

博士論文

論文題目 含窒素ヘテロ芳香族化合物の直接的かつ C2 位選択的
 なトリフルオロメチル化反応の開発

氏 名 白井 孝宏

博士論文

論文題目 含窒素ヘテロ芳香族化合物の直接的かつ C2 位選択的
 なトリフルオロメチル化反応の開発

氏 名 白井 孝宏

目次

略語表	4-5
-----	-----

序論

第 1 章

1-1 医薬品開発におけるフッ素、トリフルオロメチル基	6
1-2 含フッ素医薬品の構造的特徴と医薬品開発を志向した反応開発	7
1-3 ヘテロ芳香環へのトリフルオロメチル基導入反応の現状	8

本論

第 2 章

6 員環ヘテロ芳香族化合物に対する直接的かつ位置選択的な トリフルオロメチル化反応の開発

2-1 背景、研究方針	9
2-2 反応設計	10
2-3 初期検討	10
2-4 収率向上策（高配位ケイ素の化学）	11
2-5 ルイス塩基の添加効果	12
2-6 DMF の添加実験	12
2-7 フッ素試薬と溶媒の組み合わせについての検討	13
2-8 反応温度の検討	13
2-9 試薬の追加実験	14
2-10 ルイス塩基の検討	15
2-11 ルイス塩基の検討結果の考察	16
2-12~15 基質一般性①~④	17-20
2-16 本手法のインパクト（late-stage trifluoromethylation）	21
2-17 小活	22

第 3 章

開発したトリフルオロメチル化反応を用いた 生物活性物質へのトリフルオロメチル基の導入

3-1 背景、研究方針 23

DOCK180 阻害剤へのトリフルオロメチル基導入

3-2 DOCK180 とは 24

3-3 DOCK180 を介したがん化した細胞の浸潤メカニズム 24

3-4 DOCK180 阻害剤の構造活性相関研究 25

3-5 キノリン誘導体 26

3-6 キノリン誘導体に対するトリフルオロメチル化反応の適用 27

A β 凝集阻害剤へのトリフルオロメチル基導入

3-7 アルツハイマー病とアミロイド仮説 28

3-8 アルツハイマー病に向けた治療戦略 28

3-9 開発中の A β 凝集阻害剤の開発の軌跡 29

3-10 RK594 の構造活性相関研究 30

3-11 RK594 誘導体の課題とその解決法 31

3-12 トリフルオロメチルキノリン誘導体の合成 31

3-13 結論 32

4 参考文献 33-34

5 実験項 35-57

6 謝辞 58

略語表

A β	amyloid beta
AcOEt	ethyl acetate
APP	amyloid beta protein precursor
ATC	anatomical therapeutic chemical classification system
Bn	benzyl
CAN	ammonium hexanitratocerate(IV)
CF ₃	trifluoromethyl
°C	degree centigrade
d	doublet
dd	double doublet
ddd	double double doublet
DOCK	dedicator of cytokinesis
dtbpy	2,6-di- <i>tert</i> -butylpyridine
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMPU	<i>N,N'</i> - dimethylpropyleneurea
DMSO	dimethylsulfoxide
equiv	equivalent
ESI	electrospray ionization
F	phenylalanine
h	hour
HMPA	hexamethylphosphoric trimaide
HRMS	high-resolution mass spectrometry
Hz	hertz
IC ₅₀	inhibitory concentration 50%
K	lysine
L	leucine
Leu	leucine
<i>m</i> -CPBA	meta-chloroperbenzoic acid
Me	methyl

MHz	megahertz
m	multiplet
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	phenyl
Phe	phenylalanine
PhI(OAc) ₂	(diacetoxyiodo)benzene
ppm	parts per million
q	quartet
s	singlet
SAR	structure activity relationship
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
SM	starting material
t	triplet
TASF	tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
tert	tertiary
temp	temperature
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TM	target material
TMS	trimethylsilyl
GEF	guanine nucleotide exchange factor
V	valine
Val	valine

序論

1-1 医薬品開発におけるフッ素、トリフルオロメチル基

フッ素、及びトリフルオロメチル基は医薬品にとって重要な官能基¹として知られている。1991年から2011年に売り出された新薬²の統計をとると、21年間に645種の医薬品が販売され、そのうち92種類、実に14%に相当する医薬品にフッ素原子が含まれている(**Figure 1**)。2012年度の世界の大型医薬品売上高ランキング³では、トップ10に含まれるすべての低分子医薬品にフッ素原子が含まれており(**Figure 1**)、医薬品化学の分野におけるフッ素原子は確かな存在感を放っている。

フッ素原子は水素原子に次いで小さな原子半径、高い電気陰性度、酸化反応に対する安定性、及び脂溶性という性質⁴を有している。よってフッ素、あるいはトリフルオロメチル基を有機化合物に導入した場合、その化学構造を大きく変えることなく、化合物の持っている性質を大きく変えることが期待できる。医薬品開発においては、その導入により酸化酵素に対する代謝安定性の向上、脂溶性向上による薬物吸収促進などを期待し導入されている。

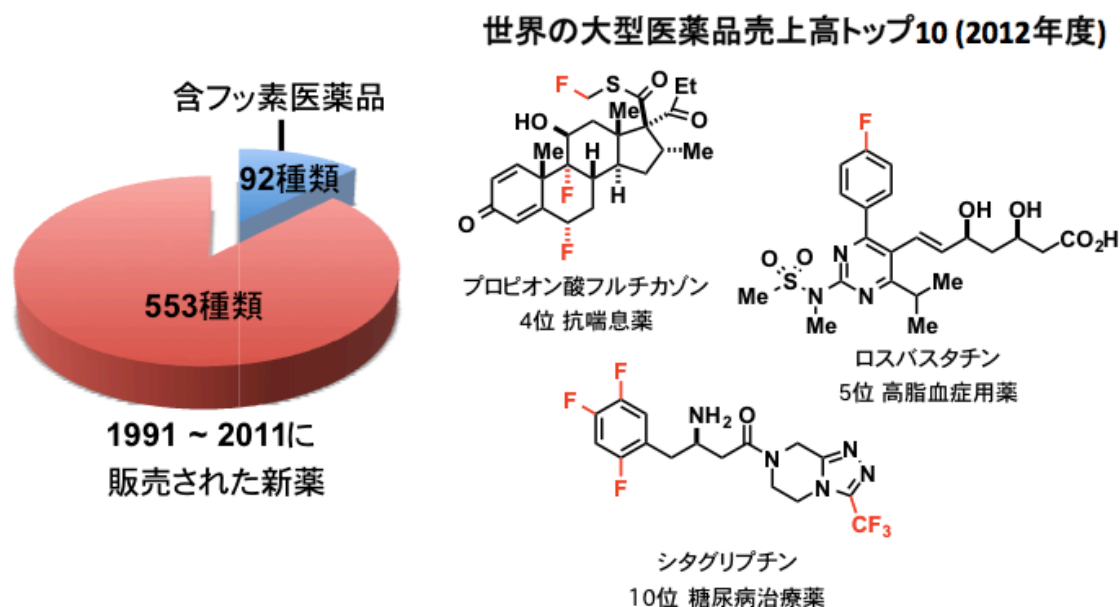


Figure 1

1-2 含フッ素医薬品の構造的特徴と医薬品開発を志向した反応開発

これまでに発売された含フッ素医薬品の構造的特徴を統計にとったデータ² (Figure 2)を見ると、芳香族環の sp^2 炭素上にフッ素基が置換した化合物が圧倒的に多い。次いで芳香族環の sp^2 炭素上にトリフルオロメチル基が置換した化合物が多い。こうした背景の基、近年では医薬品の構造に多く見いだされる重要な骨格の含窒素ヘテロ芳香族化合物に対する優れたトリフルオロメチル基の導入方法の開発が望まれている。

ATC 分類	含フッ素医薬 (2000年)	含フッ素医薬 (2000年)	Csp ²				Csp ³								エーテル				スルフィド		酸誘導体		アミン	
			Ar-		Het-		alkyl-						その他	ArO-		その他	S-		C(O)SCH ₂ F	NC(O)CF ₃	N-			
			F	CF ₃	F	CF ₃	CH ₂ F	CHF ₃	CF ₃	C ₂ F ₅	CF ₃	CF ₃		CF ₃	CF ₃		CF ₃	CF ₃				CF ₃	CH ₂ CF ₃	CHF ₃
			F	CF ₃	F	CF ₃	CH ₂ F	CHF ₃	CF ₃	C ₂ F ₅	CF ₃	CF ₃		CF ₃	CF ₃		CF ₃	CF ₃				CF ₃	CH ₂ CF ₃	CHF ₃
	246	66	173				64								13				2		3		5	
			113	41	14	5	5	1	3	1	46	6	2	1	3	4	5	1	1	2	1	2	2	3
A 消化官・代謝作用	14	7	6	7		1									1	2								
B 血液と造血器官	3	2	2	1																				
C 循環器系	20	5	14	4												1		1						1
D 皮膚科用薬	41	1	1					1			39										2			
G 泌尿生殖器系と性ホルモン	4	3		1							1	1				1								
H 全身ホルモン製剤	2	2		1					1															
J01 全身用抗菌薬	29	7	23		4		1				1				1				1				2	
J02 全身用抗真菌薬	6	3	4		2																			
J05 全身用抗ウイルス薬	8	5	2		2	1			1		1	1												
L01 抗悪性腫瘍薬	28	16	11	8	6					1	1	2										1		
L04 免疫抑制薬	2	1		2																				
M01 非ステロイド系抗炎症薬	14	1	6	7		1																		
N01 麻酔薬	8	0	1						1			1					5							
N02 鎮痛薬	1	0	1																					
N03 抗てんかん薬	3	2	3																					
N05 A 統合失調症治療薬	20	3	16	4																				
N05 B 抗不安薬	5	0	4																					1
N05 C 催眠薬	8	0	8																					1
N06 抗うつ薬	5	1	3	2																				
N07 その他の神経系薬	3	0	1				1							1										
P 抗寄生虫薬	3	0	1	2		1																		
R 呼吸器系	9	2	5	1			1				1				1									
S 感覚器	4	3		1		1					1	1												
V そのほか	6	2	1				2				1		2											

Figure 2 : ATC 分類別及び含フッ素官能基別含フッ素医薬品²

1-3 ヘテロ芳香環へのトリフルオロメチル基導入反応の現状

ヘテロ芳香環への直接的なトリフルオロメチル化反応 (CF_3 radical)

近年、Baran らはヘテロ芳香環へのトリフルオロメチル基の導入方法として、トリフルオロメタンサルフィネート、あるいは亜鉛ビスアルカンサルフィネートを用いた CF_3 ラジカルを活性種とするトリフルオロメチル基の導入反応⁵を報告した(Figure 3)。Baran らの反応は高い収率でヘテロ芳香環へのトリフルオロメチル基を導入可能な方法である一方で、ラジカル種の高い反応性故に位置選択的なトリフルオロメチル基の導入が難しいという問題点が存在した。

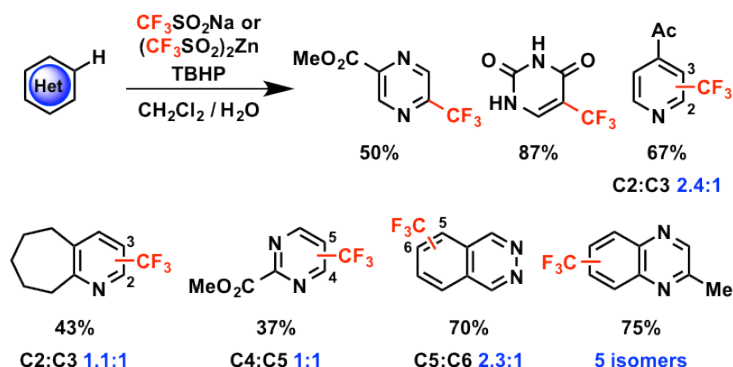


Figure 3

ヘテロ芳香環への位置選択的なトリフルオロメチル化反応 (CF_3 anion)

位置選択的なトリフルオロメチル化反応としては Makosza らの *N*-アルキル化体⁶を用いる方法、又は当研究室の *N*-オキシド誘導体⁷を用いる方法などが挙げられる(Figure 4)。これらの方法は反応基質を予め適切な誘導体へと変換する必要があるが、高収率かつ位置選択的にトリフルオロメチル基を導入可能である。

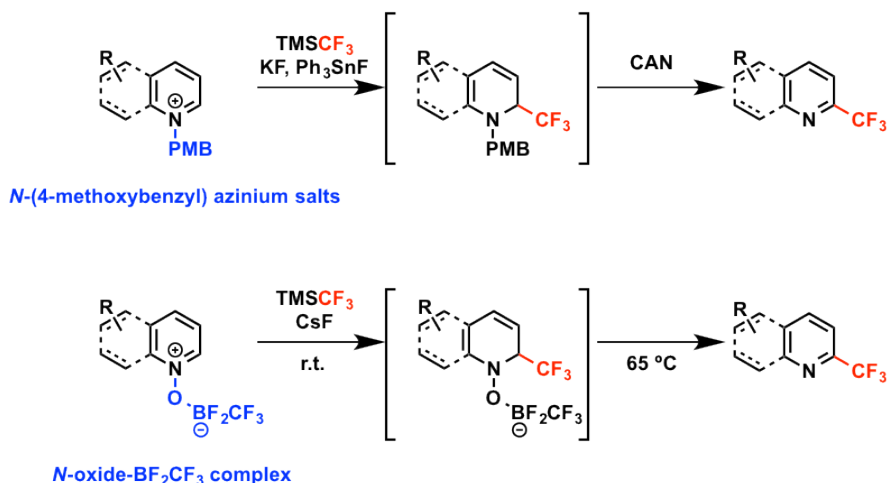


Figure 4

本論

第 2 章

6 員環ヘテロ芳香族化合物に対する直接的かつ位置選択的な トリフルオロメチル化反応の開発

2-1 背景、研究方針

トリフルオロメチル基の導入は有機化合物の物性を改良（極性・溶解性・代謝安定性など）できるので、医薬品の薬理活性を向上させる極めて有効な構造展開戦略である。医薬品開発においてトリフルオロメチル基の導入が重要となるのはリード化合物の最適化段階である。リード化合物の生物活性、ターゲットタンパク質への選択性を十分に上げるとともに、服薬しやすい医薬品を目指すべく物性の調整が行われる。医薬品開発のプロセスを考えれば、化合物の合成終盤にトリフルオロメチル基を導入可能な方法が必要とされているのが分かる。

しかしながら、序論でも述べたように既存のヘテロ芳香族化合物へのトリフルオロメチル基の導入反応は、トリフルオロメチルラジカル種の高い反応性を利用した方法、あるいは *N*-アルキル化または酸化によって求電子的に活性化を受けたヘテロ芳香族化合物(*N*-アルキル化体⁶、*N*-オキシド体⁷など)を用いて行われる方法である。前者は高収率である一方で位置選択性に乏しく、後者は高収率かつ位置選択的であるが基質を予め適切な誘導体へと変換する必要があり官能基許容性の制約が存在した。

そこで私はヘテロ芳香環に対して事前に酸化反応を行うことなく直接的かつ位置選択的なトリフルオロメチル化反応の開発を目指した(Figure 5)。

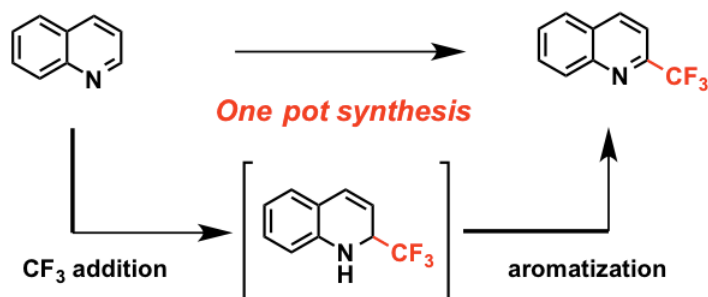


Figure 5

2-2 反応設計

ヘテロ芳香環とトリフルオロメチル化材である TMSCF_3 (Ruppert 試薬⁸⁾ の両方を活性化しうる反応材として、フッ化水素を想定した。このフッ化水素がヘテロ芳香環及び TMSCF_3 と環状遷移状態をとることで、位置選択的なトリフルオロメチル化反応が実現できるのではないかと考えた (Figure 6)。

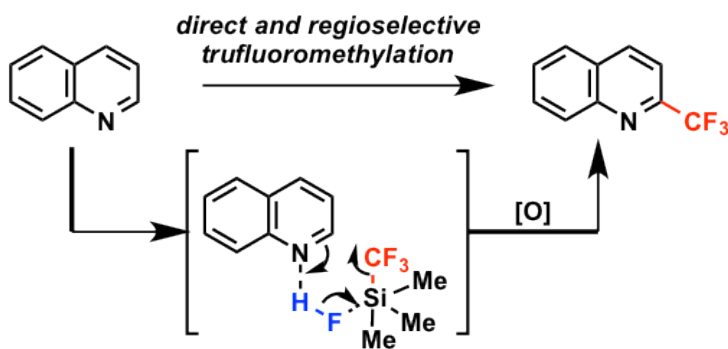


Figure 6

2-3 初期検討

まず初めに封かん中、キノリンに対しフッ素試薬存在下、その共役酸であるブレンステッド酸を検討した (Figure 7)。その結果、ブレンステッド酸としてトリフルオロ酢酸を用いた際に、少量ではあるが 2 位選択的なトリフルオロメチル化反応の進行が確認出来た。(*反応収率はキノリンに対するトリフルオロメチル基付加体のジヒドロキノリン TM1 と芳香族環化体 TM2 の合計収率にて算出。)

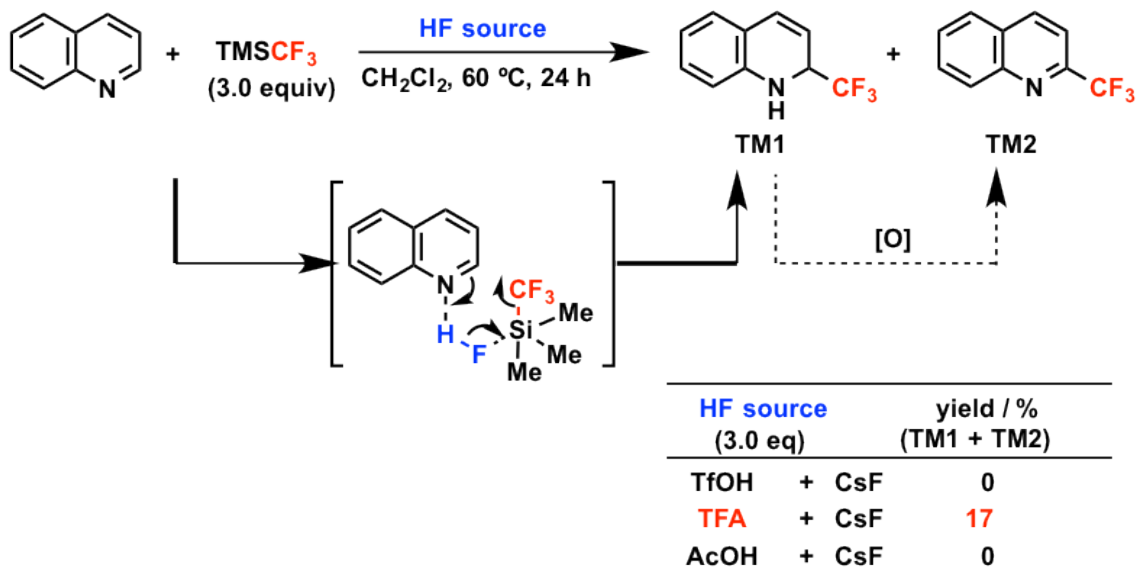


Figure 7

2-4 収率向上策（高配位ケイ素の化学）

更なる収率向上を目指し、高配位ケイ素の化学⁹に着目した。ケイ素は4から6配位状態をとることが出来る。その配位数が増加するにつれ、ケイ素のルイス酸性は増加し、配位置換基の求核性、転移性が大きくなるとされている(Figure 8)。

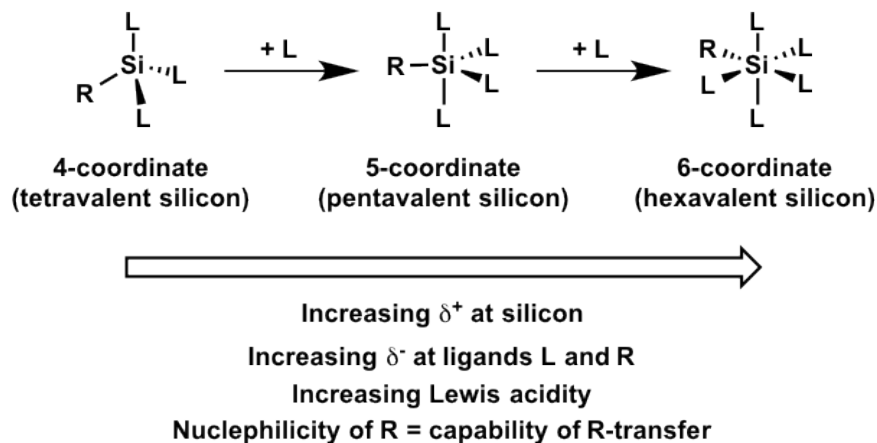


Figure 8

そこでトリフルオロメチル化剤である TMSCF_3 のケイ素に対するリガンドとして作用しうるルイス塩基を添加することで反応性の高い高配位ケイ素のトリフルオロメチル化剤(Figure 9)を系中で形成させることが出来るのではないかと考えた。

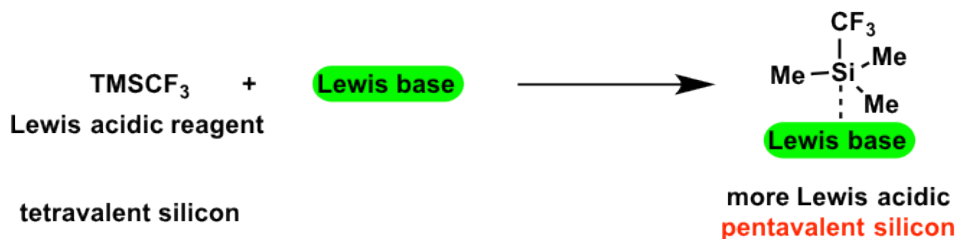


Figure 9

2-5 ルイス塩基の添加効果

小林らはアリルシランを用いたベンズアルデヒドへのアリル化反応¹⁰において DMF が極めて有効であることを報告した(**Figure 10**)。アルキルアミン、スルホキシド、ホスフィン、ホスフィンオキシドなどのルイス塩基を用いた際には反応は全く進行しなかった。その一方で DMF を添加剤として用いた際に良好な結果を与えた。本反応は DMF 添加により発生した反応性の高い高配位ケイ素を介して反応が進行していると考えられている。

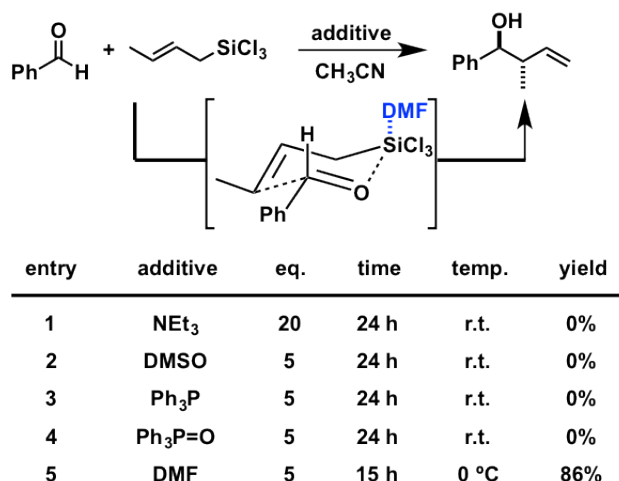


Figure 10

2-6 DMF の添加実験

小林らの報告を参考に反応性の高い高配位ケイ素のトリフルオロメチル化剤の発生を期待して DMF の添加実験を行った。その結果、興味深いことに溶媒として DMF を用いた際には反応は全く進行しなかった。しかしながら各種溶媒に DMF を添加した多くの場合において収率の向上が確認された(**Figure 11**)。

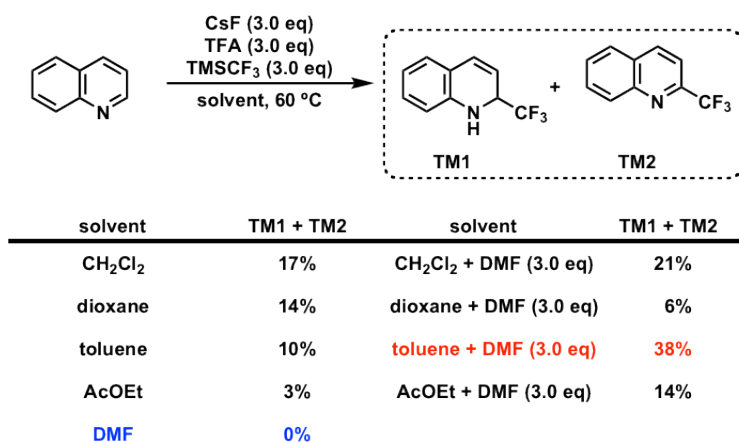


Figure 11

2-7 フッ素試薬と溶媒の組み合わせについての検討

続いてフッ素試薬と溶媒の組み合わせについて検討を行った(Figure 12)。高収率の 4 条件(25%以上)を抽出し、次の条件検討の候補とすることにした。

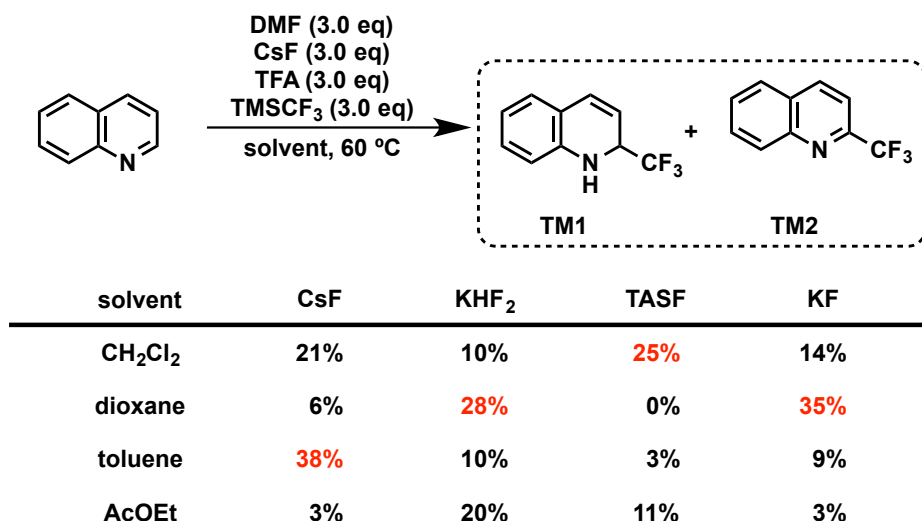


Figure 12

2-8 反応温度の検討

これまでに良かった 4 条件に対して反応温度の検討を行った(Figure 13)。その結果、フッ素試薬でフッ化水素酸カリウム、溶媒でジオキサン、室温条件(25℃)において最も良い結果を与えた。温度検討の結果を見ると、反応温度が低いほど収率が高い傾向にある。本温度検討により得られた傾向は、活性種であるフッ化水素の温度に依存した溶媒への溶解度に起因しているのではないかと推定している。

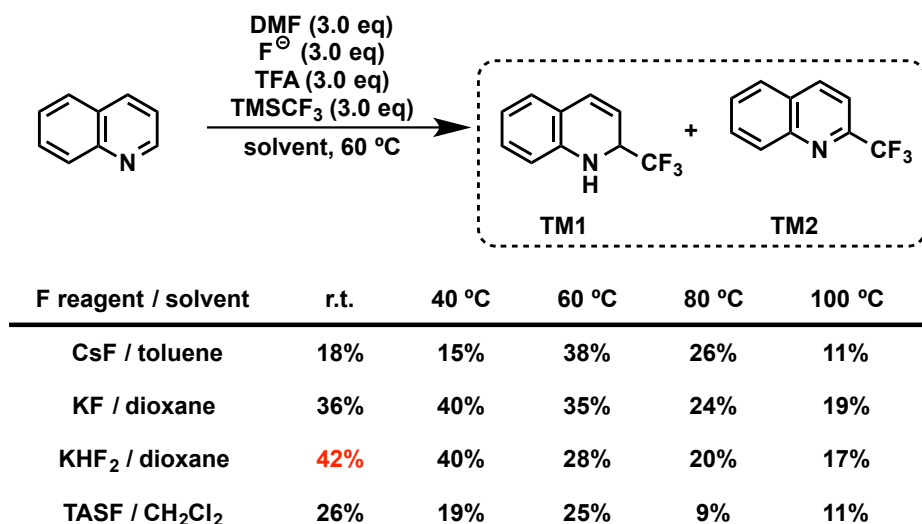


Figure 13

2-9 試薬の追加実験

更なる収率の向上を目指すべく試薬の添加実験を行なった。反応開始 24 時間後の粗生成物では、原料が 44%、ジヒドロキノリン体が 37%、そしてトリフルオロメチルキノリンが 5%であり目立った副生成物もなく綺麗だった(**Figure 14**)。

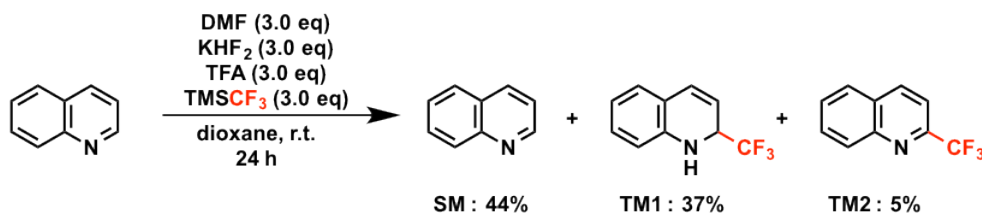


Figure 14

そこで試薬が失活している可能性を考え、原料を完全に消失させることを目的に 24 時間後の反応液に新たに試薬を添加し追加で 24 時間反応を行った(**Figure 15**)。

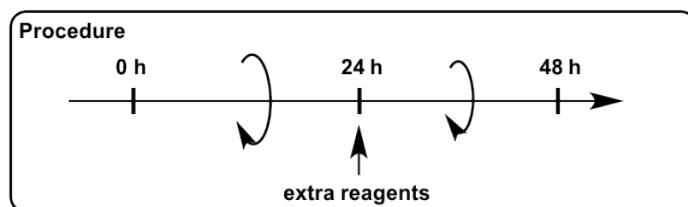


Figure 15

その結果、新たに試薬を添加したいずれの条件(**Figure16 : entry1-10**)でも大きく収率を向上させることが出来なかった。TMSCF₃を増量した場合(**Figure16 : entry9,10**)に、少しではあるが本検討の中で最も収率を向上させる結果が得られたので **entry10** の条件を基に次の条件検討を行うこととした。

	extra reagents (3.0 eq)	time	yield (TM1+TM2)
1	KHF ₂ , TFA, DMF, TMSCF ₃ , dioxane	48 h	59%
2	KHF ₂ , TFA, DMF, TMSCF ₃ , dioxane	48 h	55%
3	KHF ₂ , TFA, DMF, TMSCF ₃ , dioxane	48 h	48%
4	KHF ₂ , TFA, DMF, TMSCF ₃ , dioxane	48 h	56%
5	KHF ₂ , TFA, DMF, TMSCF ₃ , dioxane	48 h	52%
6	KHF ₂ , TFA, DMF, TMSCF ₃ , dioxane	48 h	54%
7	KHF ₂ , TFA, DMF, TMSCF ₃ , dioxane	48 h	49%
8	KHF ₂ , TFA, DMF, TMSCF ₃ , dioxane	48 h	50%
9	KHF ₂ , TFA, DMF, TMSCF ₃ , dioxane	48 h	61%
10*	KHF ₂ , TFA, DMF, TMSCF ₃ , dioxane	48 h	63%

*) TMSCF₃(3.0 eq) was added at 0 h.

Figure 16

2-10 ルイス塩基の検討

最適化を行った本反応条件に対して、ケイ素に対するルイス塩基を DMF の他にも検討した(**Figure 17**)。検討したルイス塩基は、アミド、*N*-オキシド、スルホキシド、エステル、ホスフィンオキシドなどである。その結果、アミド系の添加剤では概ね良好な結果を与えることが分かった。中でもルイス塩基性の高い添加剤であるウレア構造を有する DMPU を用いた際に収率が高かった。また DMPU は他のルイス塩基を用いた際よりも、速やかに最高収率に到達した。よって DMPU を添加剤として用いた反応条件を、基質一般性試験を行う最適条件とした。

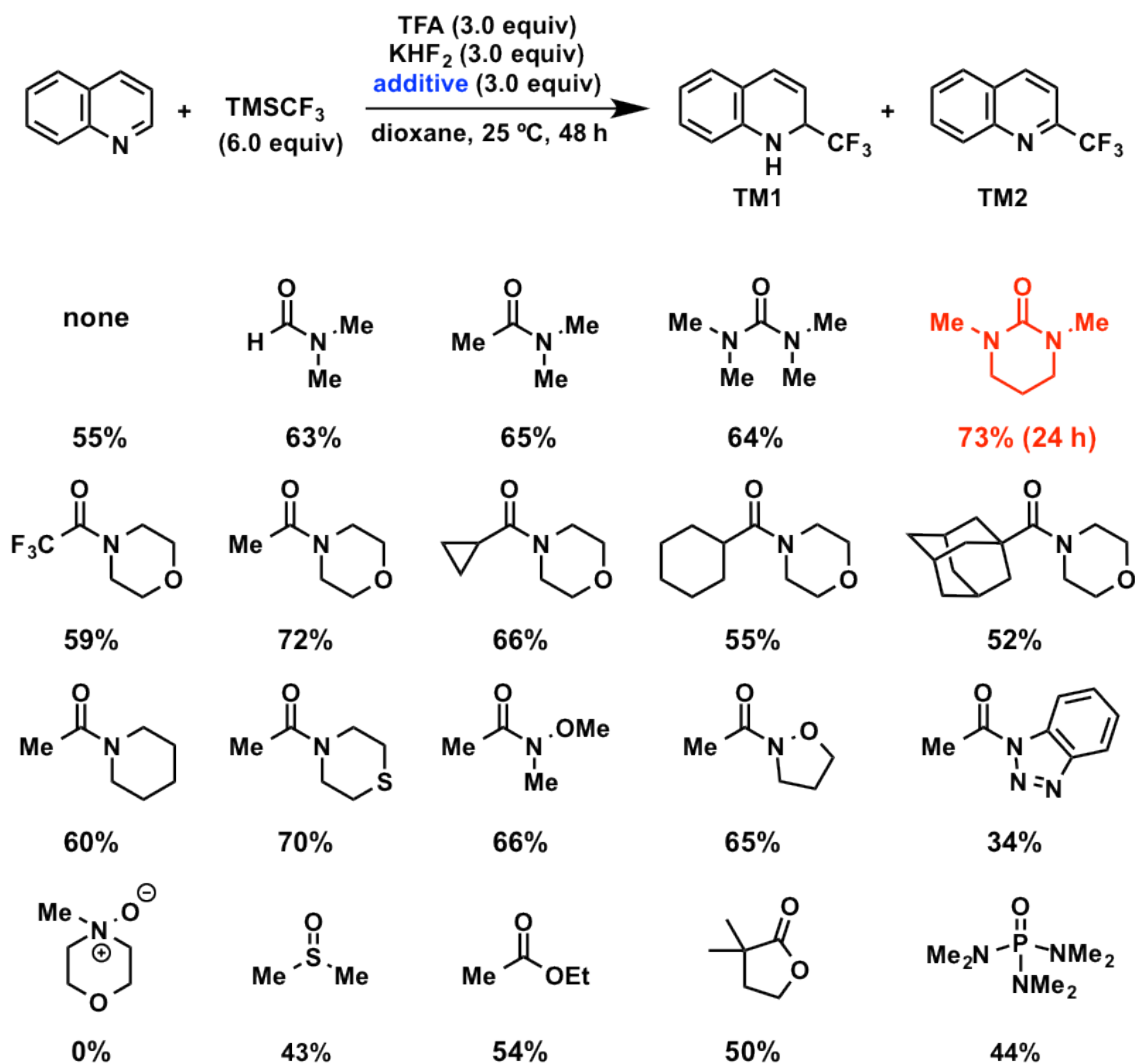


Figure 17

2-11 ルイス塩基の検討結果の考察

ルイス塩基の効果を確認するべく、DMPU 条件の反応時間 24 h におけるルイス塩基と収率の関係を調べた (Figure 18)。その結果、ルイス塩基性の高い添加剤を用いた際に収率が高い傾向にあることが分かった。高配位ケイ素化学⁹では、リガンドの電子供与性効果は配位しているケイ素の電子密度を向上させるのではなく配位置換基へと伝搬し、配位置換基の求核性、転移性を向上させる性質がある。ルイス塩基性の高い添加剤を用いた際に収率が向上する結果は、高配位ケイ素の化学における反応性と一致する。よって本反応はルイス塩基がケイ素に対するリガンドとして働き生じた 6 配位ケイ素の活性中間体を経て、進行しているのではないかと推定している。生成したジヒドロキノリンは酸化剤であるヨードベンゼンジアセートで、ワンポッド中容易にトリフルオロメチルキノリンへと酸化できた (Figure 18)。

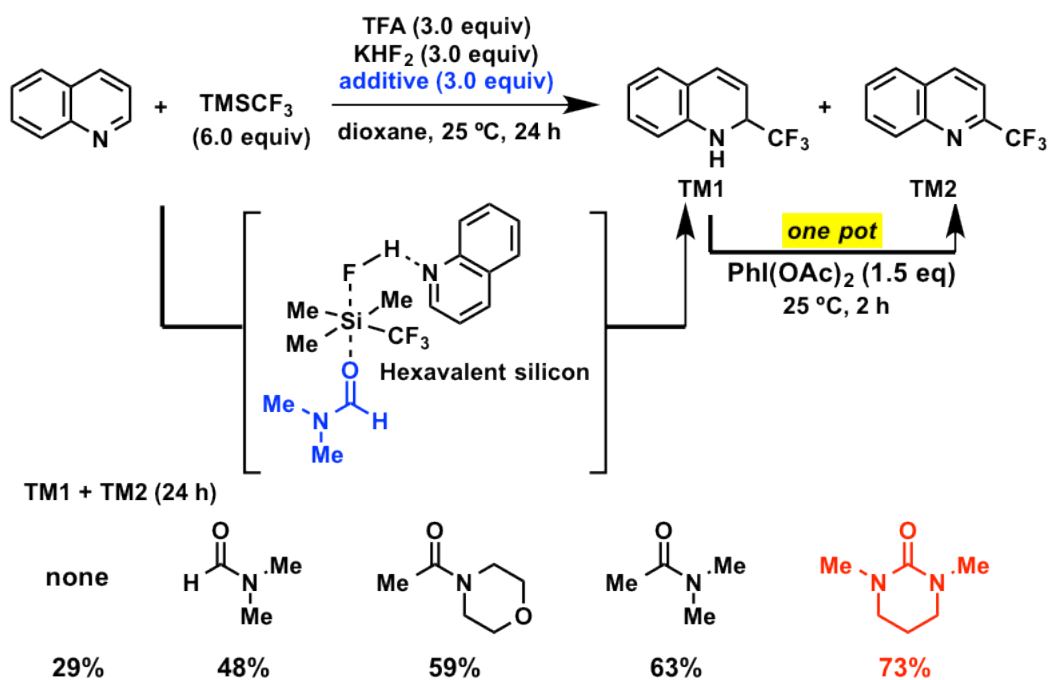


Figure 18

[Air bubbling 実験]

ジヒドロキノリンは空気酸化で容易にトリフルオロメチルキノリンへと酸化されることが報告¹¹されている。そこで反応開始直後より Air bubbling 条件に伏す事で、反応中に生じたジヒドロキノリン体を逐次トリフルオロメチルキノリンへと酸化できないかと考えた。その結果、反応は全く進まなかった。Air bubbling によりフッ化水素が溶媒より追い出されたためだと推定している。

2-12 基質一般性①

反応点である C2 位に隣接する C3 位にメチル基が置換したキノリン、及びフッ化水素を補足するのに重要である窒素原子 N に隣接する C8 位にメチル基が置換したキノリンでもトリフルオロメチル化反応が進行した(**Figure 19**)。また多重結合を有するアルケン、アルキン、電子供与基、電子求引基を持つキノリン、またハロゲン基を有するキノリンでもトリフルオロメチル化反応が進行した(**Figure 19**)。

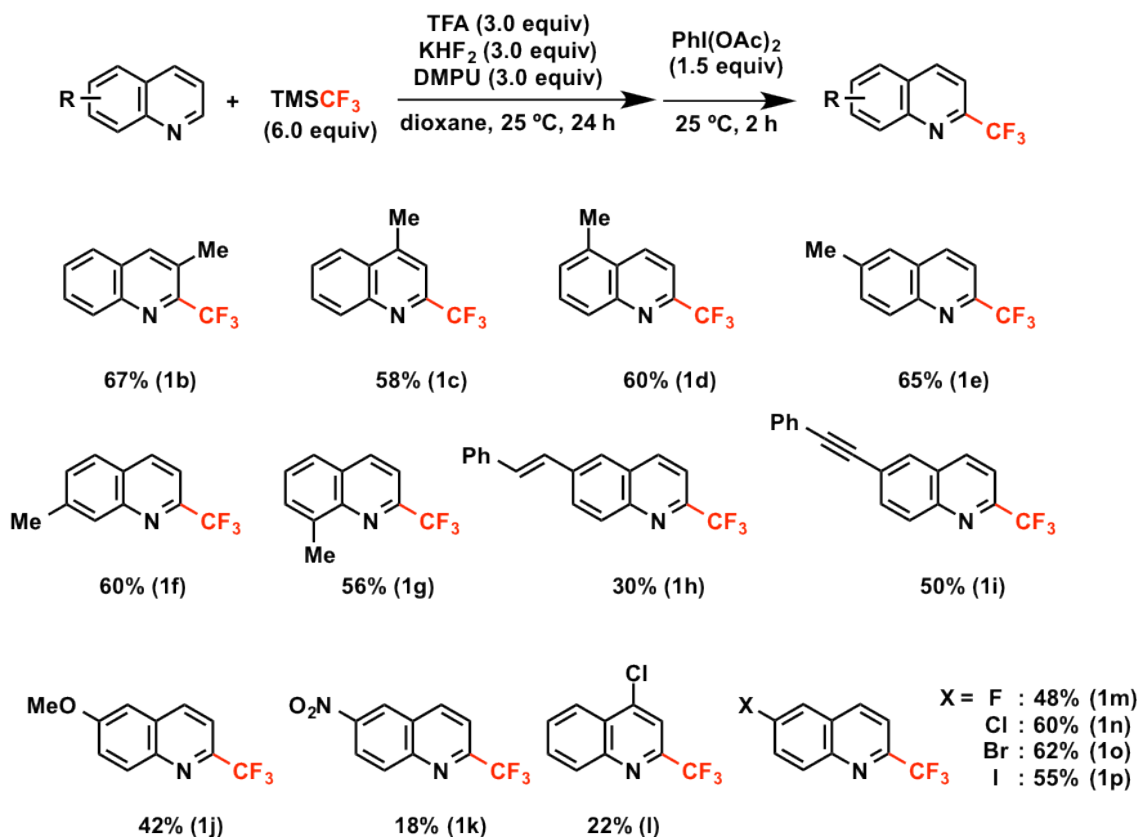


Figure 19

[電子供与基、電子求引基を有するキノリン誘導体の収率の考察]

窒素原子 N の塩基性に関与の大きい 4-メチルキノリンと 4-クロロキノリンを比較した。その結果、電子供与性置換基のメチル基を有する場合に収率が高い結果が得られたため、窒素原子 N の塩基性が重要であると考えている。つまりフッ化水素を捕捉する能力の高さと収率が相関しているのではないかと推察している。電子不足な基質に対して有利な既存のトリフルオロメチル化反応^{6,7}と比較して、電子豊富な基質に対して有利な結果を与える本反応は大変興味深い。(*C6 位に置換したメトキシ基は窒素に対して、電子供与基ではなく電子求引基として働き、収率が低いものと見られる。)

2-13 基質一般性②

通常塩基性条件下では CF_3 アニオンの付加を受けるアルデヒド¹²、ケトン¹²、エステル¹³、アミド基¹⁴を有するキノリンなどに対してトリフルオロメチル化の検討を行った (Figure 20)。その結果、C2 位選択的な反応が進行した。また既存のトリフルオロメチル化反応では合成の難しいカルボキシル基を有するキノリンに対してもトリフルオロメチル化反応が進行した (Figure 20)。

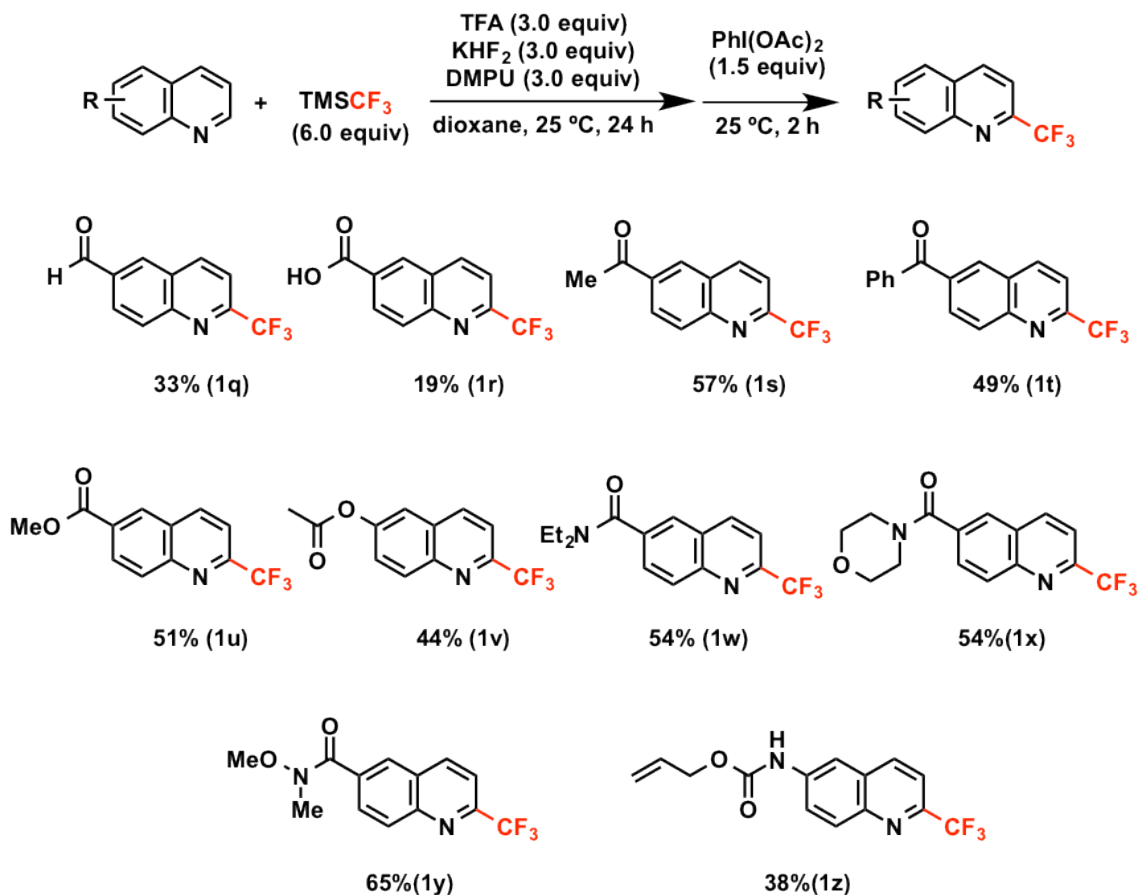


Figure 20

[選択性の考察]

求核付加を受けやすい置換基を持ちながらも、キノリン C2 位選択的に反応が進行する理由は、フッ化水素の捕捉能力がより高いキノリン環の窒素原子 N の存在だと考えている (Figure 21)。フッ化水素を捕捉した窒素原子 N を介したトリフルオロメチル化反応が進行していると考えている。

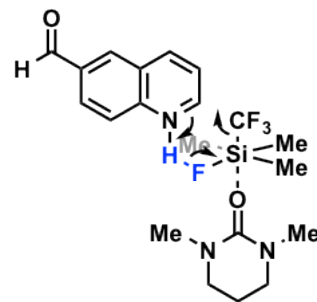


Figure 21

2-14 基質一般性③

キノリン以外のヘテロ芳香族化合物についても検討を行った(**Figure 22**)。その結果、キノキサリン、キナゾリンではトリフルオロメチル化反応が進行しなかったものの、1,5-ナフチリジン、ベンゾキノリン、フェナントロリン、ピリジン誘導体でトリフルオロメチル化反応が進行した。

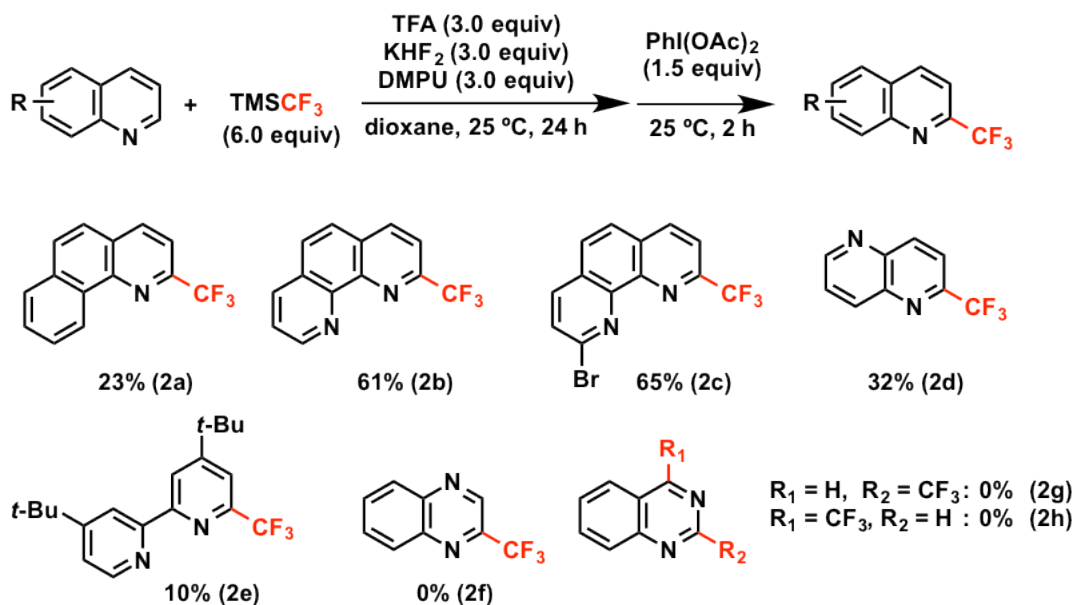


Figure 22

[ヘテロ芳香環の反応性についての考察]

① フェナントロリンとピリジン誘導体(dtbpy)

この2つの基質における反応性の違いはトリフルオロメチル基付加後の芳香族性であると考えられる。同様の反応性の違いはチチバミン反応¹⁵でも見られる。チチバミン反応はピリジン骨格のC2位にアミノ基を導入する反応であるが、キノリンでは室温条件でアミノ化可能なのに対して、ピリジンでは100°Cを超える温度が必要である。

② ベンゾキノリンとフェナントロリン

本反応ではフッ化水素を捕捉する窒素原子Nの存在が重要であると考えている。この2つの基質を比較した時、フェナントロリンでは塩基部位である窒素を2つ有するのに対して、ベンゾキノリンでは1つしか有していない。またベンゾキノリンでは窒素の孤立電子対が水素に置き換わっているため、窒素周りの立体が混んでおり、フッ化水素を捕捉しにくくなっていると考えている(**Figure 23**)。

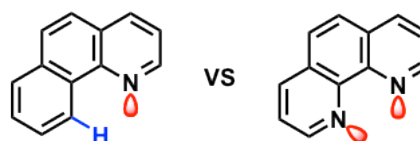


Figure 23

2-15 基質一般性④

パーフルオロアルキル化反応及び、抗マラリア薬のキニーネに対するトリフルオロメチル化反応を検討した(**Figure 24**)。その結果、ペンタフルオロエチル化、ヘプタフルオロプロピル化において 80%を超える収率にて反応が進行した。またキニーネでは収率 24%で反応が進行した。

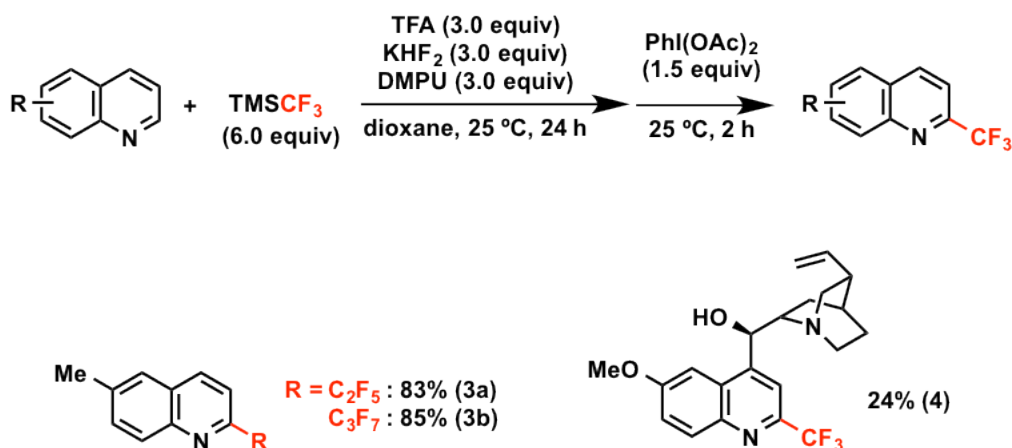


Figure 24

[パーフルオロアルキル化反応についての考察]

トリフルオロメチル化と比較してパーフルオロアルキル化では収率が高い傾向にある。本傾向は、高配位ケイ素の発生の一助と想定している。つまりパーフルオロアルキル化剤ではトリフルオロメチル基より電子求引性のフルオロアルキル基を有するため、ケイ素中心のルイス酸性が高くリガンドであるルイス塩基を受け入れやすく、反応性の高い高配位ケイ素が発生しやすいのではないかと考えている。

[キニーネの反応性についての考察]

6-メトキシキノリン体の収率(42%)と比較して、同じく 6 位にメトキシ基を有するキニーネ体では収率(24%)が低い。この収率の差は、キノリンよりも塩基性の高いキヌクリジン骨格の存在だと推定している(**Figure 25**)。酸の当量コントロールなどでキヌクリジンのルイス塩基性を抑えることが出来れば、収率向上を狙える可能性がある。

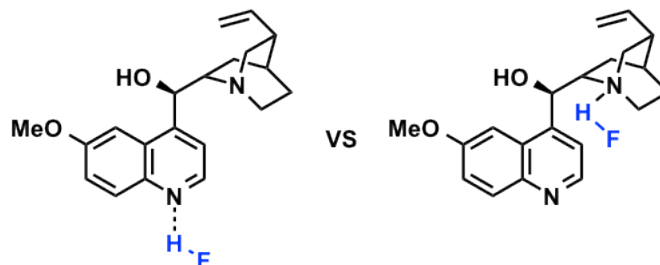


Figure 25

2-16 本手法のインパクト (late-stage trifluoromethylation)

当研究室で開発した N - OBF_2CF_3 コンプレックス誘導体に対するトリフルオロメチル化反応^{6b}では、誘導体化したキニーネに対して 75% でトリフルオロメチル化体を得ることが可能である。しかしながら、 N - OBF_2CF_3 コンプレックス体の合成には、キニーネに対して窒素原子 N に対する酸化反応を行いジオキシド体へと変換した後、3 級アミノオキシドの選択的還元、そして N - OBF_2CF_3 コンプレックスへの誘導化という 3 工程の事前官能基化が必要であった。つまり従来の方法ではキニーネのトリフルオロメチル化体を獲得するにあたって、キニーネに対して 5 工程の変換反応が必要であった。私が今回開発した方法では、キニーネに対して 2 工程、ワンポット中でトリフルオロメチル基を導入可能であり、工程数、及び原子効率の点で向上している (Figure 26)。

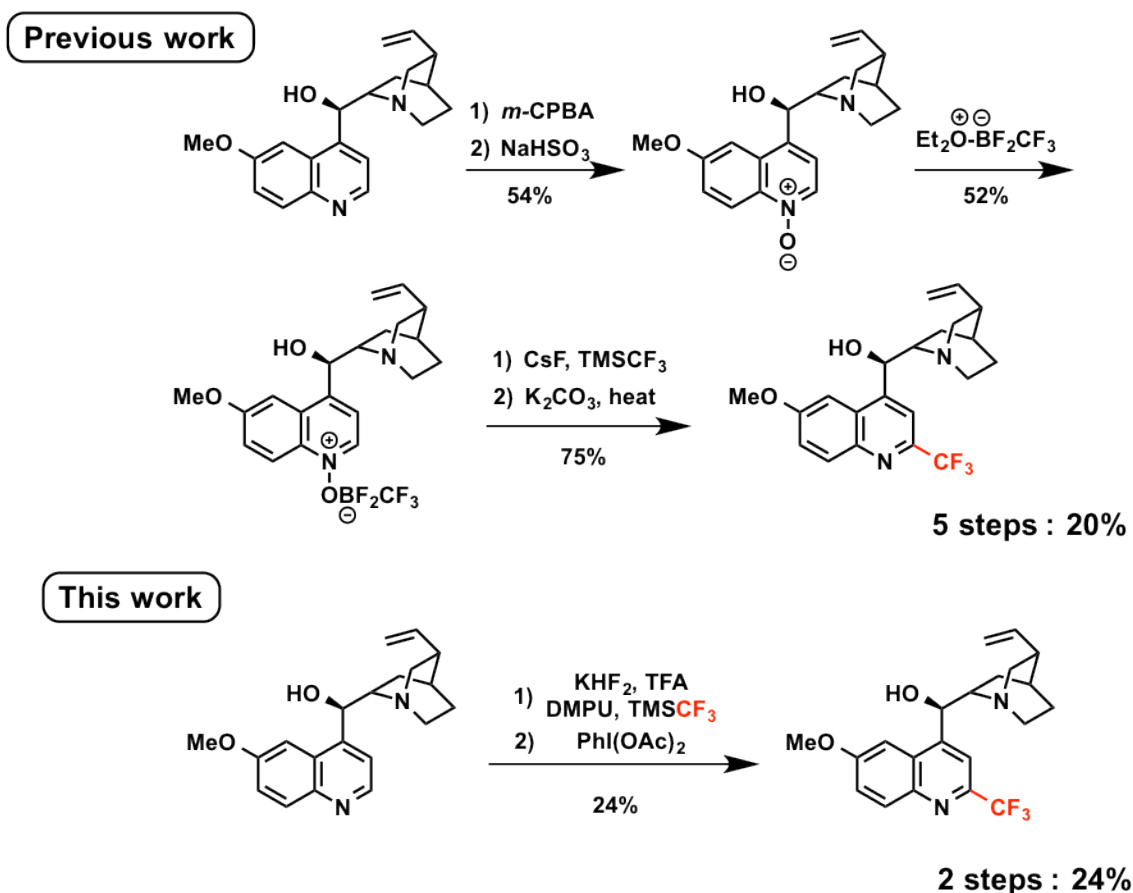


Figure 26

2-17 小活

トリフルオロメチル基は生物活性物質への導入により代謝安定性の向上をはじめとした様々な薬効向上が期待されている置換基である。そこで医薬品の構造に多く見いだされる重要な骨格である含窒素ヘテロ芳香族化合物に対し、合成終盤でトリフルオロメチル基を導入可能な方法の開発が求められていた。

本課題に対し、私は事前に含窒素ヘテロ芳香族化合物に対して修飾反応を行うことなく、直接的かつ位置選択的にトリフルオロメチル基を導入できる反応の開発を目指し研究に着手した。

その結果、キノリンに対してフッ化水素源を用いることで直接的かつ位置選択的なトリフルオロメチル化反応が進行することを見いだした。更に高配位ケイ素の化学に着目することで添加剤としてDMPUを見だし、収率を向上させることが出来た(**Figure 27**)。

開発した本反応系は含窒素ヘテロ芳香族化合物に対して直接的かつ位置選択的にトリフルオロメチル化反応が進行する。そして高い官能基許容性から化合物の合成終盤でも適用できる可能性があり、メディシナルケミストリーの観点からも意義深いものと考えている(**Figure 27**)。

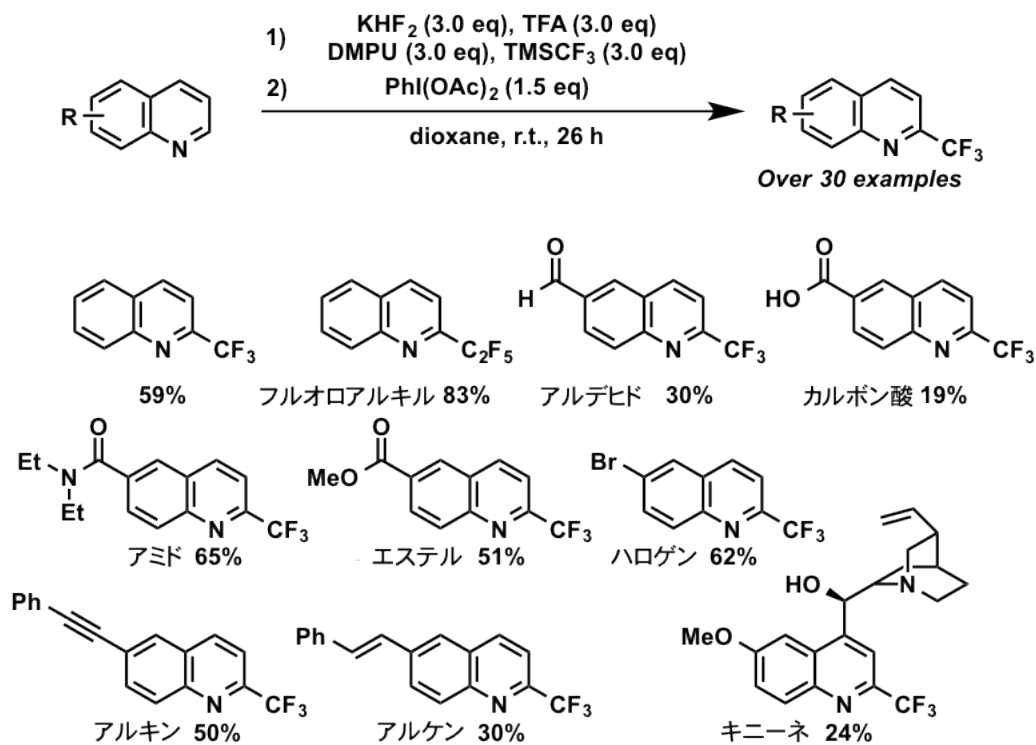


Figure 27

第 3 章

開発したトリフルオロメチル化反応を用いた 生物活性物質へのトリフルオロメチル基の導入

3-1 背景、研究方針

医薬品開発において、フッ素原子の導入はその最適化の段階で重要となる。第 1 章、第 2 章でも前述したが、フッ素原子はその特異な性質(小さな原子半径、高い電気陰性度、酸化反応に対する安定性、脂溶性)から、生物活性、及び薬物動態の改善を狙いリード化合物の最適化段階で好んで導入を検討される。

第 2 章では、化合物の合成終盤にも適用できうるヘテロ芳香環へのトリフルオロメチル化反応の開発を行った。第 3 章では、私の開発したトリフルオロメチル化反応を実際に用いて当研究室で開発中の生物活性物質に対するトリフルオロメチル基導入を試みた(Figure 28)。

今回トリフルオロメチル基の導入対象とした二つの生物活性物質は、それぞれ我々の研究室で開発中の DOCK180 阻害剤と、A β (アミロイドベータ)凝集阻害剤である。それぞれ DOCK180 阻害剤は、がん化した細胞に広く発現する DOCK180 を標的とした分子標的薬であり、がん化した細胞の浸潤能力を阻害する。また A β 凝集阻害剤は、アルツハイマー病の病理学知見の一つとして脳内に生成する老人斑が挙げられるが、その老人斑生成の原因となる A β の凝集過程を阻害する。

Introduction of trifluoromethyl group to bioactive compounds

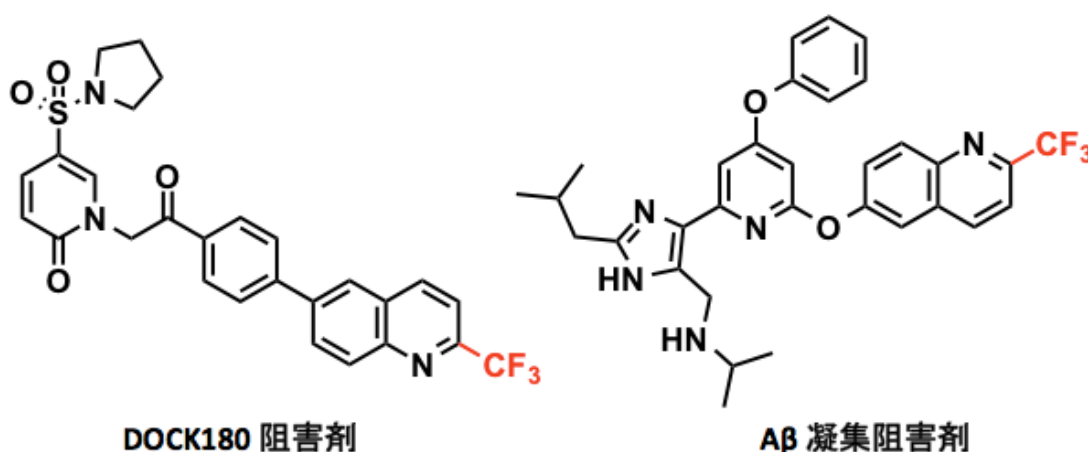


Figure 28

DOCK180 阻害剤へのトリフルオロメチル基導入

3-2 DOCK180とは

がんは日本人の死因の第1位であり、年間に約60万人ががんと告知され、3人に1人はがんで死亡している¹⁶。一般的ながん細胞の恐ろしい点は、増殖し続ける能力を持っている点である。目覚ましい医療の発展に伴い、細胞に特異的な細胞特性(細胞運動や浸潤・転移)に関与する様々な分子¹⁷が発見され、その規定分子に対する分子標的薬が登場している。DOCK180 は非免疫細胞に広く発現するRac活性化因子であり、多くのがんにおいてその発現が悪性度と相関¹⁸することが知られている。

3-3 DOCK180 を介したがん化した細胞の浸潤メカニズム¹⁹(Figure 29)

DOCK180 は Elmo と結合した際にのみ、Rac1 を活性化する能力²⁰を持つ。Elmo と結合した DOCK180 は、Rac1 に対してその親和性が向上し、この複合体が GDP→GTP への変換における重要な中間体¹⁷となる。通常細胞質中に存在している Elmo+DOCK180 複合体は、刺激に応答して RhoG が活性化されると細胞膜へとリクルートされる²¹。その結果、細胞膜上に存在する Rac1 を活性化し、細胞膜上のラップリングなどアクチン細胞骨格の再構築を引き起こす²²。このラップリングによりがん化した細胞は浸潤する。

私は本学修士課程において DOCK180 阻害剤の開発研究²³に取り組んだ。次の項にて、DOCK180 阻害剤の構造活性相関研究について簡単に紹介する。

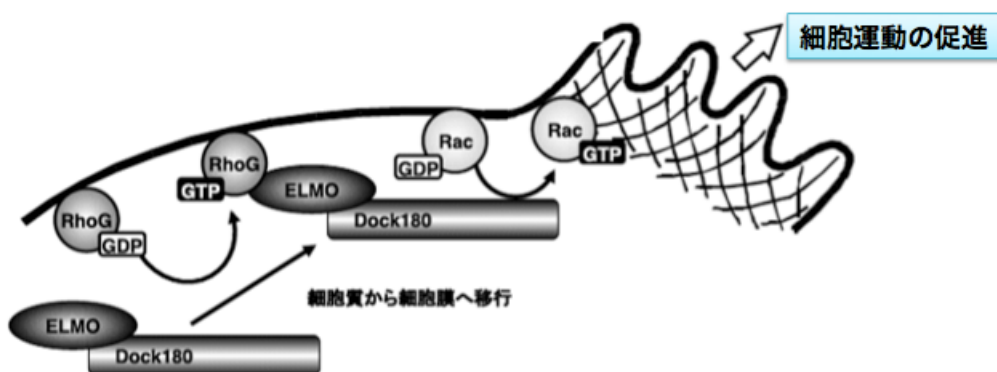


Figure 29 : DOCK180 を介したがん細胞の浸潤メカニズム¹⁹

3-4 DOCK180 阻害剤の構造活性相関研究

本学修士課程において DOCK180 阻害剤の開発研究²³に取り組んだ。以下、実施した構造活性相関研究について簡単に紹介する。

(I) 初期スクリーニングより見つかった T-070444 は、DOCK180 に対して効果的な阻害活性を有するものの、類縁の DOCK2 に対する阻害活性で有為差を示せなかった。DOCK2 は免疫系特異的に発現し、免疫細胞の遊走・活性化を担っており、T070444 は DOCK2 阻害による免疫力低下が懸念された。そこで T-070444 に対して構造活性相関を行った。その結果、ベンジルピロール部位は二つの連続した芳香環があれば阻害活性が発現し、またベンジル位のメチレンは不要でピロール環である必要性もないことが分かった(Figure 30)。

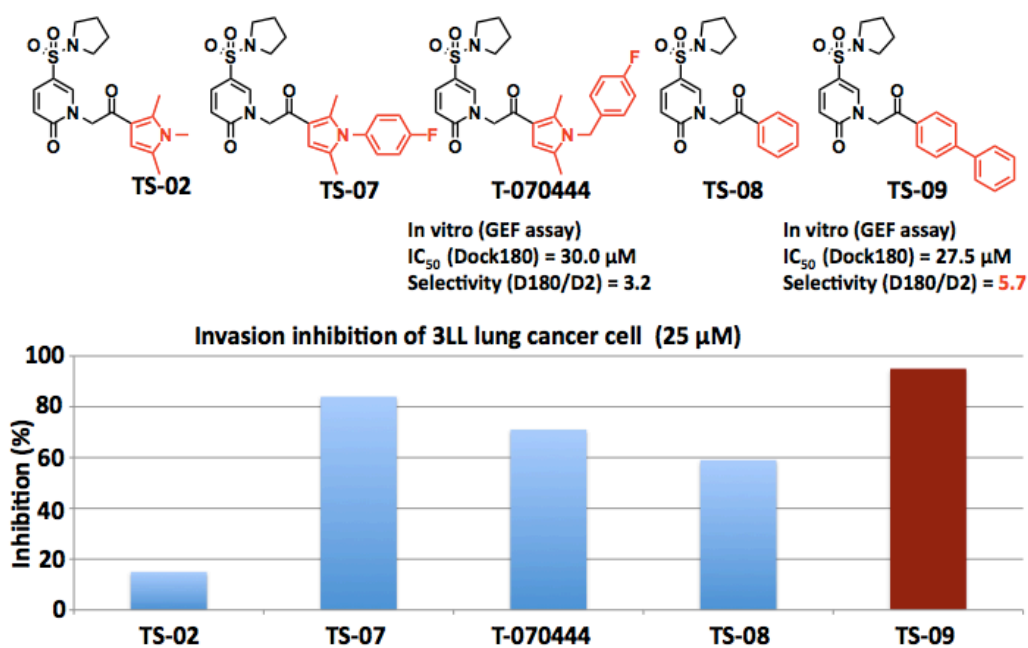


Figure 30

(II) ビフェニル構造が DOCK180 阻害剤の活性に大きな影響を与えうると考え、ビフェニル部位の誘導体化を行った。その結果、ビフェニルの深さを考慮した 2 ナフチル誘導体、電子的修飾を行ったメタトリフルオロメチル誘導体、ビフェニルのねじれ及び電子的修飾を行った誘導体にて IC_{50} の向上と高い細胞浸潤阻害活性を獲得していた(Figure 31)。これらの誘導体の結果より、ビフェニルのメタ、パラ方向に対応する DOCK180 活性ポケットとの相互作用部位は、脂溶性、かつ電子豊富な部位であると推定した。

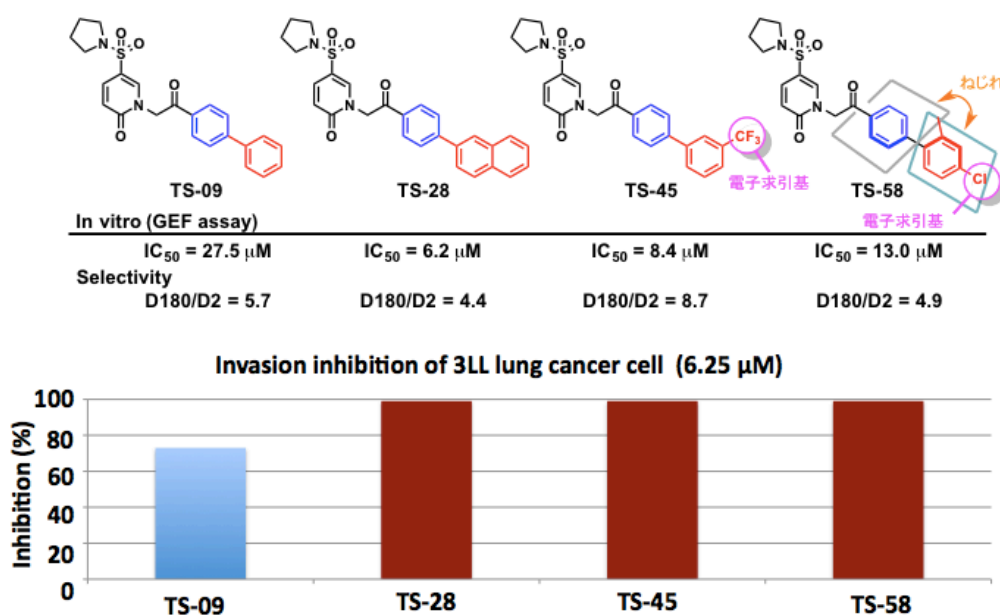


Figure 31

3-5 キノリン誘導体

構造活性相関より得られた知見より、DOCK180 阻害剤とその活性ポケットとの相互作用領域は、脂溶性かつ電子豊富な部位であると想定している。そこで脂溶性かつ電子不足な芳香環という二つの特徴を同時に満たす新たな骨格としてキノリン誘導体を合成した(**Figure 32**)。その結果、キノリン誘導体ではナフチル誘導体と比較して若干の活性の減弱が確認された。この活性の減弱は窒素原子 N の存在により水との親和性が向上し脂溶性が減少した結果、脂溶性活性ポケットとの相互作用が弱くなったためであると推定した。

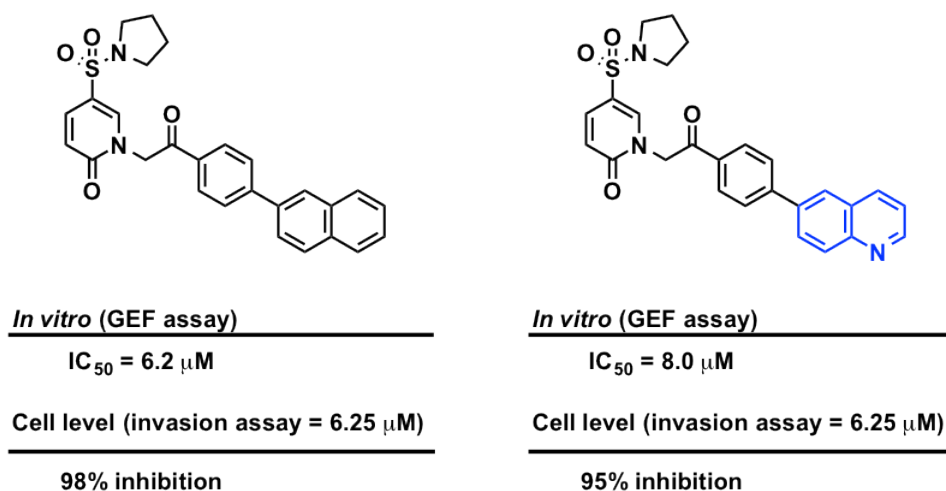


Figure 32

3-6 キノリン誘導体に対するトリフルオロメチル化反応の適用

(I) 電子求引基かつ脂溶性置換基であるトリフルオロメチル基をキノリン骨格に導入することで、窒素原子 N の塩基性の減少による水溶性の緩和、及び脂溶性向上による DOCK180 活性ポケットとの相互作用向上を期待した。そこでキノリン誘導体に対し開発したトリフルオロメチル化反応を実施した。その結果、収率 14%でトリフルオロメチル化体を獲得できた(Figure 33)。

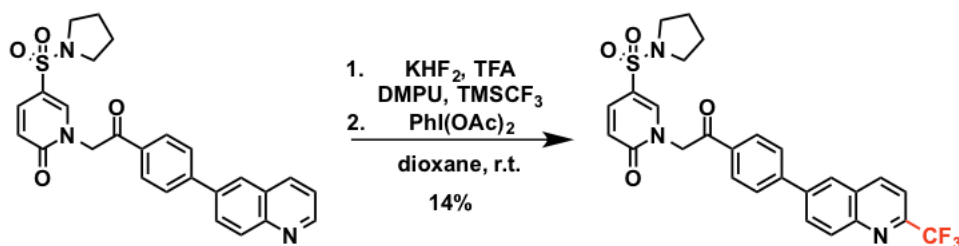


Figure 33

(II) 得られたトリフルオロメチル化体は、キノリン誘導体と比較してがん化した細胞の浸潤阻害活性を損なうことなく、*In vitro* GEF assay における IC_{50} が向上していた。トリフルオロメチル基の導入により、脂溶性かつ電子豊富な部位である DOCK180 活性ポケットと、その阻害剤の相互作用が高まった結果だと推察している(Figure 34)。

<u><i>In vitro</i> (GEF assay)</u>	<u><i>In vitro</i> (GEF assay)</u>
$\text{IC}_{50} = 8.0 \mu\text{M}$	$\text{IC}_{50} = 4.6 \mu\text{M}$
<u>Cell level (invasion assay = $6.25 \mu\text{M}$)</u>	<u>Cell level (invasion assay = $6.25 \mu\text{M}$)</u>
95% inhibition	98% inhibition

Figure 34

A β 凝集阻害剤へのトリフルオロメチル基導入

3-7 アルツハイマー病とアミロイド仮説

アルツハイマー病は認知症患者の半数以上を占める疾患で、高齢化が進む現代社会ではその克服が大きな課題である。アルツハイマー病の発症で最も有力な説であるアミロイド仮説²⁴では、A β の凝集、蓄積がアルツハイマー病発症の引き金に繋がると考えられている。現状では有効な医薬品が少ないため、その開発が強く望まれている。

3-8 アルツハイマー病に向けた治療戦略

アルツハイマー病の病理学所見の一つとして、脳内に老人斑が観察される。老人斑はAPP(amyloid beta protein precursor)が β セクレターゼや γ セクレターゼによって切り出され、生じたA β が細胞外に凝集し蓄積することで生成される²⁵(Figure 35)。この過程で生じる凝集A β は神経毒性を示す。そこで老人斑の生成を抑える治療戦略、例えばA β の凝集過程を標的とする阻害剤の開発が強力である。我々の研究室では、アルツハイマー病治療に向けたA β の凝集過程を標的とする低分子凝集阻害剤の開発を行っている。

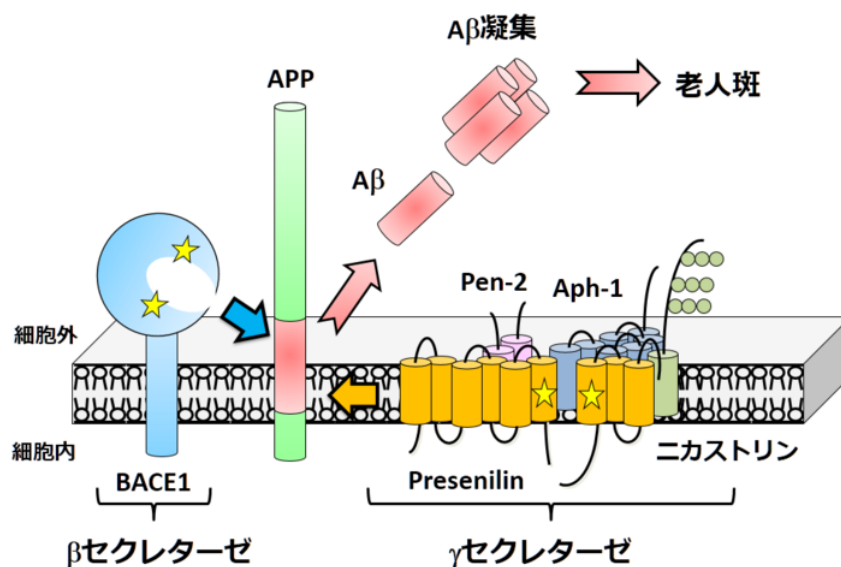


Figure 35：老人斑の生成メカニズム²⁵

3-9 開発中の A β 凝集阻害剤の開発の軌跡

A β の 16-20 位に相当するペプチドフラグメント、KLVFF は弱いながら全長 A β に対する凝集阻害活性を有する²⁶。我々の研究室では本ペプチドを環状化した *cyclo*-D-[KLVFF] が鎖状 KLVFF と比較して強い阻害活性を有することを見いだした²⁷。そして分子モデリングや構造活性相関により、環状 KLVFF 体の側鎖置換基 (Leu、Val、Phe、Phe) の空間配置が活性発現に強く寄与していることが明らかとなった。そこで *cyclo*-D-[KLVFF] より抽出した 4 つのファーマコフォアに基づき、新たに設計されたのが低分子凝集阻害剤の RK594 である (Figure 36)。

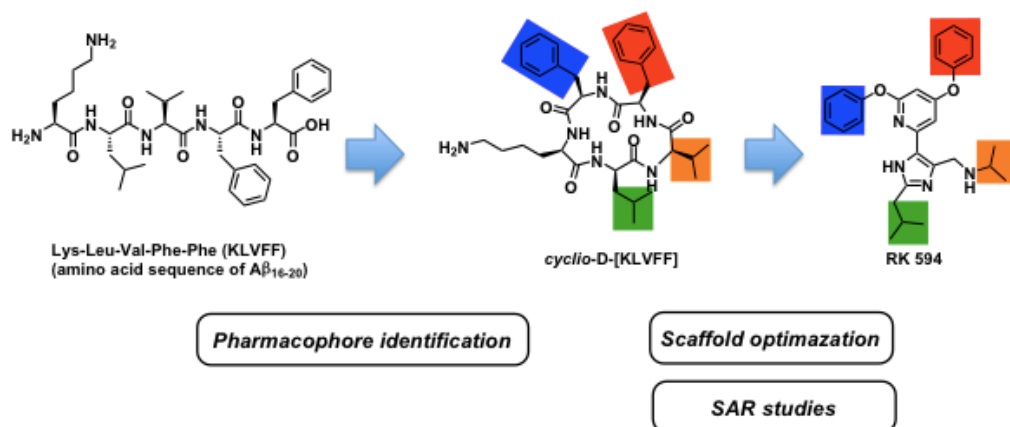
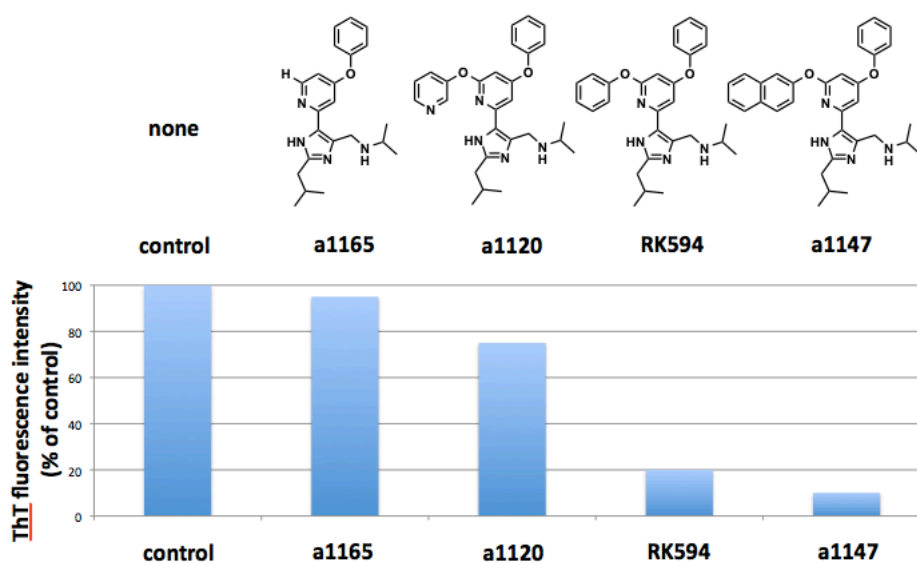


Figure 36

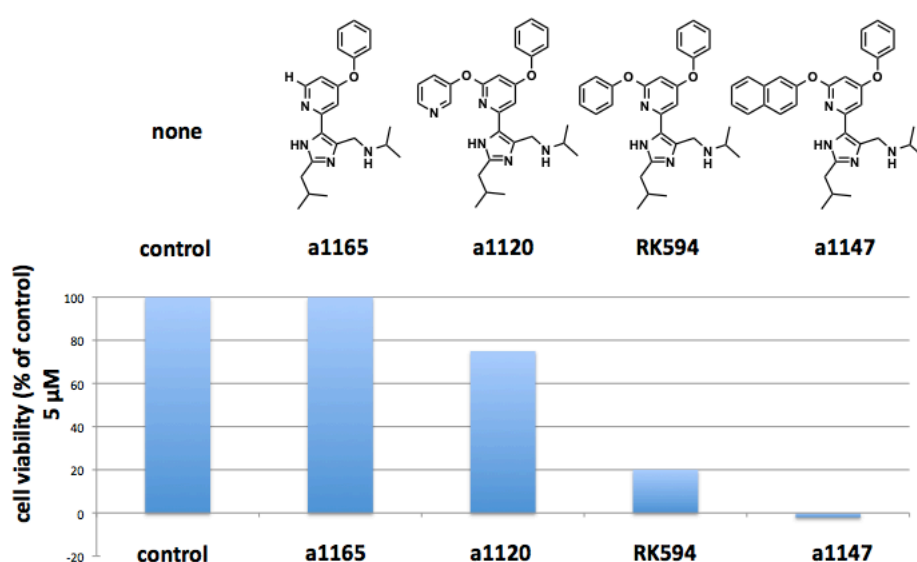
3- 10 RK594 の構造活性相関研究

当研究室の新谷修士、及び城野修士らが中心になって RK594 の構造活性相関研究が行われた。その結果、中心骨格であるピリジン C6 位に置換するフェノール置換基は、その脂溶性の高さに比例して高い凝集阻害活性を示した(**Figure 37**)。その一方で、その脂溶性の高さに比例し細胞毒性を発現した(**Figure 38**)。

RK594 の凝集阻害活性 (Figure 37)



RK594 の細胞毒性試験 (Figure 38)



3-11 RK594 誘導体の課題とその解決法

開発中の A β 凝集阻害剤には現状 2 つの課題があると考えている。一つ目は、阻害活性に比例した細胞毒性である。二つ目は、酸化酵素に対する安定性である。細胞毒性は、その脂溶性によるオフターゲットへの非選択的結合によってもたらされた副作用の一つではないかと想定している。そこでオフターゲットの作用回避を目的とした水溶性向上策が必要である。また RK594 は脂溶性であるベンゼン骨格のファーマコフォアを有するため、体内で酸化酵素によりフェノール体に酸化されることが想定される。しかしながら構造活性相関の結果を鑑みると、水溶性の高いファーマコフォアは凝集阻害活性を減弱させる傾向にある。そこである程度の水に対する親和性を高めつつも、酸化酵素に対する安定性向上を行う必要があると考えた。この 2 つを同時に満たしうる構造としてトリフルオロメチルキノリン骨格が適切ではないかと考えた。トリフルオロメチルキノリン骨格は、キノリン骨格を有するため水に対する親和性があり、同時に酸化反応に対する安定性向上に貢献するトリフルオロメチル基を有しているためである。

3-12 トリフルオロメチルキノリン誘導体の合成

そこでキノリン骨格をファーマコフォアの一つとする合成中間体 **14** に対して、開発したトリフルオロメチル化反応を行った(**Figure 39**)。その結果、収率 44%にてトリフルオロメチル化体 **15** を得ることが出来た。引き続き、残りの二つのファーマコフォアを有するビルディングブロックと鈴木宮浦クロスカップリング反応を行い、ビアリール体 **16** へと導いた。現在、最終の脱保護反応を検討している。

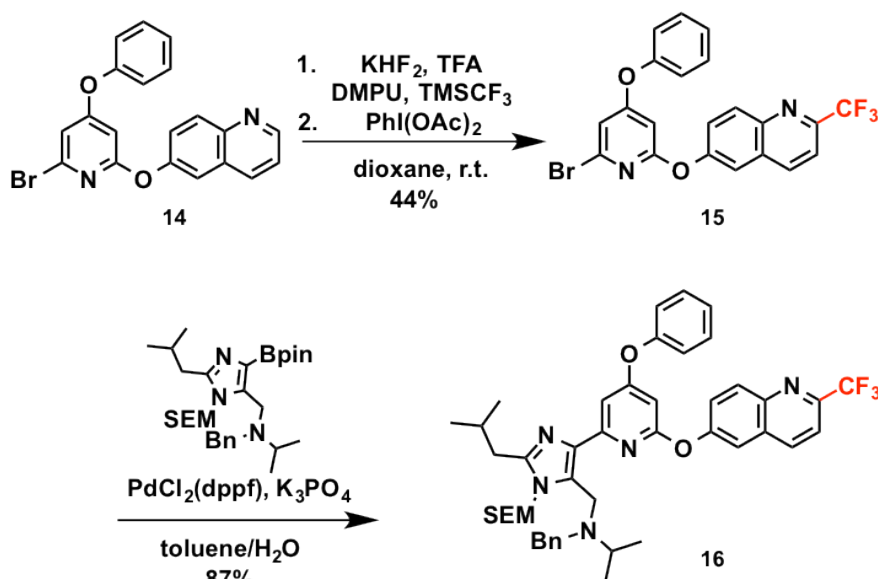
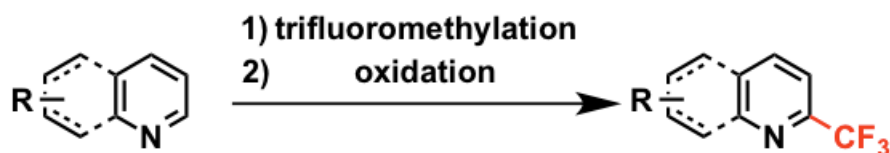


Figure 39

3-13 結論

以上を総括する。私は本学博士後期課程にてキノリン誘導体に対するトリフルオロメチル基の導入反応を開発した。そして開発したトリフルオロメチル化反応を用いて、当研究室で開発中の生物活性物質への適用を行った。その結果、DOCK180 阻害剤では阻害剤リード化合物に対して、また A β 凝集阻害剤ではその合成中間体に対してそれぞれトリフルオロメチル基を導入することが出来た(**Figure 40**)。特にトリフルオロメチル基を導入した DOCK180 阻害剤では、より阻害活性の高いリード化合物を獲得することが出来た。現在、A β 凝集阻害剤の完成を急いでいる。

Direct and C2 selective trifluoromethylation



Introduction of trifluoromethyl group to bioactive compounds

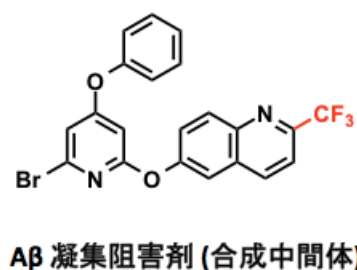
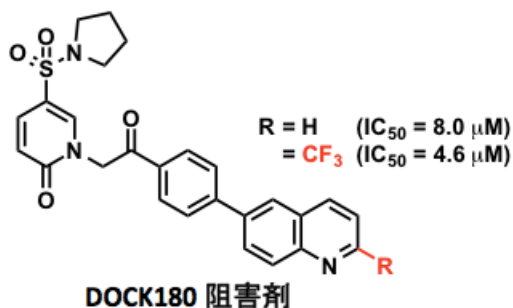


Figure 40

4 参考文献

1. a) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow and V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 320; (b) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok and H. Liu, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 2432.
2. M. Inoue ファルマシア **2014**, 50, 14.
3. セジデム・ストラテジックデータの調査による
<http://www.utobrain.co.jp/news/20130724.shtml>
4. a) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science*, **2007**, 317, 1881. b) BE. Smart, *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 109, 3.
5. a) Y. Ji, T. Brueckl, R. D. Baxter, Y. Fujiwara, I. B. Seiple, S. Su, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2011**, 108, 14411. (b) Y. Fujiwara, J. A. Dixon, F. O'Hara, E. D. Funder, D. D. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, B. Herlé, N. Sach, M. R. Collins, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Nature* **2012**, 492, 95.
6. R. Loska, M. Majcher, M. Makosza, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 5574.
7. a) D. E. Stephens, G. Chaves, M. Valdes, M. Dovalina, H. D. Arman and O. V. Larionov, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 6190. b) T. Nishida, H. Ida, Y. Kuninobu and M. Kanai, *Nat. Commun.*, **2014**, 5, 3387.
8. I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2195.
9. R. Sebastian, Q. Martin, *Synthesis* **2005**, 11, 1727.
10. (a) S. Kobayashi, K. Nishio, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 3453. (b) S. Kobayashi, K. Nishio, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6620.
11. H. Yanai, H. Mimura, K. Kawada, T. Taguchi, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2153.
12. G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 393.
13. (a) J. Wiedmann, T. Heiner, G. Mloston, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 820. (b) R. P. Singh, G. Cao, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2873.
14. (a) T. Billard, S. Burns, B. R. Langlois, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 2101. (b) D. M. Rudzinski, C. B. Kelly, N. E. Leadbeater, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 9610.
15. (a) A. E. Chichibabin, O. A. Zeide, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1914**, 46, 1216. (b) J. A. Zoltewicz, L. S. Helmick, T. M. Oestreich, R. W. King, R. E. Kandetzki, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1947.

16. 全国健康保険協会 HP
<http://www.kyoukaikenpo.or.jp/g4/cat450/sb4502/p024>
17. J. F. Côté, K. Vuori, *Trends Cell Biol.* **2007**, *17*, 383.
18. (a) M. J. Jarzynka, B. Hu, K. M. Hui, I. Bar-Joseph, W. Gu, T. Hirose, L. B. Haney, K.S. Ravichandran, R. Nishikawa and S. Y. Cheng, *Cancer Res.*, **2007**, *67*, 7203. (b) H. Wang, H. Linghu, J. Wang, YL. Che, TX. Xiang, WX. Tang, ZW. Yao, *Tumor Biol.* **2010**, *31*, 59. (c) SH. Lee, YC. Chiu, YH. Li, CC. Lin, HA. Hou, WC. Chou and HF. Tien, *Histopathology* **2011**, *59*, 1163. (d) M. Laurin, J. Huber, A. Pelletier, T. Houalla, M. Park, Y. Fukui, B. Haibe-Kains, W. J. Muller, and J. F. Côté, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2013**, *110*, 7437.
19. 生化学第 81 巻第 8 号 p713
20. E. Brugnera, L. Haney, C. Grimsley, M. Lu, S.F. Walk, A. C. Tosello-Tramont, I. G. Macara, H. Madhani, G.R. Fink, K. S. Ravichandran, *Nat. Cell Biol.* **2002**, *4*, 574.
21. H. Katoh, M. Negishi, *Nature*, **2003**, *424*, 461.
22. H. Katoh, K. Hiramoto, M. Negishi, *J. Cell Sci.* **2006**, *119*, 56.
23. H. Tajiri, T. Uruno, T. Shirai, D. Takaya, S. Matsunaga, D. Setoyama, M. Watanabe, M. Ushijima, F. Sanematsu, M. Kukimoto-Niino, T. Honma, E. Oki, S. Shirasawa, Y. Maehara, D. Kang, J. F. Côté, S. Yokoyama, M. Kanai and Y. Fukui, *Cell Reports*, **2017**, *19*, 969.
24. J. Hardy and D. J. Selkoe, *Science*, **2002**, *297*, 353.
25. 脳科学事典(アミロイドβタンパク質)
26. L. O. Tjernberg, J. Näslund, F. Lindqvist, J. Johansson, A. R. Karlström, J. Thyberg, L. Terenius, C. Nordstedt, *J. Biol. Chem.*, **1996**, *271*, 8545.
27. (a) T. Arai, T. Araya, D. Sasaki, A. Taniguchi, T. Sato, Y. Sohma, M. Kanai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 8236. (b) T. Arai, D. Sasaki, T. Araya, T. Sato, Y. Sohma, M. Kanai, *ChemBioChem* **2014**, *15*, 2577.

5 Experimental Section

General.

All reagents were purchased from commercial sources and used without further purification. Plastic tubes were used as reactors, because the yield of the perfluoroalkylation products in plastic tubes were higher than those in glass tubes (probably due to the generation of hydrogen fluoride gas). Column chromatography was performed with silica gel (230-400 mesh ASTM). Normal phase column chromatography was performed with Biotage Isolera One and Biotage SNAP Ultra. Reverse phase column chromatography was performed with EPCLC W-Prep 2XY, Hi Flash columnTM (ODS W113), and injection column (ODS W916) by Yamazen cooperation. 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 a residual solvent as an internal reference. Fluorine chemical shifts are reported relative to hexafluorobenzene (δ -164.9 ppm) as an external standard.

(I) 2-Position-selective C-H Perfluoroalkylation of 6-Membered *N*-Heteroaromatic Compounds

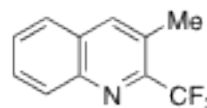
General Procedure for the Synthesis of 2-(Trifluoromethyl)quinolines.

A quinoline derivative (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), and dioxane (1.6 mL) were added to a plastic tube reactor and the mixture was stirred for 30 s at 25 °C. Then, TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv) and TMSCF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv) were added to the mixture and the test tube was tightly closed. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. After the reaction, PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) was added and the mixture was stirred at 25 °C for 2 h. The reaction was quenched by adding sat. aq. potassium carbonate (1.0 mL) and sat. aq. sodium thiosulfate (1.0 mL). The reaction mixture was extracted with pentane/Et₂O (=1/1, 6 x 5 mL). The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtrated, and concentrated in vacuo. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel

(*n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give 2-(trifluoromethyl)quinoline derivative.

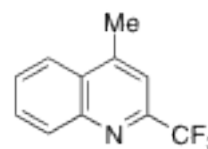
3-Methyl-2-(trifluoromethyl)quinoline (1b).

Following the general procedure, 3-methylquinoline (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give 3-methyl-2-(trifluoromethyl)quinoline in 67% yield (38.4 mg, colorless solid). The spectral data were in good agreement with a literature data.¹



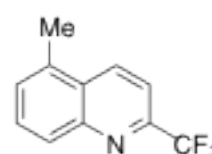
4-Methyl-2-(trifluoromethyl)quinoline (1c).

Following the general procedure, 4-methylquinoline (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give 4-methyl-2-(trifluoromethyl)quinoline in 58% yield (33.0 mg, colorless solid). The spectral data were in good agreement with a literature data.²



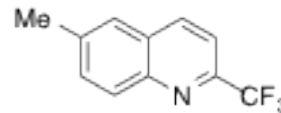
5-Methyl-2-(trifluoromethyl)quinoline (1d).

Following the general procedure, 5-methylquinoline (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give 5-methyl-2-(trifluoromethyl)quinoline in 60% yield (34.4 mg, light yellow solid). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.71 (s, 3H), 7.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.49 (*J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 18.7, 116.5 (q, *J* = 2.1 Hz), 121.8 (q, *J* = 275 Hz), 128.4, 129.0, 130.6, 134.7, 134.8, 147.6 (q, *J* = 34.5 Hz), 147.6 (one aromatic carbon is overlapped); ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -67.8 (s, 3F); HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₁H₈F₃NNa⁺ [*M*+Na⁺] 234.0501, Found 234.0506.



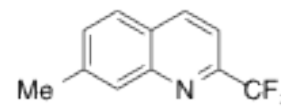
6-Methyl-2-(trifluoromethyl)quinoline (1e).

Following the general procedure, 6-methylquinoline (0.270 mmol), KHF_2 (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF_3 (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give 6-methyl-2-(trifluoromethyl)quinoline in 65% yield (37.0 mg, colorless solid). The spectral data were in good agreement with a literature data.¹



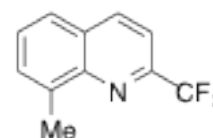
7-Methyl-2-(trifluoromethyl)quinoline (1f).

Following the general procedure, 7-methylquinoline (0.270 mmol), KHF_2 (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF_3 (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give 7-methyl-2-(trifluoromethyl)quinoline in 60% yield (34.4 mg, colorless solid). The spectral data were in good agreement with a literature data.³



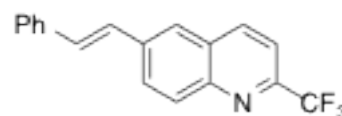
8-Methyl-2-(trifluoromethyl)quinoline (1g).

Following the general procedure, 8-methylquinoline (0.270 mmol), KHF_2 (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF_3 (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give 8-methyl-2-(trifluoromethyl)quinoline in 56% yield (32.2 mg, clear oil). The spectral data were in good agreement with a literature data.¹



(*E*)-6-Styryl-2-(trifluoromethyl)quinoline (1h)

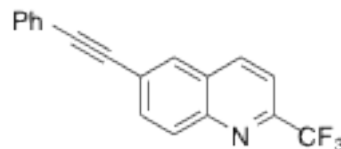
Following the general procedure, (*E*)-6-styrylquinoline (0.270 mmol), KHF_2 (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF_3 (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.410 mmol, 1.5



equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (toluene/AcOEt = 20/1) to give (*E*)-6-styryl-2-(trifluoromethyl)quinoline in 30% yield (24.4 mg, light yellow solid). The spectral data were in good agreement with a literature data.¹

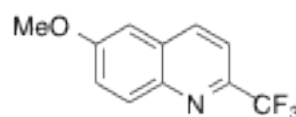
6-(Phenylethynyl)-2-(trifluoromethyl)quinoline (1i).

Following the general procedure, 6-(phenylethynyl)quinoline (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 15/1) to give 6-(phenylethynyl)-2-(trifluoromethyl)quinoline in 50% yield (40.0 mg, light green solid). The spectral data were in good agreement with a literature data.¹



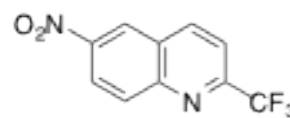
6-Methoxy-2-(trifluoromethyl)quinoline (1j).

Following the general procedure, 6-methoxyquinoline (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 8/1) to give 6-methoxy-2-(trifluoromethyl)quinoline in 42% yield (11.7 mg, colorless solid). The spectral data were in good agreement with a literature data.¹



6-Nitro-2-(trifluoromethyl)quinoline (1k).

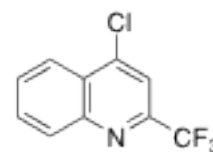
Following a general procedure, 6-nitroquinoline (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. A reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 8/1) to give 6-nitro-2-(trifluoromethyl)quinoline in 18% yield (11.7 mg, colorless solid). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.39 (d, *J*



= 9.2 Hz, 1H), 8.55-8.63 (m, 2H), 8.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 118.8 (q, $J = 2.1$ Hz), 121.1 (q, $J = 276$ Hz), 124.3, 124.4, 127.9 (q, $J = 0.8$ Hz), 132.3, 140.4, 147.0, 149.1, 151.3 (q, $J = 35.4$ Hz); ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -68.2 (s, 3F); HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 265.0195, Found 265.0195.

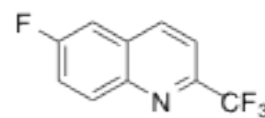
4-Chloro-2-(trifluoromethyl)quinoline (1l).

Following a general procedure, 4-chloroquinoline (0.270 mmol), KHF_2 (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF_3 (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. A reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel (n -hexane/ $\text{AcOEt} = 1/1$) to give **4-Chloro-2-(trifluoromethyl)quinoline** in 22% yield (13.5 mg, colorless solid). The spectral data were in good agreement with a literature data.⁴



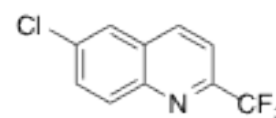
6-Fluoro-2-(trifluoromethyl)quinoline (1m).

Following the general procedure, 6-fluoroquinoline (0.270 mmol), KHF_2 (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF_3 (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (n -hexane/ $\text{AcOEt} = 20/1$) to give 6-fluoro-2-(trifluoromethyl)quinoline in 48% yield (27.9 mg, colorless solid). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 7.60 (ddd, $J = 10.2, 7.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 9.3, 5.3$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 110.9 (d, $J = 22.2$ Hz), 117.7 (qd, $J = 2.1, 1.0$ Hz), 121.5 (d, $J = 26.1$ Hz), 121.6 (q, $J = 275$ Hz), 129.8 (dq, $J = 10.5, 0.9$ Hz), 133.0 (d, $J = 9.6$ Hz), 137.6 (d, $J = 5.7$ Hz), 144.4, 147.5 (qd, $J = 34.9, 3.3$ Hz), 161.7 (d, $J = 252$ Hz); ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -67.8 (s, 3F), -109.8 (s, F); HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_4\text{N}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 216.0431, Found 216.0438.



6-Chloro-2-(trifluoromethyl)quinoline (1n).

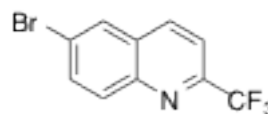
Following the general procedure, 6-chloroquinoline (0.270



mmol), KHF_2 (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF_3 (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (n -hexane/ AcOEt = 20/1) to give 6-chloro-2-(trifluoromethyl)quinoline in 60% yield (37.4 mg, colorless solid). The spectral data were in good agreement with a literature data.¹

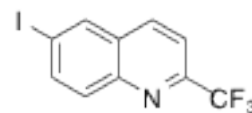
6-Bromo-2-(trifluoromethyl)quinoline (1o).

Following the general procedure, 6-bromoquinoline (0.270 mmol), KHF_2 (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF_3 (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used to give the crude product. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (n -hexane/ AcOEt = 20/1) to give 6-bromo-2-(trifluoromethyl)quinoline in 62% yield (46.3 mg, colorless solid). The spectral data were in good agreement with a literature data.¹



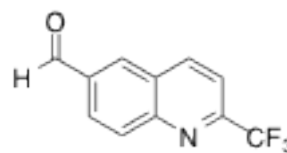
6-Iodide-2-(trifluoromethyl)quinoline (4p).

Following the general procedure, 6-iodidequinoline (0.270 mmol), KHF_2 (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF_3 (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (n -hexane/ AcOEt = 20/1) to give 6-iodide-2-(trifluoromethyl)quinoline in 55% yield (47.6 mg, colorless solid). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.05-8.09 (m, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 95.0, 117.7 (q, J = 2.4 Hz), 121.5 (q, J = 275 Hz), 130.4, 131.7, 136.6, 137.0, 139.8, 146.2, 148.5 (q, J = 34.8 Hz); ^{19}F NMR (368 MHz, CDCl_3): δ -67.9 (s, 3F); HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{NINa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 345.9311, Found 345.9327.



2-(Trifluoromethyl)quinoline-6-carbaldehyde (1q).

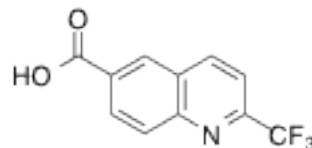
Following the general procedure, quinoline-6-carbaldehyde (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂



(0.410 mmol, 1.5 equiv) were used to give the crude product. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) and successive GPC separation to give 2-(trifluoromethyl)quinoline-6-carbaldehyde in 33% yield (20.1 mg, colorless solid). *Gel permeation chromatography (GPC) was performed with JAI LC-9210 NEXT. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 10.24 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 118.1 (q, *J* = 2.2 Hz), 121.3 (q, *J* = 276 Hz), 128.1, 128.5 (q, *J* = 0.9 Hz), 131.6, 133.1, 135.9, 139.8, 149.8, 150.5 (q, *J* = 35.1 Hz), 191.2; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -68.1 (s, 3F); HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₁H₆F₃NNaO⁺ [*M*+Na⁺] 248.0294, Found 248.0287.

2-(Trifluoromethyl)quinoline-6-carboxylic acid (1r).

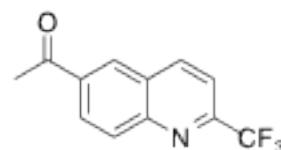
Following a general procedure, quinoline-6-carboxylic acid (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF₃



(1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. A reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 1/2) to give 2-(trifluoromethyl)quinoline-6-carboxylic acid in 19% yield (12.5 mg, colorless solid). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): 118.5 (q, *J* = 2.2 Hz), 122.6 (q, *J* = 275 Hz), 129.3, 130.9, 131.4, 131.9, 132.0, 141.4, 149.6, 150.1 (q, *J* = 34.5 Hz), 167.1; ¹⁹F NMR (368 MHz, CD₃OD): δ -70.0 (s, 3F); HRMS(ESI-)(*m/z*): Calcd for C₁₀H₆F₃NO₂⁻ [*M*⁻] 240.0278, Found 240.0278.

1-(2-(Trifluoromethyl)quinolin-6-yl)ethanone (1s).

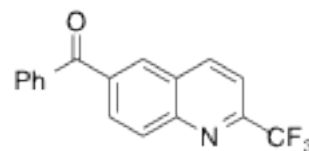
Following the general procedure, 1-(quinolin-6-yl)ethanone (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810



mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 4/1) to give 1-(2-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl)ethanone in 57% yield (37.1 mg, colorless solid). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.76 (s, 3H), 7.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 27.0, 117.8 (q, *J* = 2.1 Hz), 121.4 (q, *J* = 276 Hz), 128.3 (q, *J* = 0.9 Hz), 129.1, 129.5, 130.9, 136.6, 139.9, 149.1, 150.1 (q, *J* = 34.9 Hz), 197.2; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -68.1 (s, 3F); HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₂H₈F₃NNaO⁺ [M+Na⁺] 262.0450, Found 262.0449.

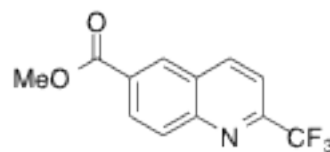
Phenyl(2-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl)methanone (1t).

Following the general procedure, phenyl(quinolin-6-yl)methanone acid (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 4/1) to give phenyl(2-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl)methanone in 49% yield (39.8 mg, colorless solid). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.57 (m, 2H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.85-7.88 (m, 2H), 8.24 (dd, *J* = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 8.31-8.34 (m, 2H), 8.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 117.8 (q, *J* = 2.2 Hz), 121.4 (q, *J* = 275 Hz), 128.1 (q, *J* = 0.9 Hz), 128.7, 130.3, 130.6, 130.9, 133.2, 137.1, 137.4, 139.7, 148.7, 149.9 (q, *J* = 34.9 Hz), 195.7 [one aromatic carbon signal was overlapped]; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -68.0 (s, 3F); HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₇H₁₀F₃NNaO⁺ [M+Na⁺] 324.0607, Found 324.0608.



2-(Trifluoromethyl)quinoline-6-carboxymethylate (1u).

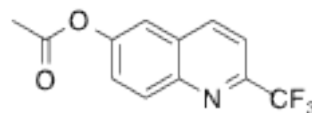
Following the general procedure, methyl quinoline-6-carboxylate (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂



(0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 8/1) to give 2-(trifluoromethyl)quinoline-6-carboxymethylate in 51% yield (35.4 mg, colorless solid). The spectral data were in good agreement with a literature data.¹

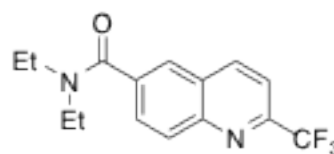
2-(Trifluoromethyl)quinolin-6-yl ethanoate (1v).

Following the general procedure, methyl quinolin-6-yl ethanoate (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 10/1) to give 2-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl ethanoate in 44% yield (30.0 mg, colorless oil). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.38 (s, 3H), 7.57 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.6, 1H), 8.24 (d, *J* = 9.2, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.3, 117.5 (q, *J* = 2.1 Hz), 118.4, 121.6 (q, *J* = 275 Hz), 126.4, 129.4, 131.9, 138.0, 145.3, 147.9 (q, *J* = 34.8 Hz), 150.2, 169.2; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -67.8 (s, 3F); HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₂H₈F₃NNaO₂⁺ [M+Na⁺] 278.0399, Found 278.0395.



N,N-Diethyl-2-(trifluoromethyl)quinoline-6-carboxamide (1w).

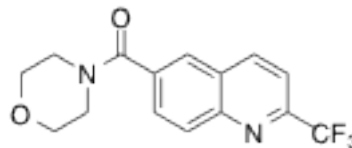
Following the general procedure, *N,N*-diethylquinoline-6-carboxamide (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography (silica gel, *n*-hexane/AcOEt = 1/1) to give *N,N*-diethyl-2-(trifluoromethyl)quinoline-6-carboxamide in 65% yield (54.9 mg, colorless oil). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (brs, 3H), 1.29 (brs, 3H), 3.28 (brs, 2H), 3.60 (brs, 2H), 7.74-7.83 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 13.0, 14.4, 39.6, 43.5, 117.7 (q, *J* = 2.1 Hz), 121.5 (q, *J* = 275 Hz), 125.6, 128.6, 129.0, 130.7, 137.6, 138.6, 147.1, 148.8 (q, *J* = 34.8 Hz), 170.0; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -67.9 (s, 3F); HRMS (ESI+) (*m/z*):



Calcd for $C_{15}H_{15}F_3N_2NaO^+$ $[M+Na^+]$ 319.1029, Found 319.1023.

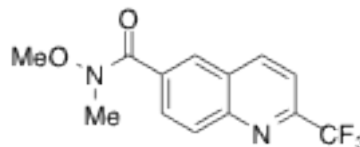
Morpholino(2-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl)methanone (1x).

Following the general procedure, morpholino(quinolin-6-yl)methanone (0.270 mmol), KHF_2 (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), $TMSCF_3$ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and $PhI(OAc)_2$ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 1/1) to give morpholino(2-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl)methanone in 54% yield (45.2 mg, clear oil). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 3.25-4.00 (m, 8H), 7.74-7.84 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 42.8 (br), 48.3 (br), 66.9, 117.8 (q, J = 2.1 Hz), 122.8 (q, J = 275.4 Hz), 126.9, 128.5 (q, J = 0.9 Hz), 129.2, 130.8, 135.6, 138.8, 147.3, 149.2 (q, J = 34.8 Hz), 169.1; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$): δ -68.0 (s, 3F); HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{15}H_{13}F_3N_2NaO_2^+$ $[M+Na^+]$ 333.0821, Found 333.0806.



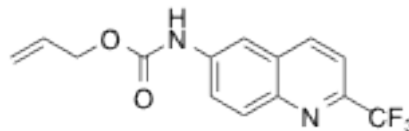
***N*-Methoxy-*N*-methyl-2-(trifluoromethyl)quinoline-6-carboxamide (1y).**

Following the general procedure, *N*-methoxy-*N*-methylquinoline-6-carboxamide (0.270 mmol), KHF_2 (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), $TMSCF_3$ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and $PhI(OAc)_2$ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 1/1) to give *N*-methoxy-*N*-methyl-2-(trifluoromethyl)quinoline-6-carboxamide in 65% yield (51.9 mg, clear oil). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.42 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 33.5, 61.4, 117.5 (q, J = 2.2 Hz), 121.5 (q, J = 275 Hz), 128.2 (q, J = 0.9 Hz), 128.4, 129.9, 130.2, 134.3, 139.1, 147.8, 149.2 (q, J = 34.8 Hz), 168.6; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$): δ -67.9 (s, 3F); HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{13}H_{11}F_3N_2NaO_2^+$ $[M+Na^+]$ 307.0665, Found 307.0668.



Allyl 2-(trifluoromethyl)quinolin-6-ylcarbamate (1z).

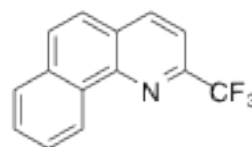
Following the general procedure, allyl quinolin-6-ylcarbamate (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv),



DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 4/1) to give allyl 2-(trifluoromethyl)quinolin-6-ylcarbamate in 38% yield (30.0 mg, clear solid). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.72 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 5.29 (ddd, *J* = 10.5, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 5.39 (ddd, *J* = 17.2, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 5.92-6.03 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.20 (brs, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 66.4, 113.6, 117.5 (q, *J* = 2.2 Hz), 118.9, 121.8 (q, *J* = 275 Hz), 123.9, 129.8, 131.1, 132.1, 137.5, 137.7, 144.1, 146.7 (q, *J* = 34.6 Hz), 153.2; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -67.6 (s, 3F); HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₄H₁₁F₃N₂NaO₂⁺ [*M*+Na⁺] 319.0665, Found 319.0672.

2-(Trifluoromethyl)benzo[h]quinoline (2a).

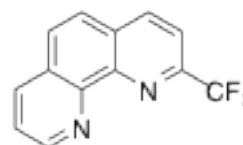
Following a general procedure, 1,10-phenanthroline (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5



equiv) were used. A reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 3/1) to give 2-(Trifluoromethyl)benzo[h]quinoline in 23% yield (15.4 mg, colorless solid). The spectral data were in good agreement with a literature data.¹

2-(Trifluoromethyl)-1,10-phenanthroline (2b).

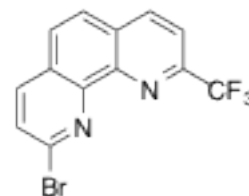
Following the general procedure, 1,10-phenanthroline (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The



crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 1/1) to give 2-(trifluoromethyl)-1,10-phenanthroline in 61% yield (41.0 mg, light

yellow solid). The spectral data were in good agreement with a literature data.¹

2-Bromo-9-(trifluoromethyl)-1,10-phenanthroline (2c).

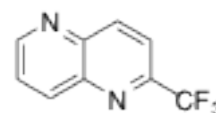


Following the general procedure, 2-bromo-1,10-phenanthroline (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 1/1) and successive GPC separation to give 2-bromo-9-(trifluoromethyl)-1,10-phenanthroline in 65% yield (57.4 mg, yellow solid).

*Gel permeation chromatography (GPC) was performed with JAI LC-9210 NEXT.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 119.8 (q, *J* = 2.2 Hz), 121.7 (q, *J* = 275 Hz), 126.6, 128.2, 128.3, 128.8, 130.2 (q, *J* = 0.9 Hz), 138.3, 138.5, 143.4, 144.4, 146.3, 148.3 (q, *J* = 35.3 Hz); ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -66.9 (s, 3F); HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₃H₆BrF₃N₂Na⁺ [M+Na⁺] 348.9559, Found 348.9556.

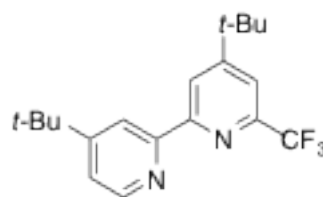
2-(Trifluoromethyl)-1,5-naphthyridine (2d).



Following the general procedure, 1,5-naphthyridine (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 3/1) to give 2-(trifluoromethyl)-1,5-naphthyridine in 32% yield (17.1 mg, yellow solid). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 9.11 (dd, *J* = 3.9, 1.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 120.4 (q, *J* = 2.1 Hz), 121.4 (q, *J* = 275 Hz), 125.7, 138.1, 139.8, 143.2, 144.2 (q, *J* = 0.8 Hz), 148.7 (q, *J* = 35.1 Hz), 153.5; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -67.7 (s, 3F); HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₉H₆F₃N₂⁺ [M+H⁺] 199.0478, Found 199.0470.

4,4'-Di-*tert*-butyl-6-(trifluoromethyl)-2,2'-bipyridine(2e).

Following a general procedure, 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF₃ (1.62 mmol, 6.0



equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used to give the crude product. A reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 40/3) to give 4,4'-di-*tert*-butyl-6-(trifluoromethyl)-2,2'-bipyridine in 10% yield (9.3 mg, colorless oil). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 7.34 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 30.7, 30.7, 35.2, 35.6, 117.3 (q, *J* = 2.7 Hz), 118.9, 120.7 (q, *J* = 1.1 Hz), 121.5, 123.1, 125.3, 147.8 (q, *J* = 34.0 Hz), 149.2, 155.2, 157.1, 161.4, 163.0; ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -67.9 (s, 3F); HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₉H₂₃F₃N₂Na⁺ [M+Na⁺] 359.1706, Found 359.1706.

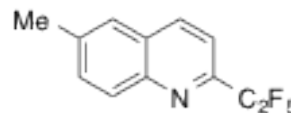
Gram-Scale Synthesis of 6-Methyl-2-(trifluoromethyl)quinoline (2f).

6-Methylquinoline (**1e**, 1.43 g, 10.0 mmol), KHF₂ (2.34 g, 30.0 mmol, 3.0 equiv), DMPU (3.6 mL, 30 mmol, 3.0 equiv), and dioxane (60 mL) were added to a plastic tube reactor and the mixture was stirred for 30 s at 25 °C. Then, TFA (2.3 mL, 30 mmol, 3.0 equiv) and TMSCF₃ (8.8 mL, 60 mmol, 6.0 equiv) were added to the mixture and the test tube was tightly closed. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. After the reaction, PhI(OAc)₂ (4.83 g, 15.0 mmol, 1.5 equiv) was added and the mixture was stirred at 25 °C for 2 h. The reaction was quenched by the addition of sat. aq. potassium carbonate (100 mL) and sat. aq. sodium thiosulfate (100 mL). The reaction mixture was extracted with AcOEt (3 x 120 mL) and the combined organic layer was dried over MgSO₄, filtrated, and concentrated in vacuo. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give 6-methyl-2-(trifluoromethyl)quinoline in 45% (0.96 g).

Perfluoroalkylation to 6-methylquinoline.

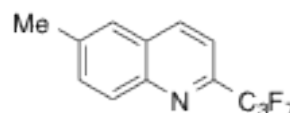
6-Methyl-2-(pentafluoroethyl)quinoline (3a).

Following the general procedure, 6-methylquinoline (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSC₂F₅ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL) and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give 6-methyl-2-(pentafluoroethyl)quinoline in 83% yield (58.8 mg, light yellow solid). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.57 (s, 3H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.8, 111.6 (tq, *J* = 255, 37.9 Hz), 118.0 (m), 119.2 (qt, *J* = 287, 37.9 Hz), 126.5, 128.9 (t, *J* = 1.2 Hz), 130.0, 133.2, 137.1, 139.1, 146.1, 146.6 (t, *J* = 25.3 Hz); ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -83.2 (s, 3F), -117.0 (s, 2F); HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₂H₈F₅NNa⁺ [*M*+Na⁺] 284.0469, Found 284.0469.



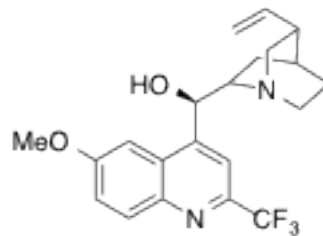
6-Methyl-2-(heptafluoropropyl)quinoline (3b).

Following the general procedure, 6-methylquinoline (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSC₃F₇ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used to give the crude product. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 8/1) to give 6-methyl-2-(heptafluoropropyl)quinoline in 85% yield (71.4 mg, light yellow solid). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.56 (s, 3H), 7.60-7.72 (m, 3H), 8.12 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.8, 109.2 (tq, *J* = 265.4, 37.6 Hz), 113.2 (tt, *J* = 257, 30.4 Hz), 118.1 (qt, *J* = 288, 33.9 Hz), 118.3 (t, *J* = 3.9 Hz), 126.5, 128.9, 130.0, 133.3, 137.0, 139.2, 146.2, 146.6 (t, *J*_{C-F} = 25.2 Hz); ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃): δ -80.4 (t, *J*_{F-F} = 8.5 Hz, 3F), -114.8 (q, *J*_{F-F} = 9.5 Hz, 2F), -126.5 (s, F); HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₁₃H₈F₇NNa⁺ [*M*+Na⁺] 334.0437, Found 334.0443.



(1*R*)-(6-Methoxy-2-(trifluoromethyl)quinolin-4-yl)(8-vinylquinuclidin-2-yl)methanol (4).

Following the general procedure, quinine (0.270 mmol), KHF₂ (0.810 mmol, 3.0 equiv), TFA (0.810 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.810 mmol, 3.0 equiv), TMSCF₃ (1.62 mmol, 6.0 equiv), dioxane (1.6 mL), and PhI(OAc)₂ (0.410 mmol, 1.5 equiv) were used. The crude mixture was purified by normal phase column chromatography (AcOEt:MeOH = 80:20; 0:100) and reversal column chromatography (aq. NH₃:MeOH = 50:50; 0:100) successively to give



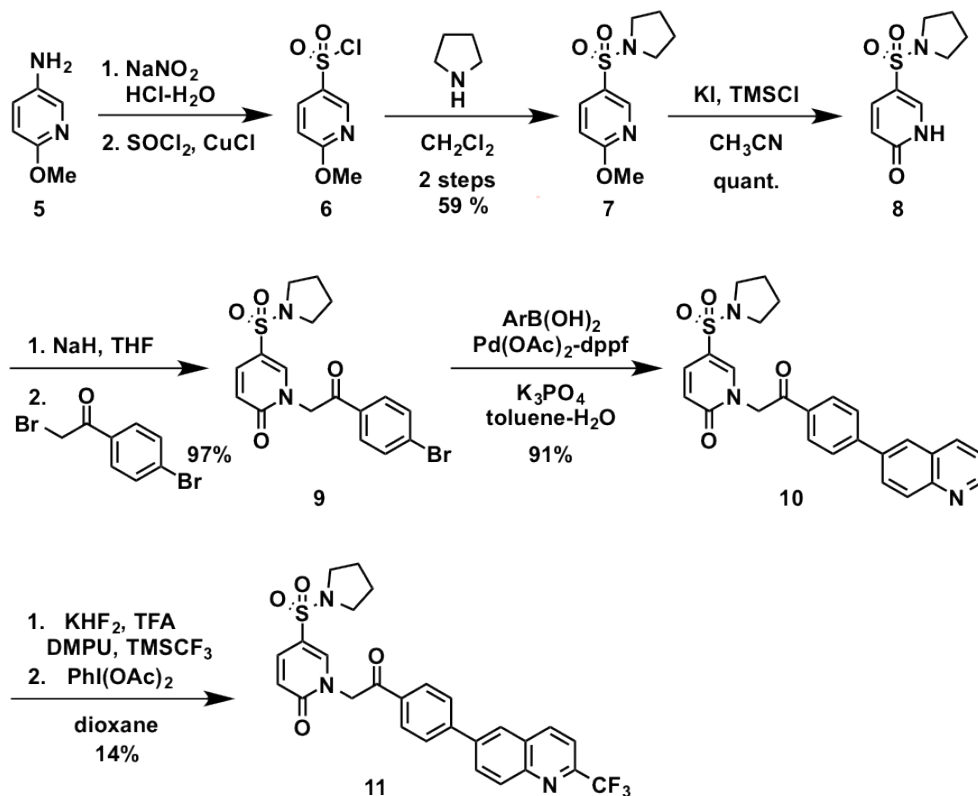
(1*R*)-(6-methoxy-2-(trifluoromethyl)quinolin-4-yl)(8-vinylquinuclidin-2-yl)methanol in 24% yield (25.4 mg, colorless solid). The spectral data were in good agreement with a literature data.¹

References

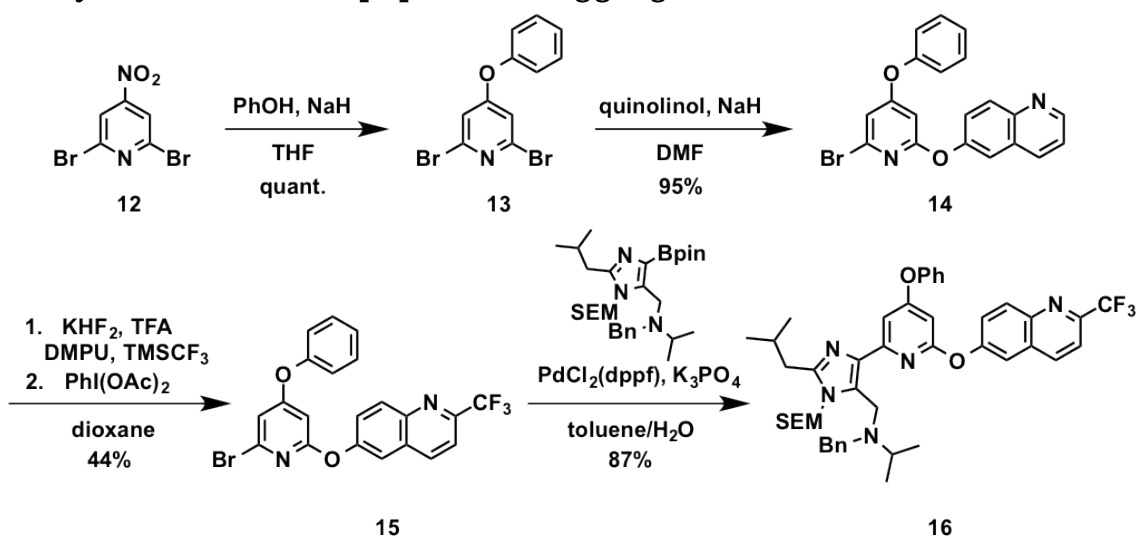
1. T. Nishida, H. Ida, Y. Kuninobu and M. Kanai, *Nat. Commun.*, **2014**, *5*, 3387.
2. H. Yanai, H. Miura, K. Kawada and T. Taguchi, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 2153.
3. E. S. Kharrat, M. Skander, A. Dahmani and H. Blancou, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 8327.
4. A. Isobe, J. Takagi, T. Katagiri and K. Uneyama, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 2657.

(II) Late-stage trifluoromethylation

① Synthesis of DOCK180



② Synthesis of Non-peptide A β aggregative inhibitor

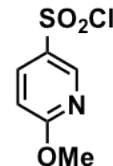


①DOCK180 inhibitor

Sandmyer reaction⁵

2-methoxypyridine-5-sulfonyl chloride(6)

(a) Thionyl chloride (3.1 mL) was added dropwise over 60 min to a degassed water (18.7 mL), cooled to 0 °C, maintaining the temperature of the mixture 0 °C. The solution was allowed to warm to 23 °C over 17 h. Copper(I) chloride (99 mg) was added to the mixture, and the resultant yellow-green solution was cooled to -3 °C using an ice bath.



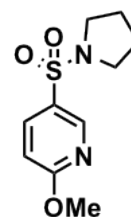
(b) Hydrochloric acid (36% w/w, 10.1 mL) was added, with agitation, to 2-amino-5-methoxy pyridine (1.24 g), maintaining the temperature of the mixture below 30 °C with ice bath. The reaction mixture was cooled to 0 °C using ice bath and solution of sodium nitrite (0.75 g) in degassed water (3.0 mL) was added dropwise over 45min, maintaining the temperature of the reaction at 0 °C. The resultant slurry was cooled to 0 °C and stirred for 10 min.

(c) The slurry from step (b) was cooled to 0 °C and added to the solution obtained from step (a) over 95 min, maintaining the temperature of the reaction mixture at 0 °C. As the reaction proceeded, a solid began to precipitate. When the addition was complete, the reaction mixture was agitated at 0 °C for 75 min. The reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂, and washed with water and brine. The organic layer was dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. The reaction crude residue was used for the next reaction without purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 23 °C, δ) : 8.82(d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.10(dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.90(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.04(s, 3H).

2-methoxy-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridine(7)

To a solution of Sandmyer reaction crude residue (1.32 g) in CH₂Cl₂ (50.0 mL) was added neat pyrrolidine (1.6 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours.



The reaction mixture was extracted with AcOEt, and the combined organic layer was washed with water and brine successively. The organic layer was

dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (silicagel Hexane : AcOEt = 5:1) to give 2-methoxy-5-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-pyridine in 2 steps 59% yield).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 23 °C, δ) : 8.64(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.93-7.97(m, 2H), 6.84(d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.01(s, 3H), 3.23-3.27(m, 4H), 1.78-1.82(m, 4H).

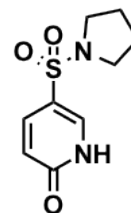
Demethylation⁶

5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one(8)

2-Methoxy-5-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-pyridine (1.4 g), potassium iodide (4.9 g) and chlorotrimethylsilane (3.8 mL) were added into a MeCN (120 mL), the mixture was stirred at 80 °C for 3 hours.

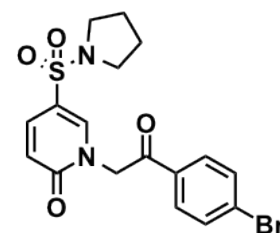
10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aqueous solution was added, and products were extracted with AcOEt. The combined organic layer was washed with water and brine successively. The organic layer was dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuo. This residue was a pure light yellow solid (quant.).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 23 °C, δ) : 7.96(d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.73(dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 6.63(d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.25-3.29(m, 4H), 1.86-1.89(m, 4H).



1-(2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one(9)

5-(Pyrrolidine-1-sulfonyl)-1,2-dihydropyridine-2-one (1.0 mmol) and sodium hydride (1.1 mmol) were added into THF (11 mL) and the mixture was stirred at 60 °C for 1 hour. Then, a solution of 2,4'-dibromoacetophenone in THF (5 mL) was added and the mixture was stirred at 60



°C for 90 min. The reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 , and the combined organic layer was washed with water and brine successively. The organic layer was dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (silica gel : CH_2Cl_2 :AcOEt = 1:1) to give a white solid aryl halide in 97% yield (0.97 mmol).

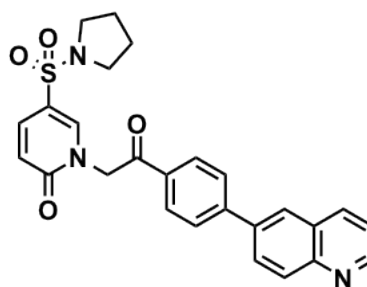
^1H NMR (500 MHz, Acetone, 23 °C, δ): 8.27(d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 – 8.06(m, 2H), 7.80 – 7.82(m, 2H), 7.77(dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 6.55(d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.69(s, 2H), 3.22 – 3.27(m, 4H), 1.82 – 1.87(m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz,

Acetone, 23 °C, δ): 197.4, 166.9, 149.0, 143.1, 139.9, 138.1, 135.8, 134.3, 125.6, 121.4, 60.7, 53.9, 31.0; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $C_{17}H_{17}BrN_2NaO_4S^+$ [M+Na⁺] 446.9990 found 446.9939.

Suzuki cross coupling⁷

1-(2-oxo-2-(4-(quinolin-6-yl)phenyl)ethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one(10)

A mixture of aryl halide (0.5 mmol), palladium(II) acetate (0.05 mmol) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (0.05 mmol) in toluene (30 mL) was stirred at 100 °C for 5 min. A solution of potassium phosphate (2.0 mmol) in degassed water (3.0 mL) was added and the mixture



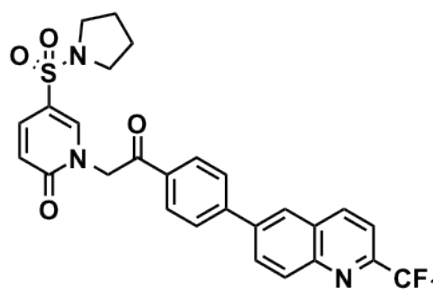
was stirred at 100 °C for 5 min. Then, boronic acid was added and the mixture was stirred at 100 °C. The reaction mixture was extracted with EtOAc, and the organic layer was washed with water and brine successively. The organic layer was dried over $MgSO_4$, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (silica gel : AcOEt only) to give a yellow solid in 91% yield (0.45 mmol).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 23 °C, δ) : 1.87-1.94(m, 4H), 3.26-3.34(m, 4H), 5.49(s, 2H), 6.64(d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.47(dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.67(dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.86(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.96(d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.00(dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.07(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12(d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.21(d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.24(d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.95(d, J = 3.1 Hz, 1H).

1-(2-oxo-2-(4-(2-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl)phenyl)ethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1H)-one(11)

A quinoline derivative (0.26 mmol), KHF_2 (0.77 mmol, 3.0 equiv), DMPU (0.77 mmol, 3.0 equiv), and dioxane (1.6 mL) were added to a plastic tube reactor and the mixture was stirred for 30 s at 25 °C.

Then, TFA (0.77 mmol, 3.0 equiv) and $TMSCF_3$ (1.54 mmol, 6.0 equiv) were added to



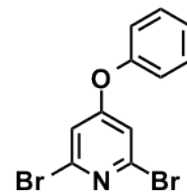
the mixture and the test tube was tightly closed. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. After the reaction, PhI(OAc)₂ (0.39 mmol, 1.5 equiv) was added and the mixture was stirred at 25 °C for 2 h. The reaction was quenched by adding sat. aq. potassium carbonate (1.0 mL) and sat. aq. sodium thiosulfate (1.0 mL). The reaction mixture was extracted with AcOEt (= 6 x 5 mL). The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtrated, and concentrated in vacuo. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/AcOEt = 3/1) to give 1-(2-oxo-2-(4-(2-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl)phenyl)ethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1*H*)-one in 14% yield (20.0 mg, clear solid).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 23 °C, δ) : 1.87-1.96(m, 4H), 3.28-3.35(m, 4H), 5.50(s, 2H), 6.67(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.70(dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.81(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.86-7.94(m, 2H), 7.95(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14-8.20(m, 4H), 8.36(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.46(d, *J* = 8.8 Hz, 1H).

②Non-peptide A β aggregative inhibitor

2,6-dibromo-4-phenoxy pyridine(13)

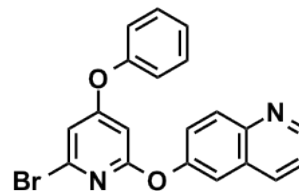
Phenol (9.5 mmol) and sodium hydride (9.5 mmol) were added into THF (60 mL) and the mixture was stirred at 60 °C for 1 hour. Then, a solution of 2,6-dibromo-4-nitropyridine (4.7 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature. The reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂, and the combined organic layer was washed with water and brine successively. The organic layer was dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt = 4:1) to give 2,6-dibromo-4-phenoxy pyridine in quant. (light yellow solid, 4.7 mmol).



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 23 °C, δ) : 6.97(s, 2H), 7.08(d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.32(dd, J =7.7, 7.4 Hz, 1H), 7.47(dd, J =7.7, 7.4 Hz, 1H); HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for C₁₁H₈Br₂NO⁺ [M+H⁺] 327.8967, Found 327.8967.

6-((6-bromo-4-phenoxy pyridin-2-yl)oxy)quinoline(14)

6-Hydroxyquinoline (1.0 mmol) and sodium hydride (1.1 mmol) were added into THF (2.0 mL) and the mixture was stirred at 60 °C for 1 hour. Then, a solution of 2,6-dibromo-4-nitropyridine (1.0 mmol) was added and the mixture was stirred at 100 °C. The reaction mixture was extracted with combined solution (Hexane/AcOEt=4:1), and the combined organic layer was washed with water and brine successively. The organic layer was dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt = 4:1) to give 6-((6-bromo-4-phenoxy pyridin-2-yl)oxy)quinoline in 95%. (colorless oil, 0.95 mmol).

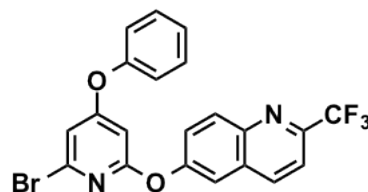


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 23 °C, δ) : 6.38 (d, J =1.9 Hz, 1H), 6.77(d, J =1.9 Hz, 1H), 7.05-7.12(m, 2H), 7.22-7.28(m, 1H), 7.37 (dd, J =8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.39-7.46(m, 2H), 7.49(dd, J =8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.51(d, J =2.6 Hz, 1H),

8.05-8.13(m, 2H), 8.86(dd, $J=4.3, 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 23 °C, δ): 98.0, 111.9, 117.1, 121.0, 121.6, 124.6, 126.2, 129.0, 130.5, 131.3, 135.7, 140.1, 146.1, 149.9, 151.5, 153.5, 163.9, 168.6; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$ [M+H $^+$] 393.0233, Found 393.0245.

6-((6-bromo-4-phenoxy)pyridin-2-yl)oxy-2-(trifluoromethyl)quinoline(15)

A quinoline derivative (0.38 mmol), KHF_2 (1.15 mmol, 3.0 equiv), DMPU (1.15 mmol, 3.0 equiv), and dioxane (2.7 mL) were added to a plastic tube reactor and the mixture was stirred for 30 s at 25 °C. Then, TFA (1.15 mmol, 3.0 equiv) and TMSCF_3 (2.3 mmol, 6.0 equiv) were added to the mixture and the test tube was tightly closed. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 24 h. After the reaction, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.39 mmol, 1.5 equiv) was added and the mixture was stirred at 25 °C for 2 h. The reaction was quenched by adding sat. aq. potassium carbonate (1.0 mL) and sat. aq. sodium thiosulfate (1.0 mL). The reaction mixture was extracted with AcOEt (= 6 x 5 mL). The combined organic layer was dried over MgSO_4 , filtrated, and concentrated in vacuo. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/ AcOEt = 2:1) to give 1-(2-oxo-2-(4-(2-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl)phenyl)ethyl)-5-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)pyridin-2(1*H*)-one in 44% yield (colorless solid, 0.17 mmol).



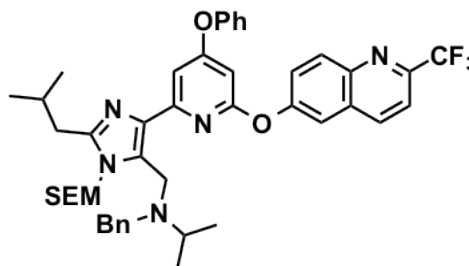
^1H NMR (500 MHz, Acetone, 23 °C, δ) : 6.58(d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.92(d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.25-7.30(m, 2H), 7.34-7.39(m, 1H), 7.50-7.57(m, 2H), 7.77(dd, $J=9.3, 2.7$ Hz, 1H), 7.87(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.93(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.23(d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.64(d, $J=8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, Acetone, 23 °C, δ): 99.3, 113.0, 118.2, 118.3(q, $J = 2.2$ Hz), 121.9, 122.9(q, $J = 274.1$ Hz), 127.3, 127.5, 130.9(q, $J = 0.8$ Hz), 131.6, 132.4, 139.3, 140.4, 145.7, 147.9(q, $J = 34.5$ Hz), 154.4, 154.6, 164.7, 169.9; HRMS (ESI+) (m/z): Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{NaO}_2^+$ [M+Na $^+$] 482.9926, Found 482.9931.

N-benzyl-*N*-((2-isobutyl-4-(4-phenoxy-6-((2-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl)oxy)pyridin-2-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methyl)propan-2-amine(16)

6-((6-bromo-4-phenoxy)pyridin-2-yl)oxy)-2-(trifluoromethyl)quinoline

(0.11 mmol),

1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium
m(II) Dichloride] (0.011 mmol) in toluene
(8.0 mL) was stirred at 100 °C for 5 min. A
solution of potassium phosphate (0.44



mmol) in degassed water (0.8 mL) was added and the mixture was stirred at
100 °C for 5 min. Then, boronic acid was added and the mixture was stirred
at 100 °C. The reaction mixture was extracted with EtOAc, and the organic
layer was washed with water and brine successively. The organic layer was
dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by
column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt = 3:1) to give
N-benzyl-*N*-((2-isobutyl-4-(4-phenoxy-6-((2-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl)oxy)pyridin
-2-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-imidazol-5-yl)methyl)propan-2-amine
in 87% yield (light yellow oil, 0.098 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 23 °C, δ) : -0.10(s, 9H), 0.56-0.66(m, 8H), 0.91(d, *J*
=6.7 Hz, 6H), 2.04-2.16(m, 1H), 2.40-2.52(m, 3H), 2.75(s, 2H), 2.98(t, *J*=8.2
Hz, 2H), 3.61(s, 2H), 5.12(s, 2H), 6.32(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.73(dd, *J*=7.4, 1.8
Hz, 2H), 7.10-7.20(m, 5H), 7.21-7.27(m, 1H), 7.40-7.46(m, 2H), 7.56(d, *J*=2.0
Hz, 1H), 7.61(d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.70(dd, *J*=9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.74(d, *J*=8.5 Hz,
1H), 8.29(d, *J*=9.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 23 °C, δ): -1.3, 17.9,
17.9, 22.6, 28.2, 35.8, 42.5, 49.0, 52.5, 65.3, 72.4, 96.4, 106.3, 117.0, 117.3(q, *J*
= 2.0 Hz), 121.0, 121.8(q, *J*= 274.8 Hz), 125.3, 126.7, 127.5, 128.0, 128.8, 128.9,
130.0, 130.0, 131.5, 136.4, 137.4, 140.4, 144.8, 147.2(q, *J*= 34.5 Hz), 149.3,
154.5, 154.8, 154.9, 163.7, 168.3; HRMS (ESI+) (*m/z*): Calcd for C₄₅H₅₃F₃N₅O₃Si⁺
[M+H⁺] 796.3864, Found 796.3911.

References

5. P. J. Hogan, B. G. Cox, *Organic Process Research & Development* **2009**, *13*, 875.
6. A. Matsumura, H. Mikamiyama, N. Tsuno, D. J. Klye, B. Shao, J. YAO,
PCT Int. Appl., 2008008398, 17 Jan 2008.
7. N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866.

6 謝辞

本研究を行う上で常に有益なるご助言を頂いた東京大学大学院薬学系研究科 金井求 教授に心より御礼を申し上げます。

本研究に関して多くの貴重なご助言、ご指導を頂いた國信洋一郎先生(現九州大学大学院総合理工学府教授)、相馬洋平先生に心より深く感謝申し上げます。

本研究を行うのに際し、数多くの生物アッセイを行って頂いた共同研究先である九州大学生体防御医学研究所の福井宣規教授、宇留野武人准教授、及び福井研究室の皆様に深く感謝申し上げます。

研究者に必要な研究力、基礎力のご指導を賜りました松永茂樹先生(現北海道大学大学院薬学系研究科教授)に心より深く御礼を申し上げます。

研究室のスタッフとして折りに触れ有益なご助言を頂きました、生長幸之助先生、清水洋平先生(現北海道大学大学院理学研究院講師)、山次健三先生に深く感謝致します。

日々の研究生活でお互いに切磋琢磨しあった同期の池本英也氏、伊藤太亮氏、篠田清道氏、花田華世氏、王子嘉氏に深く感謝申し上げます。そして公私にわたりご厚情を頂きました元・同教室受託研究員 永瀬正弘氏(現所属：中外製薬製薬本部)に深く感謝申し上げます。

日々の研究生活において、常にあたたかく接して下さった有機合成化学教室の皆様、心より感謝いたします。私の研究生活を支えて下さった、父 隆一、母 克子、愛犬 アシュレイ、祖母、泰子に心からの感謝を申し上げます。

2018 年 1 月 白井 孝宏