九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

含窒素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チオ化反応の開発

牟田, 龍平
九州大学大学院総合理工学府物質理工学専攻

https://hdl.handle.net/2324/4067169

出版情報：九州大学, 2019, 修士, 修士
バージョン：
権利関係：

2019 年度　修 士 論 文

含窒素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チオ化反応の開発

九州大学大学院総合理工学府

物質理工学専攻修士課程　國信研究室

学籍番号　2ES18154E

氏名　牟田　龍平　印

指導教員　國信　洋一郎　印

提出日　2020 年 2 月 10 日

目次

略語表 **1**

第1章. 序論 **2**

1-1.　フッ素官能基化 2

1-2.　トリフルオロメチルチオ基 3

第2章. 含窒素ヘテロ芳香族化合物の 2 位選択的トリフルオロメチルチオ化反応 **9**

2-1.　背景 9

2-2.　反応条件の最適化 13

2-3.　基質適用範囲の検討 18

2-4.　推定反応機構 21

2-5.　合成化学的有用性の実証 23

第3章. 結論 **26**

Supporting Information **27**

謝辞 **72**

略語表

Ac	acetyl
Bn	benzyl
Bz	benzoyl
DCM	dichloromethane
DMF	*N*,*N*-dimethylfolmamide
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DNs	2,4-dinitrobenzenesulfonyl
Et	ethyl
Me	methyl
***o*-Ns**	2-nitrobenzenesulfonyl
***p*-Ns**	4-nitrobenzenesulfonyl
TBAI	tetrabutylammonium iodide
***t*-Bu**	*tert*-butyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
Ts	*para*-toluenesulfonyl

第 1 章.　序論

1-1.　フッ素官能基化

フッ素原子は水素原子に次ぐ小さな原子半径を有し、全原子中最も高い電気陰性度を示す。これらの性質から、有機分子中にフッ素原子を導入すると特徴ある性質を示すことが知られている。例えば、フッ素原子の原子半径が水素原子と同程度であることから、有機分子中の水素原子をフッ素原子に置き換えた際の立体的影響はわずかであり、生物はフッ素で置換された有機化合物を識別することなく生体内に取り込む。また、炭素原子と強固な結合を形成することに加えて、高い電気陰性度を有すことから炭素-フッ素結合の電子が著しくフッ素側に局在化しているため、酸化反応などの求電子的な反応を受けづらい。これらの性質に起因して、フッ素原子を有機分子中に導入することにより代謝安定性が向上し、生理活性に著しい変化が現れることが知られている。また、高い安定性や疎水性から、機能性材料へと広く応用されている。

ポリテトラフルオロエチレン（PTFE、テフロン®）をはじめとし、含フッ素有機化合物は機能性材料、医農薬をはじめとして我々の生活に不可欠な材料である。現在では医薬品のおよそ 20%、農薬のおよそ 30%が含フッ素有機化合物である。その一方で、含フッ素有機化合物は天然にほとんど存在しておらず、有機合成により有機分子中にフッ素を効率的に導入する手法の開発は重要な課題となっている。古典的なフッ素化反応は爆発性を伴う F_2 ガスや高い毒性を有すフッ化水素酸を用いるため、取り扱いが困難である。近年では、脱離基等を直接フッ素に置換する直接フッ素化法ではなく、トリフルオロメチル基をはじめとする、フッ素官能基を導入するビルディングブロック法の開発が盛んに行われている。

1-2.　トリフルオロメチルチオ基

トリフルオロメチルチオ基は強力な電子求引性、疎水性を示す。その Hammett 則の値は、代表的な電子求引基であるトリフルオロメチル基の強力な電子求引性の誘起効果 σ_I＝0.38 より低い値（σ_I＝0.31）を示すものの、疎水性パラメーターΠ はトリフルオロメチル基が 0.88 であるのに対し、トリフルオロメチルチオ基は 1.44 という非常に高い値を示す [1,2]。また硫黄原子を持つため、酸化反応によりスルホンやスルホキシドに容易に変換可能であることから、多数の応用が期待できる。一例として現在市販されているトリフルオロメチルチオ基、およびその類縁体を有する医農薬品を以下に示した（Figure 1-1）。

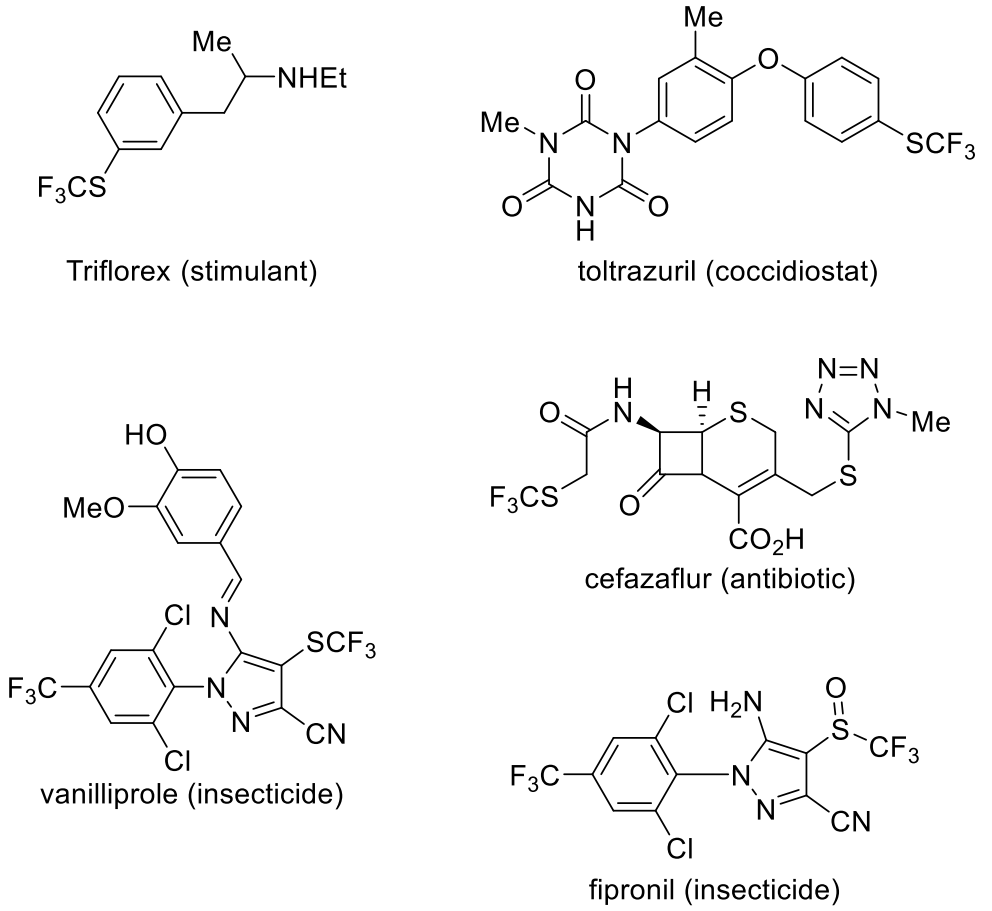
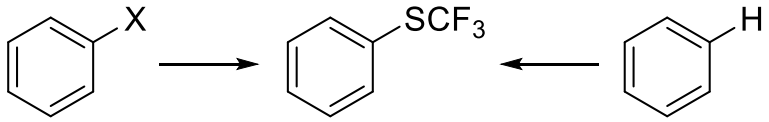


Figure 1-1. Examples of bioactive molecules containing a trifluoromethylthio group or trifluoromethylsulfinyl group

従来のトリフルオロメチルチオ基の導入法は 2 つに大別される。すなわち、あらかじめ官能基化された基質をトリフルオロメチルチオ基で置換する手法と、炭素-水素結合を直接トリフルオロメチルチオ基に変換する手法である（Scheme 1-1）。

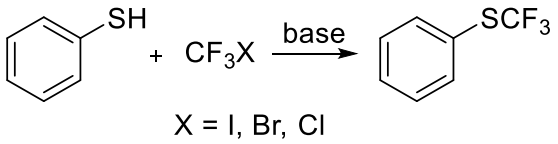


Scheme 1-1. Introduction methods of trifluoromethylthio group

前者は導入したい位置をあらかじめハロゲンなどの反応性の高い置換基で置き換える必要があり、反応工程の多段階化などの問題がある。それに対し、後者は単純な出発原料を直接変換することができるため、非常に有用な手法であるものの、有機分子中に多数存在する炭素-水素結合の位置選択性の制御が問題になることも多い。

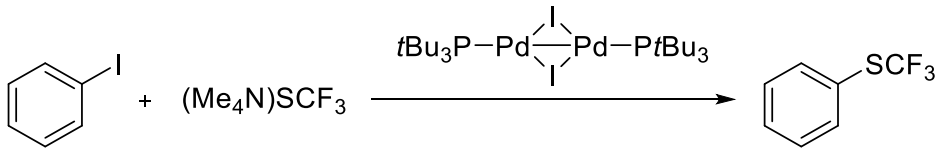
前者の例としてチオラートを用いた求核的なトリフルオロメチル化剤との反応、および遷移金属触媒を用いるアリールハライドとのクロスカップリング反応があげられる。

Claude らは、チオフェノキシドとブロモトリフルオロメタンを反応させることでトリフルオロメチルチオ基を有する芳香族化合物の合成を報告している(Scheme 1-2)[2]。



Scheme 1-2. S-trifluoromethylation of benzenethiol

また、Franziska らは、Pd(I)の二核錯体を用いたクロスカップリング反応によるヨウ化アリール、および臭化アリールのトリフルオロメチルチオ化に成功している(Scheme 1-3)[3]。しかしこれらの反応では先に述べたように、あらかじめ官能基化された化合物を基質として用いるため、反応工程の多段階化による収率の低下、またハロゲンなどの反応性が高い部位を変換するため、合成終盤で用いることができない、などの点が問題である。



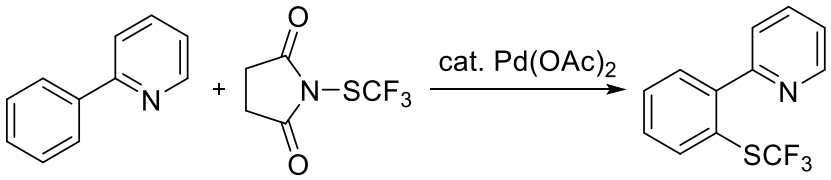
Scheme 1-3. Cross-coupling-type trifluoromethylthiolation of aryl iodide

一方で、後者の反応の例では、電子豊富な芳香環での求電子置換反応や、配向基を用いるオルト位への導入法があげられる。

Qilong らは、新たな求電子的なトリフルオロメチルチオ化剤を開発し、それを用いた求電子的なトリフルオロメチルチオ化反応を報告しているが、適用可能な基質が電子豊富な芳香族化合物に限られる（Scheme 1-4）[4]。

Scheme 1-4. Trifluoromethylthiolation by S_EAr type reaction

また同氏らは、ピリジン型の配向基を持つ基質の Pd(II)触媒オルト位選択的なトリフルオロメチルチオ化反応を報告している（Scheme 1-5）[5]。



Scheme 1-5. Palladium-catalyzed directing group-assisted C-H trifluoromethylthiolation of 2-phenylpyridines

しかし、トリフルオロメチルチオ基導入法の開発は未だ発展途上であり、効率的な導入法の開発が切望されている。そこで本論文では、求核的なトリフルオロメチルチオ化剤を用いる、含窒素ヘテロ芳香環 *N*-オキシドの直接的な C-H トリフルオロメチルチオ化反応を開発した。

本反応は古典的な電子豊富な芳香環での芳香族求電子置換型の反応と相補的な反応であり、新たな含フッ素有機化合物の合成を可能とし、創薬分野の発展に貢献するものである。

References

(1) (a) Hansch, C.; Leo, A.; Unger, S. H.; Kim, K. H.; Nikaitani, D.; Lien, E. J. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207−1216. (b) Yagupol'skii, L. M.; Il'chenko, A. Y.; Kondratenko, N. V. *Russ. Chem. Rev.* **1974**, *43*, 32−47. (c) Jeschke, P. *Pest Manage. Sci.* **2010**, *66*, 10−27. (d) W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1314-1318. (e) I. W. Serfaty, T. Hodgins, E. T. McBee, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2651-2655.

(2) Claude W.; Marc T. *J. Org. Chem*. **1985**, *50*, 4047-4051.

(3) Guoyin Y.; Indrek K.; Franziska S. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2015**, *54*, 6809-6813.

(4) Chunfa X.; Bingqing M.; Qilong S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9316-9320.

(5) Chunfa X.; Qilong S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2046-2049.

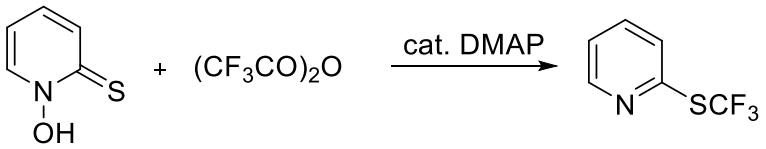
第 2 章.　含窒素ヘテロ芳香族化合物の

2 位選択的トリフルオロメチルチオ化反応の開発

2-1. 背景

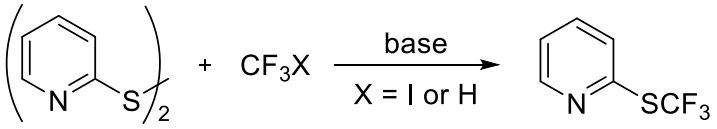
序論でも述べたようにトリフルオロメチルチオ基は近年注目されている官能基であるものの、トリフルオロメチル基と比較してその導入例は少なく、電子不足なヘテロ芳香族化合物の炭素-水素結合を直接変換する手法はほとんど知られていない。以下に、2-トリフルオロメチルチオピリジン類の合成例を示す。

Barton らは、チオヒドロキシラム酸に対し、トリフルオロ酢酸無水物を作用させ、脱炭酸型の転位反応を起こすことで、2-トリフルオロメチルチオピリジンを合成した(Scheme 2-1)[1]。



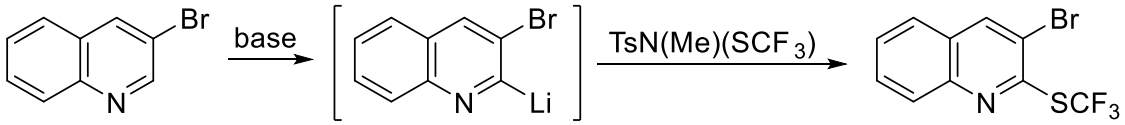
Scheme 2-1. Trifluoroacetylation of thiohydroxamic acid and successive decarboxylative rearrangement

Dolbier らは、ジチオピリジンに、トリフルオロヨードメタンをトリフルオロメチル化剤として作用させる、S-トリフルオロメチル化反応による合成法を報告している(Scheme 2-2)[2]。



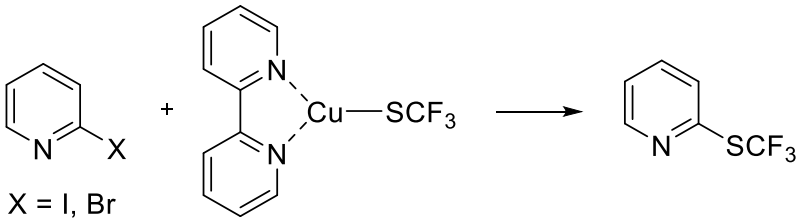
Scheme 2-2. S-trifluoromethylation of dithiodipyridine

Billard らは、ピリジン及びキノリン誘導体の脱プロトンに続く、トリフルオロメタンスルホンアミドとの反応によるトリフルオロメチルチオ化反応を報告している(Scheme 2-3)[3]。



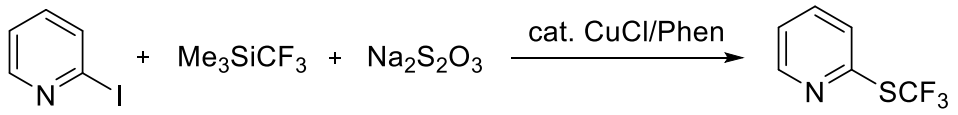
Scheme 2-3. Deprotonation of pyridine and quinoline derivatives and successive trifluoromethylthiolation with a trifluoromethanesulfonamide reagent

Weng らは、2 位にハロゲンを有する基質に対し、求核的なトリフルオロメチルチオ化剤を作用させることにより、2-トリフルオロメチルチオピリジン誘導体を合成した(Scheme 2-4)[4]。



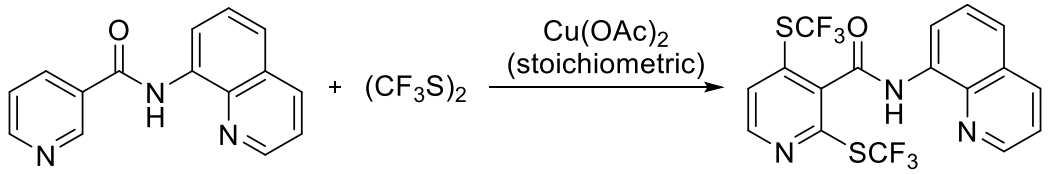
Scheme 2-4. Nucleophilic trifluoromethylthiolation of aryl halides

Zhong らは、塩化銅（I）と 2,2'-ビピリジン、Ruppert-Prakash 試薬、チオ硫酸ナトリウムから、トリフルオロメチルチオ-銅錯体を系中で発生させ、これを 2-ヨードピリジンと反応させることで 2-トリフルオロメチルチオピリジンを得た(Scheme 2-5)[5]。



Scheme 2-5. Copper-catalyzed synthesis of 2-trifluoromethylthiopyridine using Me_3SiCF_3 and $Na_2S_2O_3$ as trifluoromethylthio source

Daugulis らは、銅触媒を用いた、配向基を利用する C-H 活性化型のトリフルオロメチルチオ基の導入法を報告している(Scheme 2-6)[6]。

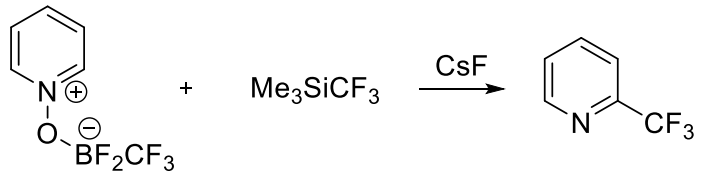


Scheme 2-6. Copper-mediated directing group-assisted C-H trifluoromethylthiolation of pyridine derivative

添加剤によって活性化された含窒素ヘテロ芳香族化合物の

2 位選択的 C-H トリフルオロメチルチオ化反応の開発

所属研究室では、これまでにルイス酸-塩基相互作用を有する含窒素ヘテロ芳香族化合物に求核的なトリフルオロメチル化剤を作用させることにより、位置選択的なトリフルオロメチル化反応を開発している。含窒素ヘテロ芳香環 *N*-オキシドよりさらに電子不足である *N*-オキシド-BF_2CF_3 錯体を調製し、求核的なトリフルオロメチル化剤との反応により、位置選択的なトリフルオロメチル化反応を可能にした(Scheme 2-7)[7]。



Scheme 2-7. Nucleophilic C2-selective trifluoromethylation using pyridine *N*-oxide BF_2CF_3 complexes

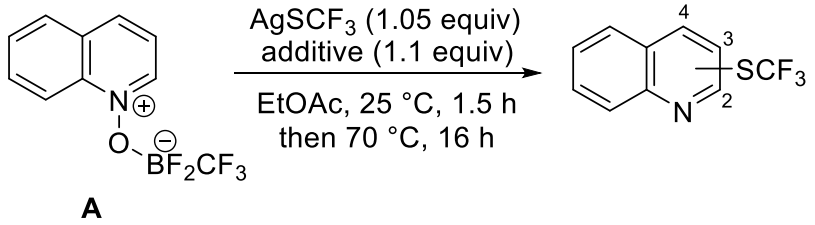
このような背景から、電子不足な芳香環をより強く求電子的に活性化し、求核的なトリフルオロメチルチオ化剤との反応を行うことで、位置選択的なトリフルオロメチルチオ化反応が達成できると考え、本研究に着手した。以下に詳細を記す。

2-2. 反応条件の最適化

キノリン *N*-オキシド BF_2CF_3 錯体を用いた初期検討

初期検討として、以前所属研究室で報告している、キノリン *N*-オキシド-BF_2CF_3 錯体 **A** のトリフルオロメチル化反応の条件を参考に検討を行った (Table 2-1)。求核的なトリフルオロメチルチオ化剤として、トリフルオロメタンチオール銀（I）を用い、EtOAc 中反応を行ったが、目的生成物は得られなかった (entry 1)。トリフルオロメタンチオール銀（I）の求核性の向上を目的として、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、およびヨウ化カリウムを添加して検討を行ったが、わずかに目的物の生成が確認できるにとどまった (entries 2 and 3)[8]。

Table 2-1. Initial study using quinoline *N*-oxide-BF_2CF_3 complex with additive

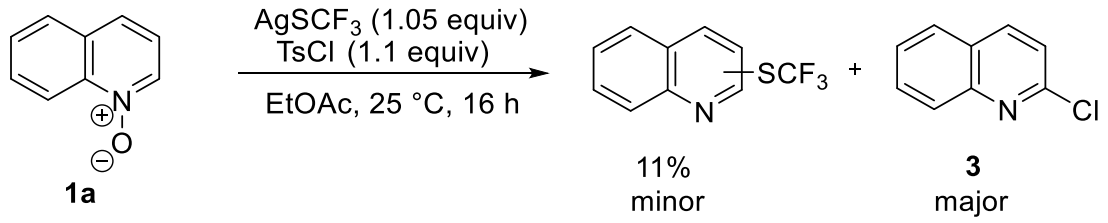


entry	additive	total yield	*2-*	*3-*	*4-*
1	-	0	0	0	0
2	TBAI	<5	<5	0	0
3	KI	<5	<5	0	0

副反応の抑制

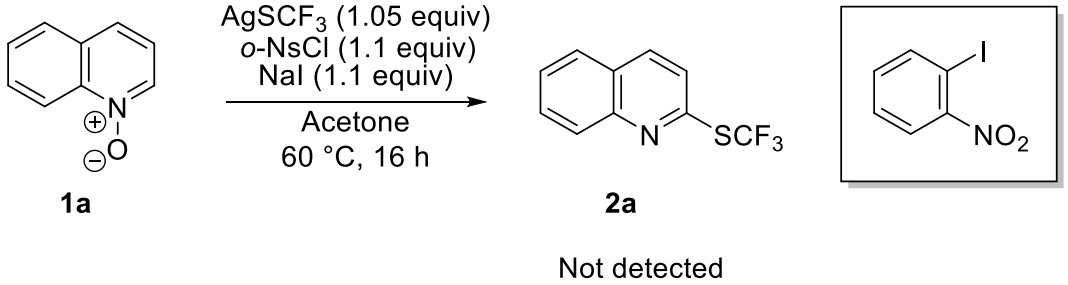
続いて、添加剤としてパラ-トルエンスルホニルクロリドを用いたところ、低収率ながらトリフルオロメチルチオ基が導入されたキノリン誘導体が位置異性体の混合物として得られることを見出した（Scheme 2-8）。その際に、2 位でクロ

ロ化が進行した生成物 **3** が主に得られ、目的生成物の収率の低下を招いていることがわかった。



Scheme 2-8. Sulfonylchloride-promoted C2-trifluoromethylthiolation

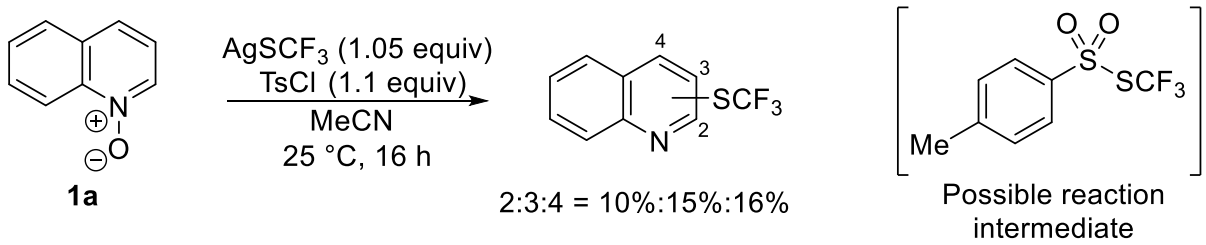
そこで塩素より求核性の弱いヨウ素で置換されたスルホニルヨージドを用いて反応を行うこととした。ヨウ化ナトリウムとスルホニルクロリドをアセトン中であらかじめ混合することで、アセトンに不溶の塩化ナトリウムが沈殿し、系中でスルホニルヨージドが生成すると考え反応を行った(Scheme 2-9)。しかしながら、スルホンのイプソ位で置換反応が起こり、目的の反応が進行しなかった。



Scheme 2-9. Sulfonyliodide instead of sulfonylchloride

続いて、スルホン酸トリフルオロメチルチオエステルと反応させることで目的の反応が進行すると考えた。あらかじめ MeCN 中でパラ-トルエンスルホニル

クロリドとトリフルオロメタンチオール銀（I）を混合することでスルホン酸トリフルオロメチルエステル活性種を調製し、その後キノリン *N*-オキシド（**1a**）と反応させることでクロロ化が抑制され、目的の反応が進行すると考えた。その結果、想定通り、クロロ化が進行することなく 41%収率で目的の生成物を位置異性体混合物として得ることができた(Scheme 2-10)。

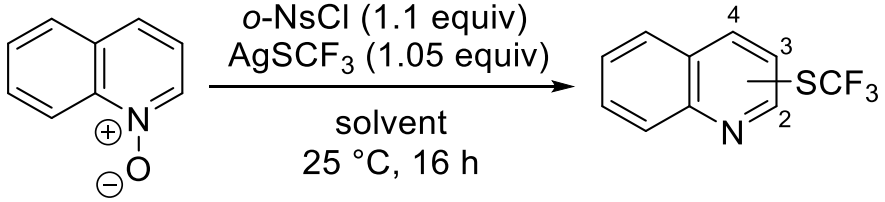


Scheme 2-10. $AgSCF_3$ and sulfonylchloride were premixed

溶媒の検討

キノリン *N*-オキシド(**1a**)に対し、添加剤としてオルト-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（1.1 当量）、求核剤としてトリフルオロメタンチオール銀（I）（1.05 当量）を用いて 25 ℃、16 時間で種々の溶媒の検討を行った(Table 2-2)。EtOAc 中で反応を行うと中程度の収率で目的生成物を与えたが選択性は発現しなかった。DCM、トルエン、THF 中で反応を行うと選択性、収率共に低くなった。DMF を溶媒として用いると高い選択性が得られたものの低収率となった。MeCN 溶媒中で行うと目的物を高収率で与えたため、MeCN を最適溶媒とした。

Table 2-2. Effect of several solvents



1a

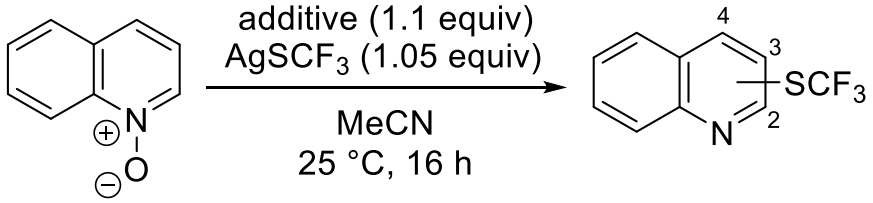
entry	solvent	total yield	*2-*	*3-*	*4-*
1	EtOAc	63%	43	13	7
2	DCM	38%	33	2	3
3	toluene	28%	19	5	4
4	THF	27%	20	7	<1
5	DMF	33%	33	<1	0
6	MeCN	82%	54	19	9

添加剤の検討

続いて、酸クロリドの検討を行った（Table 2-3）。パラ-トルエンスルホニルクロリドを用いた場合、41%収率でトリフルオロメチルチオ化体を位置異性体の混合物として与えた（entry 1）。キノリンの 2 位に効率的に反応を進行させるためには 2 位の LUMO を下げることが必要であると考え、ベンゼン環上により電子求引性の強いニトロ基の導入されたスルホニルクロリドを用いて検討を行ったところ収率、および選択性の向上が見られた（entries 2 and 3）。そこでより電子求引性の強いトリフルオロメタンスルホニルクロリドを用いて反応を行ったが、目的生成物を与えなかった（entry 4）。2,4-ジニトロベンゼンスルホニルクロリドを用いて反応を行うと高収率、高選択的で目的の 2-トリフルオロメチルチオキノリンを与えた（entry 5）。また、カルボン酸クロリドやリン酸クロリドを用いて反応を行ったところいずれの場合もスルホニルクロリドと比較して低収率となった（entries 6 and 7）。以上の結果、2,4-ジニトロベンゼンスルホニルクロ

リドを最適な添加剤とした。

Table 2-3. Screening of several additives



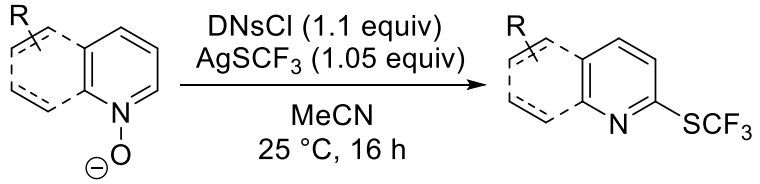
1a

entry	additive	total yield	*2-*	*3-*	*4-*
1	TsCl	41%	24	37	39
2	*o*-NsCl	82%	66	11	23
3	*p*-NsCl	68%	63	13	24
4	TfCl	0%	-	-	-
5	DNsCl	94%	96	<1	4
6	BzCl	17%	>99	<1	<1
7	$(EtO)_2P(O)Cl$	0%	-	-	-

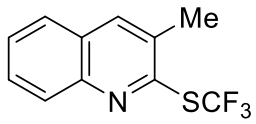
2-3. 基質適用範囲の検討

最適条件を用いて基質適用範囲の検討を行った（Table 2-4）。様々な位置にメチル基を有するキノリン *N*-オキシド誘導体において、対応するトリフルオロメチルチオ化体 **2b-2e** を良好な収率で与えた。ハロゲンを有する基質 **1f-1i** に対しても適用可能であり、目的のトリフルオロメチルチオ基の導入された化合物 **2f-2i** を効率よく与えた。電子求引基であるエステルやニトリルを有する基質 **1j**, **1k** や電子供与基であるメトキシ基を有する基質 **1l** においても効率よく反応は進行した。2-フェニルピリジン誘導体の反応は効率よく進行し対応する生成物 **2m**, **2n** を良好な収率で与えた。2-フェニルピリミジン *N*-オキシド（**1o**）の変換も可能であり、対応するトリフルオロメチルチオ化体 **2o** が中程度の収率で得られた。芳香環がさらに縮環した基質 **1p**, **1q** の反応も可能であり、目的生成物 **2p**, **2q** が中程度から高い収率で生成した。

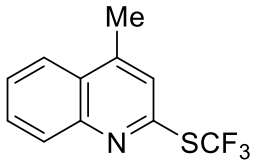
Table 2-4. Scope of substrates



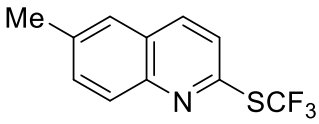
1 **2**



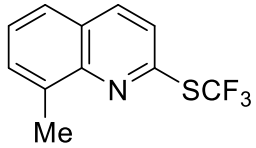
2b 63%



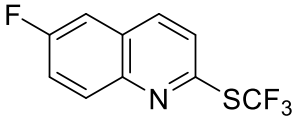
2c 68%



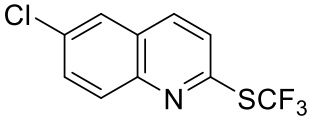
2d 73%



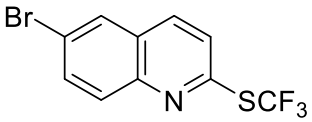
2e 50%



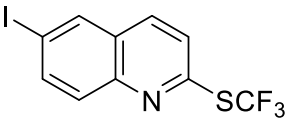
2f 75%



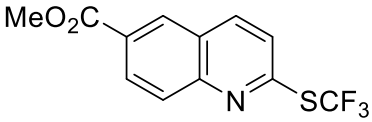
2g 82%



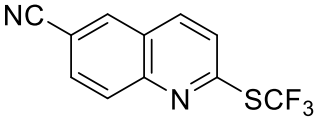
2h 77%



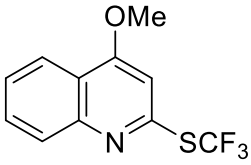
2i 71%



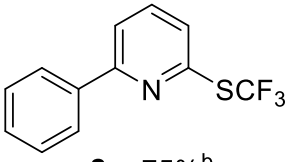
2j 58%



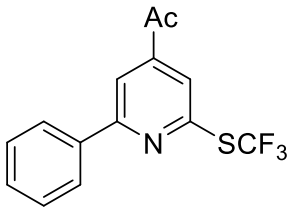
2k 51%



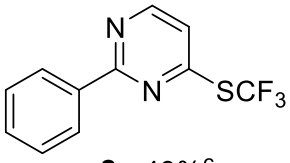
2l 83%



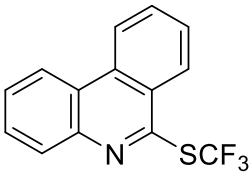
2m 75%[b]



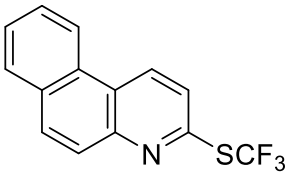
2n 61%



2o 49%[c]



2p 81%



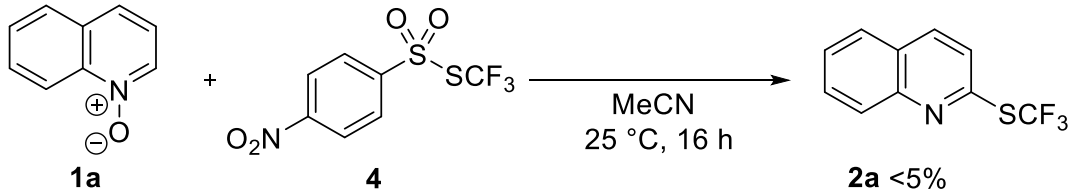
2q 43%[b]

---

[a]1 (0.20 mmol) was treated with a solution of $AgSCF_3$ (1.1 equiv) and DNsCl (1.1 equiv) in MeCN (1.0 mL) at 25 °C. [b]$AgSCF_3$ (1.5 equiv), DNsCl (1.6 equiv), 80 °C. [c]80 °C.

2-4.　推定反応機構

当初、反応中間体としてスルホン酸トリフルオロメチルチオエステルが生成し、それに対しキノリン *N*-オキシドが作用することでトリフルオロメチルチオ化反応が進行すると考えていた。そこで、別途パラ-ニトロベンゼンスルホン酸トリフルオロメチルチオエステル（**4**）を合成し、キノリン *N*-オキシド（**1a**）に作用させた(Scheme 2-11)。しかし予想に反し、ほとんど反応は進行しなかった。この結果は、スルホン酸トリフルオロメチルチオエステルを経由せずに反応が進行したことを示唆している。

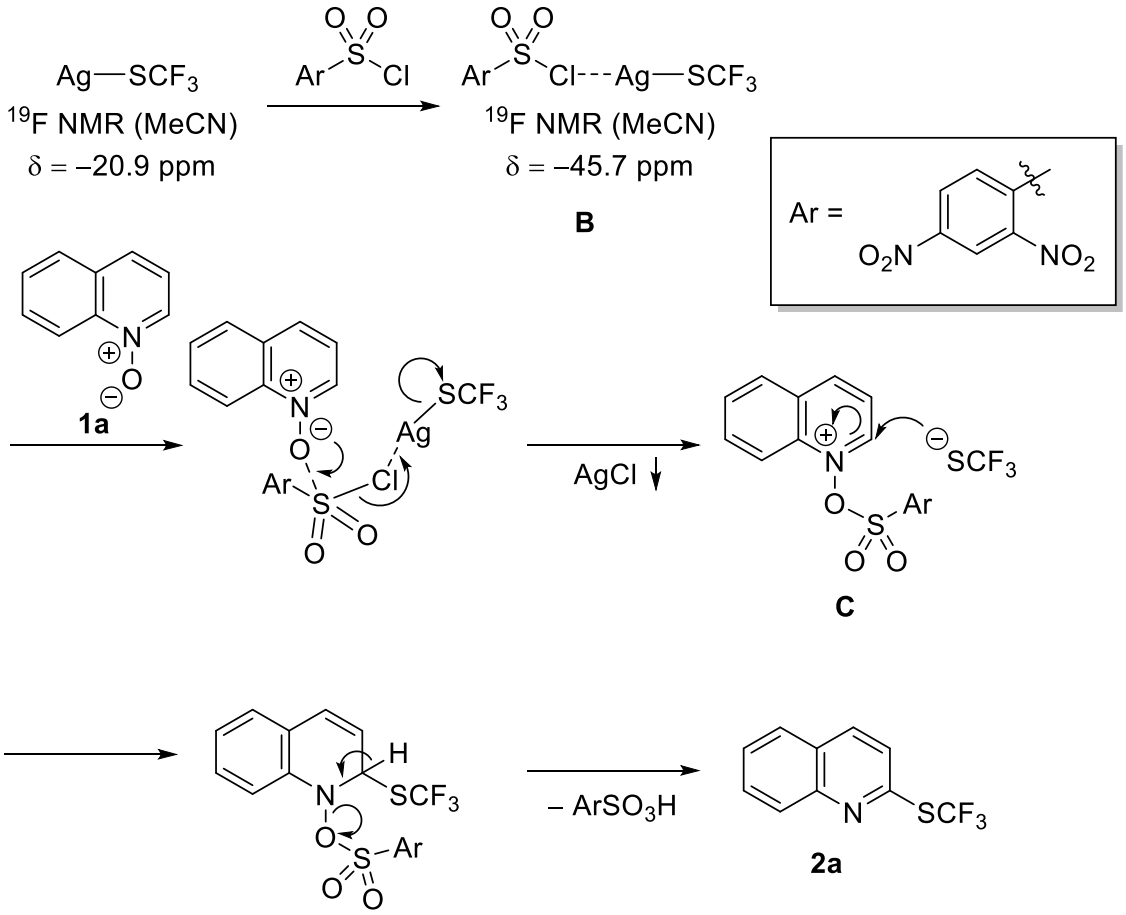


Scheme 2-11. Study on reaction mechanism

そこで MeCN 中、スルホニルクロリドとトリフルオロメタンチオール銀（I）を混合した溶液の ^{19}F NMR を測定したところ、トリフルオロメタンチオール銀（I）の δ -20.9 ppm より大幅に高磁場にシフトしたシグナル（δ -45.7 ppm）が観測された。この結果およびスルホニルクロリドとトリフルオロメタンチオール銀（I）を予め混合した後に反応を行うことで効率よくトリフルオロメチルチオ化反応が進行することから、スルホニルクロリドとトリフルオロメチルチオール銀（I）の間には何らかの相互作用が存在することが示唆された。これらの結果から推定した反応機構を示す(Scheme 2-12)。

まずトリフルオロメタンチオール銀（I）とスルホニルクロリドを溶媒中で混合することで、錯体 **B** が発生する。キノリン *N*-オキシド(**1a**)が、反応系中で発

生した錯体 **B** と反応し、塩化銀（I）の脱離を伴いながら中間体 **C** となる。その後、トリフルオロメチルチオラートアニオンがキノリン部位の 2 位に求核付加し、続くスルホン酸の脱離を伴う再芳香環化により、目的のトリフルオロメチルチオ化反応が進行していると考えている。また、トリフルオロメタンチオール銀（I）とスルホニルクロリドを混合した MeCN 溶液にキノリン *N*-オキシド（**1a**）を添加した際、固体が沈殿することを確認しており、安定な化学種である塩化銀（I）が生成する段階が反応の駆動力となり反応が進行していると考えている。

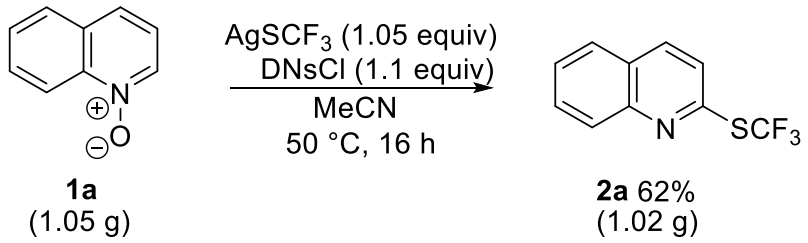


Scheme 2-12. Proposed reaction mechanism

2-5.　合成化学的有用性の実証

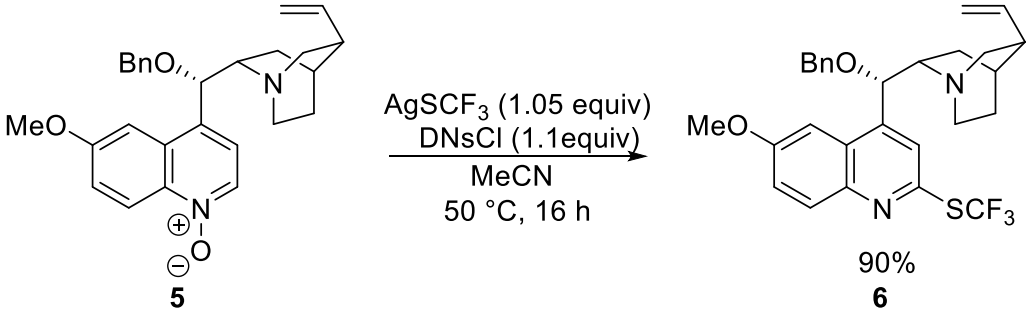
本反応の合成化学的有用性を示すため、グラムスケール合成、複雑な構造を有する天然物のトリフルオロメチルチオ化反応、およびトリフルオロメチルチオ化反応に続く硫黄の酸化反応によるトリフルオロメタンスルホニル（トリフリル）基への変換、の３つの実験を行なった。

グラムスケールでの反応は問題なく進行し、小スケール時と同程度の収率で目的の 2-トリフルオロメチルチオキノリン(**2a**)を与えた(Scheme 2-13)。



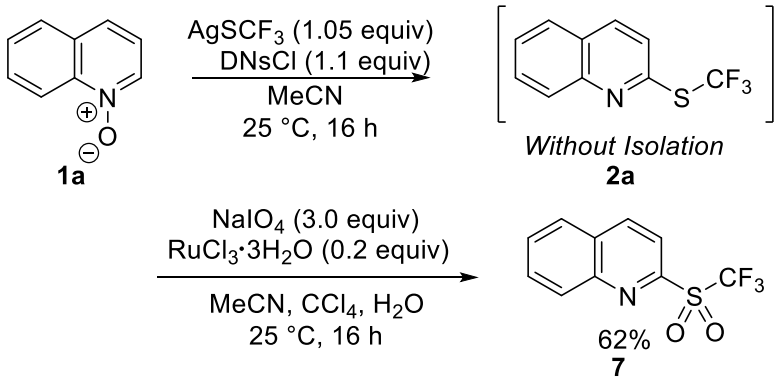
Scheme 2-13. Gram-scale reaction

また複雑な骨格を有する天然物であるキニジン誘導体に対しても適用可能であった。水酸基をベンジルで保護したキニジン誘導体 **5** に対し、50 ℃で反応を行うと高収率で目的の生成物 **6** を与えた(Scheme 2-14)。



Scheme 2-14. Regioselective trifluoromethylthiolation of quinidine derivative

トリフルオロメチルチオ化反応により、2-トリフルオロメチルチオキノリン(**2a**)を合成した後、単離精製することなく、ルテニウム触媒存在下、過ヨウ素酸ナトリウムと反応を行うとトリフルオロメチルチオ基の酸化反応が起こり、2-トリフルオロメチルスルホニルキノリン(**7**)が効率良く得られた(Scheme 2-15)。



Scheme 2-15. One-pot trifluoromethylsulfonylation of quinoline *N*-oxide

Reference

(1) Barton, D. H. R.; Lacher, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2325−2328.

(2) (a) Pooput, C.; Medebielle, M.; Dolbier, W. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 301−303. (b) Pooput, C.; Dolbier, W. R., Jr.; Medebielle, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3564−3568.

(3) Alazet, S.; Zimmer, L.; Billard, T. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *171*, 78−81.

(4) Weng, Z.; He, W.; Chen, C.; Lee, R.; Tan, D.; Lai, Z.; Kong, D.; Yuan, Y.; Huang, K.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1548−1552.

(5) Zhong, W.; Liu, X. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4909−4911.

(6) Tran, L. D.; Popov, I.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237−18240.

(7) Nishida, T.; Ida, H.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3387.

(8) (a) Liu J. B.; Xu X. H.; Qing F. L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 897-900. (b) Jiang M.; Zhu F.; Xiang H.; Xu X.; Deng L.; Yang C. *Org. Biomol. Chem*. **2015**, *13*, 6935-6939.

3 章.　結論

2,4-ジニトロベンゼンスルホニルクロリドを添加剤として用いる、トリフルオロメタンチオール銀（I）による含窒素ヘテロ芳香族化合物 *N*-オキシドの 2 位選択的な求核的トリフルオロメチルチオ化反応の開発に成功した。

本反応は高い位置選択性および官能基許容性を示す。またグラムスケールでも良好な収率で目的のトリフルオロメチルチオ化体が得られた。キニジン誘導体の位置選択的なトリフルオロメチルチオ化反応も効率よく進行することから、医薬品や生物活性分子の合成終盤での利用が期待できる。また、酸化反応により容易にトリフルオロメチルスルホニル（トリフリル）基に変換可能であるため、トリフルオロメチルスルホニル基の効率的な導入法としても有用である。

Supporting Information

2- Position-selective Trifluoromethylthiolation of Six-Membered Heteroaromatic Compounds

Ryuhei Muta

1. General

All reactions were carried out under an atmosphere of nitrogen unless otherwise noted. Toluene (anhydrous, Wako), CH_2Cl_2 (anhydrous, Wako), THF (anhydrous, Wako), EtOAc (anhydrous, Wako), and DMF (anhydrous, Wako) were used as received from commercial sources. MeCN was distilled over CaH_2 prior to use. All reagents were purchased from commercial sources and used without further purification.

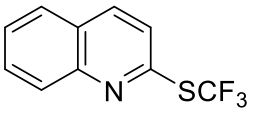
^{1}H (400 MHz) and ^{13}C (100 MHz) NMR spectra were recorded using a JEOL ECZ400 spectrometer. Proton chemical shifts are reported relative to residual solvent peak ($CDCl_3$ at δ 7.26 ppm). Carbon chemical shifts are reported relative to $CDCl_3$ at δ 77.00 ppm. Fluorine chemical shifts are reported relative to 1,2,4,5-tetrafluorobenzene (δ –140.00 ppm). High resolution mass spectra were recorded on JEOL JMS-700 (EI) spectrometer.

Preparation of heteroarene *N*-oxides 1*:* To a solution of a heteroaromatic compound (1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (0.5 M) was added *m*CPBA (77%, 1.0 equiv) at 0 ºC, and the mixture was stirred at 25 °C for 1-24 h. After the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2, powdered potassium carbonate (1.5 equiv) was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred for 1 h. The resulting mixture was filtered through a pad of Celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel.

2. Investigation of several solvents and additives (Table 1)

General Procedure: To a test tube, $AgSCF_3$ (43.9 mg, 0.210 mmol, 1.05 equiv), an additive (0.22 mmol, 1.1 equiv), and solvent (1.0 mL) were added. The resulting solution was transferred to a test tube containing quinoline *N*-oxide (**1a**, 29.0 mg, 0.200 mmol) and the tube was sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 25 ºC for 16 h. Diisopropylethylamine (50 mL) was added, and filtered through a pad of Celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, 1,2,4,5-tetrafluorobenzene (0.20 mmol, internal standard) was added, and the resulting mixture was analyzed by ^{19}F NMR to determine the yield of **2a**, **3a**, and **4a**.

Isolation of 2a (entry 9): To a test tube, $AgSCF_3$ (43.9 mg, 0.210 mmol, 1.05 equiv), 2,4-$(NO_2)_2C_6H_3SO_2Cl$ (58.7 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), and MeCN (1.0 mL) were added. The resulting solution was transferred to a test tube containing quinoline *N*-oxide (**1a**, 29.0 mg, 0.200 mmol) and the tube was sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 25 ºC for 16 h. Diisopropylethylamine (50 mL) was added, and filtered through a pad of Celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/CH_2Cl_2 = 1/2) to give **2a** (28.0 mg, 61%) as a yellow oil.

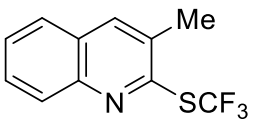


2a

2-Trifluoromethylthio quinoline (2a). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59-7.63 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.18(d, *J* = 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 123.6, 127.3, 129.8, 127.9, 129.5, 129.6 (q, *J* = 307 Hz), 130.8, 137.8, 148.6, 150.1; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -40.6 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for $C_{10}H_6F_3NS^+$ [M^+] 229.0168, Found 229.0173.

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

General Procedure: To a test tube, $AgSCF_3$ (43.9 mg, 0.210 mmol, 1.05 equiv), 2,4-$(NO_2)_2C_6H_3SO_2Cl$ (58.7 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), and MeCN (1.0 mL) were added. The resulting solution was transferred to a test tube containing heteroarene *N*-oxide (**1**, 0.200 mmol) and the tube was sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 25 ºC for 16 h. Diisopropylethylamine (50 mL) was added, and filtered through a pad of Celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel.

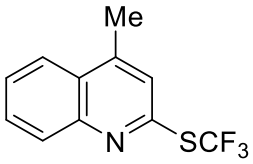


2b

3-Methyl-2-(trifluoromethylthio)quinoline (2b). According to the general procedure, the product **2b** (30.3 mg, 63%) was obtained as yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH_2Cl_2 = 1/2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.50 (s, 3H), 7.53 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (td, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 19.3, 126.8, 127.3, 127.5, 128.7 (q, *J* = 308 Hz), 129.1, 129.4, 130.6, 131.1; ^{19}F

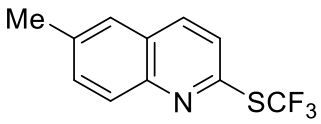
NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -39.2 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for $C_{11}H_8F_3NS^+$ [M^+] 243.0330, Found 243.0331.

4-Methyl-2-(trifluoromethylthio)quinoline (2c). According to the general procedure, the product **2c** (33.1 mg, 68%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH_2Cl_2 = 1/2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.71 (s, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.60 (tt, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (tt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.97 (d, 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 18.9, 123.9, 124.1, 127.4, 127.6, 129.7 (q, *J* = 308 Hz), 130.0, 130.4, 146.6, 148.3, 149.7; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -39.1 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for $C_{11}H_8F_3NS^+$ [M^+] 243.0330, Found 243.0331.



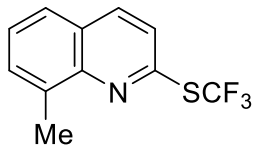
2c

6-Methyl-2-(trifluoromethylthio)quinoline (2d). According to the general procedure, the product **2d** (35.5 mg, 73%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH_2Cl_2 = 1/2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.53 (s, 3H), 7.56 (t, *J* = 11.6, 3H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 21.7, 123.9, 126.5, 127.4, 129.1, 129.7 (q, *J* = 307 Hz), 133.0, 137.1, 138.1, 147.2, 148.6; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -39.4 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for $C_{11}H_8F_3NS^+$ [M^+] 243.0330, Found 243.0333.



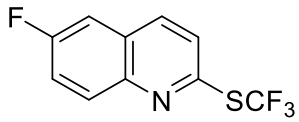
2d

8-Methyl-2-(trifluoromethylthio)quinoline (2e). According to the general procedure, the product **2e** (24.3 mg, 50%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH_2Cl_2 = 1/2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.78 (s, 3H), 7.46 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, 8.8, 1.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 17.6, 122.0, 125.4, 127.2, 128.8 129.4(q, *J* = 308 Hz), 130.5, 137.3, 137.7, 147.5, 149.2; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -39.4 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for $C_{11}H_8F_3NS^+$ [M^+] 243.0330, Found 243.0328.



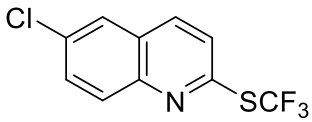
2e

6-Fluoro-2-(trifluoromethylthio)quinoline (2f). According to the general procedure, the product **2f** (37.1 mg, 75%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH_2Cl_2 = 1/2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.53 (td, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08-8.13 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 117(d, 111 Hz), 120.9(d, 258 Hz), 124.3, 127.8, 129.4 (q, *J* = 296 Hz), 131.9(d, 86 Hz), 145.5, 149.2, 159.8, 162.3; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -110.8 (q, *J* = 8.5, 1F), -39.3(s, 3H); HRMS (EI) Calcd for $C_{10}H_5F_4NS^+$ [M^+] 247.0079, Found 247.0081.



2f

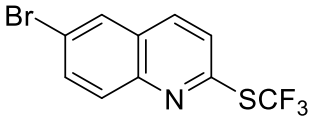
6-Chloro-2-(trifluoromethylthio)quinoline (2g). According to the general procedure, the product **2g** (43.1 mg, 82%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH_2Cl_2 = 1/2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08-8.13 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 123.9, 126.3, 127.5, 129.2(q, *J* = 313 Hz), 130.8, 131.5, 133.5, 136.6, 146.7, 150.5; ^{19}F NMR (368



2g

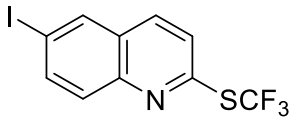
MHz, $CDCl_3$) δ -39.2(s, 3H); HRMS (EI) Calcd for $C_{10}H_5ClF_3NS^+$ [M^+] 262.9783, Found 262.9785.

6-Bromo-2-(trifluoromethylthio)quinoline (2h). According to the general procedure, the product **2h** (43.1 mg, 82%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH_2Cl_2 = 1:2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* =8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 121.6, 123.8, 128.0, 129.2 (q, *J* = 309 Hz), 129.6, 130.9, 134.1, 136.5, 146.9, 150.8; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -39.2(s, 3H); HRMS (EI) Calcd for $C_{10}H_5ClF_3NS^+$ [M^+] 262.9783, found 262.9785.



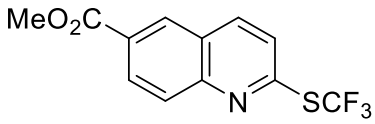
2h

6-Iode-2-(trifluoromethylthio)quinoline (2i). According to the general procedure, the product **2i** (51.4 mg, 71%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH_2Cl_2 = 1/2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 19.3, 126.8, 127.3, 127.5, 128.7 (q, *J* = 308 Hz), 129.1, 129.4, 130.6, 131.1; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -39.2(s, 3H); HRMS (EI) Calcd for $C_{10}H_5F_3NSI^+$ [M^+] 354.9139, Found 354.9138.



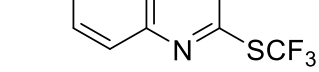
2i

Methyl 2-[(trifluoromethyl)thio]quinoline-6-carboxylate (2j). According to the general procedure, the product **2j** (33.3 mg, 58%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH_2Cl_2 = 1/2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.99 (s, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 52.5, 122.9, 126.0, 127.5, 128.7 (q, *J* = 308 Hz), 129.1, 129.4, 130.6, 131.1; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -39.2 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for $C_{12}H_8F_3NO_2S^+$ [M^+] 287.0228, Found 287.0226.



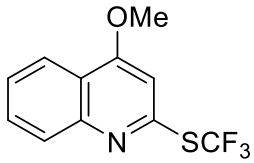
2j

2-[(Trifluoromethyl)thio]quinoline-6-carbonitrile (2k). According to the general procedure, the product **2k** (25.9 mg, 51%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH_2Cl_2 = 1/2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.4, 1.2Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.20-8.23 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 29.6, 111.0, 118.1, 123.3, 126.0, 128.8 (q, *J* = 307 Hz), 130.5, 131.3, 133.8, 137.6, 148.9, 154.9; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -39.0 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for $C_{11}H_5F_3N_2S^+$ [M^+] 254.0126, Found 254.0126.



2k

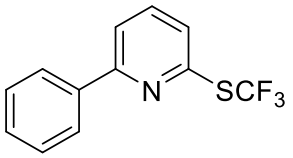
4-Methoxy-2-(trifluoromethylthio)quinoline (2l). According to the general procedure, the product **2l** (43.0 mg, 83%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH_2Cl_2 = 1/2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.94 (s, 3H), 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 55.6, 104.8, 123.5, 125.0, 128.6, 129.6 (q, *J*



2l

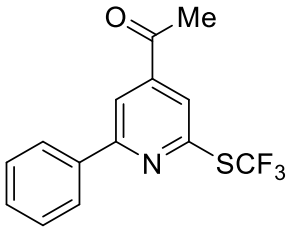
= 308 Hz), 130.9, 136.3, 144.7, 146.1, 158.8; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -39.6 (s, 3F); HRMS (EI$^+$) Calcd for $C_{11}H_8F_3NOS^+$ [M$^+$] 259.0279, Found 259.0279.

2-Phenyl-6-trifluoromethylthiopyridine (2m). According to the general procedure, the product **2m** (38.3 mg, 75%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH_2Cl_2 = 1/2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.51 (m, 4H), 7.71-7.79 (m, 2H), 8.03 (td, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 122.1, 122.5, 123.8, 126.3, 126.4, 128.0, 128.0, 129.1 (q, *J* = 308 Hz), 129.3, 130.3, 130.6, 131.5, 133.3, 143.9, 151.0; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -39.7 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for $C_{12}H_8F_3NS^+$ [M$^+$] 255.0330, Found 255.0330.



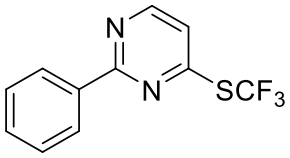
2m

1-(2-phenyl-6-((trifluoromethyl)thio)pyridin-4-yl)ethan-1-one (2n). According to the general procedure, the product **2n** (36.2 mg, 61%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH_2Cl_2 = 1/2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.68 (s, 3H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 8.06-8.09(m, 2H), 8.13(s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 26.8, 117.2, 122.3, 127.0, 129.0, 129.1 (q, *J* = 307 Hz), 130.3, 137.0, 145.1, 151.4, 159.5, 196.1; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -39.5 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for $C_{14}H_{10}F_3NOS^+$ [M$^+$] 297.0435, Found 297.0434.



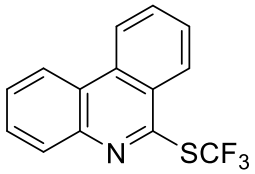
2n

2-Phenyl-4-[(trifluoromethyl)thio]pyrimidine (2o). According to the general procedure, the product **2o** (21.5 mg, 42%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.47-7.54 (td, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (m, 3H), 7.43-7.45 (m, 2H), 8.68 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 122.1, 122.5, 123.8, 126.3, 126.4, 128.0, 128.0, 129.1 (q, *J* = 308 Hz), 129.3, 130.3, 130.6, 131.5, 133.3, 143.9, 151.0; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -38.9 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for $C_{11}H_7F_3N_2S^+$ [M^+] 256.0282, Found 256.0282.



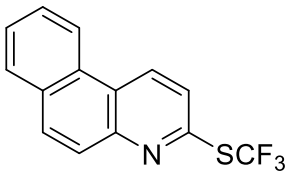
2o

6-Trifluoromethylthiophenanthridine (2p). According to the general procedure, the product **2p** (45.2 mg, 81%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH_2Cl_2 = 1/2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (m, 3H), 7.89 (td, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 122.1, 122.5, 123.8, 126.3, 126.4, 128.0, 128.0, 129.1 (q, *J* = 308 Hz), 129.3, 130.3, 130.6, 131.5, 133.3, 143.9, 151.0; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -38.5 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for $C_{14}H_8F_3NS^+$ [M^+] 279.0330, Found 279.0330.



2p

3-Trifluoromethylthio-benzo[*f*]quinoline (2q). According to the general procedure, the product **2q** (24.0 mg, 43%) was obtained as a yellow oil after purification by column chromatography on silica gel (hexane/CH_2Cl_2 = 1/2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 8.8 Hz,



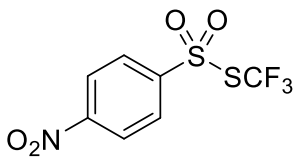
2q

1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 122.8, 124.3, 124.8,127.6, 128.0, 128.9, 132.0, 132.2, 132.4, 148.7, 149.0 ; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -39.5 (s, 3F); HRMS (EI) Calcd for $C_{14}H_8F_3NS^+$ [M^+] 279.0330, Found 279.0327.

4. Reaction of 1a with $ArSO_2SCF_3$ 4 (Scheme 3)

$ArSO_2SCF_3$ **4** was prepared according to the reported procedure.[1]

***S*-(trifluoromethyl) 4-nitrobenzenesulfonothioate (4).** ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 124.9, 126.8 (q, J = 312 Hz), 129.1, 149.2, 151.2; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -39.7 (s, 3F).



4

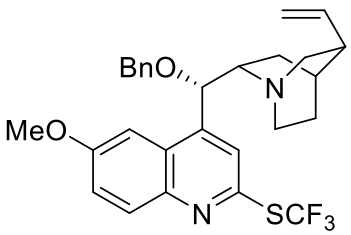
To a test tube, $ArSO_2SCF_3$ **4** (63.2 mg, 0.210 mmol, 1.05 equiv) and MeCN (1.0 mL) were added. The resulting solution was transferred to a test tube containing quinoline *N*-oxide (**1a**, 29.0 mg, 0.200 mmol) and the tube was sealed with a Teflon lined screw cap. The resulting mixture was stirred at 25 ºC for 16 h. Diisopropylethylamine (50 mL) was added, and filtered through a pad of Celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, 1,2,4,5-tetrafluorobenzene (0.20 mmol, internal standard) was added, and the resulting mixture was analyzed by ^{19}F NMR. ^{19}F NMR analysis indicated the yield of trifluoromethylthioquinoline were less than 5%.

5. Gram-scale reaction (Scheme 2-13)

To a 200 mL two-necked flask containing quinoline *N*-oxide (**1a**, 1.05 g, 7.23 mmol), a MeCN (36 mL) solution of $AgSCF_3$ (1.59 g, 7.59 mmol, 1.05 equiv) and 2,4-$(NO_2)_2C_6H_3SO_2Cl$ (2.12 g, 7.95 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at 50 ºC for 16 h. Diisopropylethylamine (1.9 mL) was added, and filtered through a pad of Celite. After removal of the volatiles under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/CH_2Cl_2 = 1/2) to give **2a** (1.02 g, 62%) as a yellow oil.

6. Trifluoromethylthiolation of quinidine derivative (Scheme 2-14)

According to the *General Procedure* described in *section 4*, the reaction was carried out at 50 ºC to give the product **6** (43.6 mg, 90%) as a brown oil after purification by column chromatography on silica gel (ethyl acetate). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.15-1.22 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.88-2.02 (m, 2H), 2.38-2.43 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 3.32-3.56 (m, 5H), 3.98 (s, 3H), 4.13-4.24 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 17.6 Hz, 1 H), 5.03 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.70-5.79 (m. 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 7.80 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.43-8.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 18.7, 23.4, 27.2, 37.0, 49.0, 50.2, 56.8, 59.9, 72.2, 75.6, 100.1, 117.4, 118.7, 122.2, 124.4, 126.2, 128.6, 128.7, 129.6 (q, *J* = 307 Hz), 132.0, 136.3, 143.0, 145.1, 148.0, 148.2, 160.0; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -39.6 (s, 3F); HRMS (EI^+) Calcd for $C_{28}H_{29}F_3N_2O_2S^+$ [M^+] 514.1902, Found 514.1902.

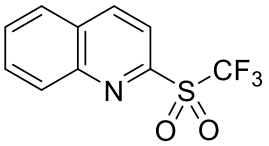


6

7. Introduction of trifluoromethanesulfonyl group (Scheme 2-15)

According to the *General Procedure* described in *section 4*, the crude mixture of **2a** was prepared after treatment with diisopropylethylamine, filtration, and removal of volatiles.

To a test tube containing the crude mixture of **2a**, $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ (1.0 mg, 0.005 mmol), $NaIO_4$ (128.3 mg, 0.6 mmol), CCl_4 (0.17 mL), H_2O (0.33 mL) and MeCN (0.17 mL) were added, and the resulting mixture was stirred at 25 ºC for 16 h. The organic materials were extracted with EtOAc, and the combined organic layer was washed with brine, and dried over $MgSO_4$. The resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to give the desired product 7 (32.2 mg, 62%) as a yellow oil.



7

2-[(Trifluoromethyl)sulfonyl]quinoline (7). ^{1}H NMR (400 MHz, CD Cl$_3$) δ 7.83 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.94 (ddd, *J* = 8.4, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 119.9, 120.0 (q, *J* = 327 Hz), 127.9, 129.9, 130.8, 130.9, 132.0, 139.4, 147.9, 150.4; ^{19}F NMR (368 MHz, $CDCl_3$) δ -75.1 (s, 3F); HRMS (EI$^+$) Calcd for $C_{10}H_6F_3NO_2S^+$ [M$^+$] 261.0071, Found 261.0068.

8. Reference

1. Li, Y.; Qiu, G.; Wang, H.; Sheng, J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 690-693.