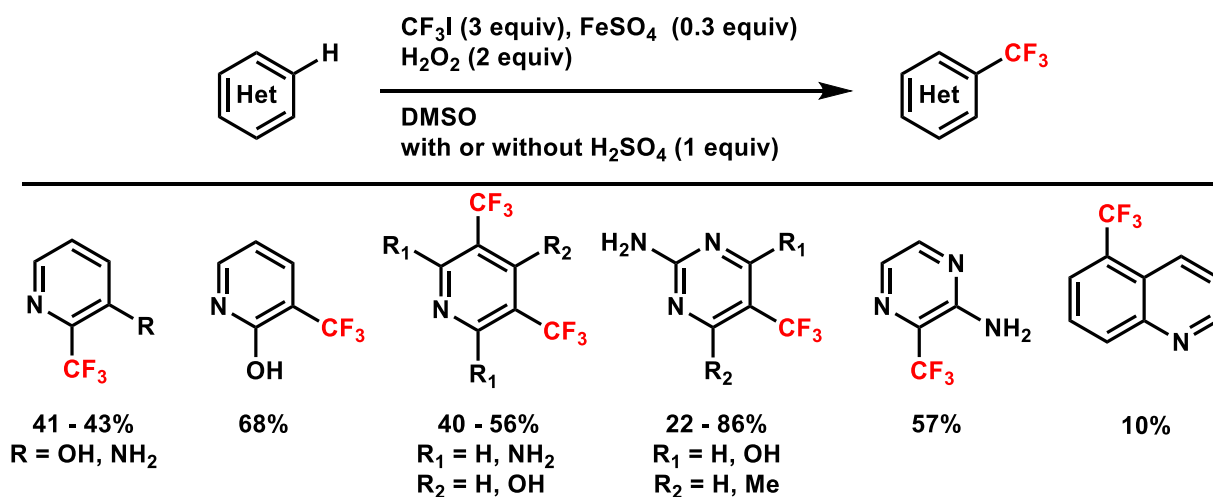
先にも触れたが、pre-functionalization された基質を用いることの制約、例えばその基質を容易に入手することの困難さ、あるいは pre-functionalization 工程による効率低下によって、実験室レベルでは有用なトリフルオロメチル化反応が pilot スケール以上では必ずしも一般的ではない。しかし、限定的であるがキログラムスケールでトリフルオロメチル化反応が実行された報告がある (Scheme 3)¹⁷⁾。この報告では、Chen らが開発した方法¹⁶⁾、すなわちクロロジフルオロ酢酸メチル、フッ化カリウムおよびヨウ化銅から発生させたトリフルオロメチル化銅をハロゲン化ヘテロ芳香族化合物と反応させることで、医薬品合成中間体をキログラムスケールで製造している。



Scheme 3 Trifluoromethylation of heteroaryl halides applied to kilogram-scale synthesis

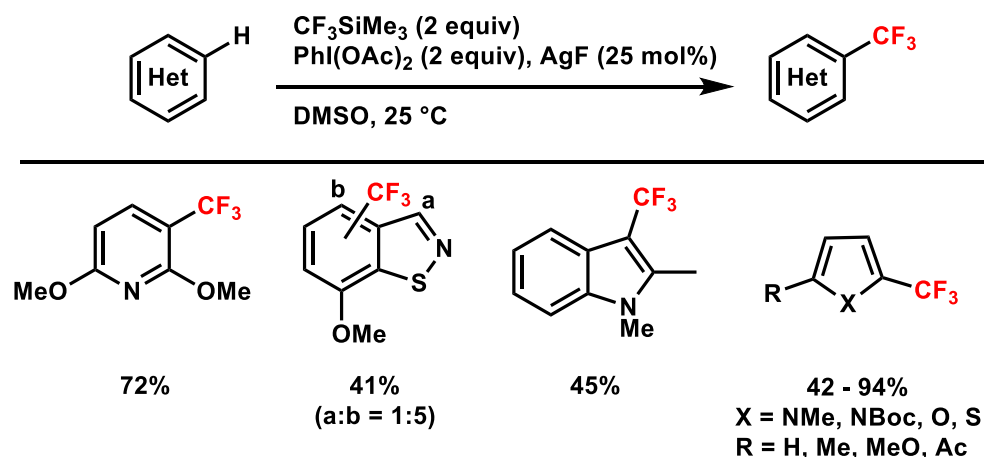
近年においては Figure 4 に示したもう一つの方法、すなわち、より反応性の低い芳香環上の C (sp^2)-H 結合に対する直接的なトリフルオロメチル化反応の開発が盛んに研究されている。以下、6員環ヘテロ芳香族化合物の C (sp^2)-H 結合に対するトリフルオロメチル化の報告例を示す。

山川らは、安価なヨードトリフルオロメタンから調製したトリフルオロメチルラジカルをヘテロ芳香族化合物と反応させる条件を報告している (Scheme 4)¹⁸⁾。この反応では、トリフルオロメチルラジカルの求電子性を利用するため、おもに電子供与基を芳香環に配置した基質が用いられている。一方、電子供与基を持たないキノリンでは収率が 10% にとどまっており、基質の反応活性が置換基の性質に大きく依存すると考えられる。



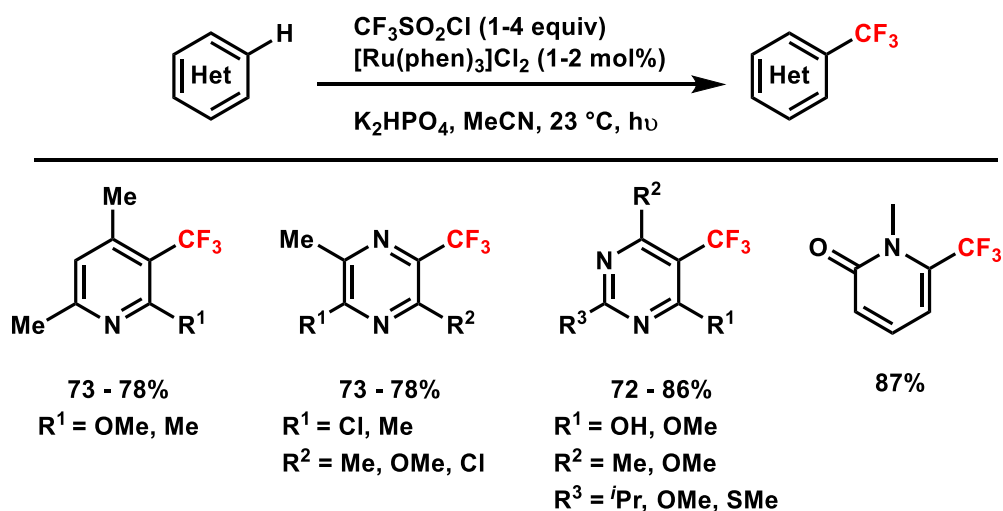
Scheme 4 Trifluoromethylation using CF₃-radical generated by CF₃I

Greaney らは、トリフルオロメチルトリメチルシラン、酸化剤、および触媒量のフッ化銀から調製したトリフルオロメチルラジカルとヘテロ芳香族化合物との反応を報告している (Scheme 5)¹⁹⁾。この研究では、TEMPO によるトリフルオロメチルラジカルの捕捉実験²⁰⁾ によってフッ化銀のみではラジカルは発生しないこと、酸化剤のみではラジカルの発生が中程度の収率であること、その一方、酸化剤と銀塩を共存させた条件では収率 90% 以上でラジカルが発生することが確認されている。



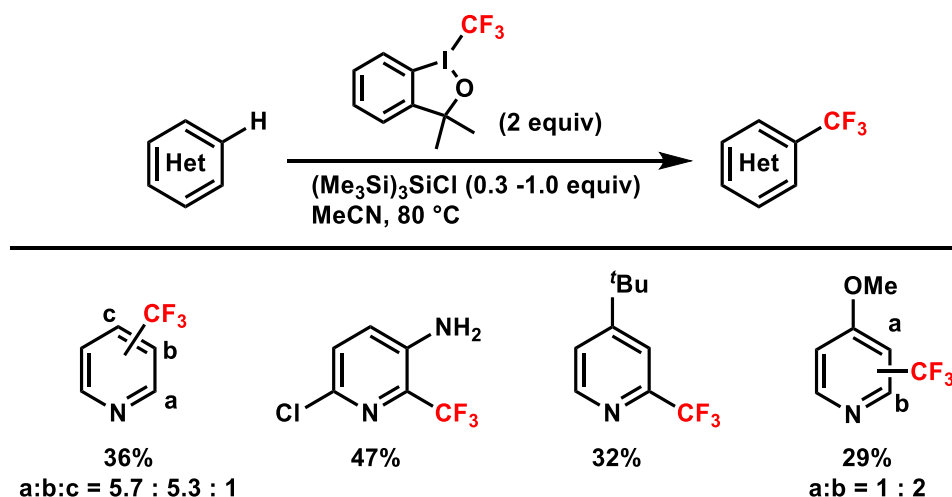
Scheme 5 Trifluoromethylation using CF₃-radical generated by CF₃SiMe₃

MacMillan らは、Photoredox 触媒を用いて発生させたトリフルオロメチルラジカルによってヘテロ芳香族化合物のトリフルオロメチル化に成功している (Scheme 6)²¹⁾。この条件は、室温下で反応が進行し、1-2 mol% の触媒で高収率を達成するなど多くの面で優れている。一方、C2 対称性の化合物あるいは複数の置換基を芳香環上に持ち反応部位が限られた化合物を基質とする例が多いため、トリフルオロメチル化の位置選択性に関する考察は難しい。なお、ヘテロ芳香環を含まない基質であるが、高脂血症治療薬のリピトールに本反応を適用した結果、ほぼ同じ収率で3つの位置異性体が生成している。



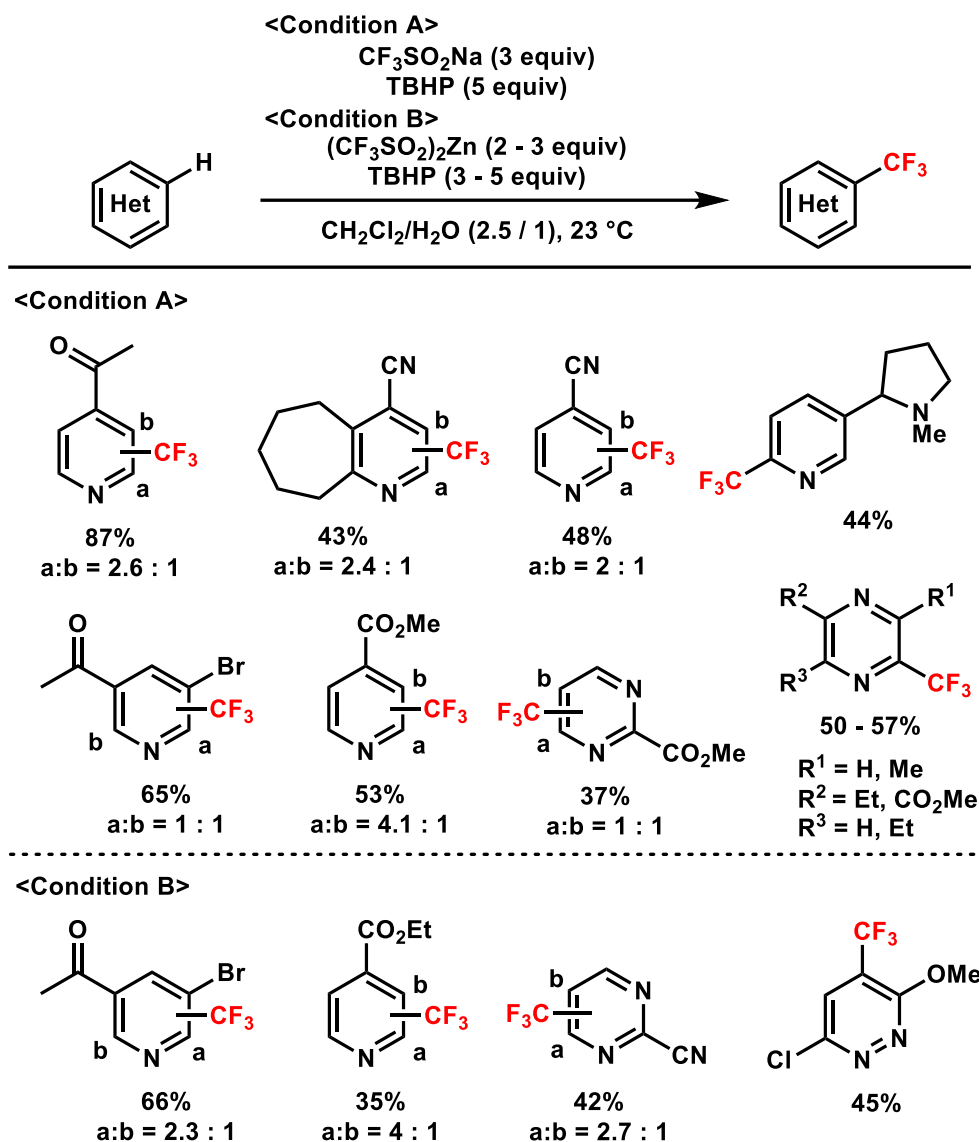
Scheme 6 Trifluoromethylation using CF₃-radical generated by photoredox catalysis

Togni らは、金属試薬を用いない条件によって調製したトリフルオロメチルラジカルとヘテロ芳香族化合物との反応を報告している (Scheme 7)²²。しかし、位置選択性の低さに加え、収率も中程度にとどまっている。



Scheme 7 Trifluoromethylation using non-metal induced CF₃-radical

Baran らは、重金属試薬を使用せず、室温下、温和な条件で調製したトリフルオロメチルラジカルによって、ヘテロ芳香族化合物のトリフルオロメチル化に成功している (Scheme 8)²³。この条件は、電子供与基を有するヘテロ芳香族化合物に加え、電子求引基を有する基質についても同等の反応性を示しており、広い基質一般性や官能基許容性を備えている。また、グラムスケールの反応により、スケールアップの実効性も評価されている。一方、基質ごとに位置選択性の違いが見られるため位置選択性が基質依存的であることが予想される。



Scheme 8 Trifluoromethylation using non-metal induced CF₃-radical

この後、Baran らは、トリフルオロメチルラジカルによる反応の位置選択性について報告している。そこでは、ヘテロ芳香族化合物が持つ本質的な反応活性部位、置換基の電子的効果、さらに一般的には求電子的性質が高いと考えられるトリフルオロメチルラジカルの求核的性質などを考慮した上で、化学選択性および位置選択性が考察されている (Figure 5)²⁴。本質的に電子不足なπ共役系芳香族化合物であるピリジンの場合、2、4、6位に求電子的反応の活性を有するが、4-シアノピリジンの場合では、シアノ基の電子求引効果によって3、5位がより高い求電子的活性化を受ける。一方、4-シアノピリジンを酸性条件下で反応させた場合、ピリジンの窒素がプロトン化を受けることによって、再び2、6位がより高い活性部位となることが示されている。また、電子供与性置換基をもつ4-メトキシピリジンの場合では、ピリジンの本質的な求電子的活性部位の2、6位に加え、置換基効果によって3、5位も求核的活性化を受けることで、全ての位置が反応活性部位となり得ることが示されている。

さらに、反応溶媒が位置選択性の重大な決定因子であることが示されている。具体的には、ヘテロ芳香族化合物の本質的な反応活性部位で反応を促進させたい場合はクロロホルム-水の混合溶媒、逆に本質的な活性部位でなく置換基効果による活性部位で反応を促進させたい場合はDMSOが溶媒として効果的と述べられている。

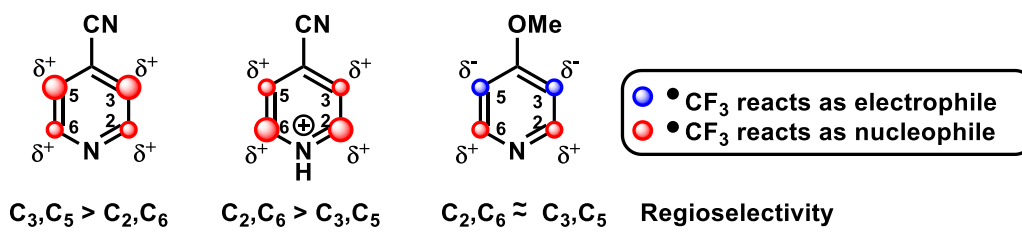


Figure 5 Reactive sites of pyridine derivatives to CF_3 -radical

上記の要因を踏まえ、分子内に複数の芳香環を持つ基質に対して化学選択的かつ位置選択的にトリフルオロメチル化を行なうためには、各芳香環の本質的な活性部位あるいは置換基の特性に基づく活性部位のどちらで反応させたいかを考慮し、その上で溶媒や pH などを設定することの必要性が述べられている。しかしながら、複雑な構造を有する化合物に適用した場合、高い収率および選択性の実現は容易でないことが予想される (Figure 6)。

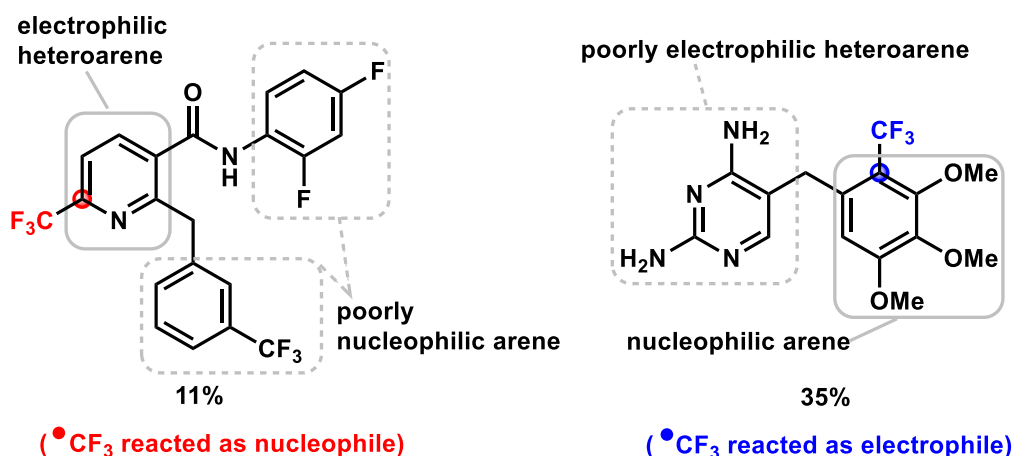
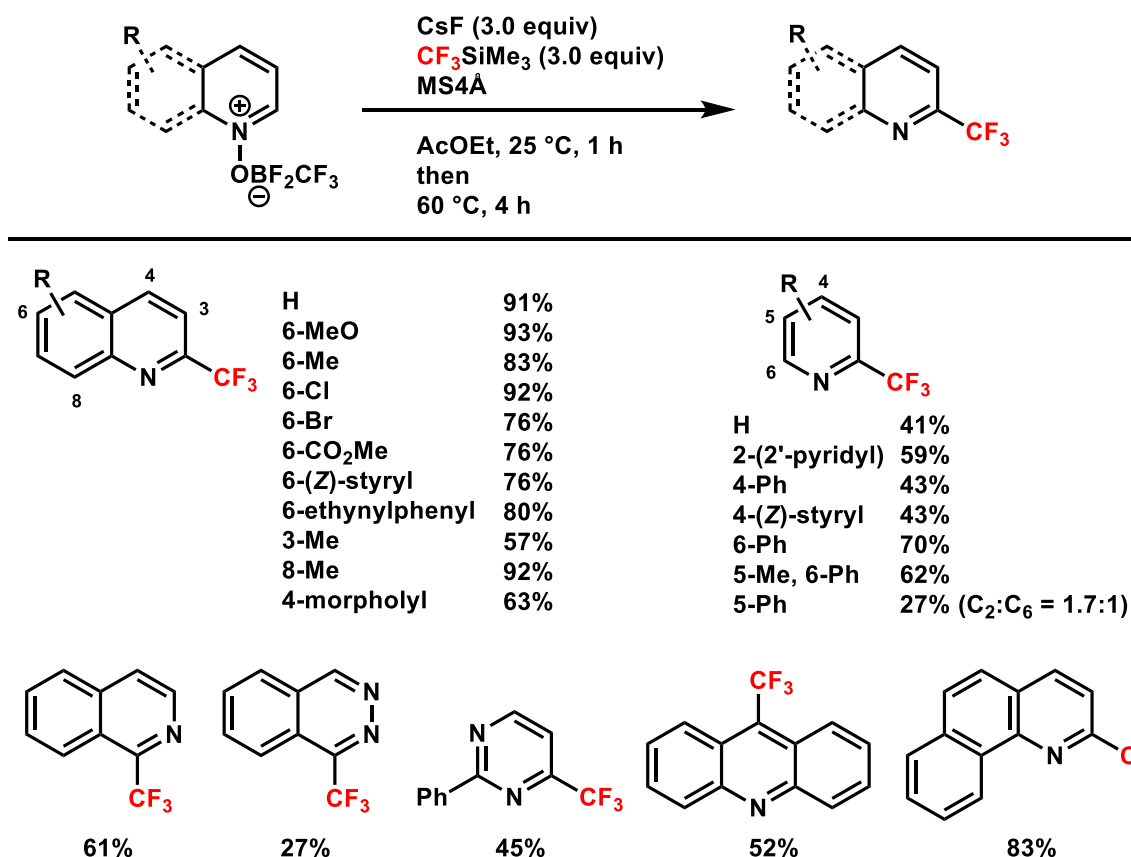


Figure 6 Trifluoromethylation of bioactive compounds by CF_3 -radical

以上に述べてきたように、ヘテロ芳香族化合物の $C(sp^2)$ -H 結合に対するトリフルオロメチル化反応のほとんどの例においてトリフルオロメチルラジカルが用いられているが、位置選択性の課題が残されている。

その一方、当研究室では求核的トリフルオロメチル種を用い、6員環ヘテロ芳香族化合物の $C(sp^2)$ -H 結合に対する2位選択的なトリフルオロメチル化に成功している (Scheme 9)²⁵⁾。この反応では、ヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシド- BF_2CF_3 錯体²⁶⁾を基質とすることが一つの特徴である。この基質は、単体では不安定だが強力なルイス酸の BF_2CF_3 に対し、ヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシドがルイス塩基となり、これらに強いルイス酸-塩基相互作用が働くことで錯形成をしている。ルイス酸との錯形成によりヘテロ芳香環の電子密度が著しく低下し、キノリンやピリジンが本質的に持つ求電子的反応活性がさらに高まることで反応性に乏しい求核的トリフルオロメチル種との反応が進行し、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が実現している。



Scheme 9 Nucleophilic C2-selective trifluoromethylation using heteroaromatic compound-*N*-oxide- BF_2CF_3 complexes

ルイス酸-塩基相互作用による活性化を利用した6員環ヘテロ芳香族化合物の新たな位置選択的トリフルオロメチル化反応の開発

当研究室で見出された方法、すなわちホウ素ルイス酸の BF_2CF_3 によって6員環ヘテロ芳香族化合物 *N*-オキドを求電子的に活性化し、求核的トリフルオロメチル種と反応させる手法は、先に述べたように一般的に反応性が低いと考えられるヘテロ芳香族化合物の $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 結合に対するトリフルオロメチル化に有効であることを示した。

私は、本手法を用いた場合、6員環ヘテロ芳香環の求電子的活性化が特定の位置で生じるため、位置選択性の制御が比較的容易であると考えた。また、錯体形成による pre-functionalization については、酸-塩基反応により極めて簡便に行えるため利点と考えた。さらに、この pre-functionalization 法はヘテロ芳香族化合物に共通したルイス塩基性を利用するため、ルイス塩基性を示す広範なヘテロ芳香族化合物に適用可能、すなわちトリフルオロメチル化において高い基質一般性が期待できると考えた。

このような背景から、ホウ素ルイス酸によって6員環ヘテロ芳香環を求電子的に活性化する本手法を、これまでに成功例が無い位置の C-H 結合に対するトリフルオロメチル化反応に展開することを目的として本研究を行なった。

本論文では、第1章において6員環ヘテロ芳香族化合物のベンジル位選択的トリフルオロメチル化反応の開発、第2章において6員環ヘテロ芳香族化合物の4位選択的トリフルオロメチル化反応の開発、についてそれぞれ述べる。

なお、本手法の開発は、様々な含フッ素化合物へのアクセスを拓げることで含フッ素化合物の新たな機能や価値の発見等、創薬分野の研究に貢献する意義深いものと考えられる。

References

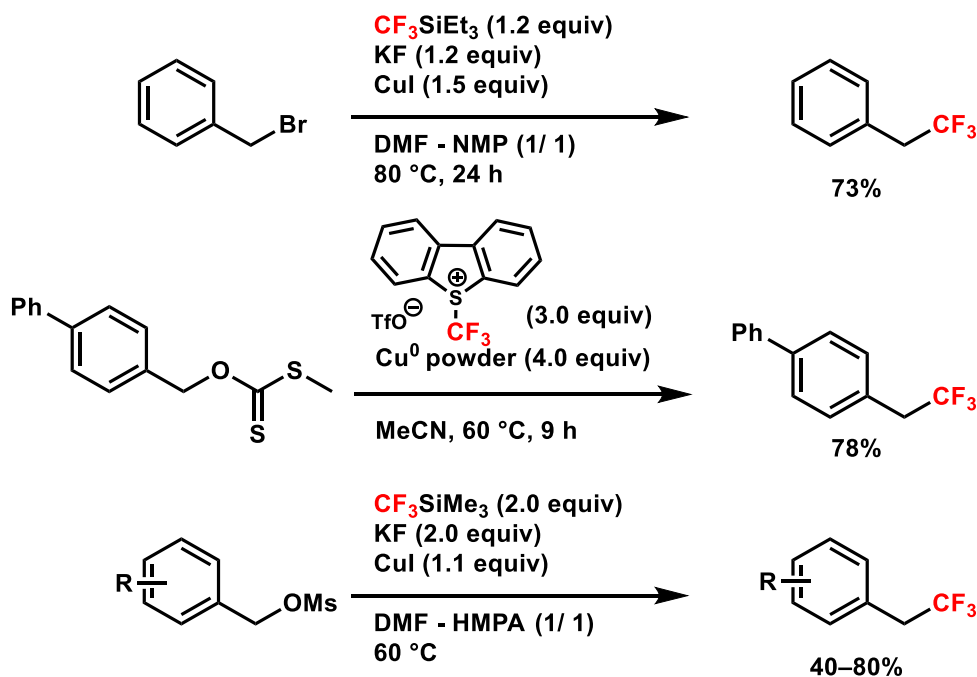
- 1) For several reviews, see: a) Brown, R. S. *Pure Appl. Chem.* **2015**, *87*, 601; b) Jia, L.; Qihua, Y.; Can, L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13731; c) Iida, H.; Imada, Y.; Murahashi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7599; d) Chen, B.; Wang, L.; Gao, S. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5851; e) Bin, S.; Ye, T.; Lei, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1727.
- 2) For several reviews, see: a) Lavis, L. D.; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 142; b) Fuhrmann, J.; Clanky, K. W.; Thompson, P. R. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5413; c) Wagner, B. K.; Schreiber, S. L. *Cell Chem. Biol.* **2016**, *23*, 3.
- 3) a) Nick, T. *Med. Chem. Comm.* **2013**, *4*, 474.; b) Wendy, W. *Chemistry & Biology* **2012**, *19*, 1356.
- 4) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23*, 3.
- 5) Chandler-Temple, A.; Adrienne, R.; Grondahl, L.; Wentrup-Byrne, E. *Chemistry in Australia* **2008**, *75*, 3.
- 6) Murphy, C. D.; Sandford, G. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2015**, *11*, 589.
- 7) Allred, A. L. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1961**, *17*, 215.
- 8) a) Morgenthaler, M.; Schweizer, E.; Hoffmann-Roder, A.; Benin, F.; Martin, R. E.; Jaeschke, G.; Wagner, B.; Fischer, H.; Bendels, S.; Zimmerli, D.; Schneider, J.; Diederich, F.; Kansy, M.; Muller, K. *ChemMedChem.* **2007**, *2*, 1100; b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.; c) Wang, J.; Sanchez-Rosello, M., Acena, J. L., del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
- 9) Fried, J.; Sabo, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1455.
- 10) Fried, J.; Sabo, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2273.
- 11) Heidelberge, C.; Chaudhuri, N. K.; Danneberg, P.; Mooren, D.; Griesbach, L.; Duschinsky, R.; Schnitzer, R. J.; Plevin, E.; Scheiner, J. *Nature* **1957**, *179*, 663.
- 12) For several reviews, see: a) Ismail F. M. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 27–33; b) Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305; c) O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071; d) Zhu, W.; Wang, J.; Wanga, S.; Gu, Z.; Acena, J. L.; Izawa, K.; Liu, H.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 37.
- 13) Newman, D. J.; Cragg, M. G. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311.
- 14) (a) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119. (b) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, PR1. (c) Shibata, N.; Mizuta, S.; Kawai, H. *Tetrahedron-Asymmetry* **2008**, *19*, 2633. (d) Valero, G.; Companyo, X.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2018. (e) Concepcion, A.; Eduard, M. M.; Gloria, R.; Francisco, P. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847.
- 15) Kobayashi, Y.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *47*, 4095.
- 16) Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. *Chem. Commun.* **2009**, 1909.
- 17) Mulder, J. A.; Frutos, R. P.; Patel, N. D.; Qu, B.; Sun, X.; Tampone, T. G.; Gao, J.; Sarvestani, M.; Eriksson, M. C.; Haddad, N.; Shen, S.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 940.
- 18) Kino, T.; Nagase, Y.; Ohtsuka, Y.; Yamamoto, K.; Uruguchi, D.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 98.
- 19) Seo, S.; Taylor, J. B.; Greaney, M. F., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6385.
- 20) Wang, X.; Ye, Y.; Zhang, S.; Feng, J.; Xu, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410.
- 21) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *480*, 224.
- 22) Wiehn, M. S.; Vinogradova, E. V.; Togni, A. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 951.
- 23) a) 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. b) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; O'Hara, F.; Funder, E. D.; Dixon, D. D.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Herle, B.; Sach, N.; Collins, M. R.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Nature* **2012**, *492*, 95.
- 24) O'Hara, F.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12122.
- 25) Nishida, T.; Ida, H.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3387.
- 26) Nishida, T.; Fukazawa, A.; Yamaguchi, E.; Oshima, H.; Yamaguchi, S.; Kanai, M.; Kuninobu, Y. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1026.

本論

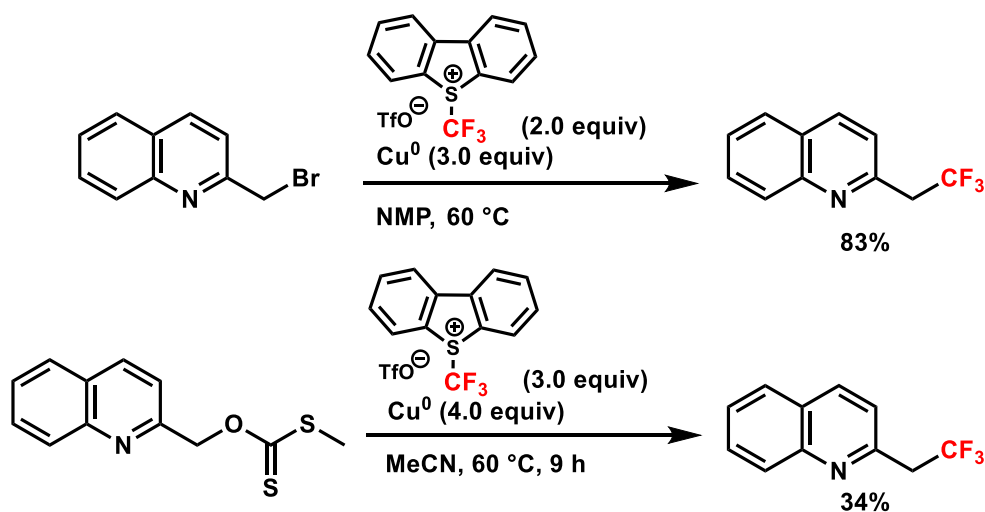
第1章 6員環ヘテロ芳香族化合物のベンジル位選択的トリフルオロメチル化反応

1.1 背景

序論で述べたように、ヘテロ芳香族化合物に対するフッ素官能基導入反応が盛んに研究されている。しかし、芳香環上の sp^2 炭素に対するフッ素官能基導入反応¹⁾が多く開発されている一方で、一般的に高い反応性を示すベンジル位 sp^3 炭素に対するトリフルオロメチル化の方法論はほとんど知られていない。しかも、既存の方法は、ハロゲン²⁾、キサントゲン酸³⁾あるいはスルホン酸エステル⁴⁾等の反応性に富む官能基によって反応部位のベンジル位が pre-functionalization された基質に限定された反応である (Scheme 1-1)。また、類似する反応条件をヘテロ芳香族化合物に適用した例もあるが^{3),5)}、その報告数は更に少ない (Scheme 1-2)。



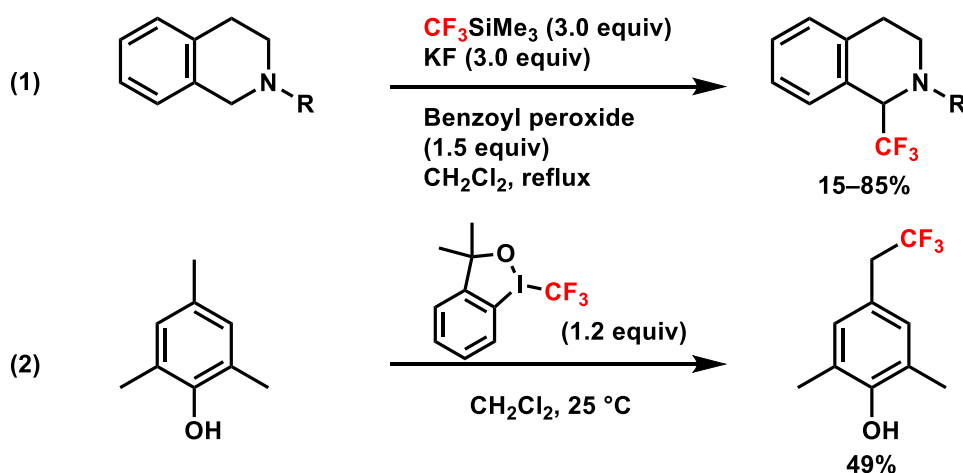
Scheme 1-1 Benzylic trifluoromethylation using benzyl halides, xanthates, and mesylates



Scheme 1-2 Benzylic trifluoromethylation of heteroaromatic compounds

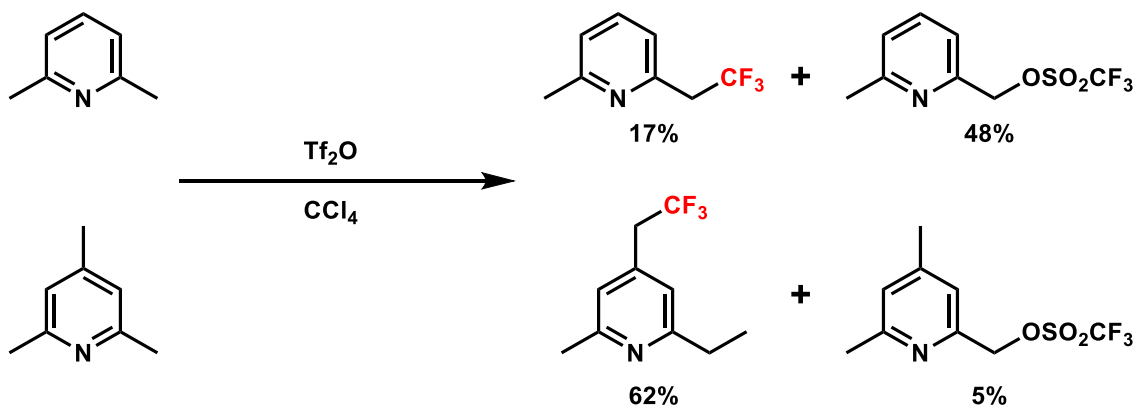
上記の例では、基質のベンジル位に **pre-functionalization** が必要であるため、基質の入手性あるいは **pre-functionalization** 工程に伴う効率性低下の懸念がある。そのため、ベンジル位 $C(sp^3)-H$ 結合に対するトリフルオロメチル化が高い位置選択性かつ高収率で達成できれば、最も有効な手段になると考えられる。しかし、実際には有効な手段となり得る報告は極めて少数であり、基質の制約もあるため適用可能な場面は極めて限定的である (Scheme 1-3)。

例えば、Scheme 1-3 (1)⁶⁾ に示した反応は、テトラヒドロイソキノリンのベンジル位 $C(sp^3)-H$ 結合に対するトリフルオロメチル化である。この反応は、ベンジル位の酸化によって反応系内で生成したイミニウムに対する求核的トリフルオロメチル化であるため、実質的に sp^2 炭素に対する付加反応である。この報告の反応例で示された基質は、テトラヒドロイソキノリン誘導体に限定されている。一方、Scheme 1-3 (2)⁷⁾ では、フェノール性水酸基に対するトリフルオロメチルエーテル化において認められた副反応を示している。しかし、この報告後、本知見がベンジル位 $C(sp^3)-H$ 結合選択的なトリフルオロメチル化に応用された報告はない。



Scheme 1-3 Benzylic $C(sp^3)-H$ trifluoromethylation

ヘテロ芳香族化合物のベンジル位 $C(sp^3)-H$ 結合に対するトリフルオロメチル化の報告は一例のみである。しかしこの報告は、トリフルオロメチル化を目的とした研究の成果ではない (Scheme 1-4)⁸⁾。この報告では、アルコールをトリフラートに変換する際、ルチジンやコリジンなどの塩基存在下に無水トリフルオロメタンスルホン酸を用いた場合、塩基として用いたルチジンやコリジンのベンジル位にトリフルオロメチル化やトリフルオロメチルスルフィニルオキシ化が起きたことが述べられている。この後、本知見がヘテロ芳香環のベンジル位 $C(sp^3)-H$ 結合選択的なトリフルオロメチル化に応用された報告はない。



Scheme 1-4 Benzylic $C(sp^3)-H$ trifluoromethylation of lutidine and colidine

上述のとおり、本来、反応活性が比較的高いと考えられるベンジル位 C(sp³)-H 結合に対し、有効なトリフルオロメチル基の導入反応が確立されていない事実を改めて認識した。

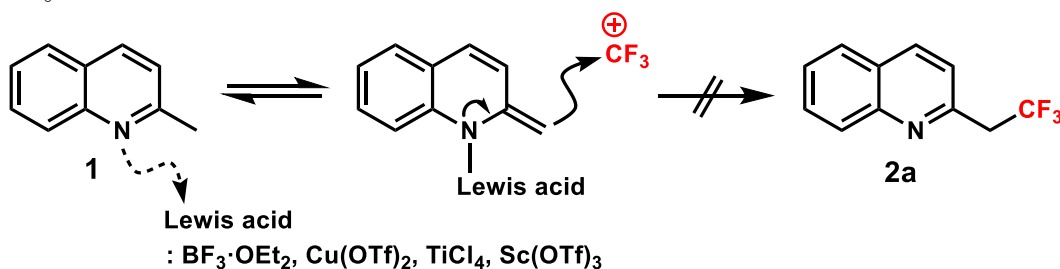
以上を鑑み、ヘテロ芳香族化合物のベンジル位 C(sp³)-H 結合に対する位置選択的なトリフルオロメチル化反応を開発するため、本研究に着手した。

1. 2 ベンジル位選択的トリフルオロメチル化反応条件検討および最適化検討

1. 2. 1 求電子的トリフルオロメチル化剤を用いた条件検討

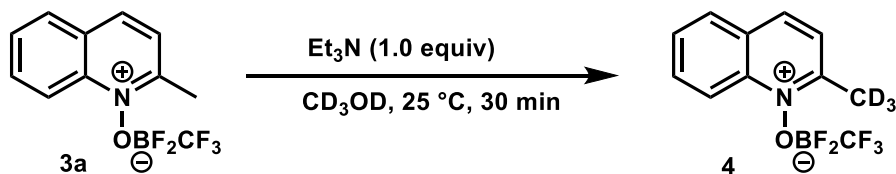
ベンジル位 C(sp³)-H 結合に対するトリフルオロメチル化を検討するにあたり、酸性度の高いベンジルプロトンの脱プロトン化によってエナミンとした後⁹⁾、エナミンの求核性によって求電子的トリフルオロメチル化剤と反応させることを計画した (Scheme 1-5)。エナミンの求核性を利用したトリフルオロメチル化の例は、MacMillan らによって報告されている¹⁰⁾。すなわち、脂肪族アルデヒドと触媒量のキラルイミダゾリジノンから形成したエナミンと、ルイス酸で活性化された Togni 試薬¹¹⁾が反応してアルデヒドのα位でトリフルオロメチル化が進み、高収率かつ高い立体選択性で目的物を与えている。

そこで、2-メチルキノリン **1** をエナミン化するためルイス酸を加えた状態に、求電子的トリフルオロメチル化剤の Togni 試薬と反応させた。しかしながら、複数のルイス酸を試したが原料回収あるいは分解による反応系中の複雑化が認められるのみで、目的物 **2a** の生成は認められなかった。また、2-メチルキノリン **1** の代わりに2-メチルキノリン *N*-オキシドを用いた場合も改善しなかった。



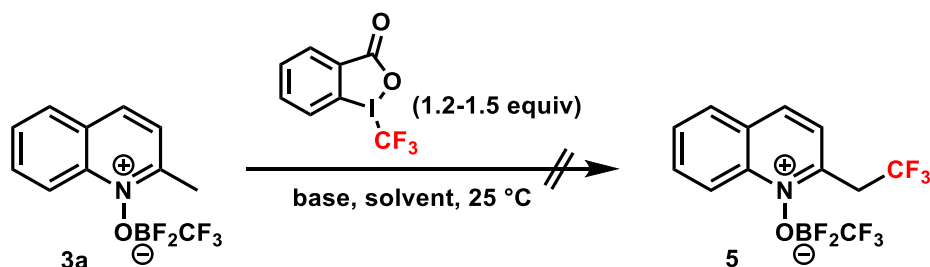
Scheme 1-5 Lewis acid-promoted benzylic trifluoromethylation via enamine type intermediate

続いて、当研究室で創製されたヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシド-BF₂CF₃ 錯体 **3a** を基質に用いた。この錯体 **3a** では、ルイス酸の電子求引効果によってヘテロ芳香環の電子密度が顕著に低下するため¹²⁾、錯体 **3a** のベンジルプロトンは通常のベンジルプロトンよりも高い酸性度を示すことが予想された。そこで、錯体 **3a** のベンジルプロトンの酸性度を確認するため、重水素置換実験によって検証した。NMR サンプルチューブ内で、2-メチルキノリン *N*-オキシド-BF₂CF₃ 錯体 **3a** を重水素化メタノール中、トリエチルアミン共存下、室温で 0.5 時間放置した後、¹H-NMR 測定を行った。その結果、ベンジルプロトンのシグナルのみが完全に消失した。この結果から、ベンジル位の 3つのプロトンが全て重水素に置換され、化合物 **4** を与えたことが示唆された (Scheme 1-6)。一方、2-メチルキノリン *N*-オキシドを同様の条件に付したが、室温下および 55 °C においてもベンジルプロトンの重水素化は全く進行しなかった。



Scheme 1-6 Deuteration study of benzylic position of 2-methylquinolin-*N*-oxide-BF₂CF₃ complex

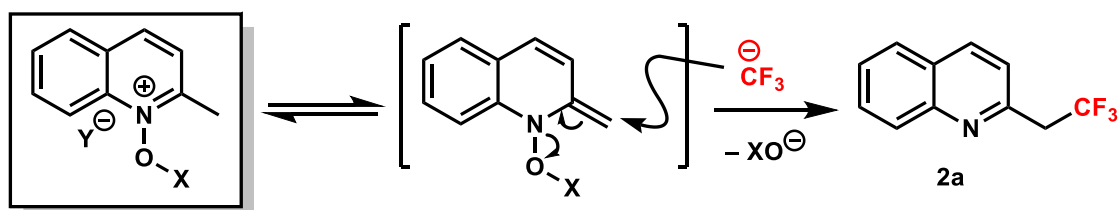
重水素置換検討の結果から、錯体 **3a** は塩基共存下で容易にエナミン化すると考えられた。そこで、錯体 **3a** を塩基存在下、Togni 試薬を作用させることでベンジル位選択的なトリフルオロメチル化が進むことを期待したが、目的とした化合物 **5** の生成は認められなかった (Scheme 1-7)。



Scheme 1-7 Attempt to BF_2CF_3 -promoted benzylic trifluoromethylation via enamine-type intermediate

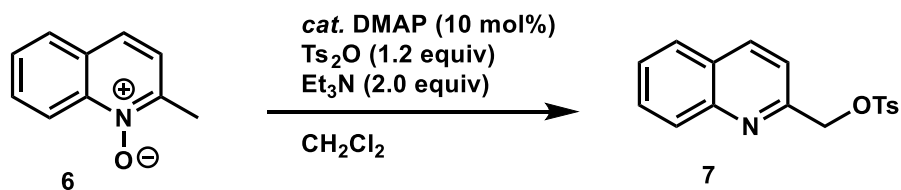
1. 2. 2 求核的トリフルオロメチル種による $\text{S}_{\text{N}}2'$ 置換反応の条件検討

2-メチルキノリン *N*-オキシドに脱離基を付けた基質をエナミン化し、これに対して $\text{S}_{\text{N}}2'$ 型置換反応¹³⁾、すなわち窒素上の酸素置換基の脱離を伴うエナミンへの求核付加が起これば目的物 **2a** が生成すると考えた (Scheme 1-8)。



Scheme 1-8 Concept of $\text{S}_{\text{N}}2'$ type trifluoromethylation of enamine-type intermediate

そこで、キノリンの窒素原子上にトシレート脱離基として導入すべく 2-メチルキノリン *N*-オキシド **6** をトシル化条件に付した。しかしながら、反応過程で生成したトシレートがベンジル位に転位し、化合物 **7** を与える結果となった (Scheme 1-9)。なお、このような転位反応は、トシレートをはじめとするスルホン酸エステル化に加えアセチル化でも報告されている¹⁴⁾。



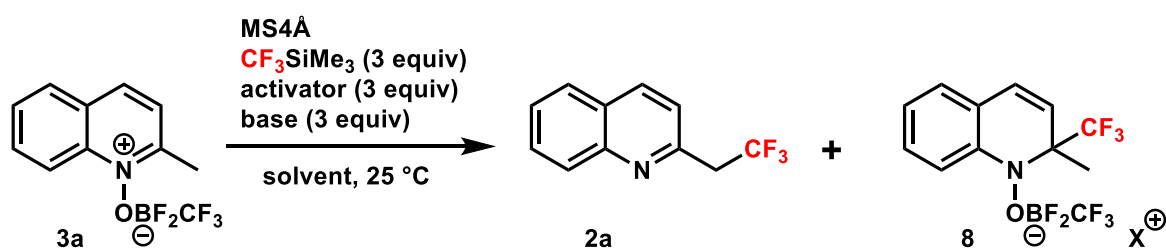
Scheme 1-9 Tosylation of 2-methylquinoline-*N*-oxide

次に、Scheme 1-8 に示した $\text{S}_{\text{N}}2'$ 型置換反応を、2-メチルキノリン *N*-オキシド- BF_2CF_3 錯体 **3a** に対して行なった。ここでは、 BF_2CF_3 が 2-メチルキノリンのエナミン化を促進するルイス酸の機能に加え、酸素原子も含む OBF_2CF_3 が脱離基として働くことを期待した (Table 1-1)。

はじめに塩基存在下、錯体 **3a** に求核的トリフルオロメチル種を作用させる条件を行なった (Entries 1 and 2)。その結果、低収率ながら目的物 **2a** の生成を認めた。次に、当研究室で確立された 2 位選択的トリフルオロメチル化の反応条件を適用した (Entry 3)。その結果、2 位付加体 **8** が主生成物として得られたが、低収率ながら目的物 **2a** の生成も認められた。この結果から、

CF₃Si(CH₃)₃ の活性化剤として用いたフッ化セシウムあるいは求核的トリフルオロメチル種の一部が塩基として働いたことでエナミン化が進み、目的物 **2a** を与えたことが推測された。そこで、活性化剤の塩基性および有機溶媒に対する溶解性を考慮し、テトラブチルアンモニウムフルオリドおよびテトラメチルアンモニウムフルオリド四水和物を試した (Entries 4 and 5)。その結果、テトラメチルアンモニウムフルオリド四水和物を用いた場合、目的物 **2a** が中程度の収率で得られることが分かった。さらに反応溶媒を評価した結果、アセトニトリルを溶媒とした時に目的物 **2a** のみが高収率で得られることを見出した (Entries 5-8)。しかし、一連の検討において反応の再現性が低かったことから、テトラメチルアンモニウムフルオリドの塩基性による錯体 **3a** の分解が懸念された。そこで、フッ素アニオンを消費しない条件、すなわち CF₃Si(CH₃)₃ を加えずにコントロール実験を行ない、錯体 **3a** の安定性を調査した (Entry 9)。その結果、驚くべきことにコントロール実験からも目的物 **2a** が 30% の収率で得られた。この結果は、BF₂CF₃ がヘテロ芳香環を活性化する Lewis 酸としてだけでなく、トリフルオロメチル源として働いたことを示している。

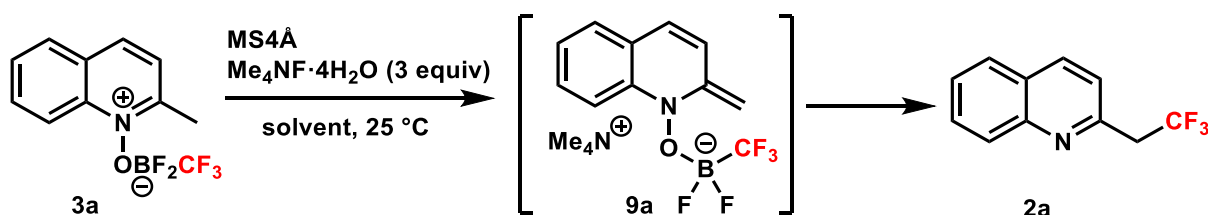
Table 1-1 Nucleophilic trifluoromethylation of 2-methylquinoline-*N*-oxide-BF₂CF₃ complex



entry	activator	solvent	base	time (h)	Result (%) ^a		
					3a	2a	8
1	CsF	THF	Et ₃ N	1	5	5	19
2	CsF	THF	NaH	1	0	20	0
3	CsF	AcOEt	-	3	trace	9	74
4	ⁿ Bu ₄ NF (THF sol.)	AcOEt	-	4	3	17	0
5	Me ₄ NF·4H ₂ O	AcOEt	-	3	10	39	14
6	Me ₄ NF·4H ₂ O	CHCl ₃	-	3	27	6	0
7	Me ₄ NF·4H ₂ O	MeCN	-	3	0	77	0
8	Me ₄ NF·4H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	-	3	13	38	14
9 ^b	Me ₄ NF·4H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	-	3	54	30	0

^a NMR yield ^b without CF₃SiMe₃

なお、この時点では、錯体 **3a** から生じたエナミン **9a** が 6 員環遷移状態をとることでメチリデン部とトリフルオロメチル基が分子内で接近し、分子内でトリフルオロメチル基が移動することでベンジル位選択的なトリフルオロメチル化が進行したと考えた (Scheme 1-10)。なお、より詳細なメカニズムの推測については後述する。



Scheme 1-10 Plausible mechanism for benzylic trifluoromethylation

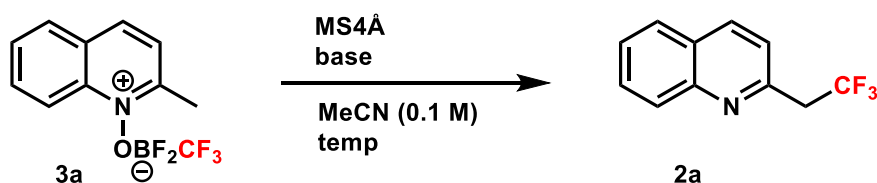
1. 2. 3 転位反応によるベンジル位選択的トリフルオロメチル化の最適化検討

錯体 **3** にてルイス酸として働く BF_2CF_3 のトリフルオロメチル基が、トリフルオロメチル源となってベンジル位のトリフルオロメチル化が進むと分かったため、本反応条件の最適化検討を実施した。先の溶媒検討でアセトニトリルが最も高い収率を与えたことから、アセトニトリル溶媒中、塩基のスクリーニングを行った (Table 1-2)。

その結果、テトラメチルアンモニウムフルオリド四水和物が最も良い結果を与えた (Entries 1-7)。スクリーニングの結果から、無機塩基については有機溶媒への溶解性が乏しいことが低収率の原因と考えられた。テトラブチルアンモニウムフルオリドについては、モレキュラーシーブズの共存、すなわち無水条件となったことでテトラブチルアンモニウムがホフマン型の脱離反応によって分解し¹⁵⁾、中程度の収率にとどまった可能性が考えられた。一方、テトラメチルアンモニウムは構造的に無水条件下でも分解しないと考えられ、逆に検討結果から反応を完結させる条件としてモレキュラーシーブズが必須であることが分かった (Entry 10)。当量については、1 当量以上のテトラメチルアンモニウムフルオリド四水和物が必要であることが示唆された (Entries 7-11)。更に、65 °C で反応を行うとわずか 10 分で完結することを見出した (Entry 13)。

なお、一連の検討において、アセトニトリルがエナミンに付加反応を起こしたことが推定される副生成物を認めた。原因として、塩基条件下で発生したアセトニトリルの求核種による副反応と考えられ、実際にアセトニトリルと無水テトラメチルアンモニウムフルオリド¹⁶⁾あるいはトリフルオロメチルアニオン¹⁷⁾からアセトニトリルの求核種が発生することが報告されている。

Table 1-2 Screening of several bases for benzylic trifluoromethylation



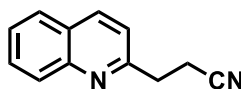
entry	base (equiv)	temp (°C)	time (h)	yield (%) ^a
1	Et_3N (3)	65	6	< 1
2	Na_2CO_3 (3)	65	6	< 1
3	K_2CO_3 (3)	65	6	1
4 ^b	Cs_2CO_3 (3)	25	17	44
5 ^b	CsF (10)	25	17	35
6 ^b	${}^n\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (3)	25	10	41
7 ^b	$\text{Me}_4\text{NF}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (3)	25	10	73
8 ^b	$\text{Me}_4\text{NF}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.5)	25	11	39
9 ^b	$\text{Me}_4\text{NF}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1.5)	25	3	73
10 ^c	$\text{Me}_4\text{NF}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1.5)	25	10	17
11 ^b	$\text{Me}_4\text{NF}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (6)	25	2	70
12 ^{b, d}	$\text{Me}_4\text{NF}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (3)	25	11	74
13 ^{b, d}	$\text{Me}_4\text{NF}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (3)	65	10 min	73

^a NMR yield

^b byproduct was observed by ¹H NMR

^c without 4ÅMS

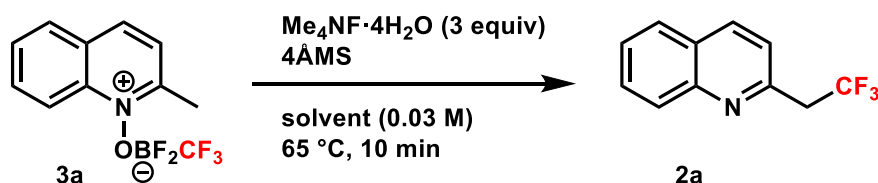
^d 0.03 M



アセトニトリル由来の副生成物を抑制し、収率向上を目指すため反応溶媒検討を行った (Table 1-3)。先の溶媒検討において単一溶媒ではアセトニトリルが最適であったことから、アセトニトリルを含む混合溶媒系を検討した。そこで、アセトニトリルと酢酸メチルあるいは酢酸エチルとの混合溶媒系を検討した結果、反応後のクルード混合物の ¹H-NMR 分析からは副生成物が低減する傾向が示唆され、これに伴い目的物 **2a** の収率向上も認められた。また、アセトニトリル-酢

酸エステルの比が 1 : 2 のときに最も高い収率を与えた (Entries 3, 5)。一方、アセトニトリル-酢酸エステルの比が 1 : 5 の場合、10 分間では反応が完結せず錯体 **3a** が残留した (Entries 4, 6)。以上の結果から、溶媒として汎用性の高い酢酸エチルとの混合溶媒を選択し、アセトニトリル-酢酸エチル (1 : 2) を最適溶媒とした (Entry 5)。

Table 1-3 Optimization of solvents

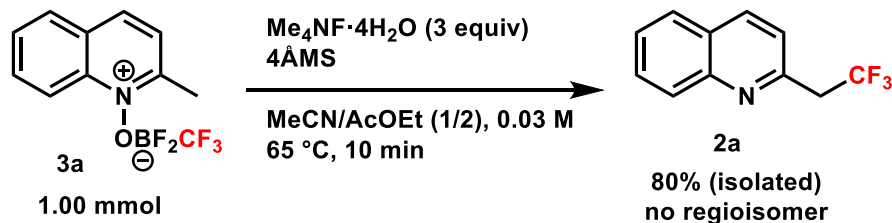


entry	solvent	yield (%) ^a
1	MeCN	73
2	MeCN / AcOMe 1:1	88
3	MeCN / AcOMe 1:2	93
4	MeCN / AcOMe 1:5	68 ^b
5	MeCN / AcOEt 1:2	94
6	MeCN / AcOEt 1:5	76 ^b

^a NMR yield

^b Residual **3a** was observed.

以上の検討により最適化した条件を錯体 **3a** に適用したところ、単離収率 80% で目的物 **2a** を得ることができた (Scheme 1-11)。本トリフルオロメチル化反応において位置異性体は認められず、高い位置選択性を実現することができた。



Scheme 1-11 Optimized conditions for benzylic C(sp³)-H trifluoromethylation

1. 3 基質一般性

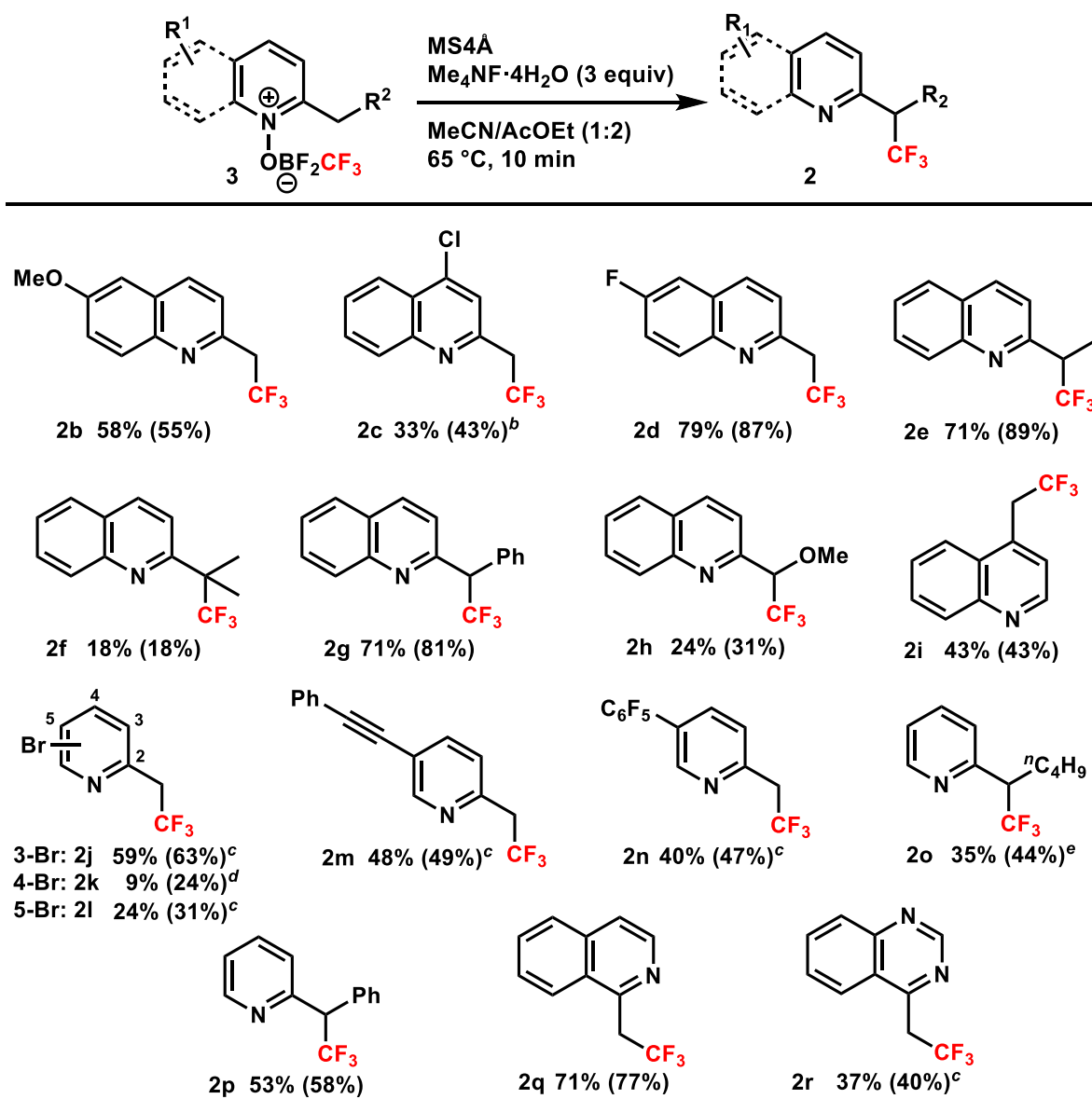
本反応の基質一般性を評価するため、最適化した反応条件を種々の官能基を有する 6 員環ヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシド-BF₂CF₃ 錯体 **3** に適用した (Table 1-4)。

その結果、ベンジル位がトリフルオロメチル化されたキノリン誘導体 (**2b-2i**) が、中程度から高い収率で得られた。また、キノリン誘導体の結果から、置換基の電子のおよび立体的要因によって収率が影響を受けることも示唆された。電子的要因については、電子供与性置換基をもつ **2b** および **2h** で収率が低下したことから、ベンジルプロトンの酸性度低下がその理由と考えられる。もう一つの立体的要因については、2 位に嵩高い置換基を持つ基質で収率が低下したことから立体障害による影響と推測された。すなわち、2 位にメチル基、エチル基、イソプロピル基をもつ **2a**, **2e**, **2f** の収率を比較した結果、嵩高いイソプロピル基をもつ **2f** のみが顕著に収率低下し、この原因として 2 位の置換基の嵩高さがエナミンとトリフルオロメチル基の接近を妨げたと考えられる。さらに、4 位にベンジルプロトンを持つ 4-メチルキノリン *N*-オキシド-BF₂CF₃ 錯体 **3i** を用いた場合でも、ベンジル位のトリフルオロメチル化が進行し中程度の収率で **2i** が得られた。この結果から、分子内反応のみならず分子間反応が起きていることが示唆された。

キノリン誘導体と同様、ベンジル位がトリフルオロメチル化されたピリジン誘導体 **2j-2p** が、比較的高い官能基許容性で得られた。しかし、キノリン誘導体と比較した場合、ピリジン誘導体のほうが低い収率にとどまった。また、ブロモピリジンの位置異性体によって臭素の位置と収率を比較し、その関連について考察した。その結果、3-ブロモピリジン誘導体 **2j** が最も収率が高く、その理由として電子求引性置換基の臭素が3位の場合にベンジルプロトンの酸性度が最も高くなることが考えられた。一方、4-ブロモピリジン誘導体 **2k** が最も収率が低く、その理由として臭素が4位の場合ではベンジルプロトンの酸性度の向上にほとんど寄与しないことが考えられた。さらに、 BF_2CF_3 に配位するピリジン *N*-オキシドの電子供与性を下げることで、錯体を不安定化させる可能性も考えられた。

キノリンやピリジン以外のイソキノリン誘導体 **2q**、キナゾリン誘導体 **2r** についても、中程度から高収率で得られることが分かり、キノリンやピリジン以外の6員環ヘテロ芳香族化合物についても適用可能であることが確かめられた。

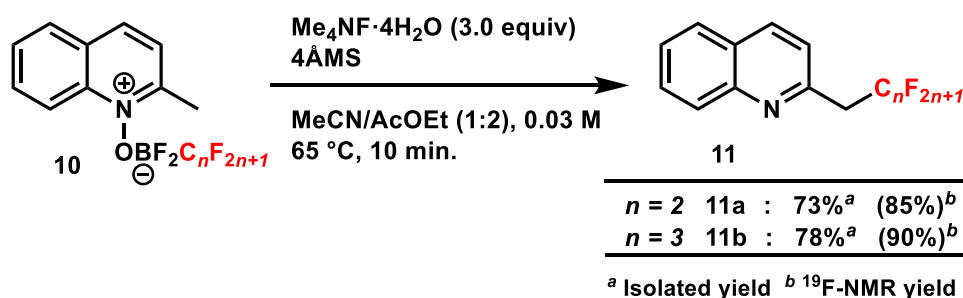
Table 1-4 Substrate scope of benzylic C(sp³)-H trifluoromethylation



^a Yield of isolated product is given. Value within parenthesis represents the yield as determined by ¹⁹F NMR analysis of the crude reaction mixture using 1,4-difluorobenzene as an internal standard.

^b MeCN, 25 °C, 24 h. ^c 1 h. ^d MeCN, 25 °C, 12 h. ^e MeCN, 1 h.

続いて、トリフルオロメチル基以外のフッ素官能基の導入について検討した。ペンタフルオロエチル基およびヘプタフルオロプロピル基を導入するため、2-メチルキノリン *N*-オキシド- $\text{BF}_2\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ 錯体 **10** ($n=2, 3$) を調製し、同条件に付した (Scheme 1-12)。その結果、トリフルオロメチル基と同様、高収率で目的物 **11** が得られた。



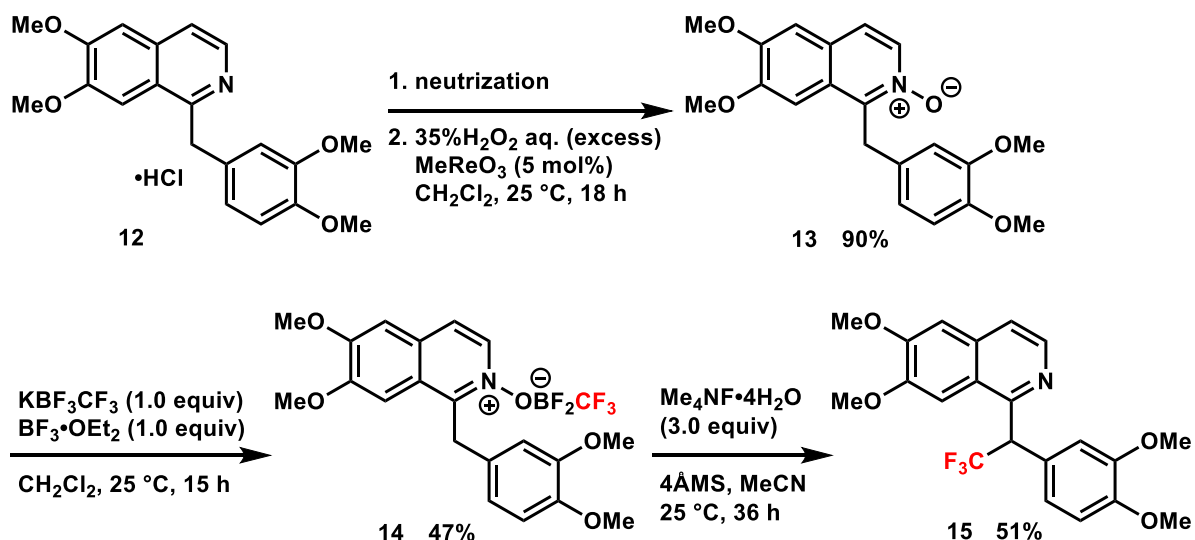
Scheme 1-12 Benzylic $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ perfluoroalkylation

1. 4 生物活性化合物への応用

複雑な構造を持つ生物活性化合物を基質に用いることで、医薬品合成の終盤における本反応の適用性について評価した。最初の基質として、イソキノリンアルカロイドのパパベリンを選定した。なお、パパベリンは、平滑筋弛緩作用によって医薬品として使用されている化合物である¹⁸⁾。

市販のパパベリン塩酸塩 **12** を中和後、酸化反応¹⁹⁾に付しパパベリン *N*-オキシド **13** を収率 90% で得た。この **13** を、系中で発生させた $\text{BF}_2\text{CF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と反応させ、錯体 **14** を 47% で得た。さらに錯体 **14** をアセトニトリル中、テトラメチルアンモニウムフルオリド四水和物と室温下で 36 時間反応させた結果、51% の収率で目的物 **15** が得られた (Scheme 1-13)。

以上の結果から、複雑な構造を有する生物活性化合物を基質として用いた場合でも、望みの反応が進み目的物が得られたことから、本手法によって医薬品等の合成終盤におけるベンジル位選択的なトリフルオロメチル化が可能と考えられる。



Scheme 1-13 Benzylic $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ trifluoromethylation of Papaverine

続いて、更なる生物活性化合物に適用するため、医薬品候補化合物として開発された ICI D8731²⁰⁾ を基質として選定した。この ICI D8731 に 2-エチルキノリンが含まれることから、一炭

素少ない 2-メチルキノリンを持つ合成中間体を調製後、本手法を適用してベンジル位にトリフルオロメチル基を導入すれば、2-(2',2',2'-トリフルオロ)エチルキノリン部を構築できると考えた。そこで、化合物 **16** を合成ターゲットに設定した (Figure 1-1)。

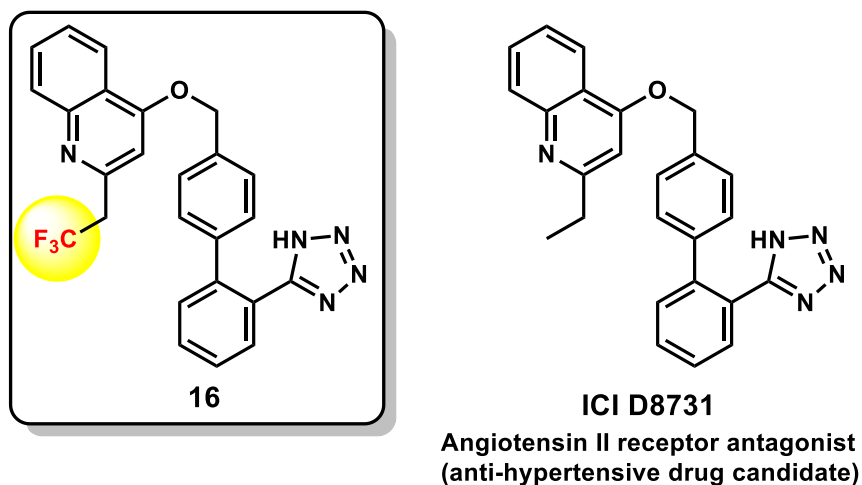
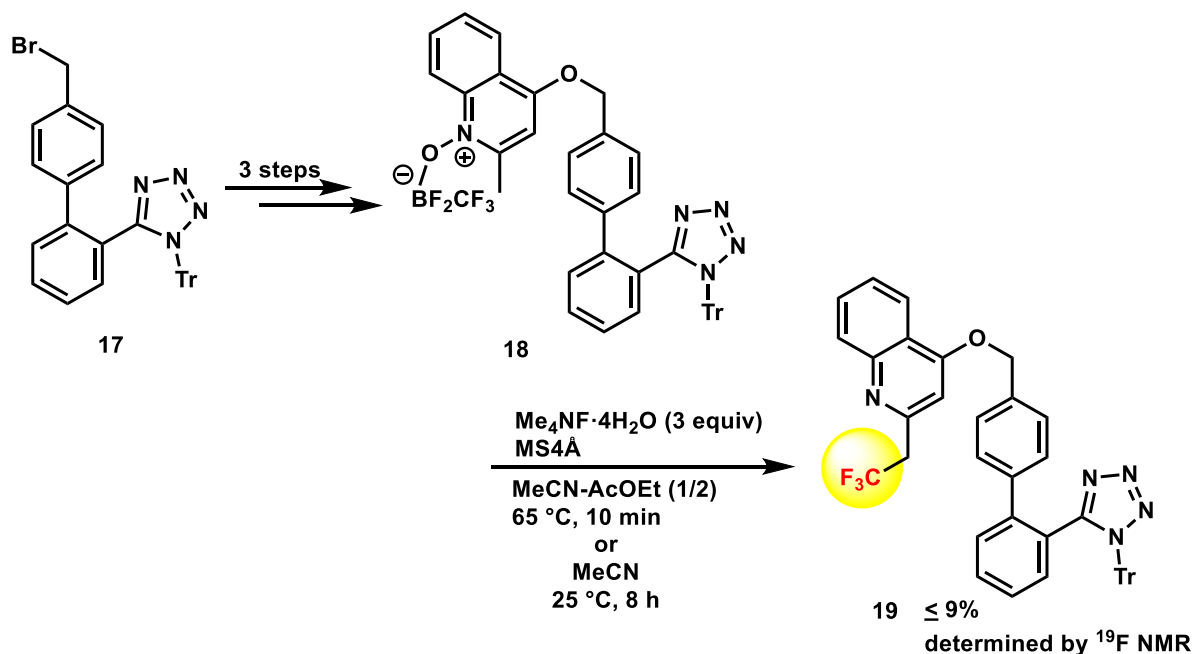


Figure 1-1 Structures of target molecule and ICI D8731

はじめに、トリフルオロメチル基の導入を合成終盤で適用するため、化合物 **17** から錯体 **18** を調製した後、2つの条件下でトリフルオロメチル化を行なった。しかし、目的とした化合物 **19** は極めて低収率であった (Scheme 1-14)。その後、4-ヒドロキシキノリン誘導体から調製した錯体は、本反応条件下において不安定であることが分かった。すなわち、4-ヒドロキシキノリンのピバロイル基保護体から調製した錯体に対して本反応を行った結果、芳香環への付加は進まず、脱ピバロイル化と同時に 4-キノロン型錯体へ変化したことが示唆された²¹⁾。錯体 **18** は 4-ヒドロキシキノリンのエーテル誘導体であるが、 BF_2CF_3 によりヘテロ芳香環が極めて電子不足の状態であるため、ベンジルエーテルの開裂と同時に 4-キノロン型誘導体に変化したことが考えられた。そこで、合成終盤でトリフルオロメチル基を導入し化合物 **16** を合成する当初の計画を変更した。

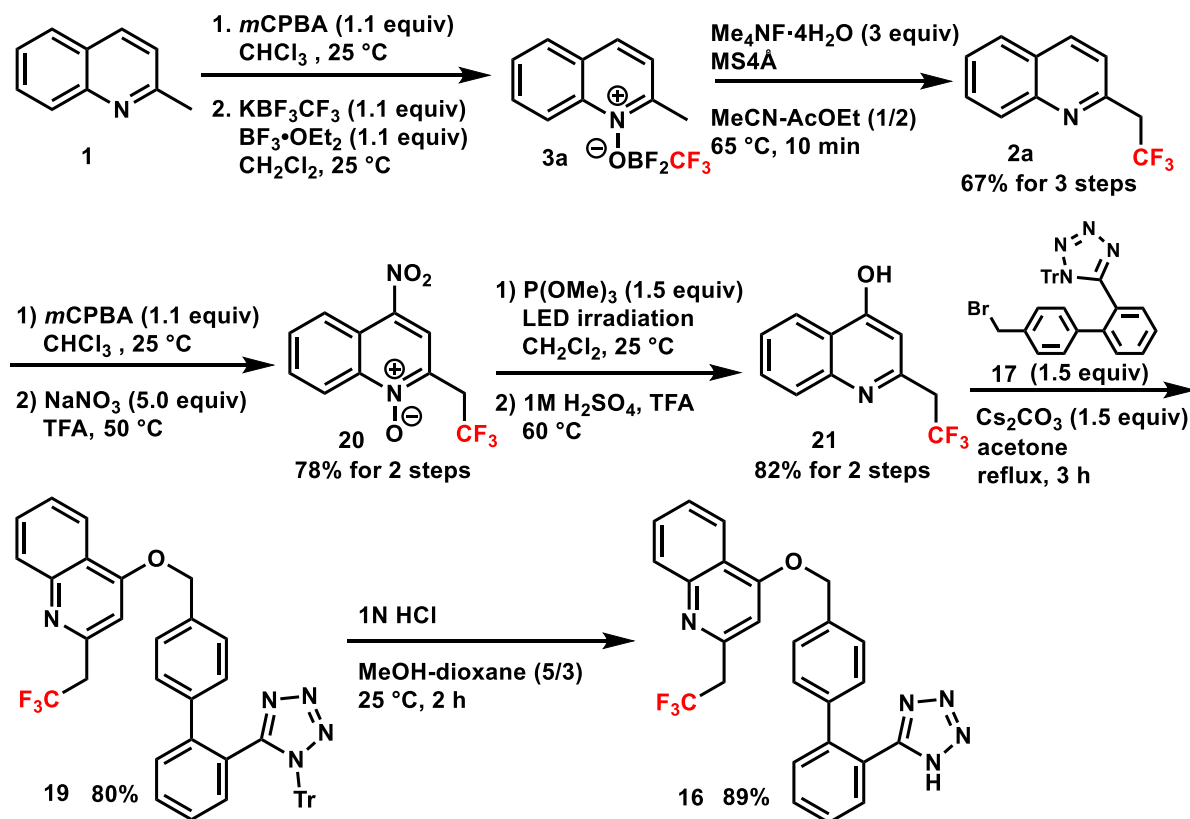


Scheme 1-14 Late-stage benzylic $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ trifluoromethylation to synthesize ICI D8731 analog

続いて、合成前半において2-メチルキノリン**1**に対するトリフルオロメチル化を行ない、合成後半においてキノリン誘導体**21**と化合物**17**との結合形成反応を行うコンバージェント法を検討した (Scheme 1-15)。

まず、2-メチルキノリン**1**から3工程を経てトリフルオロメチル基を導入し、化合物**2a**へ変換した。4位にニトロ基を導入後²²⁾、*N*-オキシドの還元²³⁾、ニトロ基から水酸基への置換²⁵⁾を経て化合物**21**とした後、化合物**17**とのエーテル結合形成反応²⁴⁾を行い化合物**19**を得た。最後に脱保護を行い、ICI D8731 誘導体**16**の合成を達成した。

ICI D8731 誘導体**16**の合成では、合成終盤におけるトリフルオロメチル基の導入は困難であったが、本反応で得られた化合物**2a**をビルディングブロックとする活用法の一例を示すことができた。

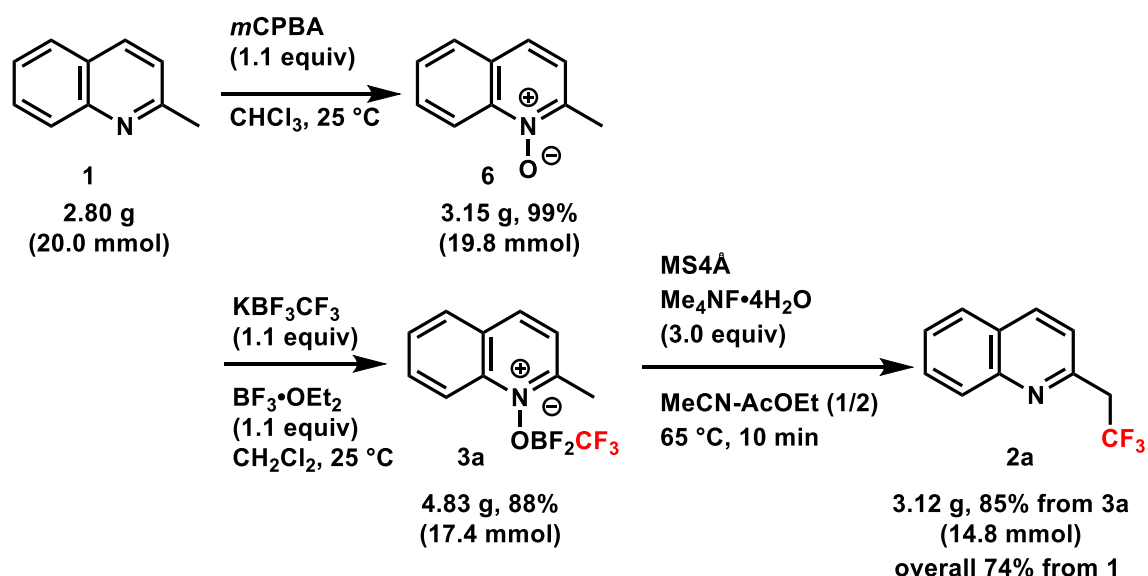


Scheme 1-15 Convergent synthesis of ICI D8731 analog

1. 5 実用性を志向した合成検討

本反応の実用性を評価するため、グラムスケール合成と、3工程 (*m*CPBA 酸化、錯形成、トリフルオロメチル化) のワンポット化を検討した。

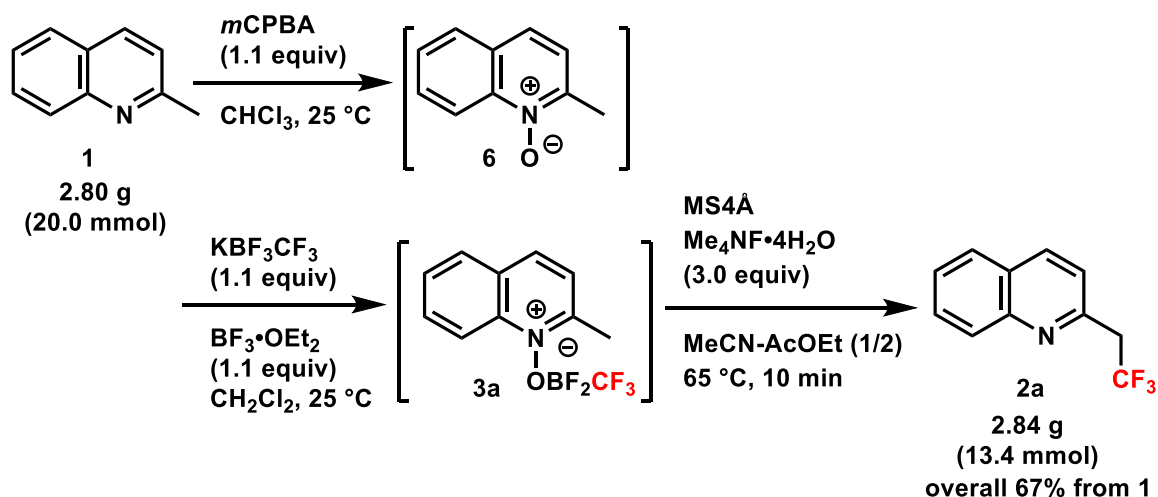
グラムスケール合成については、2-メチルキノリン**1** (2.80 g, 20.0 mmol) から錯体**3a** (4.83 g, 17.4 mmol) を調製し、トリフルオロメチル化を行ったところ、85% の収率で目的物**2a** (3.12 g, 14.8 mmol) が得られた (Scheme 1-16)。この収率は、1.00 mmol スケールの結果 (80%, Scheme 1-11) と同等であり、スケールアップによる収率低下がないことを確認した。



Scheme 1-16 Gram-scale reaction

ワンポット化の検討では、2-メチルキノリン (2.80 g, 20.0 mmol) に対する $m\text{CPBA}$ 酸化、続く BF_2CF_3 との錯形成反応の2工程を精製することなく進めた後、錯体 **3a** を含むクルード混合物をトリフルオロメチル化反応に付した。その結果、2-メチルキノリンから目的物 **2a** が総収率 67% で得られた (Scheme 1-17)。Scheme 1-16 に示したグラムスケール合成の総収率 74% と比較して、遜色ない結果であると言える。

以上の結果から、本反応はグラムスケール合成や3工程のワンポット化が可能であることが分かった。

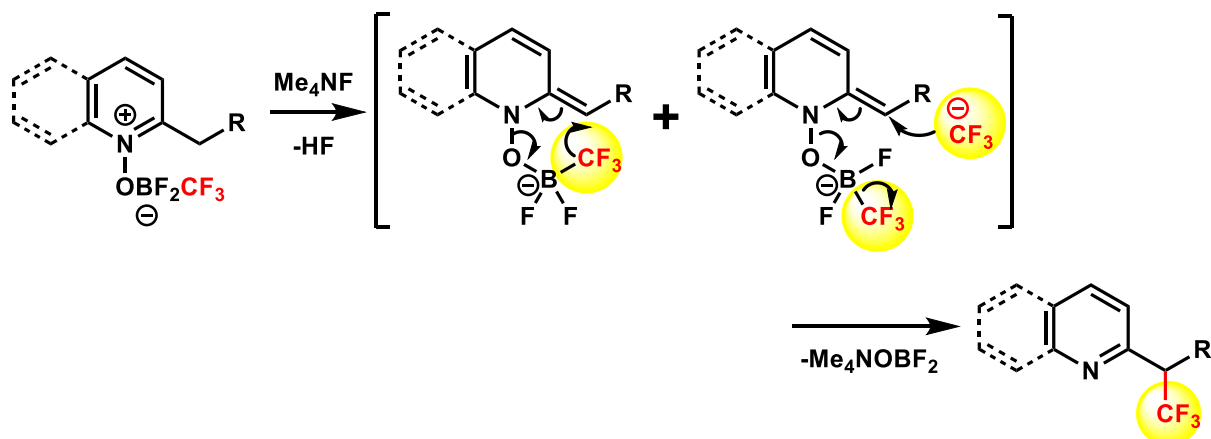


Scheme 1-17 Sequential operation study of benzylic $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ trifluoromethylation

1. 6 推定反応機構

種々の検討結果および実験事実から考察した推定反応機構を Scheme 1-18 に示す。まず、本反応は、ベンジル位の脱プロトンによるエナミン化が起点と考えられる。エナミン化した反応中間体からホウ素上のトリフルオロメチル基が求核種となった後、分子内あるいは分子間でエナミン

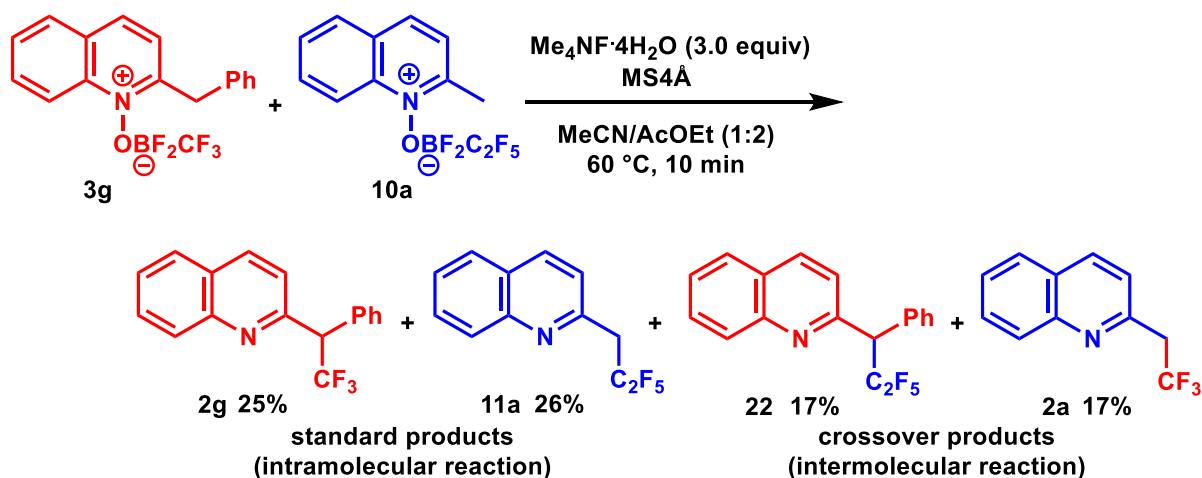
に対する付加反応が進みながら窒素上のボレートが脱離することで、ベンジル位のトリフルオロメチル化と再芳香環化が起これと考えられる。



Scheme 1-18 Proposed reaction mechanism

エナミン化が本反応に不可欠であることを確認するため、ベンジルプロトンを持たないキノリン *N*-オキド−BF₂CF₃ 錯体を本反応条件に付した結果、トリフルオロメチル付加物は確認されなかった。一方、錯体 **3a** が容易にエナミン化することは、Scheme 1-6 で示されたようにベンジルプロトンが容易に重水素化された事実から支持される。また、エナミンに対する求核付加が起きることは、反応系内で発生したアセトニトリル求核種がエナミンに付加したことを示唆する副生成物の存在、すなわち類似反応の存在が示唆されたことから類推される。

反応中間体や反応活性種を介さない分子内協奏反応によってトリフルオロメチル化が進む可能性も考慮し、反応活性種の存在を確認するための交差実験、すなわち2つの基質を同一容器内にて反応を行うことで分子間反応が起きるかどうかを確認した。そこで、等モルの錯体 **3g** および錯体 **10a** を同一反応容器に入れトリフルオロメチル化を行なったところ、2つの分子間交差生成物 **22** および **2a** がともに17%の収率で得られた。この結果から、求核的トリフルオロメチル種あるいはラジカル種が発生し、分子間反応が進むことが示された (Scheme 1-19)。この結果は、4-メチルキノリンにおいて4位のベンジル位でトリフルオロメチル化が進んだ事実と一致している。



Scheme 1-19 Crossover experiment

最後にトリフルオロメチルラジカルの関与を確認するため、錯体 **3a** を用いた通常の反応条件下でラジカル捕捉剤であるガルビノキシラジカルを 1 当量加えて反応を行った²⁶⁾。その結果、やや収率は低下したが目的物 **2a** が 57% の収率で生成した。トリフルオロメチルラジカルによる反応であればガルビノキシラジカルによって捕捉され²⁶⁾、目的物 **2a** は生成しないと考えられる。したがって、この結果はトリフルオロメチルラジカルの関与が無いことを支持すると考えられる。

以上に示した事実および実験結果から、Scheme 1-18 に示した反応機構、すなわちベンジル位の脱プロトンによるエナミン化を起点とし、ホウ素上のトリフルオロメチル基が求核種となって分子内および分子間でベンジル位に転位する反応機構と推定する。

1. 7 小括

ベンジルプロトンを持つ 6 員環ヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシド-BF₂CF₃ 錯体に対し、テトラフメチルアンモニウムフルオリドを塩基として作用させることにより、ベンジル位 C(sp³)-H 結合選択的なトリフルオロメチル化反応の開発に成功した。

この研究過程において、基質とした 6 員環ヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシド-BF₂CF₃ 錯体のベンジルプロトンの酸性度が非常に高いことを重水素化実験によって確認した。本トリフルオロメチル化反応は、そのベンジル位の脱プロトンによるエナミン化が起点となり、続いてルイス酸として用いた BF₂CF₃ のトリフルオロメチル基がエナミンに求核付加反応を起こし、目的の反応が進行すると考えられる。すなわち、BF₂CF₃ がヘテロ芳香環を活性化するルイス酸として働くことに加え、トリフルオロメチル化源としても機能するため、外部のトリフルオロメチル源を必要としない反応である。また、本反応は高い位置選択性、比較的高い官能基許容性を示すとともに、比較的温和な条件下、短時間で進行する。さらに、グラムスケール合成や連続 3 工程のワンポット化が可能であり、実用性の高さも備えている。

本反応が、創薬研究などの産業界で活用され、新規化合物の創製や効率性向上などに貢献することを期待したい。

Experimental

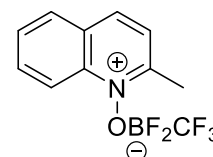
General. All reactions were carried out in a dry solvent under an argon atmosphere. All reagents were purchased from commercial sources and used without further purification unless otherwise noted. The known target materials **2a**⁵⁾ and **2h**²⁷⁾ were identified by comparing these spectroscopic data with those of reported data. Column chromatography was performed with silica gel (230-400 mesh ASTM). NMR spectra were recorded on 500 MHz (500 MHz for ¹H NMR and 125 MHz for ¹³C NMR) and 400 MHz (400 MHz for ¹H NMR, 100 MHz for ¹³C NMR, 368 MHz for ¹⁹F NMR) spectrometers. Proton and carbon chemical shifts are reported relative to the solvent used as an internal reference. Fluorine chemical shifts are reported relative to hexafluorobenzene (δ -164.9 ppm) as an external reference, respectively. Infrared (IR) spectra were recorded on Fourier transform infrared spectrophotometer.

General procedure for preparation of *N*-oxide-BF₂CF₃ complexes of *N*-heteroaromatics.

To a mixture of potassium trifluoro(trifluoromethyl)borate (3.87 g, 22.0 mmol, 1.1 equiv) in CH₂Cl₂ (50.0 mL) was added BF₃·OEt₂ (2.7 mL, 22.0 mmol, 1.1 equiv), and the mixture was stirred at 25 °C for 1 h. Then, 2-methylquinoline *N*-oxide (3.15 g, 19.8 mmol) in CH₂Cl₂ (17.0 mL) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 10 h. Insoluble solid was filtered off, washed with CH₂Cl₂, and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to give difluoro((2-methylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (**3a**, 4.83 g, 88% yield).

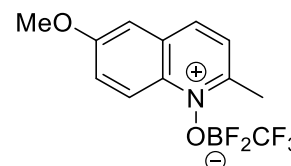
Difluoro((2-methylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (3a).

88% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 3.09 (s, 3H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 19.8, 120.0, 124.8, 129.6, 129.9, 130.2, 134.9, 140.5, 142.4, 158.3; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -157.4 (brs, 2F), -75.9 (q, *J* = 34.2 Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 3133, 1608, 1520, 1159, 1100, 1065, 1027, 895, 857, 823, 755, 690; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₁H₉BF₅NNaO⁺ [M+Na⁺] 300.0590, Found 300.0597.



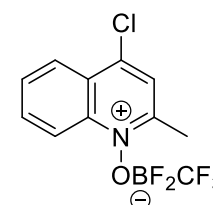
Difluoro((6-methoxy-2-methylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (3b).

68% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 3.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 19.3, 56.5, 107.2, 121.7, 125.2, 126.9, 131.8, 136.0, 140.8, 154.9, 160.6; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -157.4 (brs, 2F), -75.8 (q, *J* = 45.5 Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 3095, 1625, 1489, 1288, 1266, 1237, 1092, 1024, 885, 857, 692; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₂H₁₁BF₅NNaO₂⁺ [M+Na⁺] 330.0695, Found 330.0699.



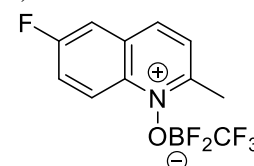
((4-Chloro-2-methylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)difluoro(trifluoromethyl)borate (3c).

72% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 3.08 (s, 3H), 8.11 (dd, *J* = 8.0, 7.3 Hz, 1H), 8.29 (ddd, *J* = 8.8, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 19.7, 120.8, 125.1, 126.0, 127.6, 131.4, 135.8, 141.0, 147.6, 158.5; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -157.1 (brs, 2F), -75.9 (q, *J* = 34.2 Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 3086, 1595, 1514, 1337, 1203, 1071, 876, 770, 690, 634; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₁H₈BClF₅NNaO⁺ [M+Na⁺] 334.0200, Found 334.0206.



Difluoro((6-fluoro-2-methylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (3d).

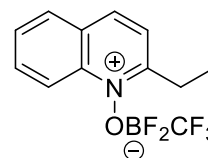
55% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 3.06 (s, 3H), 8.02-8.06 (m, 1H), 8.09-8.13 (m, 2H), 8.71 (dd, *J* = 9.7, 4.6 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 19.7, 113.3 (d, *J* = 24.0 Hz), 123.5, 124.5 (d, *J* = 26.4 Hz), 126.2, 131.4 (d, *J* = 10.8 Hz), 137.6, 141.8 (d, *J* = 4.8 Hz), 158.0, 162.4 (d, *J* = 251 Hz); ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -157.3 (brs, 2F), -110.8 (s, 1F), -75.9 (q, *J* = 34.2 Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 3094, 1618, 1585, 1520,



1485, 1385, 1335, 1259, 1229, 1073, 1025, 893, 821, 692; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{11}H_8BF_6NNaO^+$ [$M+Na^+$] 318.0495, Found 318.0484.

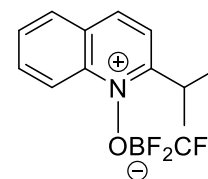
((2-Ethylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)difluoro(trifluoromethyl)borate (3e).

68% yield; white solid; 1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 1.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 3.53 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.96 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.16-8.19 (m, 1H), 8.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 11.8, 25.9, 120.3, 123.2, 129.6, 130.0, 130.4, 134.9, 140.6, 142.9, 162.3; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -157.5 (brs, 2F), -75.9 (q, $J = 31.3$ Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3097, 1608, 1521, 1383, 1089, 1021, 911, 890, 862, 838, 776, 759, 684; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{12}H_{11}BF_5NNaO^+$ [$M+Na^+$] 314.0752, Found 314.0764.



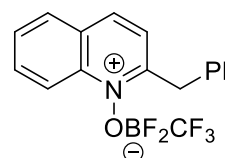
Difluoro((2-isopropylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (3f).

57% yield; white solid; 1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 1.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.39 (sep, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 8.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 21.5, 30.2, 120.7, 120.9, 129.6, 129.8, 130.4, 134.9, 140.4, 143.2, 166.0; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -158.0 (brs, 2F), -75.8 (q, $J = 34.2$ Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3101, 2981, 1607, 1516, 1396, 1328, 1223, 1078, 1020, 914, 864, 861, 836, 779, 761, 717, 699, 673, 614; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{13}H_{13}BF_5NNaO^+$ [$M+Na^+$] 328.0903, Found 328.0900.



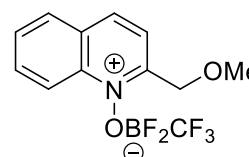
((2-Benzylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)difluoro(trifluoromethyl)borate (3g).

58% yield; white solid; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.86 (s, 2H), 7.32-7.42 (m, 6H), 7.84 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.05-8.09 (m, 1H), 8.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 37.8 (t, $J = 3.6$ Hz), 120.2, 122.2, 128.0, 128.2, 128.8, 129.4, 129.8, 130.0, 134.3, 134.5, 139.8, 140.8, 158.7; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$): δ -156.8 (brs, 2F), -75.4 (q, $J = 22.8$ Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3033, 1608, 1519, 1149, 1074, 1018, 896, 861, 768, 716, 689; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{17}H_{13}BF_5NNaO^+$ [$M+Na^+$] 376.0903, Found 376.0893.



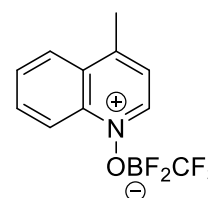
Difluoro((2-(methoxymethyl)quinolin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (3h).

67% yield; white solid; 1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 3.61 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.99-8.01 (m, 1H), 8.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.20-8.23 (m, 1H), 8.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 59.8, 69.3 (t, $J = 4.8$ Hz), 119.9 (t, $J = 3.0$ Hz), 120.6, 129.8, 130.4, 130.7, 135.3, 140.4, 143.4, 158.3; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -157.5 (brs, 2F), -75.9 (q, $J = 35.8$ Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3104, 2999, 2942, 2831, 1605, 1522, 1389, 1070, 889, 854, 778, 716, 690, 631, 610; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{12}H_{11}BF_5NNaO_2^+$ [$M+Na^+$] 330.0695, Found 330.0696.



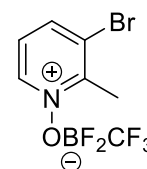
Difluoro((4-methylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (3i).

73% yield; white solid; 1H NMR (400 MHz, acetone- d_6): δ 3.05 (s, 3H), 7.98 (dd, $J = 6.3, 0.9$ Hz, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 8.47 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 19.6, 119.7, 122.6, 126.7, 130.6, 130.9, 135.3, 138.9, 143.9, 155.2; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -161.2 (q, $J = 44.7$ Hz, 2F), -76.1 (q, $J = 32.8$ Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3136, 3118, 1596, 1523, 1400, 1227, 1069, 908, 771, 688; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{11}H_9BF_5NNaO^+$ [$M+Na^+$] 300.0595, Found 300.0584.

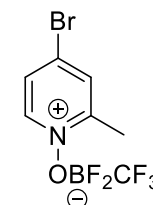


((3-Bromo-2-methylpyridin-1-ium-1-yl)oxy)difluoro(trifluoromethyl)borate (3j).

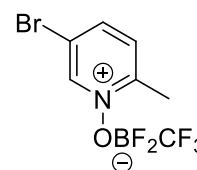
76% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 2.94 (s, 3H), 7.92-7.95 (m, 1H), 8.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 18.5, 124.8, 126.3, 143.4, 145.8, 155.2; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -160.9 (q, $J = 45.5$ Hz, 2F), -76.6 (q, $J = 34.2$ Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3138, 3086, 1473, 1070, 1023, 898, 849, 804, 704, 672, 633; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_7\text{H}_6\text{BBrF}_5\text{NNaO}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 327.9538, Found 327.9551.

**((4-Bromo-2-methylpyridin-1-ium-1-yl)oxy)difluoro(trifluoromethyl)borate (3k).**

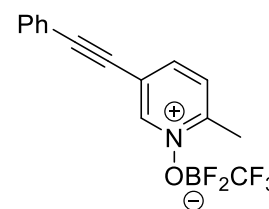
72% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 2.78 (s, 3H), 8.19 (dd, $J = 6.9$, 2.3 Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 17.8, 129.8, 133.4, 138.1, 144.1, 156.0; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -160.9 (q, $J = 45.6$ Hz, 2F), -76.6 (q, $J = 34.2$ Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3137, 3103, 1613, 1478, 1197, 1075, 1019, 903, 871, 835, 710, 672; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_7\text{H}_6\text{BBrF}_5\text{NNaO}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 327.9538, Found 327.9542.

**((5-Bromo-2-methylpyridin-1-ium-1-yl)oxy)difluoro(trifluoromethyl)borate (3l).**

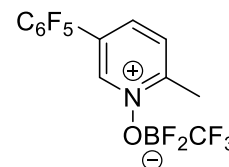
70% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 2.78 (s, 3H), 8.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 8.6$, 1.7 Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 17.7, 119.2, 130.8, 144.3, 145.1, 154.6; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -160.8 (q, $J = 41.8$ Hz, 2F), -76.6 (q, $J = 34.2$ Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3133, 3093, 1501, 1448, 1382, 1232, 1094, 1016, 930, 824, 706, 669; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_7\text{H}_6\text{BBrF}_5\text{NNaO}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 327.9538, Found 327.9551.

**Difluoro((2-methyl-5-(phenylethynyl)pyridin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (3m).**

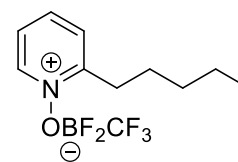
70% yield; pale yellow solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 2.83 (s, 3H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 17.9, 82.3, 96.8, 121.9, 122.9, 129.7, 130.2, 131.0, 132.8, 143.8, 145.0, 154.7; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -160.6 (q, $J = 41.7$ Hz, 2F), -76.4 (q, $J = 32.8$ Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3107, 2225, 1520, 1445, 1381, 1079, 1024, 883, 849, 773, 697; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BF}_5\text{NNaO}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 350.0746, Found 350.0740.

**Difluoro((2-methyl-5-(perfluorophenyl)pyridin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (3n).**

56% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 2.91 (s, 3H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.03 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 18.0, 110.0 (ddd, $J = 16.8$, 16.8, 3.6 Hz), 125.9, 130.6, 138.9 (dm, $J = 251$ Hz), 143.0 (dm, $J = 254$ Hz), 143.5, 144.3, 145.6 (dm, $J = 254$ Hz), 156.2; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -163.9 (dd, $J = 23.8$, 23.8 Hz, 2F), 160.8 (q, $J = 44.7$ Hz, 2F), 154.2 (d, $J = 23.8$ Hz, 1F), 143.9 (d, $J = 23.8$ Hz, 2F), -76.6 (q, $J = 35.8$ Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3122, 1517, 1083, 1024, 997, 890, 840, 804, 708, 678, 627; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{BF}_{10}\text{NNaO}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 416.0275, Found 416.0287.

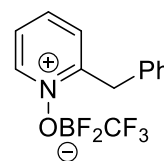
**Difluoro((2-pentylpyridin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (3o).**

85% yield; yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 0.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.36-1.45 (m, 4H), 1.79-1.85 (m, 2H), 3.20 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.0$, 1.1 Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.0$, 8.0 Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 14.1, 22.8, 27.5, 31.1, 32.0, 126.3, 129.2, 142.3, 143.6, 158.0; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -160.9 (q, $J = 45.5$ Hz, 2F), -76.6 (q, $J = 31.3$ Hz, 3F); IR (neat, ν / cm^{-1}): 3142, 2960, 2873, 1498, 1455, 1075, 1029, 905, 783; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BF}_5\text{NNaO}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 306.1059, Found 306.1052.



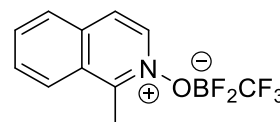
((2-Benzylpyridin-1-ium-1-yl)oxy)difluoro(trifluoromethyl)borate (3p).

75% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 4.57 (s, 2H), 7.33-7.43 (m, 5H), 7.81 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 8.41 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 36.7, 126.7, 128.5, 129.5, 129.9, 130.6, 135.8, 142.6, 143.8, 156.9; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -160.7 (q, $J = 45.5$ Hz, 2F), -76.4 (q, $J = 34.2$ Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3141, 3108, 3076, 1617, 1577, 1497, 1455, 1414, 1089, 1022, 903, 847, 782, 741, 702, 671; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BF}_3\text{NNaO}^+ [\text{M}+\text{Na}^+]$ 326.0746, Found 326.0751.



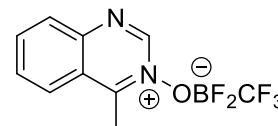
Difluoro((1-methylisoquinolin-2-ium-2-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (3q).

76% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 3.26 (s, 3H), 8.04-8.07 (m, 1H), 8.16 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 14.6, 124.8, 128.4, 128.7, 128.9, 131.8, 135.6, 135.7, 135.9, 157.4; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -160.6 (q, $J = 60.6$ Hz, 2F), -76.3 (q, $J = 44.5$ Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3139, 1634, 1576, 1402, 1340, 1279, 1198, 1162, 1074, 1021, 911, 880, 811, 773, 763, 702, 689, 626; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BF}_3\text{NNaO}^+ [\text{M}+\text{Na}^+]$ 300.0590, Found 300.0593.



Difluoro((4-methylquinazolin-3-ium-3-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (3r).

90% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 3.36 (s, 3H), 8.17 (ddd, $J = 8.6, 8.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.43 (ddd, $J = 8.6, 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.29 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 14.7, 124.0, 129.0, 130.1, 132.5, 139.7, 146.1, 147.5, 166.1; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -160.1 (q, $J = 44.7$ Hz, 2F), -76.4 (q, $J = 32.8$ Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3087, 1614, 1575, 1508, 1474, 1404, 1340, 1136, 1091, 1065, 1020, 917, 889, 768, 725, 701, 687, 627; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BF}_3\text{N}_2\text{NaO}^+ [\text{M}+\text{Na}^+]$ 301.0542, Found 301.0540.



Typical Procedure for Trifluoromethylation of *N*-oxide– BF_2CF_3 complexes of *N*-heteroaromatics.

Method A: MS4Å (200 mg) was flame-dried under vacuum. After cooling to room temperature, difluoro((2-methylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (**3a**, 277 mg, 1.00 mmol), TMAF·4H₂O (496 mg, 3.00 mmol), AcOEt (20 mL), and MeCN (10 mL) were added. The mixture was heated at 65 °C and stirred for 10 min. After cooling to room temperature, an insoluble solid was filtered through a pad of Celite, washed with CH₂Cl₂, and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane/diethyl ether = 8/1) to give 2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline (**2a**, 169 mg: 80% yield).

Method B: MS4Å (200 mg) was flame-dried under vacuum. After cooling to room temperature, difluoro((4-chloro-2-methylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (**3c**, 311 mg, 1.00 mmol), TMAF·4H₂O (496 mg, 3.00 mmol), and MeCN (30 mL) were added. The mixture was stirred at 25 °C for 24 h. An insoluble solid was filtered off through a pad of Celite, washed with CH₂Cl₂, and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 10/1) to give 4-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline (**2c**, 80.0 mg: 33% yield).

Method C: MS4Å (200 mg) was flame-dried under vacuum. After cooling to room temperature, difluoro((2-pentylpyridin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (**3m**, 283 mg, 1.00 mmol), TMAF·4H₂O (496 mg, 3.00 mmol), and MeCN (30 mL) were added. The mixture was heated at 65 °C and stirred for 1 h. After cooling to room temperature, an insoluble solid was filtered off through a pad of Celite, washed with CH₂Cl₂, and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether = 10/1) to give 2-(1,1,1-trifluorohexan-2-yl)pyridine (**2m**, 77.0 mg: 35% yield).

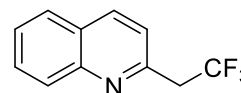
[Technical note]

A small amount of an aldehyde was generated as a byproduct by oxidation of the benzylic position of 2-methylquinolines if oxygen remained in the reaction vessel. Therefore, degassed solvents should be used. 2-(2,2,3,3,3-Pentafluoropropyl)quinoline and 2-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl)quinoline were gradually dehydrofluorinated on silica gel. Therefore, these products should be eluted rapidly from column chromatography on silica gel.

All reactions were carried out in 1.0 mmol scale unless otherwise noted.

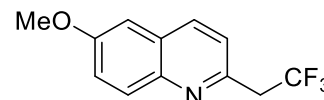
2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline (2a)⁵.

80% yield (Method A); white solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.81 (q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 43.6 (q, *J* = 29.1 Hz), 121.6, 125.5 (q, *J* = 277 Hz), 126.9, 127.2, 127.5, 129.2, 129.9, 136.9, 147.9, 151.1 (q, *J* = 3.6 Hz); ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -64.4 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 3054, 1507, 1430, 1359, 1250, 1210, 1144, 1128, 1079, 960, 929, 882, 822, 765, 620; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₁H₉F₃N⁺ [M+H⁺] 212.0682, Found 212.0687.



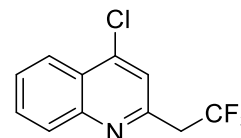
6-Methoxy-2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline (2b).

58% yield (Method A); light yellow solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.75 (q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.05 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 43.3 (q, *J* = 29.2 Hz), 55.5, 104.9, 121.9, 122.7, 125.6 (q, *J* = 277 Hz), 128.4, 130.7, 135.6, 144.1, 148.4 (q, *J* = 3.6 Hz), 158.0; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -64.6 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 2977, 2946, 1926, 1600, 1505, 1485, 1465, 1382, 1362, 1273, 1230, 1126, 1077, 1031, 965, 905, 856, 829, 720, 623; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₂H₁₁F₃NO⁺ [M+H⁺] 242.0787, Found 242.0790, Calcd for C₁₂H₁₀F₃NNaO⁺ [M+Na⁺] 264.0607, Found 264.0602.



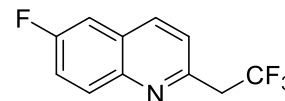
4-Chloro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline (2c).

33% yield (Method B); white solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.78 (q, *J* = 10.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.78-7.81 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 43.1 (q, *J* = 28.8 Hz), 121.7, 124.0, 125.3 (q, *J* = 277 Hz), 125.6, 128.0, 129.7, 130.8, 143.4, 148.7, 151.0 (q, *J* = 3.6 Hz); ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -64.4 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 3066, 3048, 1587, 1557, 1497, 1420, 1363, 1244, 1154, 1079, 939, 839, 828, 764, 709, 651, 627; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₁H₈ClF₃N⁺ [M+H⁺] 246.0292, Found 246.0284.



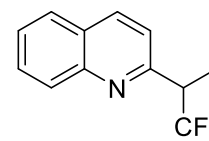
6-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline (2d).

79% yield (Method A); light yellow solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.79 (q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.6, 8.6, 2.8 Hz, 1H), 8.07-8.13 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 43.5 (q, *J* = 29.6 Hz), 110.5 (d, *J* = 21.6 Hz), 120.2 (d, *J* = 26.4 Hz), 122.4, 125.5 (q, *J* = 277 Hz), 127.9 (d, *J* = 9.6 Hz), 131.9 (d, *J* = 8.4 Hz), 136.3 (d, *J* = 6.0 Hz), 145.1, 150.5 (q, *J* = 3.0 Hz), 160.7 (d, *J* = 248 Hz); ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -113.0 (s, 1F), -64.5 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 3060, 1630, 1611, 1566, 1511, 1479, 1359, 1270, 1139, 1084, 970, 956, 907, 877, 851, 834, 813, 724, 672, 618; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₁H₈F₄N⁺ [M+H⁺] 230.0587, Found 230.0592.



2-(1,1,1-Trifluoropropan-2-yl)quinoline (2e).

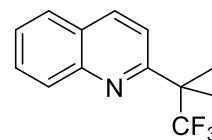
71% yield (Method A); colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.85-3.95 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.7 (q, *J* = 2.2 Hz), 47.4 (q, *J* = 27.6 Hz), 120.0, 126.8, 127.43, 127.46, 127.0 (q, *J* = 281 Hz), 129.4, 129.7, 136.8, 147.7, 156.2 (q, *J* = 2.4 Hz); ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -70.0 (s, 3F); IR (neat, ν / cm⁻¹): 3063, 2992, 2927, 2854, 1601, 1505,



1459, 1341, 1261, 1168, 1128, 1085, 1060, 1039, 1001, 834, 760, 619; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{12}H_{11}F_3N^+$ [$M+H^+$] 226.0838, Found 226.0838.

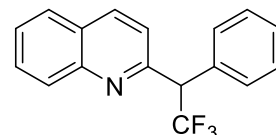
2-(1,1,1-Trifluoro-2-methylpropan-2-yl)quinoline (2f).

17% yield (Method B); colorless oil; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.75 (s, 6H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 22.0 (q, $J = 2.4$ Hz), 47.6 (q, $J = 24.8$ Hz), 119.6, 126.7, 127.0, 127.2, 128.4 (q, $J = 283$ Hz), 129.4, 129.9, 136.1, 147.3, 158.9 (q, $J = 2.4$ Hz); ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$): δ -74.8 (s, 3F); IR (neat, ν / cm^{-1}): 3063, 2991, 1601, 1504, 1291, 1197, 1123, 1094, 828, 757; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{13}H_{13}F_3N^+$ [$M+H^+$] 240.0995, Found 240.1007.



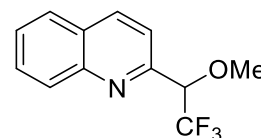
2-(2,2,2-Trifluoro-1-phenylethyl)quinoline (2g).

71% yield (Method A); colorless oil; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.16 (q, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 3H), 7.51-7.60 (m, 4H), 7.74 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 58.5 (q, $J = 27.2$ Hz), 120.8, 125.9 (q, $J = 281$ Hz), 126.9, 127.2, 127.4, 128.2, 128.7, 129.4, 129.6, 129.8, 134.0, 136.9, 147.7, 155.2; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$): δ -65.6 (s, 3F); IR (neat, ν / cm^{-1}): 3064, 1619, 1598, 1566, 1505, 1456, 1428, 1364, 1318, 1260, 1152, 1104, 824, 749, 706, 619; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{17}H_{12}F_3NNa^+$ [$M+Na^+$] 310.0814, Found 310.0814.



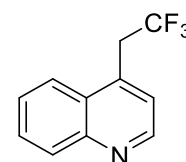
2-(2,2,2-Trifluoro-1-methoxyethyl)quinoline (2h).

24% yield (Method A); colorless oil; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.51 (s, 3H), 4.90 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 8.6, 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 58.8, 83.5 (q, $J = 30.4$ Hz), 119.1, 123.6 (q, $J = 283$ Hz), 127.4, 127.6, 128.2, 129.5, 130.0, 137.2, 147.5, 153.5; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$): δ -75.7 (s, 3F); IR (neat, ν / cm^{-1}): 2940, 2838, 1600, 1505, 1374, 1267, 1179, 1136, 1108, 998, 829, 755, 712, 621; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{12}H_{10}F_3NNaO^+$ [$M+Na^+$] 264.0607, Found 264.0611.



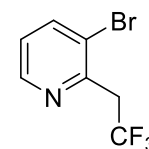
4-(2,2,2-Trifluoroethyl)quinoline (2i)²⁷.

43% yield (Method A); colorless oil; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.86 (q, $J = 10.5$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 36.1 (q, $J = 30.8$ Hz), 123.2, 123.4, 125.9 (q, $J = 278$ Hz), 127.2, 127.4, 129.5, 130.4, 135.8 (q, $J = 6.0$ Hz), 148.6, 149.8; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$): δ -64.4 (s, 3F); IR (neat, ν / cm^{-1}): 3040, 156, 1275, 1254, 1240, 1143, 1098, 1032, 827, 763; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{11}H_9F_3N^+$ [$M+H^+$] 212.0682, Found 212.688.



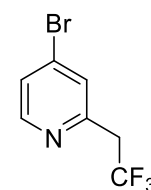
3-Bromo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)pyridine (2j).

59% yield (Method A); pale yellow oil; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.85 (q, $J = 10.1$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 4.6, 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 41.3 (q, $J = 29.6$ Hz), 122.6, 124.3, 125.2 (q, $J = 278$ Hz), 140.8, 148.2, 149.9 (q, $J = 3.6$ Hz); ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$): δ -64.0 (s, 3F); IR (neat, ν / cm^{-1}): 1574, 1435, 1357, 1301, 1267, 1241, 1138, 1083, 1066, 1017, 905, 795, 652, 607; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_7H_6BrF_3N^+$ [$M+H^+$] 239.9630, Found 239.9630.



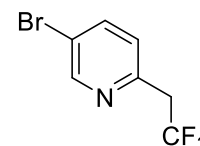
4-Bromo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)pyridine (2k)

9% yield (Method B); colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.59 (q, $J = 10.5$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 5.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 42.4 (q, $J = 29.6$ Hz), 125.1 (q, $J = 277$ Hz), 126.5, 127.8, 133.4, 150.4, 152.2 (q, $J = 3.6$ Hz); ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -64.9 (s, 3F); IR (neat, ν / cm^{-1}): 2927, 1573, 1555, 1469, 1393, 1354, 1258, 1222, 1144, 1070, 822, 687, 619; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrF}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 239.9630, Found 239.9618.



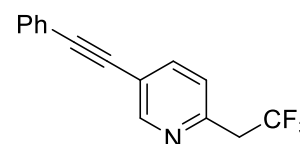
5-Bromo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)pyridine (2l)

24% yield (Method A); pale yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.56 (q, $J = 10.7$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 42.2 (q, $J = 29.6$ Hz), 120.4, 125.1 (q, $J = 277$ Hz), 125.6, 139.4, 149.3 (q, $J = 3.6$ Hz), 150.9; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -65.2 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 1577, 1469, 1361, 1261, 1229, 1142, 1095, 1077, 1010, 913, 858, 816, 678, 642; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrF}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 239.9630, Found 239.9630.



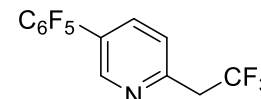
5-(Phenylethynyl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)pyridine (2m)

48% yield (Method A, **1k** (0.500 mmol)); white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.62 (q, $J = 10.7$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36-7.37 (m, 3H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.80 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 42.6 (q, $J = 29.2$ Hz), 85.4, 93.2, 119.9, 122.4, 123.7, 125.3 (q, $J = 277$ Hz), 128.4, 128.9, 131.7, 139.0, 149.7 (q, $J = 3.6$ Hz), 152.0; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -64.9 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 2221, 1555, 1496, 1357, 1269, 1230, 1137, 1067, 1025, 910, 837, 819, 759, 691, 649; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 262.0838, Found 262.0848.



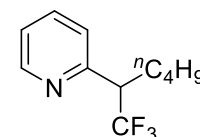
5-(Perfluorophenyl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)pyridine (2n)

40% yield (Method A, **1l** (0.500 mmol)); yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.69 (q, $J = 10.5$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 42.6 (q, $J = 29.6$ Hz), 112.1 (ddd, $J = 16.8, 16.8, 3.6$ Hz), 122.5, 124.3, 125.3 (q, $J = 277$ Hz), 138.0 (dm, $J = 254$ Hz), 138.2, 141.1 (dm, $J = 257$ Hz), 144.3 (dm, $J = 245$ Hz), 150.3, 151.8 (q, $J = 3.6$ Hz); ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -161.4 (dd, $J = 23.8, 23.8$ Hz, 2F), -153.5 (d, $J = 23.8$ Hz, 1F), -143.2 ($J = 23.8$ Hz, 2F), -64.9 (s, 3F); IR (neat, ν / cm^{-1}): 2956, 1655, 1602, 1524, 1497, 1428, 1379, 1324, 1263, 1234, 1142, 1070, 991, 914, 843, 826, 778, 673, 636; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_8\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 328.0367, Found 328.0360.



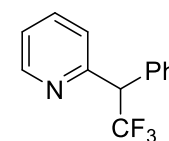
2-(1,1,1-Trifluorohexan-2-yl)pyridine (2o)

35% yield (Method C); yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.07-1.36 (m, 4H), 1.96-2.09 (m, 2H), 3.44-3.53 (m, 1H), 7.23 (ddd, $J = 7.7, 4.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.67 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 13.7, 22.3, 27.8 (q, $J = 2.4$ Hz), 28.8, 52.2 (q, $J = 26.0$ Hz), 122.9, 123.6, 126.7 (q, $J = 280$ Hz), 136.6, 149.6, 155.2 (q, $J = 2.4$ Hz); ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -69.3 (s, 3F); IR (neat, ν / cm^{-1}): 2960, 2874, 1592, 1574, 1473, 1438, 1262, 1163, 1125, 1095, 996, 944, 749, 689, 643, 618; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 218.1151, Found 218.1142.



2-(2,2,2-Trifluoro-1-phenylethyl)pyridine (2p)

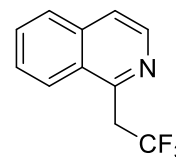
53% yield (Method A); pale yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.90 (q, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.67 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.63 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 57.8 (q, $J = 27.2$ Hz), 122.8, 123.4, 125.7 (q, $J = 280$ Hz), 128.2, 128.7, 129.4, 134.1, 136.8, 149.6, 155.2 (q, $J = 2.4$ Hz); ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -64.0 (s,



3F); IR (neat, ν / cm^{-1}): 3066, 1590, 1574, 1472, 1437, 1360, 1262, 1152, 1110, 1092, 777, 747, 712, 699, 657, 634, 618; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 238.0838, Found 238.0841.

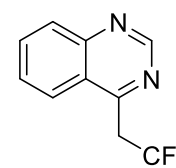
1-(2,2,2-Trifluoroethyl)isoquinoline (2q).

71% yield (Method A, **1o** (0.200 mmol)); white solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.13 (q, $J = 10.5$ Hz, 2H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H); ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 4.31 (q, $J = 10.9$ Hz, 2H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 39.9 (q, $J = 28.8$ Hz), 121.9, 126.2, 127.2 (q, $J = 277$ Hz), 128.3, 128.6, 128.7, 131.2, 137.4, 142.9, 151.9 (q, $J = 3.6$ Hz); ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -64.0 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 2986, 2946, 1565, 1504, 1395, 1365, 1346, 1274, 1237, 1138, 1104, 1030, 914, 829, 753, 740, 632, 615; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 212.0682, Found 212.0688.



4-(2,2,2-Trifluoroethyl)quinazoline (2r).

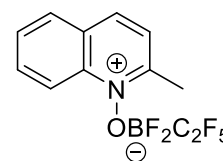
37% yield (Method A); white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.08 (q, $J = 10.1$ Hz, 2H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.05-8.08 (m, 2H), 9.30 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 39.2 (q, $J = 30.0$ Hz), 124.37, 124.41, 124.9 (q, $J = 278$ Hz), 128.4, 129.4, 134.2, 150.6, 154.3, 160.0 (q, $J = 3.2$ Hz); ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -62.9 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3055, 1616, 1561, 1495, 1395, 1343, 1295, 1270, 1245, 1147, 1087, 1025, 898, 844, 769, 741, 634, 609; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 213.0634, Found 213.0639.



Preparation of *N*-oxide-BF₂CF₃ complexes of *N*-heteroaromatics and benzylic perfluoroalkylation.

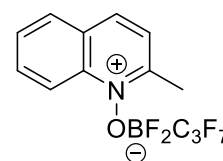
Difluoro((2-methylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)(perfluoroethyl)borate (10a).

54% yield; white solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.10 (s, 3H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 8.02-8.08 (m, 2H), 8.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 19.9 (d, $J = 3.6$ Hz), 120.0, 123.2, 128.1, 128.8, 129.6, 134.3, 140.1, 140.7, 156.9; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -154.7 (brs, 2F), -136.1 (brs, 2F), -83.8 (brs, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3123, 1609, 1520, 1335, 1206, 1167, 1062, 1045, 1018, 882, 834, 755, 708, 635; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BF}_7\text{NNaO}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 350.0558, Found 350.0557.



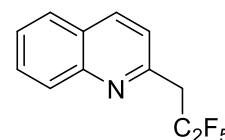
Difluoro((2-methylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)(perfluoropropyl)borate (10b).

67% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.05 (s, 3H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 19.8, 120.0, 123.2, 128.1, 128.8, 129.6, 134.3, 140.1, 140.7, 156.9; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -153.7 (brs, 2F), -133.8 (brs, 2F), -127.9 (brs, 2F), -81.1 (brs, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3094, 1609, 1523, 1227, 1185, 1101, 1062, 1030, 903, 826, 771, 743, 700, 667, 634; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BF}_9\text{NNaO}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 400.0526, Found 400.0511.



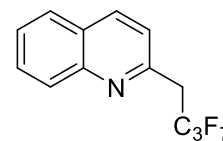
2-(2,2,3,3,3-Pentafluoropropyl)quinoline (11a).

73% yield (Method A, **3** (0.500 mmol)); white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.75 (t, $J = 18.3$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 40.4 (t, $J = 21.0$ Hz), 114.7 (tq, $J = 254, 38.1$ Hz), 119.1 (qt, $J = 286, 36.2$ Hz), 122.2, 127.0, 127.3, 127.5, 129.3, 130.0, 136.7, 148.0, 150.6; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -116.3 - -116.2 (m, 2F), -85.2 (brs, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3069, 1598, 1563, 1508, 1430, 1315, 1182, 1072, 1027, 848, 810, 785, 762, 706, 620; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_5\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 262.0650, Found 262.0646.



2-(2,2,3,3,4,4,4-Heptafluorobutyl)quinoline (11b).

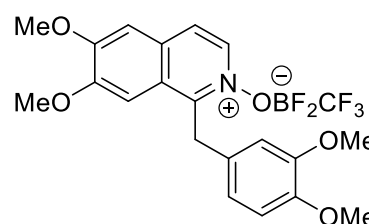
78% yield (Method A); white solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.79 (t, *J* = 18.9 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 40.3 (t, *J* = 21.6 Hz), 122.4, 126.6, 127.3, 127.5, 129.3, 129.9, 136.7, 148.1, 150.5; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -127.4 (m, 2F), -113.3 (m, 2F), -80.7 (m, 3F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 3065, 1600, 1563, 1508, 1430, 1362, 1216, 1113, 1075, 966, 940, 915, 846, 809, 782, 758, 704, 667, 618; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₃H₉F₇N⁺ [M+H⁺] 312.0618, Found 312.0621.



Application to bioactive compound (Papaverine).

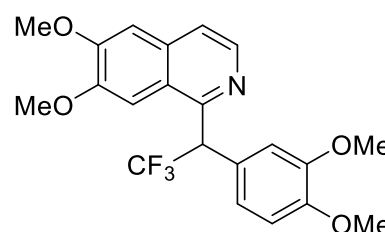
((1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxyisoquinolin-2-ium-2-yl)oxy)difluoro(trifluoromethyl)borate (14).

47% yield; light yellow amorphous; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 32.7, 55.97, 56.01, 56.9, 57.1, 106.5, 107.3, 113.0, 114.0, 121.8, 123.0, 124.1, 129.4, 134.1, 134.7, 149.6, 150.5, 153.9, 154.0, 157.4; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -160.3 (brs, 2F), -76.2 (q, *J* = 34.2 Hz, 3F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 2941, 2839, 2360, 1614, 1515, 1488, 1433, 1280, 1240, 1072, 1020, 900; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₂₁H₂₁BF₃NNaO₅⁺ [M+Na⁺] 496.1325, Found 496.1347.



1-(1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dimethoxyisoquinoline (15).

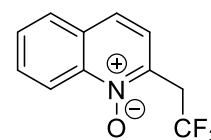
58% yield (Method B); light yellow amorphous; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.39 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03-7.05 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 52.7 (q, *J* = 27.6 Hz), 55.79, 55.81, 55.9, 56.0, 102.5, 105.6, 111.0, 112.8, 119.5, 122.4, 122.6, 125.8 (q, *J* = 266 Hz), 126.6, 133.6, 140.6, 149.0, 149.1, 150.3, 152.0, 152.5; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -65.5 (s, 3F); IR (neat, ν / cm⁻¹): 3057, 3005, 2938, 2839, 1513, 1480, 1421, 1266, 1235, 1145, 1111, 1027, 859, 736, 705; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₂₁H₂₁F₃NO₄⁺ [M+H⁺] 408.1417, Found 408.1402, Calcd for C₂₁H₂₀F₃NNaO₄⁺ [M+Na⁺] 430.1237, Found 430.1235.



Application to bioactive compound (ICI D8731 analog).

Synthesis of 2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline 1-oxide.

To a solution of 2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline (**2a**, 1.06 g, 5.02 mmol) in CHCl₃ (10 mL) was added *m*CPBA (77%, 1.24 g, 5.52 mmol, 1.1 equiv), and the mixture was stirred at 25 °C for 6 h. After the reaction mixture was diluted with CHCl₃, powdered potassium carbonate (1.04 g, 7.54 mmol, 1.5 equiv) was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred at 25 °C for 1 h. An insoluble solid was filtered through a pad of Celite, washed with CH₂Cl₂, and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂, then MeOH/CH₂Cl₂ = 1/50) to give 2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline 1-oxide (1.08 g, 95% yield).

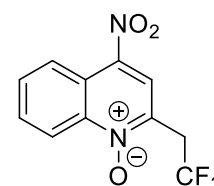


light yellow solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.13 (q, *J* = 10.5 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 34.8 (q, *J* = 31.7 Hz), 120.0, 121.9, 125.0, 125.2 (q, *J* = 277 Hz), 128.1,

128.8, 129.7, 130.7, 138.2, 141.6; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -63.5 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3068, 3006, 1568, 1521, 1354, 1246, 1210, 1135, 1095, 1074, 956, 869, 812, 761, 741, 681; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{NNaO}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 250.0450, Found 250.0448.

Synthesis of 4-nitro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline 1-oxide (20).

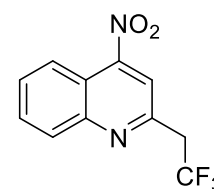
To a solution of 2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline 1-oxide (454 mg, 2.00 mmol) in TFA (13 mL) was added NaNO_2 (850 mg, 10.0 mmol, 5.0 equiv) at 50 °C, and the mixture was stirred for 0.5 h. After cooling to room temperature, the product was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane} = 3/2$, then CH_2Cl_2) to give 4-nitro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline 1-oxide (446 mg, 82% yield).



yellow solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.11 (q, $J = 10.1$ Hz, 2H), 7.88-7.90 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.79-8.80 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 34.8 (q, $J = 32.3$ Hz), 119.9, 120.5, 121.7, 124.6, 124.7 (q, $J = 278$ Hz), 131.83, 131.84, 137.2, 139.1, 143.0; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -63.6 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3072, 3014, 1528, 1509, 1366, 1322, 1295, 1265, 1240, 1148, 1086, 1000, 784, 771, 736, 703, 630; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_3^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 295.0301, Found 295.0297.

Synthesis of 4-nitro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline.

To a solution of 4-nitro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline 1-oxide (541 mg, 1.99 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added $\text{P}(\text{OMe})_3$ (469 μL , 3.98 mmol, 2.0 equiv), then the mixture was irradiated with visible light at 25 °C for 5 h. After removing the solvent under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel ($\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/10$) to give 4-nitro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline (453 mg, 89% yield).



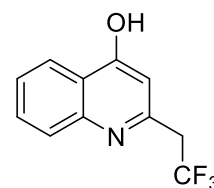
light yellow solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.91 (q, $J = 10.3$ Hz, 2H), 7.77-7.80 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 43.4 (q, $J = 30.1$ Hz), 115.8, 117.8, 122.6, 125.0 (q, $J = 278$ Hz), 130.1, 130.2, 131.4, 150.1, 151.2, 153.0; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -64.3 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3090, 1356, 1250, 1136, 1088, 927, 838, 772, 645; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 257.0532, Found 257.0528.

[Technical note]

Irradiation was performed with VBL-SL150-WW as the photon source, white LED lamp for plant science research purchased from Valore Ltd., Kyoto, Japan.

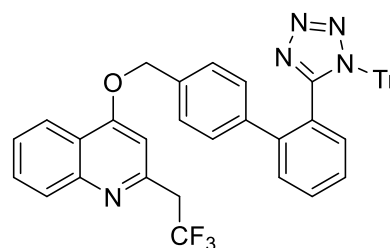
Synthesis of 2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinolin-4-ol (21).

A solution of 4-nitro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline (410 mg, 1.60 mmol) in 1.0 M H_2SO_4 (10 mL) and TFA (7 mL) was heated at 50 °C and stirred for 3 h. After cooling to room temperature, TFA was removed under reduced pressure. To the crude mixture, aq. K_3PO_4 (212 mg, 1.00 mmol) and aq. NaHCO_3 was added until CO_2 gas was no longer generated. The mixture was extracted with AcOEt (3 x 10 mL). The combined organic phase was dried over MgSO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 , then $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/20$) to give 2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinolin-4-ol (21, 335 mg, 92% yield). pale yellow solid; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.68 (q, $J = 10.5$ Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.8, 1.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 38.9 (q, $J = 31.0$ Hz), 111.8, 119.3, 125.6, 125.7, 126.0, 126.3 (q, $J = 277$ Hz), 133.9, 141.7, 144.7, 180.5; ^{19}F NMR (368 MHz, CD_3OD): δ -66.5 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3426, 2904, 1687, 1640, 1559, 1516, 1434, 1359, 1270, 1235, 1146, 1084, 932, 830, 759, 730, 669; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{NNaO}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 250.0450, Found 250.0448.



Synthesis of 2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2'-(1-trityl-1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methoxy)quinoline (19).

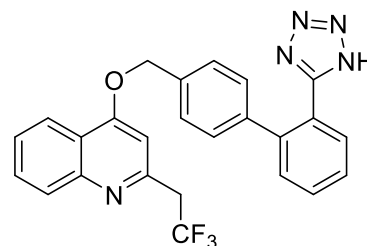
To a 10 mL of two-necked round bottom flask, 2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline-4-ol (**21**, 45.0 mg, 0.200 mmol), 5-(4'-(bromomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1-trityl-1H-tetrazole (**17**, 167 mg, 0.300 mmol), Cs₂CO₃ (98.0 mg, 0.300 mmol), and acetone (2.0 mL) were added, and the mixture was refluxed for 2 h. An insoluble solid was filtered through a pad of Celite, washed with AcOEt, and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (toluene, then AcOEt/toluene = 1/10) to give 2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2'-(1-trityl-1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methoxy)quinoline (**19**, 112 mg, 80% yield).



light yellow solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.72 (q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 6H), 7.21-7.26 (m, 13H), 7.39-7.50 (m, 4H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 44.2 (q, *J* = 29.1 Hz), 70.4, 83.1, 101.6, 120.7, 122.1, 125.8 (q, *J* = 278 Hz), 126.1, 126.6, 127.2, 127.7, 127.9, 128.3, 129.0, 129.8, 130.1, 130.37, 130.39, 130.43, 130.8, 134.1, 141.5, 141.7, 141.8, 149.1, 152.3 (q, *J* = 3.8 Hz), 162.1, 164.1; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -64.1 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 3060, 1590, 1335, 1257, 1128, 1112, 827, 752, 699; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₄₄H₃₃F₃N₅O⁺ [M+H⁺] 704.2632, Found 704.2632.

Synthesis of 4-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methoxy)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline (16).

To a solution of 2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2'-(1-trityl-1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methoxy)quinoline (**19**, 136 mg, 0.193 mmol) in MeOH (2 mL) and 1,4-dioxane (4 mL) was added 1.0 M HCl (1.0 mL), and stirred at room temperature for 2 h. After removing the solvent under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (MeOH/AcOEt = 1/6, then MeOH/AcOEt = 1/4) to give 4-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methoxy)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline (**16**, 79.0 mg, 89% yield).



Pale yellow oil; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 3.86 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.18-7.20 (m, 3H), 7.49-7.55 (m, 5H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 43.7 (q, *J* = 28.8 Hz), 70.7, 103.4, 121.2, 122.5, 125.2, 126.8, 126.9 (q, *J* = 277 Hz), 128.4, 128.6, 129.4, 130.2, 130.9, 131.52, 131.54, 131.6, 136.2, 140.5, 142.2, 149.6, 153.4 (q, *J* = 3.5 Hz), 156.7, 162.4; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -64.7 (s, 3F); IR (neat, ν / cm⁻¹): 3008, 1595, 1335, 1254, 1139, 1116, 828, 752; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₂₅H₁₉F₃N₅O⁺ [M+H⁺] 462.1536, Found 462.1522.

Gram scale synthesis of 2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline (2a).

To a three necked 1 L round bottom flask, MS4Å (3.48 g, 200 mg/mmol) was added and flame-dried under vacuum. After cooling to room temperature, TMAF·4H₂O (8.62 g, 52.2 mmol), difluoro((2-methylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (**3a**) (4.82 g, 17.4 mmol), AcOEt (348 mL), and MeCN (174 mL) were added. The mixture was heated at 65 °C and stirred at the same temperature for 10 min. After cooling to room temperature, an insoluble solid in the reaction mixture was filtered off through a pad of Celite, washed with CH₂Cl₂, and then the solvent was removed under reduced pressure. To the crude mixture, AcOEt (150 mL), hexane (150 mL), and H₂O (100 mL) were added, and the mixture was extracted two times. The combined organic phase was dried over MgSO₄, then the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 10/1) to give 2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline (**2a**, 3.12 g, 85% yield).

Synthesis of 2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline (2a) by sequential operation.

To a solution of 2-methylquinoline (**1**, 2.86 g, 20.0 mmol) in CHCl₃ (40 mL) was added *m*CPBA (77%, 4.92 g, 22.0 mmol, 1.1 equiv), and the mixture was stirred at 25 °C for 16 h. After the reaction mixture was diluted with CHCl₃, powdered potassium carbonate (4.14 g, 30.0 mmol, 1.5 equiv) was added to the reaction mixture,

and the mixture was stirred at 25 °C for 1.5 h. An insoluble solid was filtered off through a pad of Celite, washed with CH₂Cl₂, and then the solvent was removed under reduced pressure to give 2-methylquinoline *N*-oxide (**6**).

To a mixture of potassium trifluoro(trifluoromethyl)borate (3.87 g, 22.0 mmol, 1.1 equiv) in CH₂Cl₂ (67 mL) was added BF₃·OEt₂ (2.70 mL, 22.0 mmol, 1.1 equiv), and the mixture was stirred at 25 °C for 1 h. Then, the obtained 2-methylquinoline *N*-oxide (**6**) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 23 h. An insoluble solid in the reaction mixture was filtered off, washed with CH₂Cl₂, and then the solvent was removed under reduced pressure to give a brown solid containing ((2-methylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)difluoro(trifluoromethyl)borate (**3a**).

MS4Å (3.77 g, 200 mg/mmol) was flame-dried under vacuum. After cooling to room temperature, the obtained **3a**, TMAF·4H₂O (9.35 g, 56.6 mmol), AcOEt (377 mL), and MeCN (189 mL) were added. The mixture was heated at 65 °C and stirred at the same temperature for 10 min. After cooling to room temperature, an insoluble solid in the reaction mixture was filtered off through a pad of Celite, washed with CH₂Cl₂, and then the solvent was removed under reduced pressure. To the crude mixture, AcOEt (150 mL), hexane (150 mL), and H₂O (100 mL) were added, and the mixture was extracted two times. The combined organic phase was dried over MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 10/1) to give 2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline (**2a**, 2.84 g, 3 steps: 67% yield).

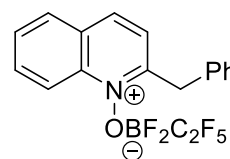
Crossover experiment.

We also investigated a crossover experiment to check if the trifluoromethylation occurred intramolecularly and/or intermolecularly. MS4Å (40.0 mg) was flame-dried under vacuum. After cooling to room temperature, ((2-benzylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)difluoro(trifluoromethyl)borate (**3g**, 35.3 mg, 0.100 mmol), difluoro((2-methylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)(perfluoroethyl)borate (**10a**, 32.7 mg, 0.100 mmol), TMAF·4H₂O (99.1 mg, 0.60 mmol), AcOEt (4.0 mL), and MeCN (2.0 mL) were added. The mixture was heated at 65 °C and stirred for 10 min. After cooling to room temperature, an insoluble solid was filtered through a pad of Celite, washed with CH₂Cl₂, and then the solvent was removed under reduced pressure. The yields of the products were determined by ¹H NMR using *p*-difluorobenzene (20.0 μL, 0.205 mmol) as an internal standard. This result showed that both intramolecular (major) and intermolecular (minor) trifluoromethylation reactions proceeded.

Preparation of authentic sample of crossover product.

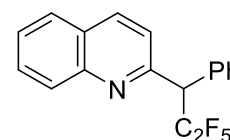
((2-benzylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)difluoro(perfluoroethyl)borate.

76% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 4.90 (s, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 8.20-8.23 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 38.1, 120.4, 123.9, 128.6, 129.8, 130.0, 130.1, 130.6, 130.8, 135.2, 136.1, 140.5, 143.0, 159.9; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -154.4 (brs, 2F), -136.33-136.27 (m, 2F), -84.3 (brs, 3F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 3036, 1608, 1520, 1330, 1209, 1166, 1072, 1041, 988, 882, 832, 768, 744, 711, 620; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₈H₁₃BF₇NNaO⁺ [M+Na⁺] 426.0871, Found 426.0861.



2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-1-phenylpropyl)quinoline (22**).**

72% yield (Method A); white solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.13 (t, *J* = 17.5 Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.71-7.74 (m, 3H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 56.2 (t, *J* = 20.4 Hz), 115.3 (tq, *J* = 259, 36.6 Hz), 119.2 (qt, *J* = 288, 36.0 Hz), 120.9, 126.9, 127.2, 127.4, 128.3, 128.7, 129.5, 129.7, 129.8, 133.5, 136.9, 147.8, 155.0; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -116.0- 114.4 (m, 2F), -81.5 (brs, 3F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 3063, 1594, 1503, 1315, 1216, 1183, 1106, 1032, 958, 815, 760, 716, 696, 620; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₈H₁₃F₅N⁺ [M+H⁺] 338.0963, Found 338.0962.



Inhibition experiment using garvinoxyl radical.

MS4Å (40.0 mg) was flame-dried under vacuum. After cooling to room temperature, ((2-methylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)difluoro(trifluoromethyl)borate (**3a**) (55.0 mg, 0.200 mmol), TMAF·4H₂O (99.0 mg, 0.600 mmol), garvinoxyl radical (84.0 mg, 0.200 mmol), AcOEt (4.0 mL), and MeCN (2.0 mL) were added to a reaction vessel. The mixture was heated at 65 °C and stirred at the same temperature for 10 min. After cooling to room temperature, *p*-difluorobenzene (20.0 μL, 0.205 mmol) was added to the reaction mixture as an internal standard. ¹⁹F NMR analysis of this reaction mixture showed that 2-(2,2,2-trifluoroethyl)quinoline (**2a**) was formed in 57% yield. This result indicated that the trifluoromethylation reaction did not proceed via a radical pathway.

References

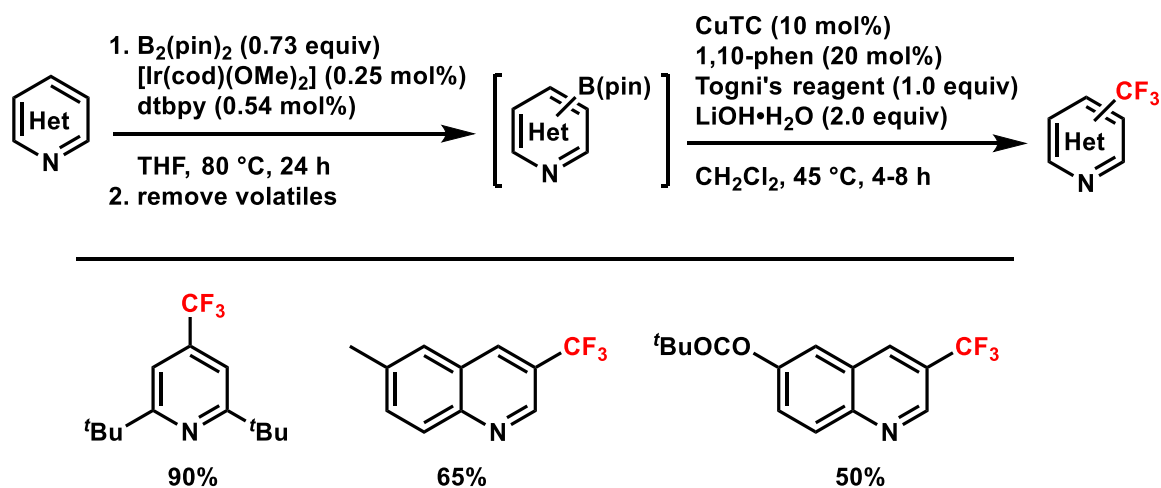
- 1) For several reviews, see: a) Tomashenko, O. A.; Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475; b) Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. *Nature*, **2011**, *473*, 470; c) Liu, T.; Shen, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6679; d) Besset, T.; Scheneider, C.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5048; e) Ye, Y.; Sanford, M. S. *Synlett* **2012**, *23*, 2005; f) Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950; g) Wu, X. -F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1744; h) Chen, P.; Liu, G. *Synthesis* **2013**, *45*, 2919; i) Liu, H.; Gu, Z.; Jiang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 617; j) Zhang, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2895; k) Charpentier, J.; Fruh, N.; Togni, A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650; l) Concepcion, A.; Eduard, M. M.; Gloria, R.; Francisco, P. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847.
- 2) Urata, H.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 91.
- 3) Zhu, L.; Liu, S.; Douglas, J. T.; Altman, R. *Chem. Euro. J.* **2013**, *19*, 12800.
- 4) Jiang, X.; Qing, F. -L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2862.
- 5) Kawai, H.; Furukawa, T.; Nomura, Y.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3596.
- 6) Chua, L.; Qing, F. -L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6285.
- 7) Stanek, K.; Koller, R.; Togni, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7678.
- 8) Binkley, R. W.; Ambrose, M. G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1776.
- 9) Several examples of formation of enamine-type intermediates by benzylic C–H deprotonation of electrophilically activated pyridine derivatives with bases, see: a) Pachter, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3026; b) Oae, S.; Kitao, T.; Kitaoka, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3359; c) Traynelis V. J.; Pacini, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4917; d) Wanda, S. *Heterocycles* **1986**, *24*, 181; e) Zimmermann, T. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 563; f) Firstner, A.; Alcarazo, M.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3210; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3254.
- 10) Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986.
- 11) a) Eisenberger, P.; Gischig, S.; Togni, A. *Chem. Euro. J.* **2006**, *12*, 2579; b) Matousek, V.; Pietrasiak, E.; Schwenk, R.; Togni, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763.
- 12) a) Nishida, T.; Ida, H.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3387; b) Nishida, T.; Fukazawa, A.; Yamaguchi, E.; Oshima, H.; Yamaguchi, S.; Kanai, M.; Kuninobu, Y. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1026.
- 13) For examples of general S_N2^o reaction: a) Baidya, M.; Remennikov, G. Y.; Mayer, P.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1365; b) Hirota, K.; Hanamoto, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1226.
- 14) Benzylic C(sp³)–H acetoxylation of 2-methylpyridines from pyridine N-oxides and acetic anhydride is known as Boekelheide reaction. See: a) Boekelheide, V.; Linn, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1286; b) Sledeski, A. W.; O'Brien, M. K.; Truesdale, L. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1129.
- 15) Sharma, R. K.; Fry, J. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2112.
- 16) Christe, K. O.; Wilson, W. W.; Wilson, R. D.; Bau, R.; Feng, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7619.
- 17) Behr, J.-B.; Chavaria, D.; Plantier-Royon, R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11477.
- 18) Papaverin shows a relaxation of smooth muscle activity: a) Gross, E. G.; Slaughter, D. H. *J. Pharmacol.* **1931**, *43*, 551; b) Klotz, U.; Vapaatalo, H. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1974**, *284*, 373; c) Hayashi, S.; Toda, N. *Br. J. Pharmacol.* **1977**, *60*, 35.
- 19) a) Coperet, C.; Adolfsson, H.; Khuong, T.-A. V.; Yudin, A. K.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1740; b) Schipper, D. J.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3155.
- 20) ICI D8731 shows a rapid and sustained lowering of blood pressure at a dose of 5 mg kg⁻¹. Or ICI D8731 shows antihypertensive activity. Bradbury, R. H.; Allott, C. P.; Dennis, M.; Fisher, E.; Major, J. S.; Brian, B. M.; Oldham, A. A.; Pearce, R. J.; Rankine, N.; Revill, J. M.; Roberta, D. A.; Russell, S. T. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4027.
- 21) Mahout, M.; Mereiter, K.; Hammerschmidt, F. *Synthesis* **2007**, 1517.
- 22) Li, L.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5064.
- 23) Kaneko, C.; Yamamoto, A.; Gomi, M. *Heterocycles* **1979**, *12*, 227.
- 24) Snider, B. B.; Lin, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 643.
- 25) Ohta, A.; Kurihara, T.; Ichimura, H.; Watanabe, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 2627.
- 26) a) Wang, X.; Ye, Y.; Zhang, S.; Feng, J.; Xu, Y.; Zhang, Wang, Y.; J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410; b) Teng, F.; Cheng, J.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3166.
- 27) Sugimori, A.; Yamada, T.; Ishida, H.; Nose, M.; Terashima, K.; Oohata, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3905.

第2章 6員環ヘテロ芳香族化合物の4位選択的トリフルオロメチル化反応

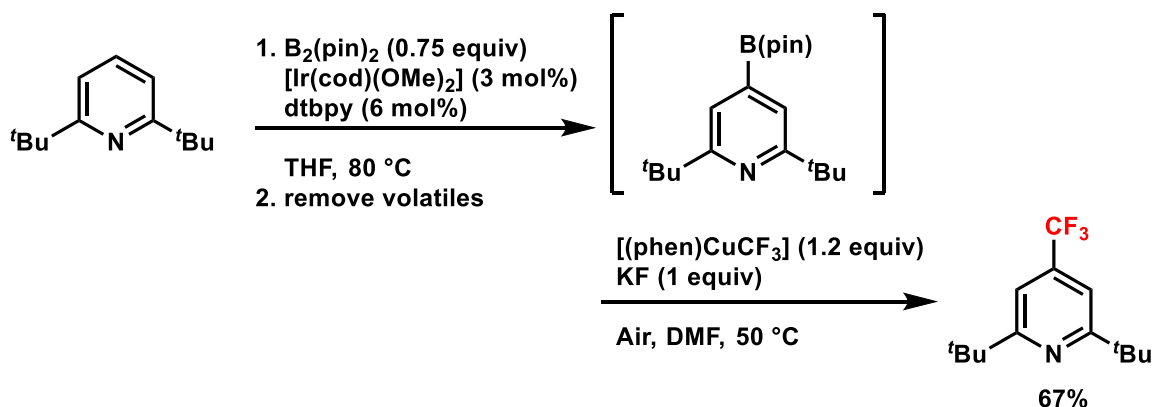
2. 1 背景

トリフルオロメチル化反応の開発が盛んに行われる現在においても、ヘテロ芳香族化合物の4位 C(sp²)-H 結合に選択的なトリフルオロメチル化の実用的な手法は未だ確立されていない。その理由は、 π 電子不足系芳香族化合物に対する求核付加がほとんどの場合において2位で優先的に起こり、逆に求電子反応については3位で起こるため、そうした手法では4位選択的な官能基導入は困難であると考えられる。一方、トリフルオロメチルラジカル種を用いる方法では、序論でも述べたように基質における芳香環の電子密度、芳香環上の置換基の位置と電子の効果、反応溶媒種あるいは溶媒の pH など、様々な因子によって反応性や位置選択性が影響を受けるため、現時点においては位置選択性の制御を可能にする一般的な手法の確立に至らない状況と考えられる。

また近年、Shen ら、Hartwig らがそれぞれ、イリジウム触媒を用いた C(sp²)-H 結合のボリル化、続いてトリフルオロメチル化を行なう方法を報告している¹⁾。これらの条件においては、はじめのボリル化反応が立体障害の小さい位置で優先して進み、続くトリフルオロメチル化はボリル化した位置で進むため、本手法によるトリフルオロメチル化の位置選択性についても基質依存的と言える (Scheme 2-1, Scheme 2-2)。



Scheme 2-1 C4-Selective trifluoromethylation via iridium-catalyzed C-H borylation reported by Shen's group



Scheme 2-2 C4-Selective trifluoromethylation via iridium-catalyzed C-H borylation reported by Hartwig's group

一方、当研究室では、序論および第1章で述べたように、ヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシドをホウ素ルイス酸の BF_2CF_3 を用いて求電子的に活性化することによって、2位²⁾およびベンジル位³⁾選択的なトリフルオロメチル化に成功している。本手法においては、ヘテロ芳香環の特定の位置を求電子的に活性化するため、位置選択性の制御が比較的容易であると考えた。そこで、本手法をこれまでに報告例の無かったヘテロ芳香族化合物の4位選択的トリフルオロメチル化反応の開発に応用できると考えた。

まず、本研究をはじめるとにあたって、ルイス酸-塩基相互作用によってヘテロ芳香族化合物の2位と同時に4位の活性化も起きることを前提に考えた。そして、最も反応が進みやすい2位の反応が抑制できれば、4位選択性が発現することに期待した (Figure 2-1)。

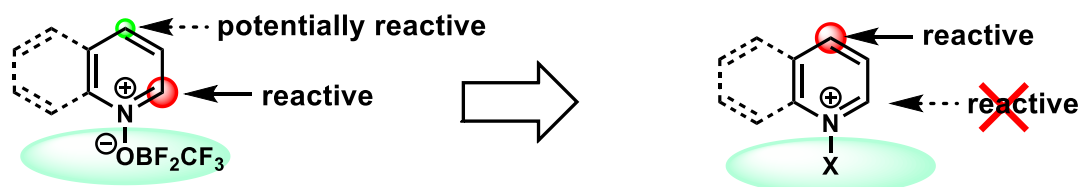


Figure 2-1 Concept of Lewis acid-base interaction-induced C4-selective transformations

はじめに、ヘテロ芳香環の4位が求核的トリフルオロメチル種と反応するために十分な活性化を受けていることの確認が必要と考えた。そこで、2位に置換基をもつヘテロ芳香族化合物の錯体を用い、この置換基の立体障害によって4位のトリフルオロメチル化が進むことを検証することを計画した。期待した結果が得られた場合、次に2位に置換基のないヘテロ芳香族化合物に対する反応条件を検討することにした。具体的には、嵩高いホウ素ルイス酸との錯体を調製し、この嵩高いホウ素ルイス酸の立体障害によって2位に置換基が無くとも4位選択性が得られることに期待した (Figure 2-2)。



Figure 2-2 Strategy of C4-selective transformations induced by sterically protection of C2-positions

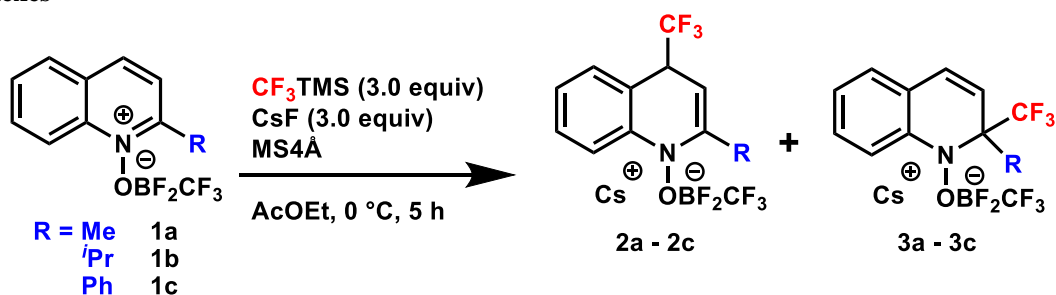
2. 2 4位選択的トリフルオロメチル化反応条件検討および最適化検討

2. 2. 1 2位置換キノリン *N*-オキシド- BF_2CF_3 錯体のトリフルオロメチル化の位置選択性

2位置換キノリン *N*-オキシド- BF_2CF_3 錯体 **1** を調製し、トリフルオロメチル化反応を行った。その結果、キノリンの置換基がメチル基の場合は2位付加体 **3a** のみを与えたが、イソプロピル基の場合には2位付加体 **3b** および4位付加体 **2b** が同じ比率で得られた。さらに、置換基がフェニル基の場合には、4位付加体 **2c** が優先的に得られた。

この結果、4位もトリフルオロメチル化の進行に十分な活性化を受けていることが分かり、2位に置換基の無い基質においては2位の反応阻害が鍵であることを確認した。

Table 2-1 Regioselectivity of trifluoromethylation of 2-substituted quinoline *N*-oxide–BF₂CF₃ complexes

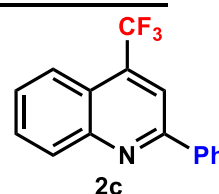


entry	R	Yield ^a (%)	
		C4-adduct	C2-adduct
1	Me	0	86
2	<i>i</i> Pr	50	50
3	Ph	73 ^{b, c}	13

^a determined by ¹H-NMR.

^b obtained as an aromatized compound 2c.

^c isolated yield after purification.

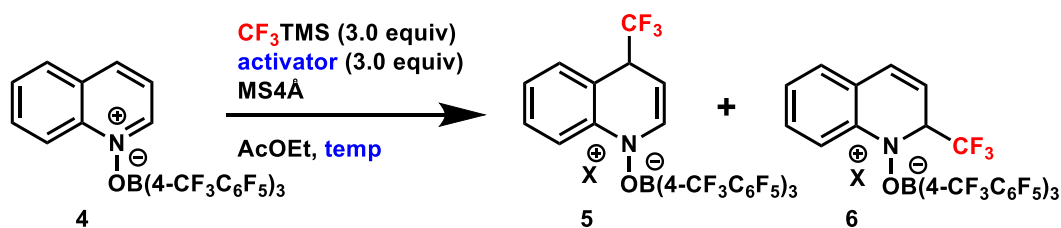


2. 2. 2. 嵩高いルイス酸との錯形成による4位選択的トリフルオロメチル化の条件検討

嵩高いホウ素ルイス酸の選定にあたり、ルイス酸の構造に着目した。例えば BF₂CF₃ のようにホウ素上の3つの置換基が同一で無い場合、立体障害の最も小さい置換基の部分が抜け穴となって2位での求核反応を許容する可能性を懸念した。そのため、ホウ素上の3つの置換基を嵩高いものに統一し、入手性とルイス酸の強さを考慮した結果、市販されている B(C₆F₅)₃⁴⁾ を最初に検討した。

キノリン *N*-オキシドと B(C₆F₅)₃ をジクロロメタン溶媒中、室温下で攪拌し、TLCによって反応をモニターした結果、目的とした錯体の生成が示唆された⁵⁾。しかしながら、生成した錯体を TLC や水溶液中に一定時間以上曝すと容易に分解し、安定性が十分では無いことも分かった。これに対し、ルイス酸-塩基相互作用をさらに強めることによって錯体の安定性が高まると考え、よりルイス酸性の強い B(4-CF₃C₆F₅)₃ を試すことにした。そこで、エーテル溶媒中、4-ブロモパーフルオロトルエン、*n*-ブチルリチウム、三塩化ホウ素から調製した B(4-CF₃C₆F₅)₃⁶⁾ と、キノリン *N*-オキシドを室温下で攪拌したところ、目的とする錯体 **4** が安定な固体として得られた。続いて、この錯体 **4** に対するトリフルオロメチル化反応を行った結果、一部の条件において、わずかではあるが4位付加体 **5** が2位付加体 **6** に優先することが分かった (Table 2-2)。

Table 2-2 Regioselectivity of trifluoromethylation of quinoline *N*-oxide–B(4-CF₃C₆F₅)₃ complex



entry	activator	temp (°C)	Yield ^a (%)		ratio 5 / 6
			5	6	
1	CsF	0	24	48	0.50
2	TBAT	0	14	21	0.67
3	TBAT	-78 => 0	23	15	1.5

^a determined by ¹H-NMR.

4位選択性を向上させるため、錯体の構造について考察した (Figure 2-3)。その結果、錯体中のルイス塩基として、従来から用いてきたキノリン *N*-オキドよりもキノリンが適切であると考えた。すなわち、キノリンの窒素がホウ素に直接配位することによってルイス酸とヘテロ芳香環がより接近すれば、ルイス酸の立体障害による2位の反応抑制効果がさらに高まると期待した。

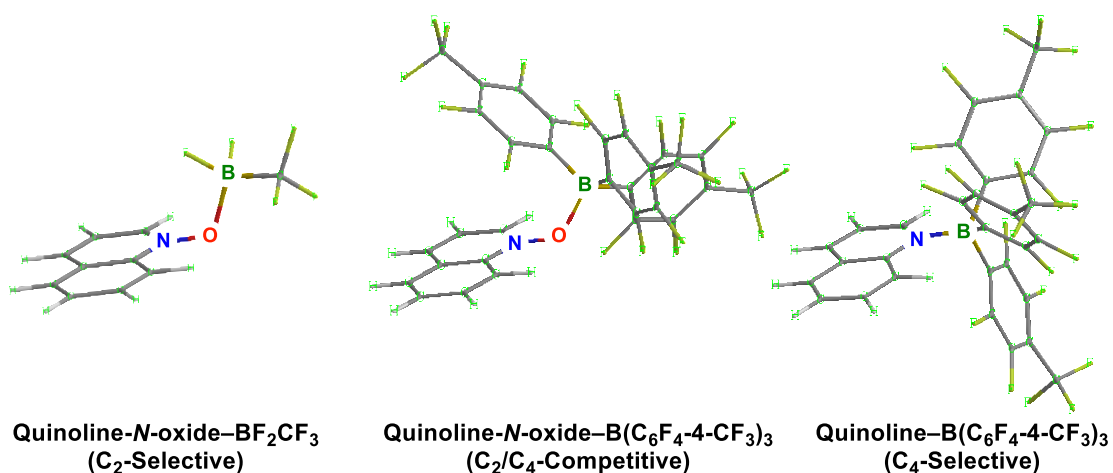
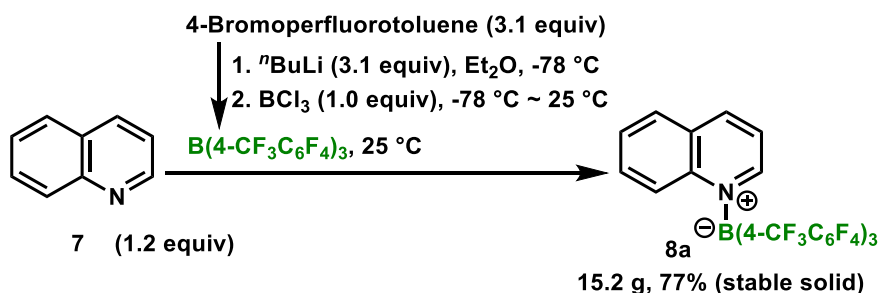


Figure 2-3 Modification of complex structures for C4-selective trifluoromethylation

そこで、エーテル溶媒中、4-ブロモパーフルオロトルエン、*n*-ブチルリチウム、三塩化ホウ素から調製した B(4-CF₃C₆F₅)₃ にキノリン **7** を加え、室温下で攪拌したところ、目的とする錯体 **8a** が得られた (Scheme 2-3)⁵⁾。この錯体 **8a** は、シリカゲルカラムや分液操作に対して安定であり、精製後の固体では、室温下、半年以上保管した後もほとんど分解が認められなかった。



Scheme 2-3 Preparation of quinoline–B(4-CF₃C₆F₄)₃ complex

錯体 **8a** に対するトリフルオロメチル化を行った結果、予想通り高い4位選択性が認められた。最適化検討の結果、entry 6 に示した条件、すなわち活性化剤として TBAT を用い、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応させる条件が、最も高い位置選択性および収率で4位付加体 **9a** を与えた (Table 2-3)。

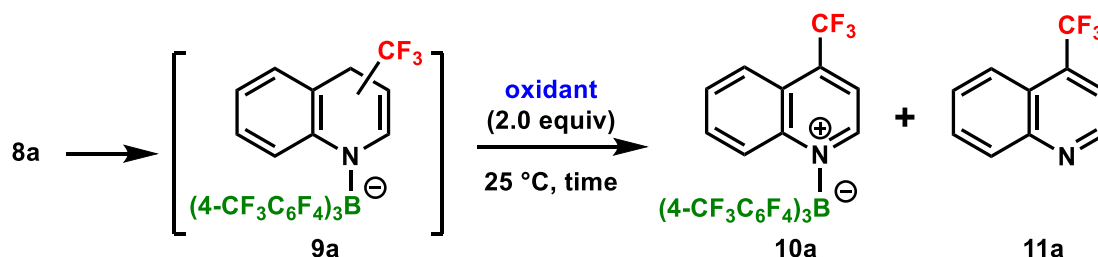
Table 2-3 Optimization of C4-selective nucleophilic CF_3 addition

entry	activator	temp($^{\circ}\text{C}$)	Yield ^a (%)		ratio
			C4	C2	C4 / C2
1	AcOK, 18-crown-6	0	90	9	10
2	AcOK, 18-crown-6	-40	84	6	14
3	CsF	0	88	9	10
4	CsF	-40	20	2	10
5	TBAT	0	82	7	12
6	TBAT	-40	95	4	24

^a determined by $^1\text{H-NMR}$.

この付加体 **9a** から目的物 **11a** を得るため再芳香化を検討したところ、室温、空気雰囲気下では酸素酸化による再芳香化が起こらなかった。そこで、酸化剤を用いて再芳香化する条件を検討した⁷⁾。付加体 **9a** を含む反応液に定量用内部標準物質 (*p*-ジフルオロベンゼン) および酸化剤を添加後、この反応液中の目的物 **11a** の収率を $^{19}\text{F-NMR}$ によって経時的に追跡した。その結果、 $\text{PhI}(\text{OOC}\text{CF}_3)_2$ が最も良好な酸化剤と分かった (Table 2-4)。また、酸化剤を加えた直後に中間体 **10a** が生成し、その後、中間体 **10a** からルイス酸が外れ **11a** に移行する挙動が $^{19}\text{F-NMR}$ 分析によって示唆された。

Table 2-4 Oxidant screening for re-aromatization of CF_3 -adduct



entry	oxidant	Yield of 11a (10a) (%) ^a		
		1 h	10 h	48 h
1	$\text{PhI}(\text{OOC}\text{CF}_3)_2$	47 (49)	94	96
2	PDC	35 (53)	91	88
3	DDQ	45 (45)	91	87
4	TrBF_4	2 (3)	16	85
5	FeCl_3	25 (0)	58 (7)	73
6	Chloranil ^b	34 (37)	68	66
7	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	15 (40)	62	63

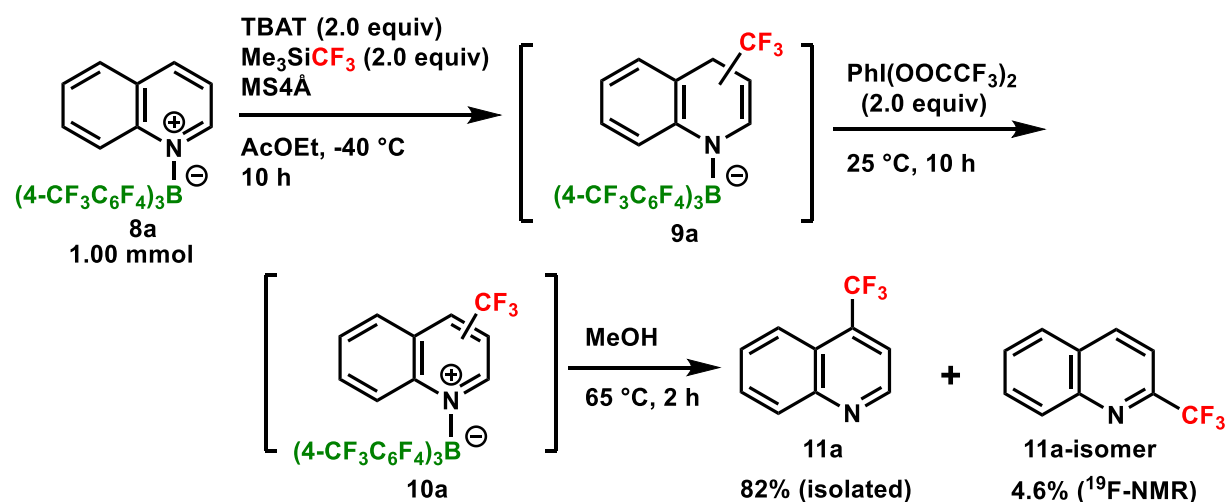
^a Determined by $^{19}\text{F-NMR}$.

^b Tetrachloro-*p*-benzoquinone

なお、基質一般性評価などにおいて、酸化剤を加え 10 時間以上経過後も中間体 **10** が残存する場合は認められた。特に芳香環上に電子供与性置換基を持つ基質ではルイス酸への窒素の配位能が高まると考えられ、中間体 **10** の状態でとどまる傾向が認められた。そこで、反応液にメタノールを添加し 65°C に加熱したところ、中間体 **10** からほぼ収率を損なわずに目的物 **11** が得られた。

また、酸化剤共存下に求核的トリフルオロメチル種を作用させることで、トリフルオロメチル基の求核付加および再芳香化が同時に進行することを期待して検討を行なったが、トリフルオロメチル化反応は進行せず錯体 **8a** が回収された。この結果から、求核的トリフルオロメチル種による付加反応と酸化剤による再芳香化を段階的に進める必要があることが分かった。

以上の検討で最適化した反応条件を錯体 **8a** に適用した結果、単離収率 82% で目的物を **11a** を得ることができた (Scheme 2-4)。



Scheme 2-4 Optimized conditions of C4-selective C(sp²)-H trifluoromethylation

2. 3 基質一般性

本反応の基質一般性を評価するため、最適化した反応条件を種々の官能基を有する 6 員環ヘテロ芳香族化合物-B(4-CF₃C₆F₄)₃ 錯体 **8** に適用した。その結果、4 位がトリフルオロメチル化されたキノリン誘導体 (**11b-11r**) が、高収率、高い位置選択性、かつ高い官能基許容性で得られた (Table 2-5)。一方、4 位がトリフルオロメチル化されたピリジン誘導体 (**11s-11D**) については中程度の収率にとどまった。また、3 位置換ピリジン誘導体 (**11s-11B**) では位置選択性の低下が見られたが、高い官能基許容性を示すことも確認された。2 位置換ピリジン誘導体 (**11C**, **11D**) の位置異性体については、文献等により ^{19}F -NMR のケミカルシフトを確認できず反応液の NMR 分析から収率を特定することは困難であった。しかしながら、**11C** および **11D** の反応混合物の ^{19}F -NMR スペクトルにおいて位置異性体と予測される位置に目立ったピークが認められなかったこと、位置異性体が単離困難であり生成量が微量と推定されたことを勘案すると、2 位置換ピリジンはキノリン誘導体と同じく高い位置選択性を示すことが考えられる。

さらに、キノリン、ピリジン以外のヘテロ芳香族誘導体 (**11E-11H**) においても良好な結果が得られ、様々な 6 員環ヘテロ芳香族化合物誘導体に対して本手法が適用可能であることを確認した。

なお、ルイス塩基となり得る複数の窒素原子をもつ 6 員環ヘテロ芳香族化合物 (**11v**, **11w**, **11x**, **11y**, **11G**, **11H**) については、本来、錯体 **8** を調製する際に位置選択性を留意すべきである。今回、用いた基質による結果から、立体障害の小さい窒素が B(4-CF₃C₆F₄)₃ と優先して錯形成することが確認できたため、事前にトリフルオロメチル化が起こる 6 員環ヘテロ芳香環とトリフルオロメチル化の位置予測が可能である。

Table 2-5 Substrate scope of C4-selective C(sp²)-H trifluoromethylation

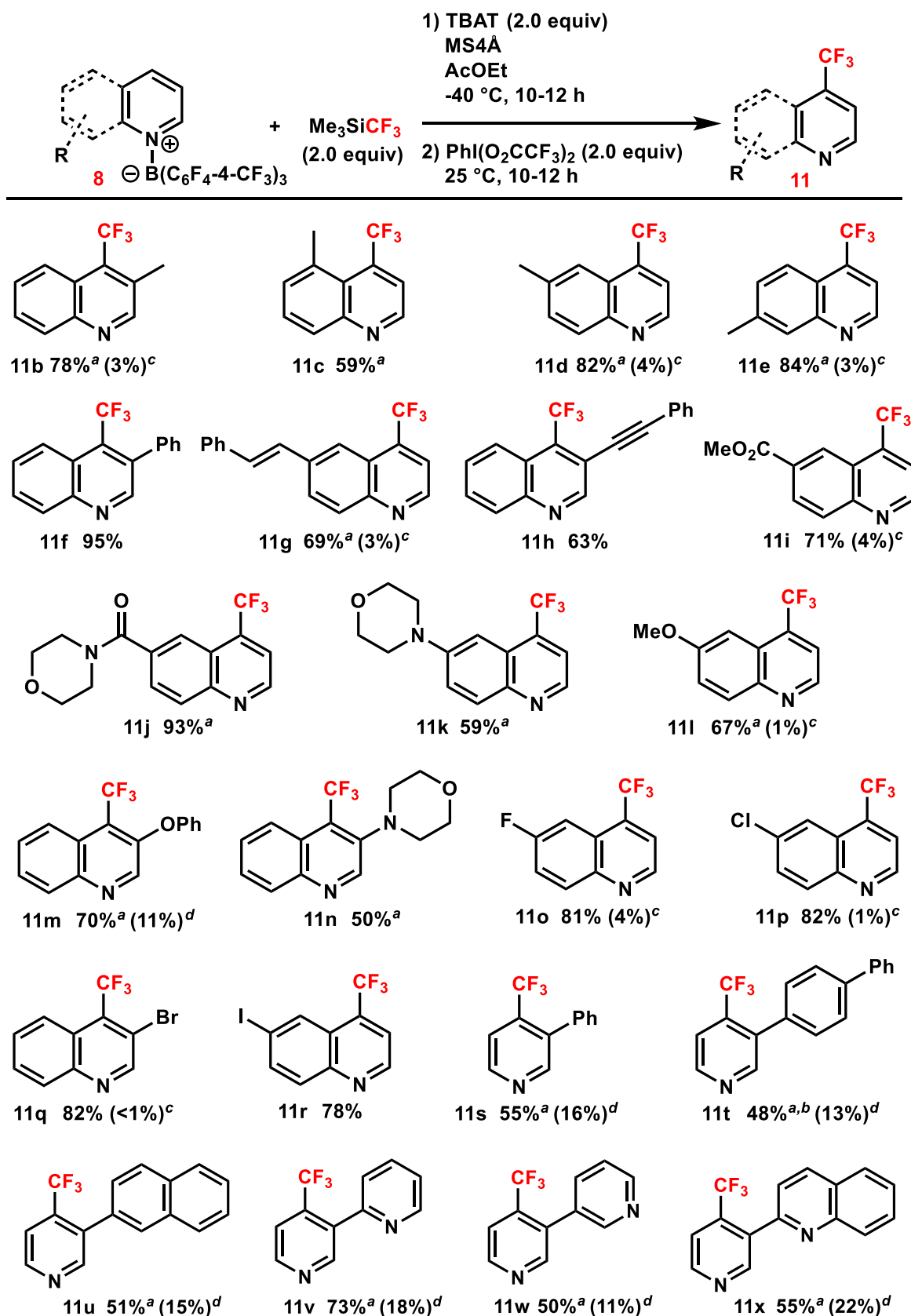
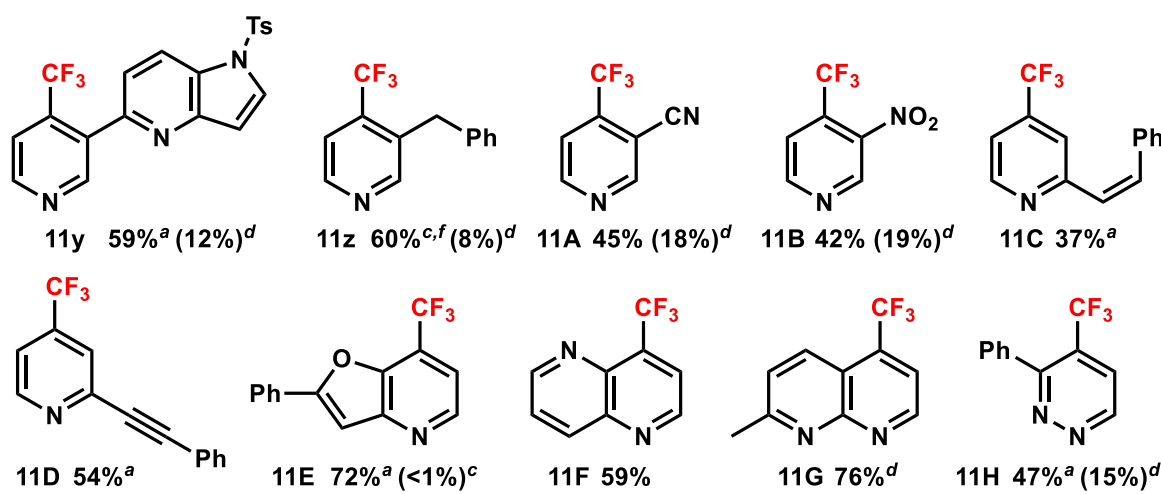


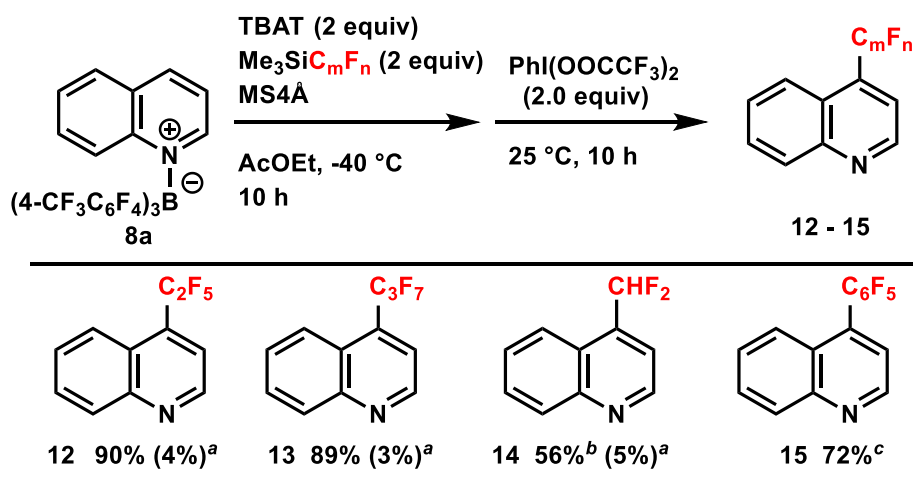
Table 2-5 (continued) Substrate scope of C4-selective C(sp²)-H trifluoromethylation



^a After the reaction, MeOH was added and the mixture was heated at 65 °C for 2 h to cleave the boron complex. ^b Trifluoromethylation reaction was carried out at 0 °C. ^c ¹⁹F NMR Yield of C-2 (or C-6) regioisomer is shown in parenthesis. ^d Isolated yield of C-2 (or C-6) regioisomer is shown in parenthesis. ^e Trifluoromethylation reaction was carried out at 0 °C. ^f After the reaction, MeOH was added and the mixture was heated at 65 °C for 4 h. ^g After the reaction, MeOH was added and the mixture was heated at 65 °C for 10 h.

続いて、トリフルオロメチル基以外のフッ素官能基を導入するため、異なるフッ素化試薬を用いて、同条件に付した(Table 2-6)。その結果、トリフルオロメチル基と同様、高収率かつ高い位置選択性で目的物 **12-15** が得られた⁸⁾。

Table 2-6 C4-selective C(sp²)-H perfluoroalkylation and perfluoroarylation

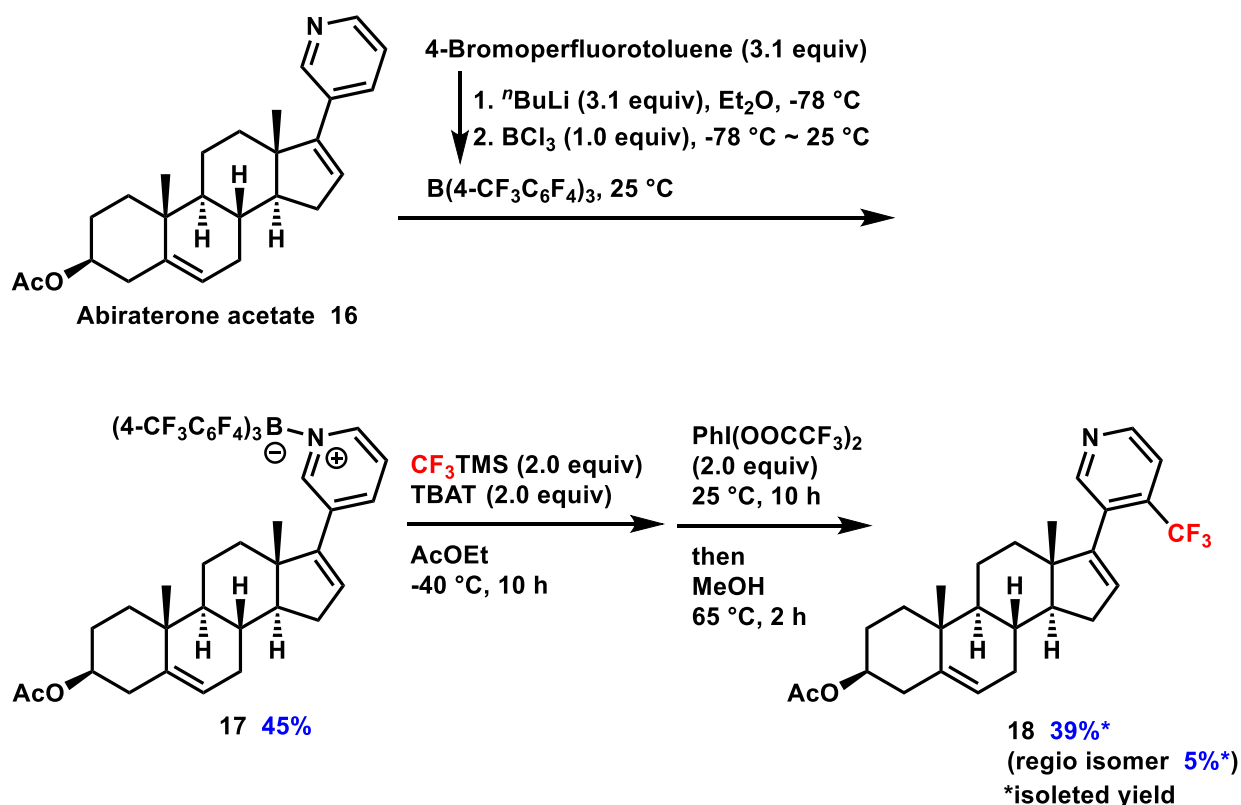


^a ¹⁹F NMR yield of C-2 regioisomer is shown in parenthesis.

^b Me₃SiCF₂H (3.0 equiv), CsF (3.0 equiv) and DMF were used instead of TBAT and AcOEt, respectively. ^c MeOH was added and the mixture was heated at 60 °C for 2 h.

2. 4 生物活性化合物への応用

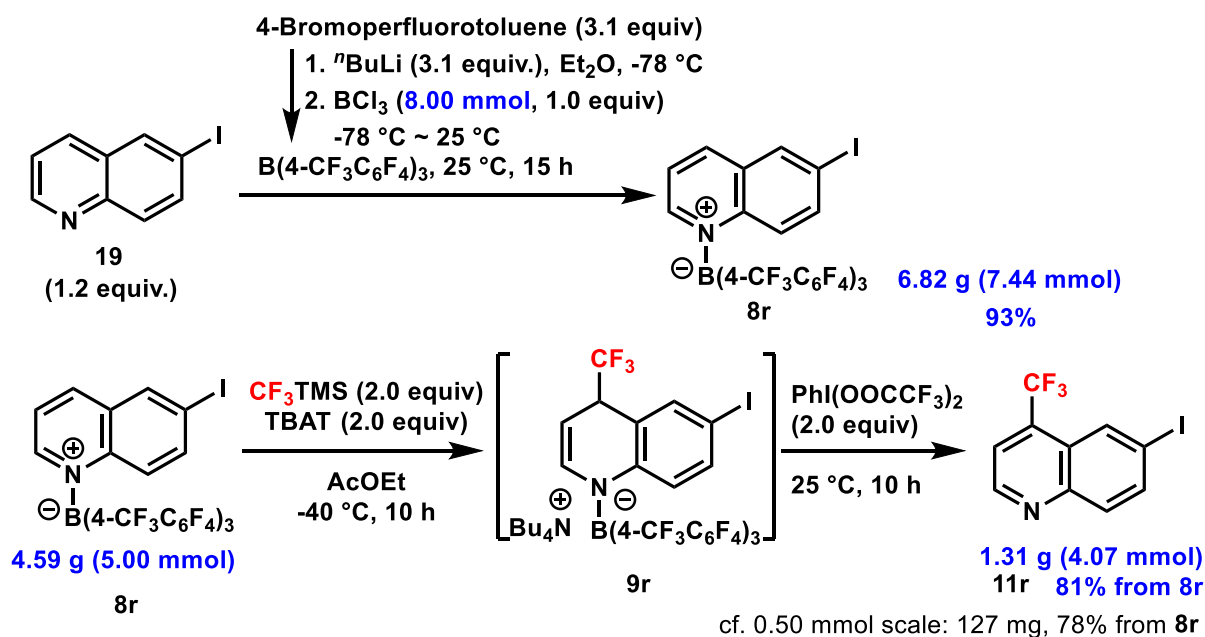
複雑な構造を持つ生物活性化合物を基質とすることで、本反応の医薬品合成の終盤における適用性を評価した。前立腺ガン治療薬であるアビラテロンアセテート **16**⁹⁾ を対象化合物として選び、この化合物に含まれるピリジン環に対して4位選択的なトリフルオロメチル化を行なった (Scheme 2-5)。まず、反応系中にて調製した $B(4-CF_3C_6F_4)_3$ とアビラテロンアセテートを反応させ、錯体 **17** を収率 45% で得た。続いて、錯体 **17** に対するトリフルオロメチル化反応を行ったところ、3位置換ピリジンの基質一般性評価の結果とほぼ同等の収率および位置選択性で目的物化合物 **18** が得られた。以上から、複雑な構造を有する生物活性化合物のヘテロ芳香環についても、合成終盤において4位選択的にトリフルオロメチル基の導入が可能であることを確認した。



Scheme 2-5 C4-selective $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ trifluoromethylation of Abiraterone acetate

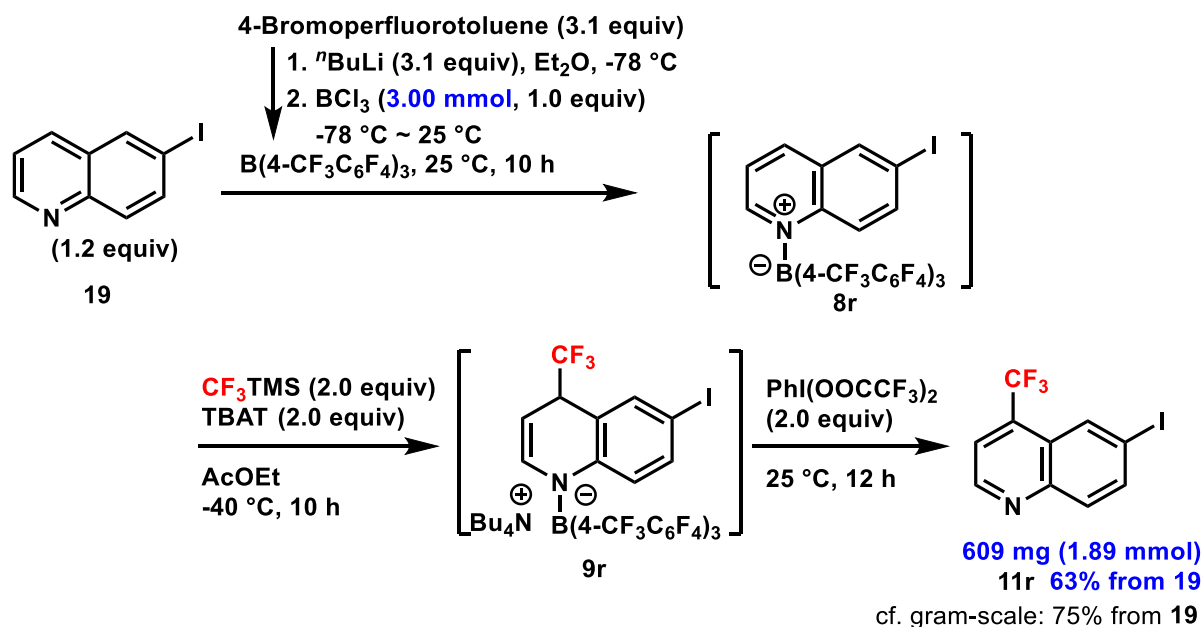
2. 5 実用性を志向した合成検討

本反応の実用性を評価するため、グラムスケール合成を行った (Scheme 2-6)。4-ブロモパーフルオロトルエン、 n -ブチルリチウム、および三塩化ホウ素ジクロロメタン溶液 (1.0 mol/L, 8.00 mL, 8.00 mmol) から調製した $B(4-CF_3C_6F_4)_3$ と 6-ヨードキノリン **19** (1.2 当量) から、錯体 **8r** を 93% の収率で得た。この錯体 **8r** (5.00 mmol) を本反応条件に付したところ、81% の収率で目的物 **11r** (1.31 g, 4.07 mmol) が得られた。この収率は、0.50 mmol スケールと同等であり、スケールアップによる収率低下が起こらないことを確認した。



Scheme 2-6 Gram-scale reaction

次に、ワンポット化反応について検討した (Scheme 2-7)。グラムスケール合成と同様、4-ブロモパーフルオロトルエン、 n -ブチルリチウム、および三塩化ホウ素ジクロロメタン溶液 (1.0 mol/L, 3.00 mL, 3.00 mmol) から調製した $\text{B}(4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{F}_4)_3$ と 6-ヨードキノリン **19** (1.2 当量) から、錯体 **8r** を得た。抽出および濃縮操作から得られた錯体 **8r** を含むクルード混合物を、本反応条件に付した。その結果、総収率 68% でトリフルオロメチル化生成物 **11r** (609 mg, 1.89 mmol) が得られた。グラムスケールの収率から若干低下したが、実用性は十分に見込める結果である。



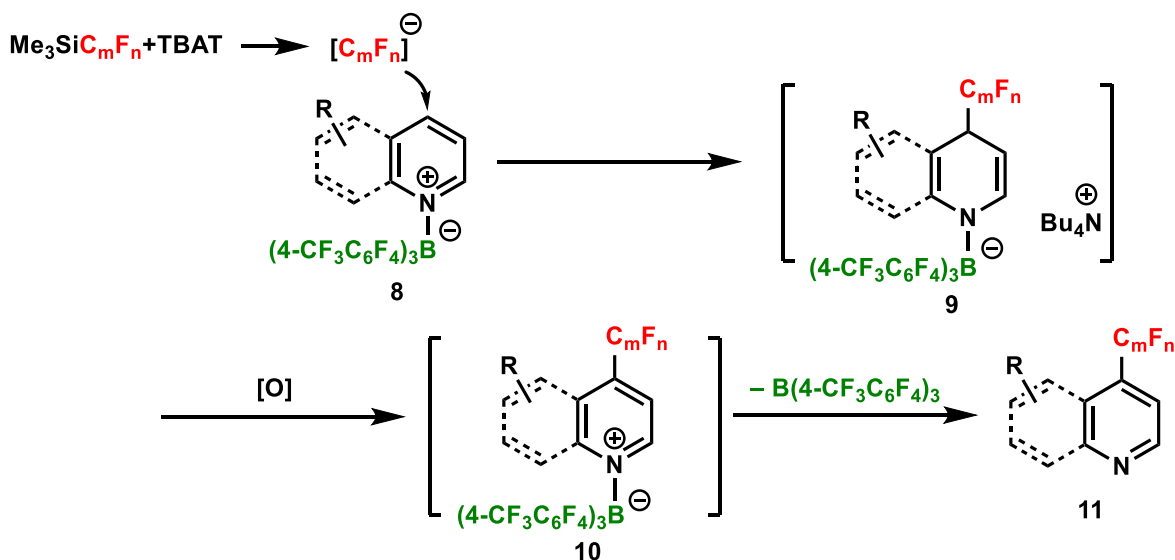
Scheme 2-7 Sequential operation study of C4-selective $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ trifluoromethylation

以上の結果から、本反応は簡便かつグラムスケールで実施可能であり、実用的な反応であることが示された。

2. 6 推定反応機構

種々の検討および実験事実から考察した推定反応機構を Scheme 2-8 に示す。

TBAT と C_mF_nTMS から発生した求核種 $[C_mF_n]^-$ が、錯体 **8** のホウ素ルイス酸との立体障害を避けることで4位に付加し、付加体 **9** を与えると考えられる。付加体 **9** は酸化剤によって酸化を受け、再芳香化した **10** を与えた後、4位に導入されたフッ素官能基の電子求引効果によりヘテロ芳香環上の窒素からホウ素への配位が弱まることで **10** からルイス酸が外れ、目的物 **11** を与えると考えられる。



Scheme 2-8 Plausible mechanism of C4-selective $C(sp^3)$ -H trifluoromethylation

2. 7 考察

本手法における4位選択性は、ホウ素ルイス酸の高さによって2位の反応が阻害されることで発現すると考えられる。つまり、錯体 **8** の2位周辺は立体障害の大きな環境であると推測されるが、そのことは2位に置換基を持つ2-メチルキノリンが錯体 **8** を形成しない事実と整合する。さらに、2-メチルキノリン以外にも8-メチルキノリン、2-フェニルピリジンも錯体 **8** を形成しないことが確認された。これらのヘテロ芳香族化合物は、いずれもヘテロ芳香環上の窒素と近接する位置に置換基があり、その置換基とホウ素ルイス酸との間で立体反発が働くことで錯形成が阻害されると考えられる。これらの結果から、2位および8位置換キノリンおよび2位にフェニル基などの立体障害の大きな置換基を持つピリジンは錯体を形成しないため、基質における制約の一つであると分かった。

その一方で、3位置換ピリジンにおける位置選択性の低下は、キノリンや2位置換ピリジンと比較してルイス酸の周辺部に空間的余裕があることが原因と考えられた。このような予測は、錯体 **8** の ^{19}F -NMR スペクトルの違いによって支持されると考えている⁵⁾。すなわち、3位置換ピリジンの錯体 **8** の ^{19}F -NMR スペクトルにおいて、ホウ素ルイス酸の3つのフェニル基のベンゼン環上にある12個のフッ素が2本のピークに収束して観測された一方、キノリンや2位置換ピリジンの錯体 **8** では12本のピークが観測され、両者のスペクトルに明確な違いが認められた。

また、錯体の調製は可能であるが、本手法によるトリフルオロメチル化の適用が困難な錯体として、2位の置換基上にベンジルプロトンを持つヘテロ芳香族化合物、例えば2-メチルピリジンなどが挙げられる。第1章で述べたように、ルイス酸によってヘテロ芳香環を活性化すると錯体のベンジルプロトンの酸性度が増し、容易にエナミン化する。このため、本錯体においてもベンジルプロトンを持つ基質では脱ベンジルプロトンに伴うエナミン化によってヘテロ芳香環の求電

子的な活性が失われ、求核的トリフルオロメチル化が進行しないと考えられる。具体的には、2-メチルピリジンあるいは2-ベンジルピリジンの錯体を本反応条件に付した結果、トリフルオロメチル化はほとんど進まずに錯体が回収された。また、このときの反応液を重水素置換メタノールで処理した結果、一部のベンジルプロトンが重水素によって置換された錯体が回収された。以上から、第1章で述べたベンジル位の活性化が本錯体ならびに本反応条件下でも生じるため、本反応の制約となることが考えられる。

2.8 小括

当研究室によって開発された手法、すなわちホウ素ルイス酸を用いて6員環ヘテロ芳香族化合物を求電子的に活性化し、求核的トリフルオロメチル種と反応させる手法を応用し、これまでに報告例のない4位C(sp²)-H結合選択的なトリフルオロメチル化反応の開発に成功した。

本研究により開発した4位選択的トリフルオロメチル化反応においては、ヘテロ芳香族化合物-B(4-CF₃C₆F₄)₃錯体を基質として用いた。従来の錯体からの変更点は、嵩高いホウ素ルイス酸B(4-CF₃C₆F₄)₃を用いたこと、ルイス塩基として6員環ヘテロ芳香族化合物N-オキシドから6員環ヘテロ芳香族化合物に代替したことである。本研究を進める過程において、上記の2つの変更点がトリフルオロメチル化反応の位置選択性に大きな影響を与えることが分かった。その理由として、嵩高いホウ素ルイス酸が2位の反応を阻害することが4位選択性の発現に寄与し、さらにヘテロ芳香環の窒素原子が酸素原子を介さずホウ素原子に直接配位し、ヘテロ芳香環とルイス酸がより接近することで2位の反応阻害効果が飛躍的に高められると考えられる。

さらに本反応は、グラムスケール合成や連続3工程（錯形成、トリフルオロメチル基の求核付加、酸化による再芳香化）のワンポット化が可能であり、実用性も備えている。

本反応が、創薬研究などの産業界で活用され、新規化合物の創製や合成の効率化などにつながることを期待する。

Experimental

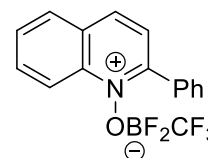
General. All reactions were carried out in a dry solvent under an argon atmosphere. All reagents were purchased from commercial sources and used without further purification unless otherwise noted. Column chromatography was performed with silica gel (230-400 mesh ASTM) and aminosilicagel (Wakogel® 50NH₂). NMR spectra were recorded on 500 MHz (500 MHz for ¹H NMR and 125 MHz for ¹³C NMR) and 400 MHz (400 MHz for ¹H NMR, 100 MHz for ¹³C NMR, 368 MHz for ¹⁹F NMR, and 125 MHz for ¹¹B NMR) spectrometers. Proton and carbon chemical shifts are reported relative to the solvent used as an internal reference. Fluorine and boron chemical shifts are reported relative to hexafluorobenzene (δ -164.9 ppm) and BF₃•OEt₂ (δ 0.00 ppm) as an external reference, respectively. Infrared (IR) spectra were recorded on Fourier transform infrared spectrophotometer.

Known products **2c**,¹⁰ **11a**,¹¹ **11d**,¹² **11e**,¹³ **11f**,¹³ **11o**,¹² **11A**,¹⁴ **12**,¹¹ and **13**,¹¹ and regioisomers of the products **11a**,¹⁵ **11b**,¹⁵ **11d**,¹⁵ **11e**,¹⁶ **11g**,¹⁵ **11i**,¹⁵ **11l**,¹⁵ **11o**,¹⁷ **11p**,¹⁵ **11q**,¹⁸ **11s**,¹⁵ **11w**,¹⁵ **11A**,¹⁹ **11B**,²⁰ **11E**,¹⁵ **12**,²¹ **13**,²² and **14**²³ were identified by comparing these spectroscopic data with those of reported data.

Regioselectivity of trifluoromethylation to 2-phenylquinoline *N*-oxide–BF₂CF₃ complex

Preparation of difluoro((2-phenylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (**1c**).

To a mixture of potassium trifluoro(trifluoromethyl)borate (2.18 g, 12.4 mmol, 1.2 equiv) in CH₂Cl₂ (25.0 mL) was added BF₃•OEt₂ (1.52 mL, 12.4 mmol, 1.2 equiv), and the mixture was stirred at 25 °C for 25 min. Then, 2-phenylquinoline *N*-oxide (2.31 g, 10.4 mmol) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 °C for 15 h. An insoluble solid was filtered off, washed with CH₂Cl₂, and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂, then CH₂Cl₂/AcOEt = 1/1) to give difluoro((2-phenylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (**1c**, 2.15 g, 61% yield).



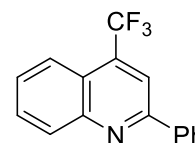
white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.58-7.65 (m, 3H), 7.98-8.03 (m, 3H), 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (ddd, *J* = 8.6, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 120.7, 125.2, 129.2, 129.6, 130.2, 130.7, 131.2, 132.2, 132.6, 135.3, 140.9, 142.9, 156.0; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -157.2 (brs, 2F), -76.0 (q, *J* = 39.9 Hz, 3F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 0.46 (brs); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 3103, 1603, 1519, 1339, 1126, 1069, 1013, 891, 852, 838, 767, 738, 610; HRMS (ESI⁺) (*m/z*): Calcd for C₁₆H₁₁BF₃NNaO⁺ [M+Na⁺] 362.0746, Found 362.0762.

4-Position-selective trifluoromethylation of difluoro((2-phenylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (**1c**).

A mixture of CsF (68.0 mg, 0.200 mmol) and MS4Å (40.0 mg) was flame-dried under vacuum. After cooling to room temperature, difluoro((2-phenylquinolin-1-ium-1-yl)oxy)(trifluoromethyl)borate (68.0 mg, 0.200 mmol) and AcOEt (2.0 mL) were added and the mixture was cooled to 0 °C. To the mixture, Me₃SiCF₃ (89.0 μL, 0.600 mmol) was added dropwisely with vigorous stirring. After stirring at 0 °C for 5 h, the mixture was heated at 60 °C for 3 h, and then cooled to room temperature. Insoluble solid was filtered off, washed with CH₂Cl₂, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane = 1/10) to give 2-phenyl-4-(trifluoromethyl)quinoline (**2c**, 40.0 mg, 73% yield).

2-Phenyl-4-(trifluoromethyl)quinoline (**2c**).¹⁰

73% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.50-7.58 (m, 3H), 7.65 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.7 Hz, 1H), 8.17-8.19 (m, 4H), 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 115.9 (q, *J* = 5.2 Hz), 121.8, 123.6 (q, *J* = 275 Hz), 123.8 (q, *J* = 2.4 Hz), 127.4, 127.8, 129.0, 130.0, 130.3, 130.6, 134.9 (q, *J* = 31.6 Hz), 138.3, 149.0, 156.5; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -61.7 (s, 3F).

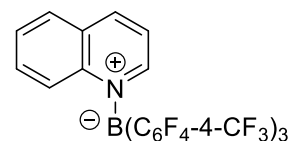


General procedure for preparation of *N*-B(4-CF₃C₆F₄)₃ complexes of *N*-heteroaromatics.

To a mixture of 4-trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrafluorobromobenzene (12.0 mL, 78.4 mmol, 3.1 equiv) in Et₂O (150 mL) was added *n*-BuLi in hexane (1.6 M, 49.0 mL, 78.4 mmol, 3.1 equiv) at -78 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 h. After addition of BCl₃ in CH₂Cl₂ (1.0 M, 25.0 mL, 25.0 mmol, 1.0 equiv) to the mixture below -50 °C, the mixture was warmed to 25 °C slowly. Then, quinoline (3.55 mL, 30.0 mmol, 1.2 equiv) was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred at 25 °C for 12 h. An insoluble solid was filtered off, washed with CH₂Cl₂, and then the solvent was removed under reduced pressure to give a brown oil. The crude mixture was roughly purified by short column chromatography on silica gel (*n*-hexane/CH₂Cl₂ = 2/3) to remove unreacted quinoline, and yellow solid was obtained. To the solid, a mixed solvent (*n*-hexane/CH₂Cl₂ = 10/1, 88 mL) was added and the slurry was kept stirring at 25 °C for 0.5 h. After filtration of the slurry, the solid was washed with *n*-hexane and dried under reduced pressure to give 1-quinolinium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (**8a**, 15.2 g, 77% yield).

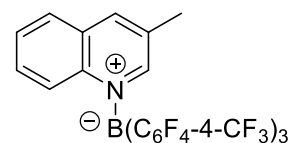
1-Quinolinium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8a**).**

77% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.86-7.89 (m, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 9.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.64-9.67 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 122.1 (d, *J* = 2.4 Hz), 122.2, 129.6, 130.8, 132.0, 134.6, 143.0 (d, *J* = 3.6 Hz), 147.8, 153.4 (d, *J* = 3.6 Hz); ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -145.9 – -145.5 (m, 2F), -144.6 – -144.5 (m, 1F), -144.1 – -143.6 (m, 1F), -143.6 – -143.3 (m, 2F), -132.8 – -132.6 (m, 1F), -132.4 – -132.3 (m, 1F), -131.9 – -131.8 (m, 1F), -131.1 – -131.0 (m, 1F), -128.4 – -128.2 (m, 1F), -125.1 – -125.0 (m, 1F), -57.6 – -57.3 (m, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -3.82 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 1458, 1320, 1134, 973, 943, 780, 712; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8a** to the corresponding quinoline.



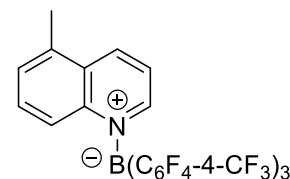
3-Methylquinolin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8b**).**

83% yield; white solid; ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ 2.68 (s, 3H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.42-9.48 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 18.6, 121.9 (d, *J* = 6.0 Hz), 129.6, 130.7, 131.2, 132.6, 133.5, 141.6 (d, *J* = 3.6 Hz), 146.6, 153.8; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -145.9 – -145.6 (m, 2F), -144.6 – -144.5 (m, 1F), -144.1 – -144.0 (m, 1F), -143.6 – -143.3 (m, 2F), -132.7 – -132.4 (m, 1F), -131.9 – -131.7 (m, 1F), -131.3 (m, 1F), -130.8 (m, 1F), -128.3 (m, 1F), -125.7 (m, 1F), -57.6 – -57.3 (m, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -3.82 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 2925, 1459, 1314, 1130, 979, 784, 761, 709; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8b** to the corresponding quinoline.



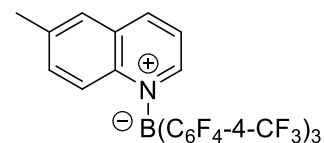
5-Methylquinolin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8c**).**

70% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 2.83 (s, 3H), 7.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 9.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 9.56-9.60 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 19.3, 120.3 (d, *J* = 4.8 Hz), 121.6, 130.1, 130.2, 134.2, 139.5, 143.6 (d, *J* = 3.6 Hz), 144.1, 152.8 (d, *J* = 3.6 Hz); ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -145.9 – -145.7 (m, 2F), -144.9 – -144.5 (m, 1F), -144.2 – -143.9 (m, 1F), -143.6 – -143.4 (m, 2F), -132.6 – -132.3 (m, 2F), -131.9 – -131.8 (m, 1F), -131.3 – -131.0 (m, 1F), -128.5 – -128.2 (m, 1F), -124.9 – -125.2 (m, 1F), -57.6 – -57.3 (m, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -3.82 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 1458, 1320, 1134, 978, 801, 710; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8c** to the corresponding quinoline.

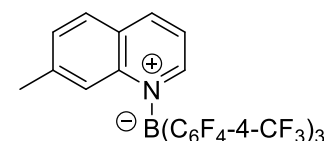


6-Methylquinolin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8d).

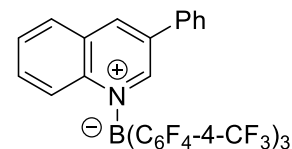
41% yield; white solid; ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6): δ 2.55 (s, 3H), 7.83 (dd, $J = 9.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.1, 5.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 9.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.54-9.56 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6): δ 21.0, 120.8 (d, $J = 4.7$ Hz), 122.1, 130.5, 131.0, 136.6, 140.2, 141.6 (d, $J = 3.8$ Hz), 146.9, 152.4 (d, $J = 2.8$ Hz); ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -145.9 – -145.5 (m, 2F), -144.7 – -144.6 (m, 1F), -144.0 – -143.9 (m, 1F), -143.6 – -143.3 (m, 2F), -132.7 – -132.6 (m, 2F), -132.5 – -132.3 (m, 1F), -132.0 – -131.0 (m, 1F), -128.4 – -128.2 (m, 1F), -125.1 – -125.0 (m, 1F), -57.6 – -57.3 (m, 9F); ^{11}B NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ -3.97 (s); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 1458, 1319, 1144, 976, 828, 711; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8d** to the corresponding quinoline.

**7-Methylquinolin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8e).**

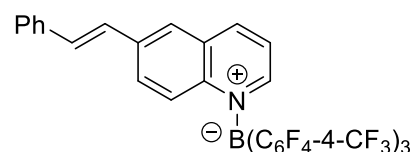
66% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 2.46 (s, 3H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.3, 6.0$ Hz, 1H), 8.251 (s, 1H), 8.253 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.54-9.57 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 22.3, 121.2 (d, $J = 7.2$ Hz), 121.3, 129.1, 131.52, 131.56, 143.2 (d, $J = 3.6$ Hz), 146.2, 147.2, 152.9; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -145.7 – -145.6 (m, 2F), -144.63 – -144.57 (m, 2F), -143.6 – -143.4 (m, 2F), -133.13 – -133.07 (m, 1F), -132.3 – -132.2 (m, 2F), -131.19 – -131.15 (m, 1F), -128.5 – -128.4 (m, 1F), -125.1 – -125.0 (m, 1F), -57.6 – -57.3 (m, 9F); ^{11}B NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ -3.97 (s); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 1458, 1320, 1146, 977, 838, 712; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8e** to the corresponding quinoline.

**3-Phenylquinolin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8f).**

73% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 7.53-7.61 (m, 3H), 7.78-7.80 (m, 2H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.02 (ddd, $J = 8.6, 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.43 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.68-9.70 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 122.0 (d, $J = 6.0$ Hz), 128.6, 130.0, 130.4, 130.5, 130.9, 132.2, 134.6, 135.0, 135.8, 142.1 (d, $J = 3.6$ Hz), 144.9, 151.4 (d, $J = 3.6$ Hz); ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -145.8 – -145.2 (m, 2F), -144.6 – -144.3 (m, 1F), -144.0 – -143.8 (m, 2F), -142.8 – -142.7 (m, 1F), -132.5 – -132.3 (m, 1F), -131.9 – -131.7 (m, 2F), -130.82 – -130.78 (m, 1F), -128.2 – -128.0 (m, 1F), -126.2 – -126.1 (m, 1F), -57.6 – -57.3 (m, 9F); ^{11}B NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ -3.51 (s); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 1458, 1318, 1137, 977, 860, 710; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8f** to the corresponding quinoline.

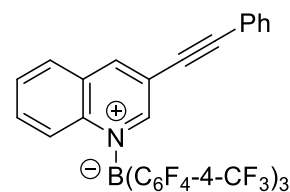
**(E)-6-Styryl-1-quinolinium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8g).**

This compound was purified by washing a crude mixture with *n*-hexane/ CH_2Cl_2 (4/1) without separation by column chromatography on silica gel; 79% yield; light yellow solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 7.33 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 8.04 (dd, $J = 8.3, 5.7$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 9.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.55-9.58 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 122.4 (d, $J = 6.0$ Hz), 122.6, 126.5, 127.9, 128.8, 129.4, 129.7, 131.5, 132.2, 133.9, 137.5, 138.7, 142.5, 147.3, 152.5; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -145.3 – -145.1 (m, 2F), -144.1 – -144.0 (m, 1F), -143.43 – -143.37 (m, 1F), -143.1 – -142.9 (m, 2F), -132.6 – -131.6 (m, 3F), -130.4 – -130.7 (m, 1F), -127.8 – -127.7 (m, 1F), -124.4 – -124.8 (m, 1F), -57.2 – -56.9 (m, 9F); ^{11}B NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ -3.59 (s); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 1459, 1321, 1133, 975, 712; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8g** to the corresponding quinoline.

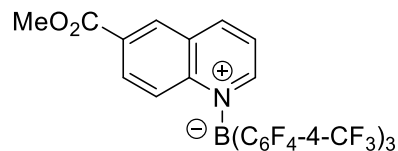


3-Phenylethynyl-1-quinolinium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8h).

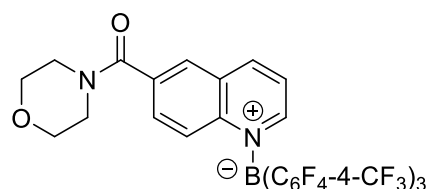
This compound was purified by washing a crude mixture with *n*-hexane/CH₂Cl₂ (4/1) without separation by column chromatography on silica gel; 82% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.45-7.52 (m, 3H), 7.56 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.69-9.71 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 84.2, 95.4, 118.4, 122.3 (d, *J* = 6.0 Hz), 129.7, 130.4, 130.7, 132.0, 132.7, 135.4, 142.0 (d, *J* = 3.6 Hz), 149.3, 154.1 (d, *J* = 3.6 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 82.8, 96.1, 117.9, 120.9, 121.6 (d, *J* = 9.6 Hz), 128.7, 129.1, 129.6, 130.1, 130.3, 132.0, 134.0, 141.0 (d, *J* = 3.6 Hz), 146.8, 152.4 (d, *J* = 3.6 Hz); ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -145.6 – -145.2 (m, 2F), -144.4 – -144.3 (m, 1F), -143.9 – -143.8 (m, 1F), -143.3 – -143.2 (m, 2F), -132.4 – -132.3 (m, 2F), -131.8 – -131.7 (m, 1F), -130.6 – -130.5 (m, 1F), -128.2 – -128.1 (m, 1F), -125.9 – -125.8 (m, 1F), -57.6 – -57.4 (m, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -3.51 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 2225, 1458, 1319, 1139, 979, 710; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8h** to the corresponding quinoline.

**6-(Methoxycarbonyl)quinolin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8i).**

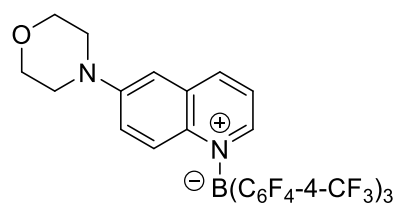
This compound was purified by washing a crude mixture with *n*-hexane/CH₂Cl₂ (4/1) without separation by column chromatography on silica gel; 70% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 3.97 (s, 3H), 8.19 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 9.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.75-9.78 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 53.1, 122.9 (d, *J* = 6.6 Hz), 123.1, 130.5, 130.8, 133.5, 134.0, 144.8 (d, *J* = 3.8 Hz), 149.1, 155.1, 165.5; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -145.8 – -145.7 (m, 1F), -145.5 – -145.4 (m, 1F), -144.4 – -144.3 (m, 1F), -143.8 – -143.2 (m, 3F), -132.8 – -132.7 (m, 1F), -132.4 – -132.3 (m, 1F), -131.9 – -131.7 (m, 1F), -131.1 – -131.0 (m, 1F), -128.4 – -128.2 (m, 1F), -125.2 – -124.9 (m, 1F), -57.6 – -57.3 (m, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -3.66 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 1732, 1458, 1320, 1139, 963, 711; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8i** to the corresponding quinoline.

**6-(Morpholine-4-carbonyl)quinolin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8j).**

48% yield; white solid; ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ 3.30-3.90 (m, 8H), 8.01 (dd, *J* = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.1, 5.8 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 9.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 9.66-9.70 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 43.2 (br), 48.8 (br), 67.3 (2C), 122.6 (d, *J* = 6.0 Hz), 122.8, 130.48, 130.51, 133.4, 136.8, 143.1 (d, *J* = 3.6 Hz), 148.2, 154.2, 167.9; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -145.8 – -145.7 (m, 1F), -144.5 – -144.4 (m, 1F), -144.5 – -144.2 (m, 1F), -143.8 – -143.3 (m, 3F), -132.7 – -132.5 (m, 1F), -132.44 – -132.37 (m, 1F), -131.9 – -131.8 (m, 1F), -131.1 – -130.9 (m, 1F), -128.4 – -128.1 (m, 1F), -125.2 – -124.93 (m, 1F), -57.6 – -57.3 (m, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -3.82 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 1650, 1456, 1321, 1139, 965, 712; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8j** to the corresponding quinoline.

**6-Morpholinoquinolin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8k).**

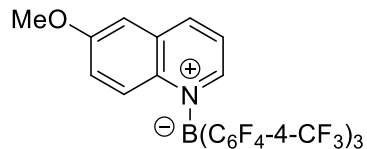
82% yield; yellow solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 3.37-3.39 (m, 4H), 3.78-3.82 (m, 4H), 7.50 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 9.27-9.30 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 48.3, 67.0, 110.0, 122.1, 122.7 (d, *J* = 6.0 Hz), 125.0, 132.9, 137.6 (d, *J* = 3.6 Hz), 145.3, 149.3 (d, *J* = 3.6 Hz), 150.8; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -145.8 – -145.6 (m, 2F), -144.6 – -144.5 (m, 1F), -144.0 – -143.9 (m, 1F), -143.5 – -143.4 (m, 2F), -132.7



-132.6 (m, 1F), -132.34 - -132.25 (m, 1F), -132.1 - -132.0 (m, 1F), -131.0 - -130.9 (m, 1F), -128.2 - -128.1 (m, 1F), -125.1 - -124.9 (m, 1F), -57.5 - -57.4 (m, 9F); ^{11}B NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ -4.12 (s); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 1458, 1319, 1138, 962, 711; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8k** to the corresponding quinoline.

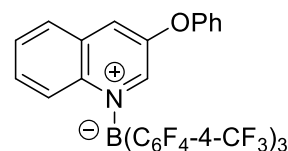
6-Methoxyquinolin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8l).

75% yield; white solid; ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6): δ 3.95 (s, 3H), 7.55 (dd, $J = 9.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.1, 5.8$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.40-9.44 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6): δ 56.4, 109.0, 122.4, 123.6, 126.8, 132.8, 138.8, 146.0, 150.6, 159.5; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -145.5 - -145.1 (m, 2F), -144.2 - -144.1 (m, 1F), -143.5 - -143.0 (m, 3F), -132.5 - -132.4 (m, 1F), -132.3 - -131.9 (m, 1F), -131.6 - -131.4 (m, 1F), -130.7 - -130.6 (m, 1F), -127.9 - -127.8 (m, 1F), -124.7 - -124.6 (m, 1F), -57.2 - -56.9 (m, 9F); ^{11}B NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ -3.97 (s); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 1458, 1320, 1143, 974, 713; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8l** to the corresponding quinoline.



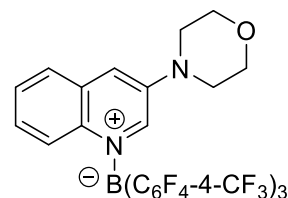
3-Phenoxyquinolin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8m).

72% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 9.2, 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 9.24-9.27 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 120.6, 122.0 (d, $J = 6.0$ Hz), 126.5, 130.1, 131.2, 131.4, 131.6, 131.8, 132.9, 140.0 (d, $J = 3.6$ Hz), 146.2 (d, $J = 4.8$ Hz), 151.9, 156.0; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -145.9 - -145.5 (m, 1F), -145.3 - -144.9 (m, 1F), -144.7 - -144.3 (m, 1F), -144.2 - -143.8 (m, 1F), -143.4 - -143.1 (m, 1F), -142.9 - -142.6 (m, 1F), -132.5 - -132.0 (m, 2F), -132.0 - -131.8 (m, 1F), -130.6 - -130.4 (m, 1F), -128.5 - -128.2 (m, 1F), -125.8 - -125.5 (m, 1F), -57.6 - -57.3 (m, 9F); ^{11}B NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ -3.51 (s); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 1459, 1319, 1183, 1141, 979, 961, 944, 782, 709; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8m** to the corresponding pyridine.



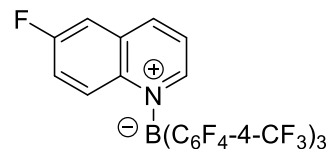
3-Morpholinoquinolin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8n).

65% yield; light yellow solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 3.33-3.44 (m, 4H), 3.79-3.83 (m, 4H), 7.68-7.71 (m, 2H), 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 9.28-9.29 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 49.6, 66.8, 121.6 (d, $J = 4.8$ Hz), 127.2, 129.6, 130.5, 130.7, 131.5, 137.7 (d, $J = 3.6$ Hz), 145.7, 146.2 (d, $J = 3.6$ Hz); ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -145.8 - -145.6 (m, 2F), -144.7 - -144.4 (m, 1F), -144.1 - -143.7 (m, 2F), -143.1 - -142.8 (m, 1F), -132.8 - -132.6 (m, 1F), -132.1 - -131.9 (m, 1F), -131.8 - -131.6 (m, 1F), -130.3 - -130.2 (m, 1F), -128.2 - -128.0 (m, 1F), -126.0 - -125.8 (m, 1F), -57.6 - -57.3 (m, 9F); ^{11}B NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ -3.66 (s); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 2967, 2859, 1612, 1457, 1318, 1141, 979, 958, 944, 709; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8n** to the corresponding pyridine.



6-Fluoroquinolin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8o).

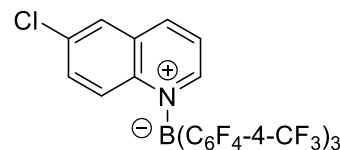
This compound was purified by washing a crude mixture with *n*-hexane/ CH_2Cl_2 (4/1) without separation by column chromatography on silica gel; 62% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 7.88 (ddd, $J = 9.7, 8.0, 2.9$ Hz, 1H), 8.12-8.14 (m, 2H), 8.55 (dd, $J = 9.7, 4.0$ Hz, 1H), 9.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.65-9.68 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 114.9 (d, $J = 22.8$ Hz), 123.2, 124.4 (d, $J = 26.4$ Hz), 125.3, 132.4 (d, $J = 10.8$ Hz), 140.1, 147.3 (d, $J = 4.8$ Hz), 153.2, 161.5 (d, $J = 252$ Hz); ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -145.3 - -144.9 (m, 2F), -144.0 - -143.9 (m, 1F), -143.4 - -142.8 (m, 3F), -132.4 - -132.3 (m, 1F), -132.3 - -131.8 (m, 1F), -131.6 - -131.5 (m, 1F), -130.65 - -130.55 (m, 1F), -127.8 - -127.7 (m, 1F), -124.7 - -124.5 (m, 1F), -57.2 - -56.9 (m, 9F); ^{11}B NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ -3.66 (s); IR (KBr, ν / cm^{-1}):



¹): 1458, 1320, 1144, 977, 713; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8o** to the corresponding quinoline.

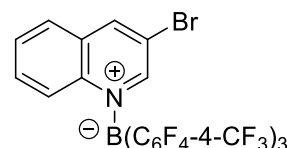
6-Chloroquinolin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (**8p**).

This compound was purified by washing a crude mixture with *n*-hexane/CH₂Cl₂ (4/1) without separation by column chromatography on silica gel; 75% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.98 (dd, *J* = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 9.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.69-9.72 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 123.4, 124.3 (d, *J* = 4.8 Hz), 130.4, 131.9, 134.88, 134.91, 141.7 (d, *J* = 3.6 Hz), 147.0, 153.9 (d, *J* = 3.6 Hz); ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -145.7 – -145.4 (m, 2F), -144.19 – -144.16 (m, 1F), -143.69 – -143.66 (m, 1F), -143.4 – -143.2 (m, 2F), -132.7 – -132.5 (m, 1F), -132.2 – -132.0 (m, 2F), -131.06 – -131.01 (m, 1F), -128.2 – -128.1 (m, 1F), -125.1 – -125.0 (m, 1F), -57.6 – -57.5 (m, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -3.66 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 1458, 1321, 1152, 972, 712; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8p** to the corresponding quinoline.



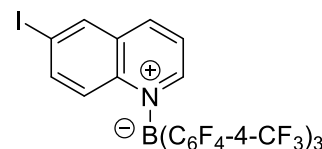
3-Bromoquinolin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (**8q**).

This compound was purified by washing a crude mixture with *n*-hexane/CH₂Cl₂ (9/1) without separation by column chromatography on silica gel; 57% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.92-7.95 (m, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 9.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 9.58-9.61 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 115.4, 122.2 (d, *J* = 4.8 Hz), 130.7, 131.35, 131.42, 135.2, 141.9 (d, *J* = 3.6 Hz), 149.5, 153.3; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -145.6 – -145.5 (m, 1F), -145.2 – -145.1 (m, 1F), -144.42 – -144.36 (m, 1F), -143.90 – -143.86 (m, 1F), -143.4 – -143.2 (m, 2F), -132.4 – -132.3 (m, 1F), -132.2 – -132.1 (m, 1F), -131.9 – -131.8 (m, 1F), -130.43 – -130.40 (m, 1F), -128.20 – -128.16 (m, 1F), -126.32 – -126.25 (m, 1F), -57.6 – -57.4 (m, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -3.51 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 1457, 1319, 1141, 976, 711; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8q** to the corresponding quinoline.



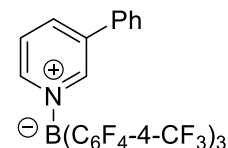
6-Iodoquinolin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (**8r**).

This compound was purified by washing a crude mixture with *n*-hexane/CH₂Cl₂ (2/1) without separation by column chromatography on silica gel; 88% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 8.11 (dd, *J* = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 9.63-9.69 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 94.9, 123.1, 123.7 (d, *J* = 4.8 Hz), 132.3, 140.0, 142.3, 142.8, 146.7, 153.8; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -145.50 – -145.46 (m, 1F), -145.33 – -145.25 (m, 1F), -144.2 – -144.1 (m, 1F), -143.55 – -143.53 (m, 1F), -143.3 – -143.1 (m, 2F), -132.6 – -132.5 (m, 1F), -132.2 – -132.1 (m, 1F), -132.0 – -131.9 (m, 1F), -131.03 – -130.98 (m, 1F), -128.14 – -128.07 (m, 1F), -125.04 – -125.01 (m, 1F), -57.5 – -57.3 (m, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -3.82 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 1457, 1320, 1138, 971, 711; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8r** to the corresponding quinoline.



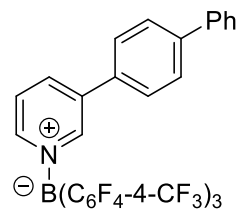
3-Phenylpyridin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (**8s**).

This compound was purified by washing a crude mixture with *n*-hexane/CH₂Cl₂ (4/1) without separation by column chromatography on silica gel; 80% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.52-7.56 (m, 3H), 7.66-7.67 (m, 2H), 8.10 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 108.5-108.8 (m), 122.2 (q, *J* = 273 Hz), 127.6, 128.5, 130.3, 130.6, 135.5, 140.6, 143.3, 144.6 (dm, *J* = 256 Hz), 145.9, 147.0, 149.1 (dm, *J* = 245 Hz); ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -144.8 – -143.8 (m, 6F), -130.9 – -129.9 (m, 6F), -57.4 (t, *J* = 22.8 Hz, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -3.82 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 1457, 1321, 1144, 983, 963, 757, 711, 698; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8s** to the corresponding pyridine.



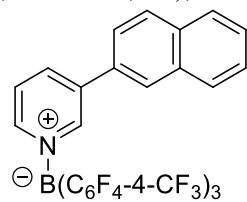
3-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)pyridin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8t).

49% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 7.41 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 7.73 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.12 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 9.17 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 108.2-109.0 (m), 122.2 (q, $J = 274$ Hz), 127.6, 127.8, 128.7, 128.9, 129.1, 129.9, 134.3, 140.2, 140.5, 143.15, 143.20, 144.6 (dm, $J = 257$ Hz), 145.6, 147.0, 149.2 (dm, $J = 242$ Hz); ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -144.8 – -143.8 (m, 6F), -131.0 – -130.0 (m, 6F), -57.4 (t, $J = 22.8$ Hz, 9F); ^{11}B NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ -3.82 (s); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 1459, 1322, 1188, 1135, 979, 964, 766, 713, 694; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8t** to the corresponding pyridine.



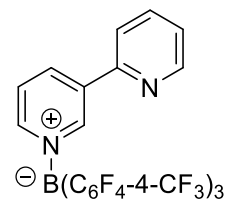
3-(Naphthalen-2-yl)pyridin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8u).

64% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 7.60-7.61 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.97-7.98 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 9.25 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 108.2-109.0 (m), 120.7 (q, $J = 273$ Hz), 125.5, 127.6, 127.9, 128.2, 128.4, 128.5, 129.3, 130.1, 132.7, 134.2, 134.4, 140.6, 143.5, 144.6 (dm, $J = 257$ Hz), 146.2, 147.0, 149.1 (dm, $J = 242$ Hz); ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -144.7 – -143.7 (m, 6F), -130.8 – -129.8 (m, 6F), -57.4 (t, $J = 22.8$ Hz, 9F); ^{11}B NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ -3.82 (s); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 1460, 1321, 1181, 1147, 982, 963, 713, 697; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8u** to the corresponding pyridine.



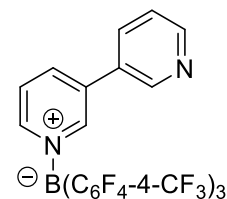
[2,3'-Bipyridin]-1'-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8v).

70% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 7.51 (ddd, $J = 7.2, 4.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.98-7.99 (m, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.0, 5.7$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.72-8.73 (m, 1H), 9.12-9.14 (m, 2H), 9.59 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 108.2-108.9 (m), 120.0 (q, $J = 274$ Hz), 122.3, 125.6, 127.6, 129.1-129.6 (m), 138.6, 138.7, 142.3, 144.6 (dm, $J = 257$ Hz), 146.4, 147.9, 149.1 (dm, $J = 242$ Hz), 151.3, 151.7; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -144.8 – -143.8 (m, 6F), -131.0 – -130.0 (m, 6F), -57.5 (t, $J = 19.9$ Hz, 9F); ^{11}B NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ -3.82 (s); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 1460, 1321, 1143, 980, 963, 746, 776, 712; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8v** to the corresponding pyridine.



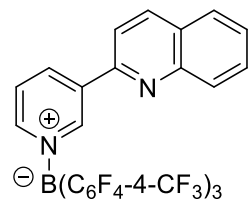
[3,3'-Bipyridin]-1'-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8w).

70% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 7.53 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1H), 8.08 (ddd, $J = 8.0, 1.4, 1.4$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.9, 1.4$ Hz, 1H), 8.82-8.84 (m, 2H), 9.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 9.23 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 108.6-109.2 (m), 121.2 (q, $J = 273$ Hz), 124.8, 127.9, 129.6, 131.5, 136.1, 143.8, 148.1, 144.8 (dm, $J = 257$ Hz), 146.3, 147.8, 149.3 (dm, $J = 245$ Hz), 149.5, 151.5; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -144.7 – -143.7 (m, 6F), -129.9 – -130.9 (m, 6F), -57.5 (t, $J = 19.9$ Hz, 9F); ^{11}B NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ -3.82 (s); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 1459, 1321, 1134, 981, 947, 766, 711; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8w** to the corresponding pyridine.



3-(Quinolin-2-yl)pyridin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8x).

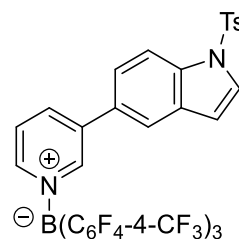
70% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 7.68-7.70 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 8.19-8.20 (m, 2H), 8.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.17 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 9.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.75 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 108.5-108.9 (m), 119.4, 122.2 (q, $J = 272$ Hz), 127.7, 128.7, 128.8, 128.9, 130.5, 131.5, 138.7, 139.0, 142.9, 144.6 (dm, $J = 256$ Hz), 147.1, 148.2, 148.8, 149.1 (dm, $J = 246$ Hz), 151.8; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -144.8 – -143.8 (m, 6F), -130.9 – -129.9 (m, 6F), -57.4 (t, $J = 19.9$ Hz, 9F); ^{11}B NMR (125



MHz, acetone-*d*₆): δ -3.82 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 1458, 1320, 1138, 980, 712, 698; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8x** to the corresponding pyridine.

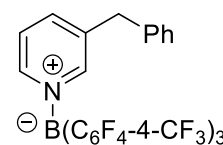
3-(1-Tosyl-1*H*-indol-5-yl)pyridin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (**8y**).

83% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 2.37 (s, 3H), 6.86 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.09 (dd, *J* = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.05 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 9.11 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 21.4, 108.1-108.8 (m), 110.0, 115.1, 122.1 (q, *J* = 274 Hz), 122.1, 125.0, 127.5, 127.9, 129.0, 130.9, 131.1, 132.5, 135.8, 136.0, 140.8, 143.5, 144.6 (dm, *J* = 258 Hz), 146.1, 146.7, 146.8, 149.1 (dm, *J* = 243 Hz); ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -144.8 – -143.8 (m, 6F), -131.0 – -130.0 (m, 6F), -57.4 (t, *J* = 19.9 Hz, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -3.82 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 1460, 1322, 1143, 980, 946, 730, 707, 673; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8y** to the corresponding pyridine.



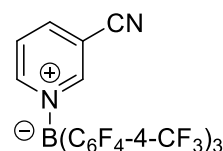
3-Benzylpyridin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (**8z**).

82% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 4.24 (s, 2H), 7.21-7.24 (m, 3H), 7.30 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 7.92 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 38.5, 108.3-108.7 (m), 122.1 (q, *J* = 273 Hz), 127.2, 127.8, 129.7, 139.4, 142.0, 144.5 (dm, *J* = 257 Hz), 145.2, 146.3, 147.7, 149.0 (dm, *J* = 242 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 38.6, 108.5-108.9 (m), 120.9 (q, *J* = 274 Hz), 125.6, 127.7, 128.8, 129.3, 136.0, 140.7, 143.2, 144.2 144.6 (dm, *J* = 260 Hz), 146.5, 147.6 (dm, *J* = 241 Hz); ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -144.8 – -143.8 (m, 6F), -131.0 – -130.0 (m, 6F), -57.4 (t, *J* = 19.9 Hz, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -4.12 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 1452, 1321, 1187, 1138, 979, 962, 707; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8z** to the corresponding pyridine.



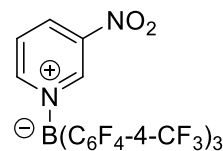
3-Cyanopyridin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (**8A**).

92% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 8.29 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.65 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 108.3-109.3 (m), 114.1, 114.7, 122.1 (q, *J* = 273 Hz), 128.4, 144.6 (dm, *J* = 258 Hz), 148.6, 149.1 (dm, *J* = 245 Hz), 151.7, 152.0; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -144.3 – -143.3 (m 6F), -130.4 – -129.4 (m, 6F), -57.1 (t, *J* = 19.9 Hz, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -3.36 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 2256, 1453, 1323, 1184, 1136, 981, 964, 946, 713, 698; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8A** to the corresponding pyridine.



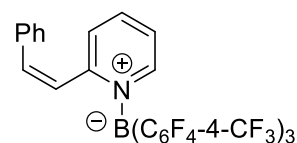
3-Nitoropyridin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (**8B**).

42% yield; white solid; ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ 8.40 (dd, *J* = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 9.32-9.35 (m, 1H), 9.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 108.6-109.4 (m), 122.1 (q, *J* = 272 Hz), 128.8, 140.1, 144.3 145.7 (dm, *J* = 257 Hz), 147.5, 149.1 (dm, *J* = 246 Hz), 153.2; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -144.5 – -143.5 (m, 6F), -130.8 – -129.8 (m, 6F), -57.5 (t, *J* = 22.8 Hz, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -3.21 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 1457, 1322, 1180, 1139, 980, 961, 712, 693; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8B** to the corresponding pyridine.



(*Z*)-2-Styrylpyridin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (**8C**).

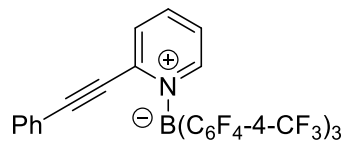
80% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 6.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 2H), 7.25 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.0, 6.9 Hz, 1H), 9.25-9.28 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 123.9 (d, *J* = 2.4 Hz), 125.9, 129.2, 129.3, 130.3, 131.0, 134.5, 138.9, 144.9, 150.0, 158.0; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -



146.6 – -146.3 (m, 1F), -145.7 – -145.3 (m, 1F), -145.1 – -144.6 (m, 1F), -144.3 – -144.0 (m, 1F), -143.7 – -143.2 (m, 2F), -136.6 – -136.3 (m, 1F), -132.6 – -132.4 (m, 1F), -131.5 – -131.2 (m, 1F), -129.6 – -129.4 (m, 1F), -128.6 – -128.4 (m, 1F), -124.2 – -124.0 (m, 1F), -57.7 – -57.3 (m, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -4.12 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 3056, 1460, 1322, 1149, 980, 713; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8C** to the corresponding pyridine.

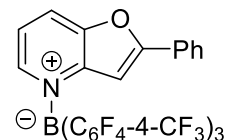
2-(Phenylethynyl)pyridin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8D).

60% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.99 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.1 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 8.57 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.5 Hz, 1H), 9.19-9.22 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 84.3, 105.7, 120.9, 126.1, 129.7, 131.9, 132.4, 134.2, 142.5, 144.7, 150.1; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -146.23 – -146.17 (m, 1F), -145.94 – -145.86 (m, 2F), -144.9 – -144.8 (m, 1F), -143.5 – -143.4 (m, 2F), -132.6 – -132.5 (m, 2F), -130.93 – -130.88 (m, 1F), -128.7 – -128.5 (m, 1F), -128.2 – -128.1 (m, 1F), -125.2 – -125.1 (m, 1F), -57.6 – -57.4 (m, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -3.82 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 2221, 1458, 1319, 1142, 979, 945, 763, 702, 689; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8D** to the corresponding pyridine.



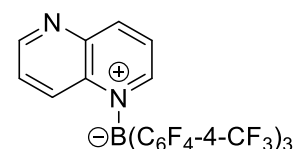
2-Phenylfuro[3,2-b]pyridin-4-ium-4-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8E).

69% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.41 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 3H), 7.86 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.90-7.92 (m, 2H), 8.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.00-9.03 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 98.8 (d, *J* = 9.6 Hz), 120.7, 126.4, 127.3, 128.4, 130.3, 132.7, 144.3, 146.8 (d, *J* = 3.6 Hz), 151.2, 164.5; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -146.0 – -145.9 (m, 1F), -145.6 – -145.1 (m, 1F), -144.0 – -143.9 (m, 2F), -143.7 – -143.5 (m, 2F), -134.4 – -134.2 (m, 1F), -131.9 – -131.8 (m, 2F), -130.51 – -130.47 (m, 1F), -129.0 – -128.5 (m, 1F), -125.9 – -125.4 (m, 1F), -57.5 – -57.4 (m, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -4.66 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 1458, 1320, 1182, 1142, 961, 768, 714; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8E** to the corresponding heteroaromatic compound.



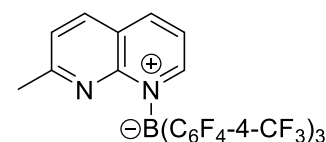
1,5-Naphthyridin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8F).

49% yield; pale yellow solid; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ 7.98 (dd, *J* = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 9.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.21 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 9.74-9.77 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 125.7, 128.5, 130.3 (d, *J* = 4.8 Hz), 140.7, 145.0, 148.7, 153.8, 154.3; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -145.6 – -145.5 (m, 1F), -145.2 – -145.0 (m, 1F), -144.2 – -144.1 (m, 1F), -143.8 – -143.7 (m, 1F), -143.4 – -143.1 (m, 2F), -133.0 – -132.8 (m, 1F), -132.3 – -132.0 (m, 2F), -130.64 – -130.60 (m, 1F), -128.2 – -128.1 (m, 1F), -125.3 – -125.0 (m, 1F), -57.7 – -57.4 (m, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -3.74 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 1457, 1320, 1184, 1139, 961, 941, 812, 712; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8F** to the corresponding heteroaromatic compound.



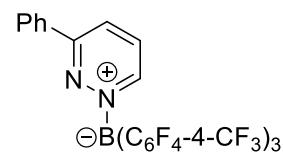
7-Methyl-1,8-naphthyridin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (8G).

16% yield; pale orange solid; ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ 2.58 (s, 3H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.1, 5.8 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 9.22 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 9.62-9.66 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ 24.7, 122.5, 123.8, 126.6, 139.7, 148.2, 150.8, 153.8, 166.7; ¹⁹F NMR (368 MHz, acetone-*d*₆): δ -147.3 – -147.1 (m, 2F), -146.8 – -146.6 (m, 2F), -143.8 – -143.7 (m, 2F), -136.1 – -136.2 (m, 1F), -133.19 – -133.16 (m, 1F), -131.82 – -131.77 (m, 1F), -130.63 – -130.57 (m, 1F), -129.1 – -129.0 (m, 1F), -125.62 – -125.57 (m, 1F), -57.4 – -57.2 (m, 9F); ¹¹B NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ -4.43 (s); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 1457, 1319, 1182, 1132, 973, 847, 806, 778, 714; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8G** to the corresponding heteroaromatic compound.



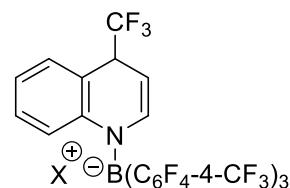
3-Phenylpyridazin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (**8H**).

81% yield; pale orange solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 7.58-7.63 (m, 3H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.60 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.84 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6): δ 108.1-108.7 (m), 122.2 (q, $J = 274$ Hz), 128.3, 130.4, 132.7, 132.9, 134.1, 134.7, 144.5 (dm, $J = 257$ Hz), 149.2 (dm, $J = 246$ Hz), 150.6, 161.5; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -145.3 – -144.3 (m, 6F), -131.4 – -130.4 (m, 6F), -57.4 (t, $J = 22.8$ Hz, 9F); ^{11}B NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ -3.05 (s); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 1459, 1321, 1185, 1134, 981, 948, 760, 713, 692; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **8H** to the corresponding heteroaromatic compound.



Preparation of C4-adduct (**9a**).

MS4Å (40.0 mg) and CsF (91.1 mg, 0.600 mmol, 3.0 equiv) were flame-dried under vacuum. After cooling to room temperature, 1-quinolinium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)bor-ate (**8a**) (158 mg, 0.200 mmol) and 1,2-dimethoxyethane (2.0 mL) were added. After the mixture was cooled to -40 °C, Me_3SiCF_3 (90.0 μL , 0.607 mmol, 3.1 equiv) was added and the mixture was stirred at the same temperature for 12 h. Then, H_2O and Et_2O were added to the mixture, and the organic layer was separated, washed with H_2O and sat. aq. NaCl, dried over MgSO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure to give C4-adduct **9a** as a reddish oil.

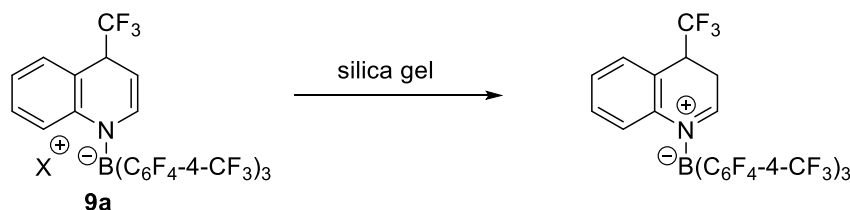


C4-adduct (9a)

^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6): δ 4.19-4.23 (m, 1H), 4.31 (dd, $J = 7.9, 5.2$ Hz, 1H), 6.55-6.63 (m, 1H), 6.64-6.68 (m, 1H), 6.84-6.90 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -148.3 – -145.3 (m, 6F), -134.3 – -126.3 (m, 6F), -76.0 (s, 3F), -57.3 – -57.0 (m, 9F); ^{11}B NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ -7.48 (s).

[Technical note]

It was suggested that C4-adduct **9a** was converted to the corresponding iminium salt during the purification of **9a** by column chromatography on silica gel.



Typical Procedure for Trifluoromethylation of 6-Membered Heteroaromatic- $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_4\text{-4-CF}_3)_3$ Complexes.

<Method A> MS4Å (100 mg) was flame-dried under vacuum. After cooling to room temperature, 1-quinolinium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (**8a**) (396 mg, 0.500 mmol), TBAT (537 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and AcOEt (5.0 mL) were added. After the mixture was cooled to -40 °C, Me_3SiCF_3 (148 μL , 1.00 mmol, 2.0 equiv) was added and the mixture was stirred at the same temperature for 10 h. The mixture was warmed to 25 °C, $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ (430 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv) was added, and the mixture was stirred at the same temperature for 14 h. Then MeOH (5.0 mL) was added to the mixture, and the mixture was heated at 65 °C for 2 h. After cooling to room temperature, *p*-difluorobenzene (50.0 μL , 0.513 mmol) was added to the reaction mixture as an internal standard. ^{19}F NMR analysis of this reaction mixture showed that 4-(trifluoromethyl)quinoline (**11a**) was formed in 89% yield. Then, an insoluble solid in the reaction mixture was filtered off through a pad of Celite, washed with CH_2Cl_2 , and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica

gel (*n*-pentane/Et₂O = 3/1) to give the target product with inseparable contaminants. Further purification using a pad of aminosilica gel (*n*-pentane/CH₂Cl₂ = 2/1) gave 4-(trifluoromethyl)quinoline (**11a**, 80.6 mg, 82% yield).

<Method B> MS4Å (100 mg) was flame-dried under vacuum. After cooling to room temperature, 3-bromoquinolin-1-ium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (**8o**) (434 mg, 0.500 mmol), TBAT (537 mg, 1.00 mmol, 2.0 equiv), and AcOEt (5.0 mL) were added. After the mixture was cooled to -40 °C, Me₃SiCF₃ (148 μL, 1.00 mmol, 2.0 equiv) was added to the mixture and stirred at the same temperature for 11 h. The mixture was warmed to 25 °C and PhI(O₂CCF₃)₂ (430 mg, 1.00 mmol, 2 equiv) was added, and the mixture was stirred at the same temperature for 10 h. To the reaction mixture, *p*-difluorobenzene (50.0 μL, 0.513 mmol) was added as an internal standard. ¹⁹F NMR analysis of this reaction mixture showed that 3-bromo-4-(trifluoromethyl)quinoline (**11o**) was formed in 83% yield. Then an insoluble solid in the reaction mixture was filtered off through a pad of Celite, washed with CH₂Cl₂, and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/Et₂O = 8/1) to give the target product with inseparable contaminants. Further purification using a pad of aminosilica gel (*n*-hexane/CH₂Cl₂ = 2/1) gave 3-bromo-4-(trifluoromethyl)quinoline (**11o**, 113 mg, 82% yield).

[Technical note]

At the final step of the trifluoromethylation sequence, MeOH was added to the reaction mixture and the mixture was heated at 65 °C for 2 h to remove tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borane from the products as described in Method A. However, this operation was not required for substrates, which have an electron withdrawing group, such as halogen atoms, on the heteroaromatic rings as described in Method B.

The target products were contaminated with acidic byproducts, such as Ph₃SiOH (from TBAT) and TFA (from PhI(O₂CCF₃)₂), even after column chromatography on silica gel. Therefore, a further purification using a pad of aminosilica gel was necessary to remove the acidic contaminants from the products.

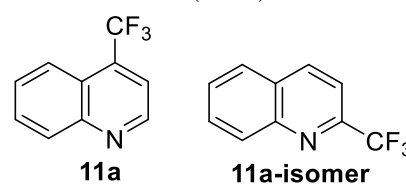
The yields of C2-trifluoromethylated regioisomers were determined by ¹⁹F NMR using *p*-difluorobenzene as an internal standard if the chemical shifts of ¹⁹F NMR spectra of the regioisomers were reported. Otherwise, the yields of the C2-trifluoromethylated products were determined by isolation if the C2-trifluoromethylated regioisomers were isolable.

All reactions were carried out in 0.500 mmol scale unless otherwise noted.

4-(Trifluoromethyl)quinoline (**11a**).¹¹⁾

Method A; ¹⁹F NMR spectrum showed the formation of **11a** (89%) and **11a-isomer**¹⁵⁾ (4.6%).

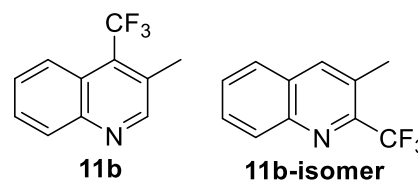
11a: 82% yield; colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.64-7.67 (m, 2H), 7.77-7.81 (m, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.20 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.01 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 117.9, 122.9, 124.0 (q, *J* = 2.4 Hz), 125.6 (q, *J* = 275 Hz), 128.3, 130.2, 130.4, 134.2 (q, *J* = 32.0 Hz), 148.9, 149.5; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -61.8 (s, 3F).



3-Methyl-4-(trifluoromethyl)quinoline (**11b**).

Method A; ¹⁹F NMR spectrum showed the formation of **11b** (83%) and **11b-isomer**¹⁵⁾ (3.3%).

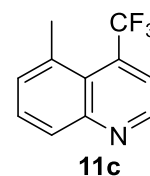
11b: 78% yield; colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.69 (q, *J* = 4.0 Hz, 3H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 18.7 (q, *J* = 4.4 Hz), 123.5, 124.1 (q, *J* = 4.0 Hz), 124.9 (q, *J* = 278 Hz), 128.1, 129.0, 129.1 (q, *J* = 2.4 Hz), 130.2, 131.1 (q, *J* = 30.3 Hz), 147.6, 154.1; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -54.0 (s, 3F); IR (neat, ν / cm⁻¹): 2985, 1508, 1389, 1321, 1295, 1268, 1220, 1122, 922, 763, 711, 638; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₁H₉F₃N⁺ [M+H⁺] 212.0682, Found 212.0693.



5-Methyl-4-(trifluoromethyl)quinoline (**11c**).

Method A; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11c** (57%).

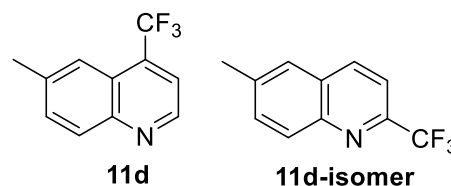
59% yield; colorless solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.83 (s, 3H), 7.55 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 23.0 (q, $J = 8.8$ Hz), 119.6 (q, $J = 7.6$ Hz), 123.4, 123.8 (q, $J = 274$ Hz), 129.5, 129.7, 132.6, 133.4 (q, $J = 31.8$ Hz), 133.7, 148.7, 150.7; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -55.7 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 2958, 1594, 1512, 1462, 1373, 1318, 1283, 1250, 1136, 857, 773, 706; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 212.0682, Found 212.0677.



6-Methyl-4-(trifluoromethyl)quinoline (**11d**).¹²⁾

Method A; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11d** (90%) and **11d-isomer**¹⁵⁾ (3.7%).

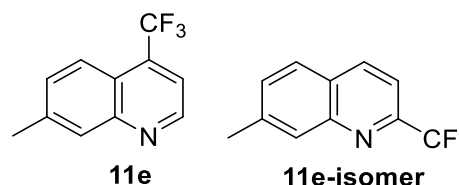
11d: 82% yield; colorless solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.59 (s, 3H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 22.1, 117.9 (q, $J = 5.2$ Hz), 122.8 (q, $J = 2.4$ Hz), 123.0, 123.5 (q, $J = 275$ Hz), 130.0, 132.5, 133.5 (q, $J = 31.6$ Hz), 138.6, 147.6, 148.5; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -61.8 (s, 3F).



7-Methyl-4-(trifluoromethyl)quinoline (**11e**).¹²⁾

Method A; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11e** (91%) and **11e-isomer**¹⁶⁾ (2.6%).

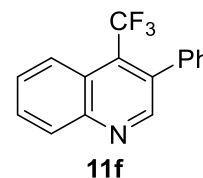
11e: 84% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.55 (s, 3H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.99 (dq, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 117.0 (q, $J = 5.2$ Hz), 120.8, 123.5 (q, $J = 2.4$ Hz), 123.4 (q, $J = 274$ Hz), 129.3, 130.5, 133.9 (q, $J = 32.0$ Hz), 140.6, 149.2, 149.4; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -61.8 (s, 3F).



3-Phenyl-4-(trifluoromethyl)quinoline (**11f**).¹³⁾

Method B, **11f** (0.200 mmol); ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11f** (>99%).

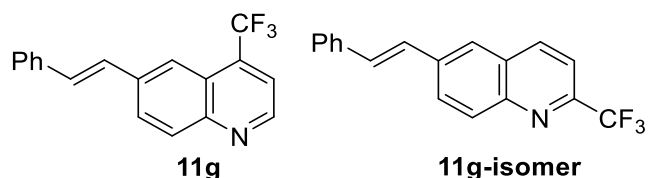
95% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.38 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 2H), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 8.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 123.2, 124.8 (q, $J = 3.6$ Hz), 123.9 (q, $J = 278$ Hz), 128.2, 128.4, 128.9, 129.8, 130.3, 130.5 (q, $J = 30.0$ Hz), 133.8 (q, $J = 2.4$ Hz), 137.6, 148.0, 152.8; ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 123.6, 125.3 (q, $J = 3.6$ Hz), 125.1 (q, $J = 277$ Hz), 129.0, 129.1, 129.6, 129.7, 130.4 (q, $J = 29.6$ Hz), 130.8, 131.3, 134.8 (q, $J = 2.8$ Hz), 138.6, 148.9, 153.6; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -52.5 (s, 3F).



(*E*)-6-Styryl-4-(trifluoromethyl)quinoline (**11g**).

Method A; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11g** (81%) and **11g-isomer**¹⁵⁾ (3.2%).

69% yield; pale yellow solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.32 (m, 3H), 7.40 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.05-8.07 (m, 2H), 8.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 118.3 (q, $J = 5.2$ Hz), 122.1, 123.38, 123.44 (q, $J = 275$ Hz), 128.8, 130.6, 131.5, 133.8 (q, $J = 32.0$ Hz), 136.6, 137.3, 148.7, 149.0; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -61.7 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 2926, 1615, 1506, 1361, 1291, 1154, 1121, 846, 741, 689, 651; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 300.0995, Found 300.0990.

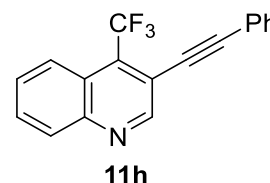


126.8, 127.5, 127.7, 128.3,

3-(Phenylethynyl)-4-(trifluoromethyl)quinoline (11h).

Method B; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11h** (69%).

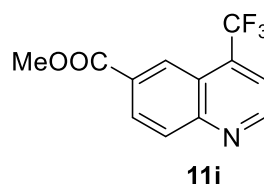
63% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.41 (m, 3H), 7.62 (dd, $J = 6.6, 3.2$ Hz, 2H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 8.17 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.07 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 84.7, 98.6 (q, $J = 2.4$ Hz), 115.5 (q, $J = 3.2$ Hz), 122.2, 123.0, 123.6 (q, $J = 278$ Hz), 124.4 (q, $J = 3.6$ Hz), 128.5, 128.8, 129.4, 130.25, 130.31, 131.9, 133.4 (q, $J = 30.0$ Hz), 147.2, 153.3; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -56.0 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3077, 2213, 1489, 1334, 1267, 1153, 1112, 762, 687, 674; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 298.0838, Found 298.0849.



Methyl 4-(trifluoromethyl)quinoline-6-carboxylate (11i).

Method B; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11i** (79%) and **11i-isomer**¹⁵⁾ (4.1%).

11i: 71% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.02 (s, 3H), 7.77 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 52.7, 118.7 (q, $J = 5.2$ Hz), 122.1, 123.0 (q, $J = 274$ Hz), 126.8, 129.7, 129.8, 130.7, 135.5 (q, $J = 32.0$ Hz), 150.5, 151.6, 166.1;

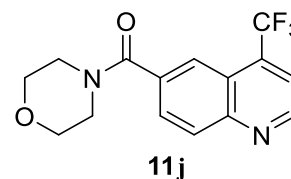


^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -61.4 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 2965, 1717, 1298, 1170, 877, 762, 651; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{NNaO}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 278.0399, Found 278.0392.

Morpholino(4-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl)methanone (11j).

Method B, **8j** (0.200 mmol); ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11j** (98%).

93% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.54-3.72 (brm, 8H), 7.73 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 8.14 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 42.6 (br), 48.2 (br), 66.7 (2C), 118.7 (q, $J = 5.2$ Hz), 122.3, 122.95 (q, $J = 2.4$ Hz), 123.08 (q, $J = 275$ Hz), 128.8, 131.1, 134.5 (q, $J = 32.4$ Hz), 135.0, 148.9, 150.8, 169.0; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -61.6 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}):

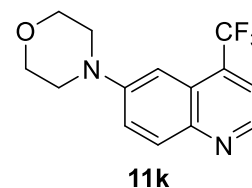


2956, 1632, 1472, 1428, 1292, 1113, 1028, 878, 647; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 333.0821, Found 333.0833.

4-(4-(Trifluoromethyl)quinolin-6-yl)morpholine (11k).

Method A, 2.5 mL of AcOEt for 0.500 mmol of **8k**; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11k** (64%).

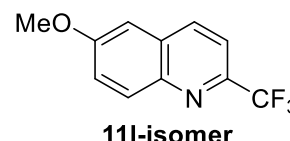
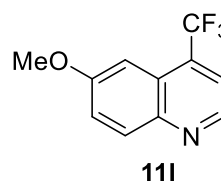
59% yield; orange solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.29-3.31 (m, 4H), 3.86-3.88 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 48.6, 66.6, 104.4, 118.2 (q, $J = 5.2$ Hz), 122.0, 123.7 (q, $J = 274$ Hz), 124.3, 131.0, 131.9 (q, $J = 31.2$ Hz), 144.6, 146.1, 150.1; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -62.7 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 2965, 1619, 1512, 1360, 1253, 1227, 1104, 954, 872, 835, 810, 653; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 283.1053, Found 283.1062.



6-Methoxy-4-(trifluoromethyl)quinoline (11l).

Method A; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11l** (75%) and **11l-isomer**¹⁵⁾ (1.4%).

11l: 67% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.96 (s, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 55.6, 101.8, 118.2 (q, $J = 5.2$ Hz), 123.1, 123.6 (q, $J = 274$ Hz), 124.3, 131.8, 132.7 (q, $J = 31.6$ Hz), 145.2, 146.8, 158.9; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -62.6 (s, 3F); IR (KBr, $\nu /$

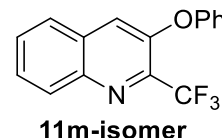
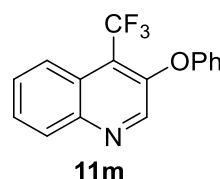


cm⁻¹): 2939, 1624, 1505, 1361, 1300, 1238, 1118, 1030, 869, 840, 714, 652; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₁H₉F₃NO⁺ [M+H⁺] 228.0631, Found 228.0631.

3-Phenoxy-4-(trifluoromethyl)quinoline (11m).

Method A; ¹⁹F NMR spectrum showed the formation of **11m** (76%) and **11m-isomer** (11%).

11m: 70% yield; colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.98-7.01 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.67-7.77 (m, 2H), 8.17 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 8.23-8.26 (m, 1H), 8.70 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 117.6, 122.3 (q, *J* = 30.7 Hz), 123.5 (q, *J* = 277 Hz), 123.87, 123.91, 124.1 (q, *J* = 4.1 Hz), 128.7, 128.9, 130.1, 130.4, 145.3, 146.4, 146.8, 157.2; ¹⁹F

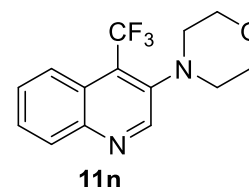


NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -55.2 (s, 3F); IR (neat, ν / cm⁻¹): 3068, 1588, 1490, 1422, 1331, 1297, 1232, 1126, 1017, 955, 762, 689; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₆H₁₁F₃NO⁺ [M+H⁺] 290.0787, Found 290.0780.

11m-isomer: 6.8% yield; colorless solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2H), 7.59-7.61 (m, 2H), 7.68-7.70 (m, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 120.0, 121.2 (q, *J* = 276 Hz), 122.4, 125.0, 126.7, 128.9, 129.1, 130.02, 130.04, 130.3, 140.5 (q, *J* = 34.0 Hz), 142.6, 149.4, 155.6; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -66.7 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 3059, 1589, 1488, 1435, 1353, 1316, 1220, 1196, 1141, 1127, 1044, 921, 851, 776, 755, 708, 690; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₆H₁₀F₃NaO⁺ [M+Na⁺] 312.0607, Found 312.0616.

4-(4-(Trifluoromethyl)quinolin-3-yl)morpholine (11n).

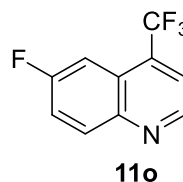
Method A, 2.5 mL of AcOEt for 0.500 mmol of **8n**; ¹⁹F NMR spectrum showed the formation of **11n** (53%). 50% yield; light yellow solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.23 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.88 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 7.59 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 8.08-8.10 (m, 2H), 8.90 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 53.3, 67.0, 122.7 (q, *J* = 28.8 Hz), 124.2 (q, *J* = 277 Hz), 124.3 (q, *J* = 4.0 Hz), 124.7, 127.9, 128.2, 130.0, 143.2, 145.1, 146.1; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -54.8 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 2955, 2868, 1580, 1368, 1285, 1229, 1143, 1119, 1096, 961, 875, 773, 643; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₄H₁₄F₃N₂O⁺ [M+H⁺] 283.1039, Found 283.1046.



6-Fluoro-4-(trifluoromethyl)quinoline (11o).¹²⁾

Method B; ¹⁹F NMR spectrum showed the formation of **11o** (88%) and **11o-isomer**¹⁷⁾ (4.4%).

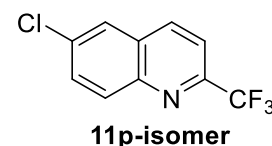
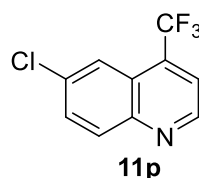
11o: 81% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (ddd, *J* = 13.2, 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.75 (dm, *J* = 9.7 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 108.1 (dq, *J* = 25.2, 2.4 Hz), 118.6 (q, *J* = 5.2 Hz), 120.7 (d, *J* = 25.2 Hz), 123.8 (d, *J* = 10.8 Hz), 123.2 (q, *J* = 275 Hz), 133.0 (d, *J* = 8.4 Hz), 133.9 (qd, *J* = 31.2, 6.0 Hz), 146.1, 148.8 (d, *J* = 2.4 Hz), 161.3 (d, *J* = 252 Hz); ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -109.2 (s, 1F), -62.5 (s, 3F).



6-Chloro-4-(trifluoromethyl)quinoline (11p).

Method B; ¹⁹F NMR spectrum showed the formation of **11p** (84%) and **11p-isomer**¹⁵⁾ (1.2%).

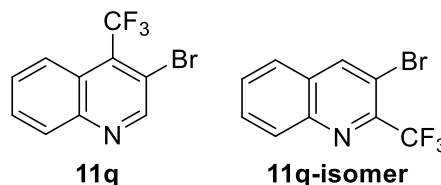
11p: 82% yield; white solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 8.09-8.10 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 118.7 (q, *J* = 5.2 Hz), 123.1 (q, *J* = 2.4 Hz), 123.1 (q, *J* = 276 Hz), 123.5, 131.3, 131.9, 133.5 (q, *J* = 32.8 Hz), 134.6, 147.3, 149.7; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -62.0 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 2922, 1499, 1452, 1355, 1321, 1289, 1228, 1165, 986, 860, 825, 739, 680, 649; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₀H₆ClF₃N⁺ [M+H⁺] 232.0135, Found 232.0140.



3-Bromo-4-(trifluoromethyl)quinoline (11q).

Method B; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11q** (83%) and **11q-isomer**¹⁸⁾ (<1%).

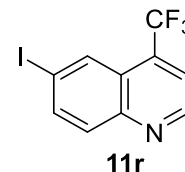
11q: 82% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.66-7.70 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 8.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 115.6 (q, $J = 2.8$ Hz), 123.1 (q, $J = 278$ Hz), 124.2 (q, $J = 4.8$ Hz), 125.1, 129.0, 130.2, 130.5, 132.3 (q, $J = 30.8$ Hz), 147.3, 153.8; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -55.0 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 2925, 1503, 1386, 1285, 1246, 1219, 1134, 992, 916, 857, 765, 656; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 275.9630, Found 275.9633.



6-Iodo-4-(trifluoromethyl)quinoline (11r).

Method B; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11r** (86%).

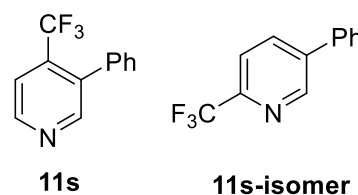
78% yield; white solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 8.48-8.49 (m, 1H), 9.02 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 94.9, 118.5 (q, $J = 5.2$ Hz), 123.0 (q, $J = 275$ Hz), 124.3, 131.8, 132.8 (q, $J = 2.4$ Hz), 133.1 (q, $J = 31.8$ Hz), 139.2, 147.8, 150.0; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -61.7 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3083, 1595, 1492, 1442, 1352, 1317, 1286, 1266, 1170, 1127, 863, 821, 647; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{IN}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 323.9492, Found 323.9496.



3-Phenyl-4-(trifluoromethyl)pyridine (11s) and 5-Phenyl-2-(trifluoromethyl)pyridine (11s-isomer).¹⁵⁾

Method A; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11s** (61%) and **11s-isomer** (17%).

11s: 55% yield; colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.35 (m, 2H), 7.45-7.46 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 119.4 (q, $J = 4.8$ Hz), 122.8 (q, $J = 275$ Hz), 128.2, 128.5, 129.1, 135.5 (q, $J = 2.4$ Hz), 135.7, 136.0 (q, $J = 31.2$ Hz), 149.3, 152.6; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -59.7 (s, 3F); IR (neat, ν / cm^{-1}): 3033, 1401, 1322, 1304, 1257, 1180, 1138, 1066, 840, 760, 701, 661; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 224.0682, Found 224.0673.

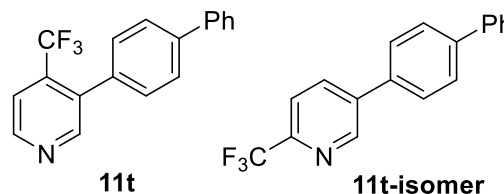


11s-isomer: 16% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.46-7.54 (m, 3H), 7.61 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 120.4 (q, $J = 2.8$ Hz), 122.8 (q, $J = 275$ Hz), 127.3, 129.0, 129.3, 135.5, 136.4, 139.5, 146.8 (q, $J = 34.8$ Hz), 148.5; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -68.0 (s, 3F).

3-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-4-(trifluoromethyl)pyridine (11t) and 5-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-2-(trifluoromethyl)pyridine (11t-isomer).

Method A, The reaction was carried out at 0 °C instead of -40 °C.; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11t** (52%) and **11t-isomer** (14%).

11t: 48% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.39 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 2H), 7.64-7.70 (m, 5H), 8.72 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 119.5 (q, $J = 4.8$ Hz), 122.9 (q, $J = 275$ Hz), 126.9, 127.1, 127.7, 128.9, 129.6, 134.6, 135.2, 135.8 (q, $J = 31.6$ Hz), 140.3, 141.3, 149.3, 152.6; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -59.5 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3033, 1481, 1397, 1323, 1255, 1161, 1134, 1065, 835, 767, 730, 696, 661, 614; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 300.0995, Found 300.1003.



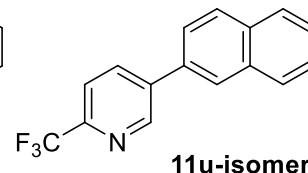
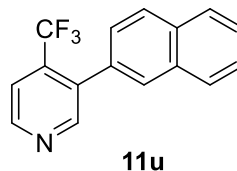
11t-isomer: 13% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 120.5 (q, $J = 2.8$ Hz), 121.7 (q, $J = 274$ Hz), 127.1, 127.7, 127.8, 128.0, 128.9, 135.1, 135.3, 139.0, 140.0, 141.9, 146.8 (q, $J = 34.8$ Hz), 148.3; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -68.0 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3037, 1375,

1348, 1246, 1183, 1135, 1095, 1024, 1002, 867, 840, 778, 761, 725, 687, 629; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{18}H_{13}F_3N^+$ [$M+H^+$] 300.0995, Found 300.1002.

3-(Naphthalen-2-yl)-4-(trifluoromethyl)pyridine (11u) and 5-(Naphthalen-2-yl)-2-(trifluoromethyl)pyridine (11u-isomer).

Method A; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11u** (52%) and **11u-isomer** (15%).

11u: 51% yield; white solid; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.90-7.92 (m, 3H), 8.76 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 119.5 (q, $J = 4.8$ Hz), 122.9 (q, $J = 275$ Hz), 126.68, 126.73, 126.8, 127.7, 127.8, 128.2, 128.5, 132.8, 132.9, 133.1, 135.5, 136.0 (q, $J = 32.0$



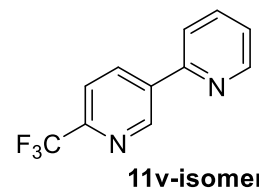
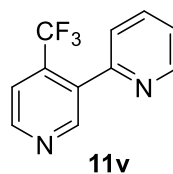
Hz), 149.4, 152.8; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$): δ -59.5 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3052, 1401, 1318, 1303, 1186, 1153, 1066, 848, 826, 754, 660, 614; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{16}H_{11}F_3N^+$ [$M+H^+$] 274.0838, Found 274.0840.

11u-isomer: 15% yield; white solid; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56-7.59 (m, 2H), 7.71 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91-7.94 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 120.5 (q, $J = 2.8$ Hz), 121.7 (q, $J = 274$ Hz), 124.7, 126.8, 126.9, 127.0, 127.8, 128.3, 129.3, 133.2, 133.4, 133.6, 135.7, 139.4, 146.8 (q, $J = 34.8$ Hz), 148.7; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$): δ -67.9 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3046, 1339, 1249, 1135, 855, 826, 746, 713, 637; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{16}H_{10}F_3NNa^+$ [$M+Na^+$] 296.0658, Found 296.0659.

4-(Trifluoromethyl)-2,3'-bipyridine (11v) and 6'-(Trifluoromethyl)-2,3'-bipyridine (11v-isomer)

Method A; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11v** (72%) and **11v-isomer** (16%).

11v: 73% yield; yellow oil; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.83 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72 (dd, $J = 4.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.80 (ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.4, 4.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 119.6 (q, $J = 4.8$ Hz), 122.7 (q, $J = 275$ Hz), 123.2, 124.2 ($J = 2.4$ Hz), 134.0 (q, $J = 2.4$ Hz), 135.7 (q, $J = 32.4$ Hz), 136.4, 149.6, 150.2, 152.3, 154.4; ^{19}F NMR (368



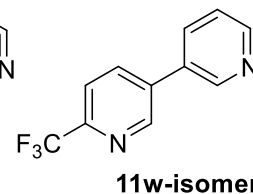
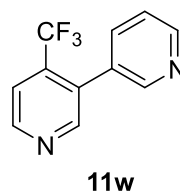
MHz, $CDCl_3$): δ -59.6 (s, 3F); IR (neat, ν / cm^{-1}): 3055, 1591, 1468, 1402, 1308, 1267, 1182, 1138, 1067, 841, 793, 750, 660, 614; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{11}H_8F_3N_2^+$ [$M+H^+$] 225.0634, Found 225.0635.

11v-isomer: 18% yield; white solid; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (ddd, $J = 7.5, 5.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.85 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.75 (dd, $J = 5.3, 1.4$ Hz, 1H), 9.28 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 120.4 (q, $J = 5.4$ Hz), 121.1, 121.6 (q, $J = 274$ Hz), 123.7, 135.7, 137.3, 137.4, 148.0 (q, $J = 34.8$ Hz), 148.3, 150.2, 153.1; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$): δ -68.1 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3055, 1591, 1470, 1339, 1126, 1016, 857, 791, 763, 741; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{11}H_8F_3N_2^+$ [$M+H^+$] 225.0634, Found 225.0645, Calcd for $C_{11}H_7F_3N_2Na^+$ [$M+Na^+$] 247.0454, Found 247.0450.

4-(Trifluoromethyl)-3,3'-bipyridine (11w) and 6-(Trifluoromethyl)-3,3'-bipyridine (11w-isomer).¹⁵⁾

Method A; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11w** (58%) and **11w-isomer** (9.6%).

11w: 50% yield; pale yellow oil; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 7.4, 4.6$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.70-8.71 (m, 1H), 8.85 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 119.6 (q, $J = 4.8$ Hz), 122.6 (q, $J = 275$ Hz), 123.0, 131.6, 131.7, 136.3 (q, $J = 31.8$ Hz), 136.5, 149.4, 149.9, 150.3, 152.3; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$): δ -59.6 (s, 3F); IR (neat, ν / cm^{-1}): 3033, 1401, 1322, 1305,



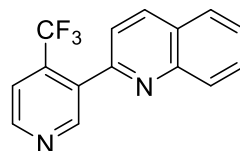
1269, 1182, 1152, 1138, 1067, 842, 716, 660, 615; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{11}H_8F_3N_2^+$ [$M+H^+$] 225.0634, Found 225.0645.

11w-isomer: 10% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.47 (dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 (ddd, $J = 8.0, 2.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.72 (dd, $J = 4.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 120.7 (q, $J = 2.4$ Hz), 121.5 (q, $J = 274$ Hz), 124.0, 132.1, 134.6, 135.7, 136.4, 147.7 (q, $J = 35.2$ Hz), 148.3, 148.4, 150.2; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -68.1 (s, 3F).

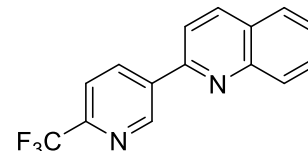
2-(4-(Trifluoromethyl)pyridin-3-yl)quinoline (11x) and 2-(6-(Trifluoromethyl)pyridin-3-yl)quinoline (11x-isomer).

Method A; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11x** (57%) and **11x-isomer** (21%).

11x: 55% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 119.7 (q, $J = 4.4$ Hz), 121.7, 122.8 (q, $J = 276$ Hz), 127.2, 127.3, 127.6,



11x



11x-isomer

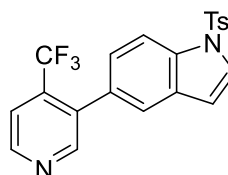
129.7, 130.2, 134.3, 135.9 (q, $J = 32.4$ Hz), 136.5, 147.8, 150.3, 152.4, 154.5; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -59.5 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3060, 1599, 1557, 1505, 1408, 1310, 1165, 1129, 1065, 829, 753, 661, 612; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 275.0791, Found 275.0796.

11x-isomer: 22% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.58-7.60 (m, 1H), 7.77-7.78 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.68 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 9.44 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 11.3, 120.4 (q, $J = 2.4$ Hz), 121.6 (q, $J = 274$ Hz), 127.3, 127.55, 127.57, 129.8, 130.3, 136.2, 137.5, 137.6, 147.9 (q, $J = 34.8$ Hz), 148.3, 148.8, 152.9; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -68.1 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3058, 1596, 1507, 1433, 1341, 1129, 1087, 1020, 832, 755, 712, 621; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 297.0610, Found 297.0607.

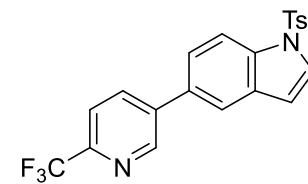
1-Tosyl-5-(4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-1H-indole (11y) and 1-Tosyl-5-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-1H-indole (11y-isomer)

Method A; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11y** (63%) and **11y-isomer** (12%).

11y: 59% yield; pale yellow solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.34 (s, 3H), 6.68 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.5, 108.8, 113.0, 119.4, 122.1, 122.8 (q, $J = 275$ Hz), 125.7, 126.8, 127.2, 130.0,



11y



11y-isomer

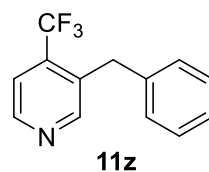
130.4, 130.7, 134.5, 135.1, 135.5, 135.9 (q, $J = 31.6$ Hz), 145.2, 149.1, 152.8; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -59.5 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3114, 1457, 1374, 1320, 1132, 1065, 814, 729, 679, 657; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 439.0699, Found 439.0707.

11y-isomer: 12% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.35 (s, 3H), 6.74 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.03 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 109.0, 114.3, 120.35, 120.42 (q, $J = 2.8$ Hz), 121.7 (q, $J = 274$ Hz), 123.9, 126.8, 127.6, 130.0, 131.5, 131.7, 135.0, 135.1, 135.6, 139.6, 145.3, 146.5 (q, $J = 34.8$ Hz), 148.6; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -68.0 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 2925, 1595, 1458, 1374, 1340, 1133, 1090, 814, 735, 681, 661; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 439.0699, Found 439.0700.

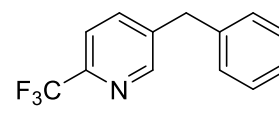
3-Benzyl-4-(trifluoromethyl)pyridine (11z) and 5-Benzyl-2-(trifluoromethyl)pyridine (11z-isomer).

Method A, The reaction mixture was heated in MeOH for 4 h.; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11z** (53%) and **11z-isomer** (8.3%).

11z: 60% yield; colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.11 (s, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.16 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 35.4, 119.3 (q, *J* = 4.8 Hz), 123.2 (q, *J* = 274 Hz), 126.7, 128.7, 128.8, 133.4, 136.1 (q, *J* = 32.0 Hz), 138.3, 148.3, 153.4; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -62.2 (s, 3F); IR (neat, ν / cm⁻¹): 2924, 1315, 1152, 741, 699; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₃H₁₁F₃N⁺ [M+H⁺] 238.0838, Found 238.0831.



11z

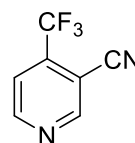


11z-isomer

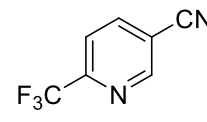
11z-isomer: 7.7% yield; colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.06 (s, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.26 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 38.8, 120.3 (q, *J* = 2.8 Hz), 121.6 (q, *J* = 274 Hz), 126.9, 128.86, 128.90, 137.4, 138.6, 139.9, 146.2 (q, *J* = 34.8 Hz), 150.3; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -68.0 (s, 3F); IR (neat, ν / cm⁻¹): 2926, 1337, 1182, 1133, 1086, 737, 700; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₃H₁₀F₃NNa⁺ [M+Na⁺] 260.0658, Found 260.0665.

4-(Trifluoromethyl)nicotinonitrile (11A)¹⁴ and 6-(Trifluoromethyl)nicotinonitrile (11A-isomer)¹⁹
Method B; ¹⁹F NMR spectrum showed the formation of **11A** (53%) and **11A-isomer** (24%).

11A: 45% yield; colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 106.5 (q, *J* = 2.4 Hz), 113.3, 120.0 (q, *J* = 4.0 Hz), 121.1 (*J* = 275 Hz), 140.1 (q, *J* = 34.8 Hz), 154.0, 154.5; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -64.3 (s, 3F).



11A

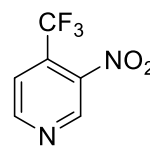


11A-isomer

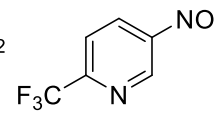
11A-isomer: 18% yield; white solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 9.01 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 112.9, 115.2, 120.5 (q, *J* = 275 Hz), 120.6 (q, *J* = 2.8 Hz), 141.1, 151.1, 152.5; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -68.9 (s, 3F).

3-Nitro-4-(trifluoromethyl)pyridine (11B) and 5-Nitro-2-(trifluoromethyl)pyridine (11B-isomer)²⁰
Method B; ¹⁹F NMR spectrum showed the formation of **11B** (50%) and **11B-isomer** (20%).

11B: 42% yield; colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 9.04 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 121.1 (q, *J* = 4.8 Hz), 120.7 (q, *J* = 275 Hz), 131.4 (q, *J* = 36.0 Hz), 143.0 (br), 146.2, 154.4; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -62.1 (s, 3F); IR (neat, ν / cm⁻¹): 3114, 1547, 1560, 1316, 1286, 1197, 1160, 1070, 856, 656; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₆H₃F₃N₂O₂⁺ [M+H⁺] 193.0219, Found 193.0217.



11B

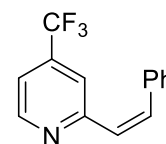


11B-isomer

11B-isomer: 19% yield; pale yellow solid; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.70 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 9.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 120.5 (q, *J* = 275 Hz), 121.2 (q, *J* = 2.4 Hz), 132.9, 145.4 (2C), 152.7 (q, *J* = 36.0 Hz); ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -68.4 (s, 3F).

(Z)-2-Styryl-4-(trifluoromethyl)pyridine (11C)

Method A, **8C** (0.200 mmol); ¹⁹F NMR spectrum showed the formation of **11C** (37%). 36% yield; colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.72 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 6H), 7.33 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 117.1 (q, *J* = 3.6 Hz), 119.6 (q, *J* = 4.0 Hz), 122.6 (q, *J* = 273 Hz), 128.2, 128.5, 128.7, 129.2, 135.2, 135.9, 137.9 (q, *J* = 34.0 Hz), 150.4, 157.6; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -65.5 (s, 3F); IR (neat, ν / cm⁻¹): 3024, 1567, 1494, 1419, 1392, 1330, 1171, 1138, 1087, 845, 761, 695, 666; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₄H₁₁F₃N⁺ [M+H⁺] 250.0838, Found 250.0831.

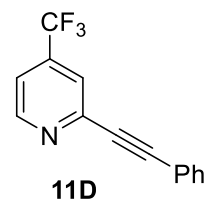


11C

2-(Phenylethynyl)-4-(trifluoromethyl)pyridine (**11D**).

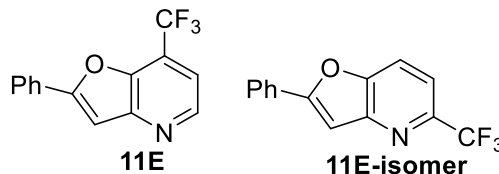
Method A; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11D** (63%).

64% yield; pale yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.42 (m, 3H), 7.45 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 87.5, 91.1, 118.1 (q, $J = 3.6$ Hz), 121.5, 122.5 (q, $J = 3.6$ Hz), 122.7 (q, $J = 272$ Hz), 128.5, 129.5, 132.2, 138.7 (q, $J = 34.4$ Hz), 144.7, 151.0; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -65.3 (s, 3F); IR (neat, ν / cm^{-1}): 3069, 2926, 2219, 1566, 1491, 1469, 1405, 1337, 1173, 1136, 1084, 892, 840, 756, 689, 669; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 248.0682, Found 248.0681.



2-Phenyl-7-(trifluoromethyl)furo[3,2-b]pyridine (**11E**).

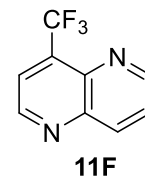
Method A, **8E** (0.200 mmol); ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11E** (81%) and **11E-isomer** (<1%). 72% yield; light yellow solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.92-7.93 (m, 2H), 8.64 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 102.1, 114.3 (q, $J = 3.6$ Hz), 120.7 (q, $J = 36.0$ Hz), 122.1 (q, $J = 274$ Hz), 125.6, 128.8, 129.0, 130.2, 142.7, 146.2, 151.1, 161.3; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -62.4 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3105, 1577, 1495, 1450, 1393, 1332, 1178, 1147, 1119, 1014, 902, 849, 929, 759, 685; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 264.0631, Found 264.0631.



4-(Trifluoromethyl)-1,5-naphthyridine (**11F**).

Method B, **8F** (0.200 mmol); ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11F** (53%).

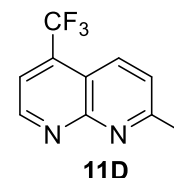
59% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (dd, $J = 8.6, 4.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 9.14 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 9.16 (d, $J = 4.0, 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 121.3 (q, $J = 5.2$ Hz), 122.7 (q, $J = 276$ Hz), 125.5, 135.9 (q, $J = 31.6$ Hz), 137.3, 139.3, 144.2, 150.4, 152.3; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -62.0 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3048, 1505, 1483, 1324, 1278, 1261, 1161, 987, 871, 800, 636, 622; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 221.0297, Found 221.0289.



2-Methyl-5-(trifluoromethyl)-1,8-naphthyridine (**11G**).

Method A, **8G** (0.200 mmol), The reaction mixture was heated in MeOH for 10 h.; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11G** (83%).

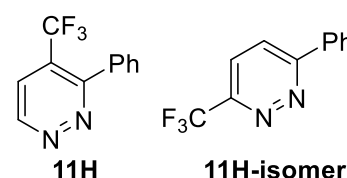
76% yield; brown solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.82 (s, 3H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.35 (dq, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 9.17 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 25.5, 116.0, 118.0, 122.8 (q, $J = 276$ Hz), 124.4, 133.2, 135.3 (q, $J = 32.0$ Hz), 152.6, 156.0, 164.1; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -61.2 (s, 3F); 2924, 1514, 1556, 1306, 1138, 971, 832, 741, 645; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 235.0454, Found 235.0446.



3-Phenyl-4-(trifluoromethyl)pyridazine (**11H**) and 3-Phenyl-6-(trifluoromethyl)pyridazine (**11H-isomer**).

Method A; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **11H** (48%) and **11H-isomer** (15%).

11H: 47% yield; pale yellow solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.48-7.54 (m, 3H), 7.57 (dd, $J = 7.4, 2.3$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 9.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 122.3 (q, $J = 275$ Hz), 123.2 (q, $J = 4.8$ Hz), 127.8 ($J = 33.6$ Hz), 128.2, 129.0, 129.7, 135.5, 150.1, 158.8; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -60.3 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3087, 1551, 1431, 1355, 1306, 1139, 1054, 861, 764, 700; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 247.0454, Found 247.0446.



11H-isomer: 15% yield; white solid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.55-7.57 (m, 3H), 7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.14-8.15 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 121.5 (q, $J = 274$ Hz), 124.2 (q, $J = 2.2$ Hz), 124.4, 127.5, 129.3, 131.1, 134.9, 150.1 (q, $J = 35.1$ Hz), 161.3; ^{19}F NMR (368 MHz,

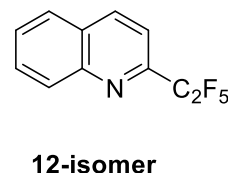
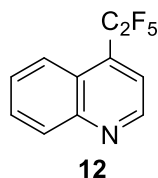
CDCl₃): δ -67.2 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 3060, 2925, 1584, 1456, 1362, 1139, 1087, 872, 800, 753, 692; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for C₁₁H₇F₃N₂Na⁺ [M+Na⁺] 247.0454, Found 247.0455.

Perfluoroalkylation and perfluoroarylation.

4-(Perfluoroethyl)quinoline (**12**).¹¹⁾

Method B; ¹⁹F NMR spectrum showed the formation of **12** (97%) and **12-isomer**²¹⁾ (4%).

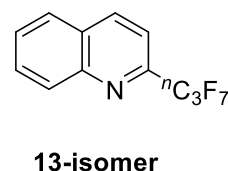
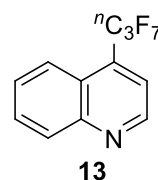
12: 90% yield; colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.66-7.70 (m, 2H), 7.80-7.84 (m, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 114.1 (tq, J = 257, 39.6 Hz), 119.1 (qt, J = 250, 38.4 Hz), 120.5 (t, J = 8.4 Hz), 123.9, 124.5, 128.3, 130.1, 130.7, 133.0 (t, J = 22.8 Hz), 149.1, 149.2; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -110.9 – -111.0 (m, 2F), -83.6 – -83.5 (m, 3F).



4-(Perfluoropropyl)quinoline (**13**).¹¹⁾

Method B; ¹⁹F NMR spectrum showed the formation of **13** (86%) and **13-isomer**²²⁾ (3%).

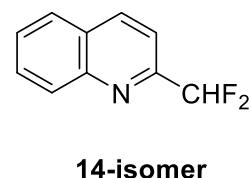
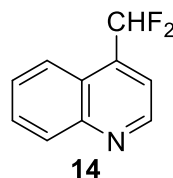
13: 89% yield; pale yellow oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.67-7.69 (m, 2H), 7.81-7.83 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 4.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 109.02 (tsext, J = 265, 38.0 Hz), 116.1 (tt, J = 257, 33.2 Hz), 117.9 (qt, J = 288, 34.0 Hz), 120.8 (t, J = 9.0 Hz), 124.1, 124.1-124.6 (m), 128.3, 130.0, 130.6, 133.1 (t, J = 22.8 Hz), 149.1, 149.2; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -125.1 (s, 2F), -108.0 (t, J = 11.4 Hz, 2F), -80.2 (t, J = 11.4 Hz, 3F).



4-(Difluoromethyl)quinoline (**14**).

MS4Å (100 mg) and CsF (228 mg, 1.50 mmol, 3.0 equiv) were flame-dried under vacuum. After cooling to room temperature, 1-quinolinium-1-yl tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borate (**8a**) (396 mg, 0.500 mmol), and DMF (5.0 mL) were added. After the mixture was cooled to 0 °C, Me₃SiCF₂H (205 μ L, 1.50 mmol, 3.0 equiv) was added and the mixture was stirred at 25 °C for 5 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure. After the crude mixture was dissolved in AcOEt (5.0 mL), PhI(O₂CCF₃)₂ (645 mg, 1.50 mmol, 3.0 equiv) was added, and the mixture was stirred at 25 °C for 3 h. Then, MeOH (5.0 mL) was added to the mixture, and the mixture was heated at 65 °C for 2 h. After cooling to room temperature, an insoluble solid in the reaction mixture was filtered off through a pad of Celite, washed with CH₂Cl₂, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was dissolved in CDCl₃, and *p*-difluorobenzene (50.0 μ L, 0.513 mmol) was added as an internal standard. ¹⁹F NMR analysis of the crude mixture showed the formation of **14** (59%) and **14-isomer**²³⁾ (4.6%). To the crude mixture, H₂O and Et₂O-hexane (1/1) were added and the mixture was extracted with Et₂O-hexane (1/1). Then, the organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. and sat. NaCl aq., dried over K₂CO₃, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/CH₂Cl₂ = 2/3, CH₂Cl₂ then AcOEt/ CH₂Cl₂ = 1/20) to give 4-(difluoromethyl) quinoline (**14**, 49.8 mg, 56% yield).

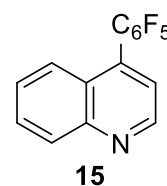
14: 56% yield; pale yellow solid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.16 (t, J = 54.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 4.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 113.3 (t, J = 240 Hz), 117.9 (t, J = 7.5 Hz), 123.3, 124.1 (t, J = 3.3 Hz), 127.8, 129.9, 130.4, 137.8 (t, J = 22.1 Hz), 148.6, 150.0; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -115.4 (d, J = 56.9 Hz, 2F); IR (KBr, ν / cm⁻¹): 2981, 1515, 1466, 1360, 1246, 1172, 1117, 1075, 1022, 852, 797, 777, 752, 665, 625; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for C₁₀H₈F₂N⁺ [M+H⁺] 180.0619, Found 180.0613.



4-(Perfluorophenyl)quinoline (15).

Method A; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **15** (72%).

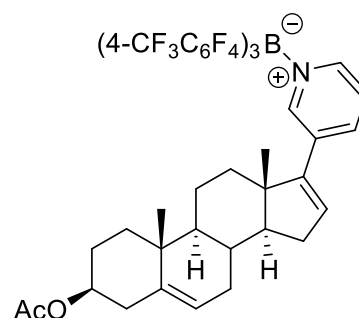
74% yield; pale yellow solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.38 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 8.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.04 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 111.8 (td, $J = 19.2, 3.6$ Hz), 123.2, 124.4, 126.2, 127.7, 130.0, 130.2, 132.9, 137.8 (dm, $J = 254$ Hz), 141.5 (dm, $J = 256$ Hz), 144.1 (dm, $J = 250$ Hz), 148.5, 149.7; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -161.0 – -160.9 (m, 2F), -152.7 – -152.6 (m, 1F), -139.3 – -139.2 (m, 2F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 3043, 1525, 1492, 1113, 986, 769, 752, 639; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{F}_5\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 296.0493, Found 296.0482.



Application to bioactive compound (Abiraterone acetate)

Abiraterone acetate–tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borane complex (17).

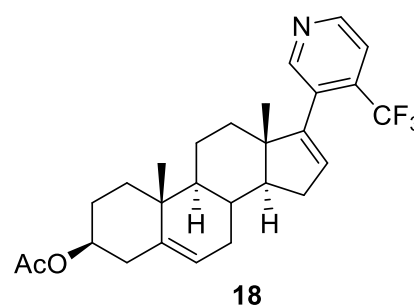
45% yield (**17** was purified by column chromatography on silica gel without washing the slurry); pale yellow solid; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): δ 1.01 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.09-2.17 (m, 14H), 1.97 (s, 3H), 2.30-2.34 (m, 3H), 4.48-4.54 (m, 1H), 5.41 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 2.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.0, 6.3$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ 16.5, 19.5, 21.2, 21.3, 28.4, 31.0, 32.0, 32.6, 35.5, 37.5, 37.7, 38.9, 48.1, 51.0, 58.1, 74.1, 108.4-108.8 (m), 122.1 (q, $J = 274$ Hz), 122.7, 127.4, 129.0-129.9 (m), 135.3, 136.5, 141.1, 142.4, 144.3, 144.6 (dm, $J = 258$ Hz), 146.5, 149.0 (dm, $J = 245$ Hz), 149.1, 170.3; ^{19}F NMR (368 MHz, acetone- d_6): δ -144.0 – -144.05 (m, 6F), -130.1 – -130.0 (m, 6F), -57.4 (t, $J = 19.9$ Hz, 9F); ^{11}B NMR (125 MHz, acetone- d_6): δ -3.97 (s); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 2957, 1733, 1460, 1321, 1144, 980, 961, 943, 712, 695; HRMS (ESI): A target mass was not detected due to the decomposition of **17** to the corresponding abiraterone acetate.



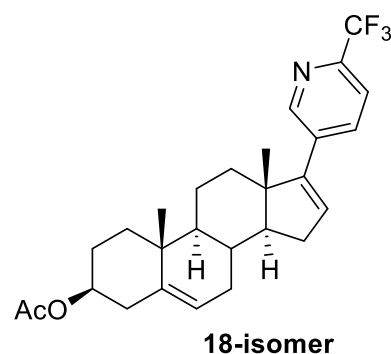
(3*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-10,13-dimethyl-17-(4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl acetate (**18**) and (3*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-10,13-dimethyl-17-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl acetate (**18-isomer**)

Method A; ^{19}F NMR spectrum showed the formation of **18** (42%) and **18-isomer** (8.0%).

18: 39% yield; pale yellow solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.01-2.11 (m, 14H), 1.03 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.27-2.33 (m, 3H), 4.55-4.62 (m, 1H), 5.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 16.9, 19.1, 20.6, 21.3, 27.6, 30.6, 31.4, 32.4, 34.3, 36.7, 36.8, 38.0, 49.5, 50.1, 56.8, 73.7, 119.7 (q, $J = 4.8$ Hz), 122.2, 122.8 (q, $J = 275$ Hz), 131.6, 132.9 (q, $J = 2.4$ Hz), 136.3 (q, $J = 30.8$ Hz), 139.9, 147.7, 148.4, 151.1, 170.4; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -58.9 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 2934, 1732, 1318, 1251, 1133, 1033, 838, 733, 657; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NNaO}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 482.2277, Found 482.2295.



18-isomer: 5.0% yield; white solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.02-2.10 (m, 14H), 1.06 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.28-2.36 (m, 3H), 4.58-4.65 (m, 1H), 5.42 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.126-6.132 (m, 1H), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 16.6, 19.2, 20.8, 21.4, 27.7, 30.3, 31.4, 32.0, 35.1, 36.8, 36.9, 38.1, 47.4, 50.1, 57.4, 73.8, 119.9 (q, $J=2.4$ Hz), 121.7 (q, $J=274$ Hz), 122.2, 131.8, 134.5, 135.8, 140.0, 146.0 (q, $J=34.8$ Hz), 148.0, 150.6, 170.5; ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -68.1 (s, 3F); IR (KBr, ν / cm^{-1}): 2940, 1735, 1340, 1244, 1132, 1087, 1030, 840, 737; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NNaO}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 482.2277, Found 482.2291.



Gram scale synthesis of 4-(trifluoromethyl)-6-iodoquinoline (11r).

To a 100 mL round bottom flask, $\text{MS4}\text{\AA}$ (1.00 g, 200 mg/mmol) was added and flame-dried under vacuum. After cooling to room temperature, 6-iodoquinoline-tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borane complex (**8r**) (4.59 g, 5.00 mmol), TBAT (5.37 g, 10.0 mmol, 2.0 equiv), and AcOEt (50 mL) were added. After the mixture was cooled to -40 $^\circ\text{C}$, Me_3SiCF_3 (1.48 mL, 10.0 mmol, 2.0 equiv) was added to the mixture and the mixture was stirred at the same temperature for 10 h. Then the mixture was warmed to 25 $^\circ\text{C}$, $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ (4.30 g, 10.0 mmol, 2.0 equiv) was added, and the mixture was stirred at the same temperature for 10 h. To the reaction mixture, *p*-difluorobenzene (100 μL , 1.03 mmol) was added as an internal standard. ^{19}F NMR spectrum of the reaction mixture showed that 4-(trifluoromethyl)-6-iodoquinoline (**11r**) was formed in 87% yield. Then sat. aq. NaHCO_3 (50 mL) was added to the mixture, and an insoluble solid in the reaction mixture was filtered off through a pad of Celite, washed with $\text{Et}_2\text{O} - n\text{-hexane}$ (1:1, 50 mL). Then the organic layer was separated, washed with sat. aq. NaCl , dried over MgSO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/ $\text{Et}_2\text{O} = 8/1$) to give 4-(trifluoromethyl)-6-iodoquinoline with an inseparable byproduct (Ph_3SiOH derived from TBAT). Further purification using a pad of aminosilica gel (*n*-hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 3/1$) gave 4-(trifluoromethyl)-6-iodoquinoline (**11r**, 1.31 g, 81% yield).

Synthesis of 4-(trifluoromethyl)-6-iodoquinoline (11r) by sequential operation without isolation of the intermediates.

To a mixture of 4-trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrafluorobromobenzene (1.40 mL, 9.30 mmol, 3.1 equiv) in Et_2O (15 mL) was added *n*-BuLi in hexane (1.6 M, 5.80 mL, 9.30 mmol, 3.1 equiv) at -78 $^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 h. After addition of 1.0 mol/L BCl_3 in CH_2Cl_2 (3.0 mL, 3.00 mmol, 1.0 equiv) to the mixture at -78 $^\circ\text{C}$, the mixture was warmed to 25 $^\circ\text{C}$ slowly. Then, 6-iodoquinoline (918 mg, 3.60 mmol, 1.2 equiv) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at 25 $^\circ\text{C}$ for 10 h. After addition of H_2O (30 mL) and Et_2O (30 mL) to the mixture, the mixture was extracted. The organic layer was washed with sat. NaCl (30 mL), dried over MgSO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure to give a crude containing 6-iodoquinoline-tris(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)borane complex (**8r**).

$\text{MS4}\text{\AA}$ (600 mg, 200 mg/mmol) was flame-dried under vacuum. After cooling to room temperature, the obtained **8r**, TBAT (3.22 g, 6.00 mmol), and AcOEt (30 mL) were added. After the mixture was cooled to -40 $^\circ\text{C}$, Me_3SiCF_3 (889 μL , 6.00 mmol) was added to the mixture and stirred at the same temperature for 10 h. Then the mixture was warmed to 25 $^\circ\text{C}$, $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ (2.68 g, 6.00 mmol) was added, and the mixture was stirred for 10 h at the same temperature. To the reaction mixture, *p*-difluorobenzene (100 μL , 1.025 mmol) was added as an internal standard. ^{19}F NMR analysis of this reaction mixture showed that 4-(trifluoromethyl)-6-iodoquinoline (**11r**) was formed in 68% yield. Then H_2O (15 mL) was added to the mixture, an insoluble solid in the reaction mixture was filtered off through a pad of Celite and washed with Et_2O (10 mL). Then the organic layer was separated, washed with sat. aq. NaHCO_3 (20 mL) and sat. aq. NaCl (15 mL), dried over MgSO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was

purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/Et₂O = 8/1) to give 4-(trifluoromethyl)-6-iodoquinoline with inseparable byproduct (Ph₃SiOH derived from TBAT). Further purification using a pad of aminosilica gel (*n*-hexane/CH₂Cl₂ = 2/1) gave 4-(trifluoromethyl)-6-iodoquinoline (**11r**, 609 mg, 63% yield).

References

- 1) a) Litvinas, N. D.; Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 536; b) T. Liu; X. Shao; Y. Wu; Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 540.
- 2) Nishida, T.; Ida, H.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3387.
- 3) Kuninobu, Y.; Nagase, M.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10263.
- 4) a) Massey, A. G.; Park, A. J. *J. Organomet. Chem.* **1966**, *5*, 218; b) Piers, W. E.; Chivers, T. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 345.
- 5) a) Massey, A. G.; Park, A. J. *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 245; b) Focante, F.; Camurati, I.; Resconi, L.; Guidotti, S.; Beringhelli, T.; D'Alfonso, G.; Donghi, D.; Maggioni, D.; Mercandelli, P.; Sironi, A. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 1683.
- 6) For preparation of tris(fluorinated phenyl) borane and tetrakis(fluorinated phenyl)borate, see: a) Ikeda, Y.; Yamane, T.; Kaji, E.; Ishimaru, K. *Eur. Pat. Appl.* **1994**, EP 604963 A1 19940706; b) Hayashi, S.; Ogiwara, R. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **2000**, JP 2000007684 A 20000111; c) Cornet, S. M.; Dillon, K. B.; Entwistle, C. D.; Fox, M. A.; Goeta, E.; Goodwin, H. P.; Marder, T. B.; Thompson, A.L. *Dalton Trans.* **2003**, 4395.
- 7) a) Ichikawa, J.; Sokoda, K.; Moriyama, H.; Wada, Y. *Synthesis* **2006**, 1590; b) Bennasar, M.-L.; Roca, T.; Moneris, M.; Garcia-Diaz, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4035; c) Cheng, D. -P.; Chen, Z. -C. *Synthetic Commun.* **2002**, *32*, 793; d) Chen, Q.; du Jourdin, X. M.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4958; e) Mitkin, O. D.; Kombarov, R. V.; Yurovskaya, M. A. *Tetrahedron* **2001**, *57* 2001, 1827; f) Desbois, N.; Gardette, M.; Papon, J.; Labarre, P.; Maisonial, A.; Auzeloux, P.; Lartigue, C.; Bouchon, B.; Debiton, E.; Blache, Y.; Chavignon, O.; Teulade, J. -C.; Maublant, J.; Madelmont, J. -C.; Moins, N.; Chezal, J. -M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7671; Varma, R. S.; Kumar, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1755; g) Lartia, R.; Bertrand, H.; Teulade-Fichou, M. -P. *Synlett* **2006**, 610.
- 8) For introduction of CHF₂ group, see: Zhao, Y.; Huang, W.; Zheng, J.; Hu, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5342.
- 9) Attard, G.; Reid, A. H. M.; Yap, T. A.; Raynaud, F.; Dowsett, M.; Settatee, S.; Barrett, M.; Parker, C.; Martins, V.; Folkard, E.; Clark, J.; Cooper, C. S.; Kaye, S. B.; Dearnaley, D.; Lee, G.; de Bono, S. *J. J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 4563.
- 10) Zhao, B. -C.; Zhang, Q. -Z.; Zhou, W. -Y.; Tao, H. -C.; Li, Z. -G., *RSC Adv.* **2013**, *3*, 13106.
- 11) Lucjan, S.; Lin, S.-Y.; Lee, H.; Zhang, Z.-Q.; Mason, J. C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7947.
- 12) Lefebvre, O.; Marull, M.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2115.
- 13) Alvernhe, G.; Langlois, B.; Laurent, A.; Le Drean, I.; Selmi, A.; Weissenfels, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 643.
- 14) (a) Mormino, M. G.; Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1744. (b) Okui, E.; Imai, T.; Mio, S. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **2007**, JP 2007091627 A.
- 15) Nishida, T.; Ida, H.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3387.
- 16) El Kharrat, S.; Skander, M.; Dahmani, A.; Laurent, P.; Blancou, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8327.
- 17) Marull, M.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1576.
- 18) Gonda, Z.; Kovacs, S.; Weber, C.; Gati, T.; Meszaros, A.; Kotschy, A.; Novak, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4268.
- 19) Cooke, J. W. B.; Coleman, M. J.; Caine, D. M.; Jenkins, K. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7965.
- 20) Lishchynskiy, A.; Novikov, M. A.; Martin, E.; Escudero-Adan, E. C.; Novak, P.; Grushin, V. V. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11126.
- 21) Lishchynskiy, A.; Grushin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2013** *135*, 12584.
- 22) Zhao, F.; Yang, X.; Liu, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9945.
- 23) Zeng, X.; Wei, X.; Song, J. J.; Sarvestani, M.; Fandrick, D. R.; Qu, B.; Rodriguez, S.; Sieber, J. D.; Desrosiers, J.-N.; Yee, N. K.; Roschangar, F.; Senanayake, C. H. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 1262.

結論

当研究室で開発された手法、すなわちホウ素ルイス酸によって6員環ヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシドを求電子的に活性化し、求核的トリフルオロメチル種と反応させる手法を、これまでに報告例の無かったベンジル位 C(sp³)-H 結合¹ および4位 C(sp²)-H 結合選択的²⁾ なトリフルオロメチル化反応に展開することができた。

第1章で述べたように、6員環ヘテロ芳香族化合物のベンジル位選択的なトリフルオロメチル化反応の開発を行なった。本研究の過程において、基質における BF₂CF₃ がルイス酸であると同時にトリフルオロメチル源としても機能することを見出した。また、本反応は、ベンジル位の脱プロトン化によるエナミン化が起点となり、ホウ素上のトリフルオロメチル基が求核種となって分子内および分子間でエナミンに付加し、ベンジル位のトリフルオロメチル化が進む反応機構と推定している。

第2章で述べたように、6員環ヘテロ芳香族化合物の4位選択的トリフルオロメチル化反応の開発を行なった。本研究の過程において、6員環ヘテロ芳香族化合物が嵩高いルイス酸 B(4-CF₃C₆F₄)₃ と錯形成した基質を用いることにより、ルイス酸の立体障害による2位の反応阻害が4位選択性の発現に有効であることを見出した。この錯体については、ルイス塩基を従来のヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシドからヘテロ芳香族化合物に代替することで4位選択性が飛躍的に向上することが分かった。この理由として、ルイス酸とヘテロ芳香環がより接近することが2位の反応阻害に効果的に働くことが考えられる。

本研究によって開発した2つの反応は、位置選択性の高さに加え、グラムスケール合成や連続工程のワンポット化の適用も可能であり、実用性に優れていることが確認された。さらに、複雑な構造を持つ生物活性化合物に対するトリフルオロメチル化においても、合成終盤で適用可能であることが確認された。

既に確立されていた6員環ヘテロ芳香族化合物の2位に加え、新たに4位およびベンジル位に対するトリフルオロメチル化が可能となった。これらの反応が、新規化合物の創製やリード化合物の修飾の効率化に貢献し、潜在的な含フッ素化合物の機能性や価値を引き出すことで、創薬や製品開発につながることを期待する。また、優れた位置選択性は異性体の抑制につながるため、不純物管理など高い品質が求められる医薬品開発において有効な反応となることを期待する。

本研究成果が、医薬品開発をはじめとする化学産業界および学術的研究領域において活用され、社会への貢献につながることを期待したい。

References

- 1) Kuninobu, Y.; Nagase, M.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10263. (DOI: 10.1002/anie.201505335)
- 2) Nagase, M.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6103. (DOI: 10.1021/jacs.6b01753)

謝辞

本研究を行う機会を与えていただき、多大なるご指導、ご鞭撻を賜りました、東京大学大学院薬学系研究科 金井求教授に深く感謝いたします。

本研究を直接ご指導いただき、有益なご助言をいただきました、東京大学大学院薬学系研究科 國信洋一郎 ERATO プロジェクトグループリーダー（准教授相当）に深く感謝いたします。

折に触れ有益なご助言をいただきました、北海道大学大学院薬学研究院 松永茂樹教授（前東京大学大学院薬学系研究科 准教授）、東京大学大学院薬学系研究科 生長幸之助助教、東京大学大学院薬学系研究科 清水洋平助教、東京大学大学院薬学系研究科 山次健三助教、東京大学大学院薬学系研究科 相馬洋平 ERATO プロジェクトグループリーダー、東京大学大学院薬学系研究科 川島茂裕 ERATO プロジェクトグループリーダーに深く感謝いたします。

東京大学大学院薬学系研究科 有機合成化学研究室に在籍するにあたり、庶務を引き受けてくださり、研究を遂行できる環境を作って頂きました、有機合成化学研究室秘書 師尾佐由利氏に感謝致します。

公私にわたりご協力、ご厚情賜りました東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学教室、及び JST-ERATO 金井触媒分子生命プロジェクトの皆様に深く感謝致します。

本研究を行う機会を与えていただきました、中外製薬株式会社 久保庭均常務執行役員、中外製薬株式会社 村田博製薬本部長、中外製薬株式会社 内尾尚製薬研究部長、中外製薬株式会社 清水仁製薬研究部（合成技術担当）統括マネージャーに、深く感謝いたします。

本研究期間中、温かい激励の言葉をかけていただきました、中外製薬株式会社 CMC開発部 田村邦雄博士（元製薬研究部 合成技術担当 第1グループマネージャー）、中外製薬工業株式会社 品質研究部 岩村寛グループマネージャー（前製薬研究部 合成技術担当 第1グループマネージャー）、中外製薬株式会社 製薬研究部（合成技術担当）主幹研究員 村形政利博士をはじめ、製薬研究部（合成技術担当）の皆様に深く感謝いたします。

私の学生時代におきまして、今日までの研究生活の基礎となっている有機合成化学ならびにその研究について学ばせていただきました、東北大学大学院薬学研究科 小笠原國郎名誉教授に深く感謝いたします。

最後に、私の研究生活を励まし、支えてくださいました、父 清水正彦、母 あや子、養母 永瀬千香子、妻 千里、長女 千紘 に深く感謝いたします。